

再審査報告書

平成 30 年 4 月 12 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① アズマネックスツイストヘラー100 µg 60 吸入 ② アズマネックスツイストヘラー200 µg 60 吸入
有 効 成 分 名	モメタゾンフランカルボン酸エステル
申 請 者 名	MSD 株式会社*
承 認 の 効 能 ・ 効 果	気管支喘息
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人にはモメタゾンフランカルボン酸エステルとして 1 回 100 µg を 1 日 2 回吸入投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日の最大投与量は 800 µg を限度とする。
承 認 年 月 日 承認事項一部変更 承 認 年 月 日	1. 平成 21 年 7 月 7 日 2. 平成 22 年 6 月 9 日**（用法・用量の記載整備）
再 審 査 期 間	1. 6 年間 2. 1.の残余期間（平成 27 年 7 月 6 日まで）
備 考	*シェリング・プラウ株式会社が承認を取得したが、平成 22 年年 10 月 1 日付けで MSD 株式会社に社名変更された。 **アズマネックスツイストヘラー200 µg 60 吸入の用法・用量「通常、成人にはモメタゾンフランカルボン酸エステルとして通常 1 回 100 µg を 1 日 2 回吸入投与する。」の下線部が削除された。

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、気管支喘息患者に対するアズマネックスツイストヘラー100 µg 60 吸入、同 200 µg 60 吸入（以下、「本剤」）の使用実態下における安全性及び有効性を検討することを目的として、中央登録方式により、調査予定例数 2,000 例、観察期間 8 週間で、平成 22 年 2 月から平成 26 年 3 月まで実施され、318 施設から 2,151 例が収集された。

特定使用成績調査は、使用成績調査に登録された気管支喘息患者のうち、本剤が 12 週間以上投与された患者を対象に、使用実態下における本剤の長期投与時（12 週間以上）の安全性及び有効性を検討することを目的として、中央登録方式により、調査予定例数 1,000 例、観察期間 52 週間（使用成績調査からの継続投与期間）で、平成 22 年 2 月から平成 26 年 7 月まで実施され、252 施設から 1,139 例が収集された。

なお、製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

2-1-1 副作用発現状況

収集された 2,151 例から計 216 例（初回以降来院なし 205 例、有害事象の有無不明 4 例、登録期間外登録 1 例等（重複あり））を除外した 1,935 例が安全性解析対象とされた。副作用発現割合は 1.9%（36/1,935 例）であり、承認時までの臨床試験における副作用発現割合 30.5%（197/645 例）と比較して高くなかった。主な器官別大分類別の副作用発現率とその内訳は、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」1.1%（21 例、発声障害 11 件、咳嗽 5 件等）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。

安全性解析対象の1,935例のうち、CYP3A4阻害作用を有する薬剤を併用した患者における副作用発現割合は3.8% (6/158例)であり、非併用患者における副作用発現割合1.7% (30/1,777例)と比較して高い傾向であった。ただし、併用患者で副作用が発現した6例はいずれも高齢者で、併用薬を4～13剤併用しており、副作用発現には合併症や他の併用薬による影響も考えられた。

通常投与量(200 µg/日)を超える用量投与時の安全性について、本剤の1日平均投与量が通常投与量である「200 µg/日以下」の患者の副作用発現割合は1.9% (17/911例)、「200 µg/日超 400 µg/日以下」では2.0% (17/856例)、「400 µg/日超 600 µg/日以下」では3.8% (1/26例)、「600 µg/日超」では0% (0/62例)であり、用量増加に伴う特定の傾向は認められなかった。また、本剤の最大投与量である800 µg/日が投与された患者は85例であり、その投与期間の中央値は57.0日であったが、これらの患者において副作用の発現は認められなかった。これらの結果から、通常投与量(200 µg/日)を超えた用量投与時の安全性については、通常投与量を投与したときと比較して特に問題はないと考えた。

2-1-2 安全性に影響を及ぼす背景因子

患者背景因子が安全性に及ぼす影響について検討された。背景因子として検討された項目は、性、妊娠の有無及び授乳の有無(女性のみ)、年齢、体重、入院・外来、罹病期間、病型、重症度、合併症の有無及び各合併症(腎機能障害、肝機能障害)の有無、既往歴の有無、アレルギー歴の有無、抗喘息薬の治療歴の有無、併用薬剤の有無、併用療法の有無、投与日数、1日最大投与量、1日平均投与量及び総投与量であった。その結果、罹病期間、合併症の有無、既往歴の有無、投与日数及び総投与量により副作用発現割合に異なる傾向が認められ、申請者は以下のように説明している。

罹病期間が「1年未満」、「1年以上3年未満」、「3年以上5年未満」、「5年以上10年未満」及び「10年以上」の患者の副作用発現割合はそれぞれ4.0% (10/252例)、2.5% (7/285例)、2.7% (4/147例)、1.1% (2/184例)及び0.3% (1/319例)であり、罹病期間が短い患者で副作用発現割合が高い傾向が認められた。罹病期間が短い患者には、新規に吸入ステロイドを使用する患者が多く含まれていたと考えられ、そのような患者では、吸入ステロイドの使用に不慣れであることから、副作用が認められやすかった可能性があると考えられる。

合併症「有」の患者の副作用発現割合は2.4% (27/1,136例)であり、「無」の患者の1.0% (8/769例)に比べて高かった。また、既往歴「有」の患者の副作用発現割合は3.5% (13/376例)であり、「無」の患者の1.4% (22/1,529例)に比べて高かった。特定の合併症又は既往歴を有する患者で副作用発現割合が高い傾向は認められなかった。

本剤投与日数が「2週以下」、「2週超4週以下」、「4週超6週以下」、「6週超8週以下」及び「8週超」の患者における副作用発現割合はそれぞれ8.0% (9/112例)、3.3% (5/152例)、6.2% (10/161例)、1.4% (1/70例)及び0.8% (11/1,439例)であった。また、総投与量が「5,000 µg以下」、「5,000 µg超 15,000 µg以下」、「15,000 µg超 25,000 µg以下」及び「25,000 µg超」の患者の副作用発現割合はそれぞれ9.6% (15/157例)、1.2% (12/965例)、1.2% (8/672例)及び0% (0/61例)であった。投与日数が「2週以下」の患者での副作用による中止症例の割合は7.1% (8/112例)で最も高く、総投与量が「5,000 µg以下」の患者での副作用による中止症例の割合は7.6% (12/157例)で最も高かった。本剤投与日数及び総投与量が少ない患者集団には、副作用発現後に速やかに投与を中止した症例が多く含まれていたと考えられる。

いずれの背景因子についても副作用の種類に特徴的な傾向はなく、特に安全性に懸念のある

患者集団は認められなかった。

以上より、申請者は、本剤の安全性について、現時点で新たな対応が必要な問題点は認められなかったと説明し、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）はこれを了承した。

2-2 有効性

2-2-1 有効性評価

安全性解析対象症例 1,935 例から有効性評価が「判定不能」又は不明の症例 45 例及び 15 歳未満の小児 9 例を除外した 1,881 例が有効性解析対象とされた。

本剤の有効性は、担当医師により、本剤投与開始前から観察期間終了時又は投与中止時までの自他覚所見、ピークフロー値等を考慮して、「改善」、「不変」、「悪化」の 3 段階に「判定不能」を加えた 4 区分で判定された。有効性解析対象症例のうち、「改善」と判定された症例の割合（以下、「改善率」）は、76.0%（1,429/1,881 例）であった。

有効性解析対象症例のうち、本剤投与開始前と投与後の最終評価時点の起床時ピークフロー値が得られている症例 80 例における最終評価時点の起床時ピークフロー値（平均値±標準偏差）は 390.5 ± 105.4 L/min であり、本剤投与開始前の 337.5 ± 122.1 L/min と比べて高かった。

2-2-2 有効性に影響を及ぼす背景因子

医師主観評価に基づく全般改善度の改善率を用いて、安全性の項での検討と同様の患者背景因子が有効性に及ぼす影響について検討された。その結果、罹病期間、病型、合併症の有無、抗喘息薬の前治療歴の有無、投与日数及び 1 日最大投与量により改善率に異なる傾向が認められ、申請者は以下のように説明している。

罹病期間が「1 年未満」、「1 年以上 3 年未満」、「3 年以上 5 年未満」、「5 年以上 10 年未満」及び「10 年以上」の患者の改善率はそれぞれ 85.3%（209/245 例）、75.4%（211/280 例）、72.9%（105/144 例）、69.8%（125/179 例）及び 66.2%（204/308 例）であり、罹病期間の延長に伴い改善率の低下傾向が認められた。また、抗喘息薬の治療歴のある患者の改善率は 55.7%（446/801 例）であり、治療歴のない患者の改善率 90.8%（883/973 例）より低かった。罹病期間が長い患者及び抗喘息薬の治療歴のある患者では、持続する気道の炎症が、気道傷害とそれに引き続く気道構造の変化を惹起して非可逆性の気流制限をもたらすことが影響している可能性があると考ええる。

病型が「アトピー型」の患者の改善率は 78.0%（508/651 例）であり、「非アトピー型」の患者の改善率 71.0%（517/728 例）と比べて高かった。「アトピー型」の患者では、本剤投与以外にも症状改善のために病因アレルゲンの回避・除去等を行うことができるため、原因が特定されていない「非アトピー型」に比べ改善率が高いと考えられること、難治性喘息に関与する因子の一つとして、非アトピー型喘息が挙げられている（喘息予防・管理ガイドライン 2015）ことから、「アトピー型」の改善率が高かったと考える。「発作型」の患者の改善率は 80.7%（565/700 例）であり、「慢性型」の患者の改善率 70.8%（668/944 例）と比べて高く、「発作型」の患者における「アトピー型」の患者の割合が「慢性型」の患者より高かったことが影響したと考える。また、病型が「通年型」、「季節型」及び「通年型＋季節型」の患者の改善率はそれぞれ 67.0%（588/878 例）、81.4%（262/322 例）及び 82.2%（240/292 例）であり、「季節型」及び「通年型＋季節型」の患者における「アトピー型」の患者の割合が「通年型」の患者より高かったことが影響したと考える。

合併症を有する患者の改善率は73.4%(810/1,104 例)であり、合併症のない患者の改善率79.9%(598/748 例)より低かった。一般に、気管支喘息患者では、鼻炎・副鼻腔炎や胃食道逆流症等の治療効果に影響を与える合併症の存在が知られており、気管支喘息患者の80%がアレルギー性鼻炎を合併しているといわれる(アレルギー・免疫 2017; 24: 72-80)ことから、合併症が喘息治療に影響を与える因子の一つであると考ええる。

本剤投与日数が「2 週以下」、「2 週超 4 週以下」、「4 週超 6 週以下」、「6 週超 8 週以下」及び「8 週超」の患者における改善率はそれぞれ83.3%(75/90 例)、79.9%(115/144 例)、76.0%(114/150 例)、78.3%(54/69 例)及び75.1%(1,071/1,427 例)であった。本剤の投与を開始して比較的短期間で改善した症例が多かったために、投与日数が短い患者で改善率が高かった可能性があると考ええる。

1 日最大投与量が「200 µg 以下」、「200 µg 超 400 µg 以下」、「400 µg 超 600 µg 以下」及び「600 µg 超 800 µg 以下」の患者の改善率はそれぞれ72.4%(620/856 例)、79.1%(735/929 例)、30.8%(4/13 例)及び84.3%(70/83 例)であり(「800 µg 超」の患者はなし)、「400 µg 超 600 µg 以下」の患者の改善率が低かったが、他の区分の患者集団と比べて症例数が少なかったことが影響した可能性があると考ええる。

以上より、申請者は、本剤の有効性について、現時点で新たな対応が必要な問題点は認められなかったと説明し、機構はこれを了承した。

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、腎機能障害者、肝機能障害者)については、本調査において収集された症例より抽出された。申請者は、それぞれの患者における安全性及び有効性について、以下のように説明している。

小児(15 歳未満)：安全性解析対象として9 例が収集され、いずれにも副作用は認められなかった。

高齢者(65 歳以上)：安全性解析対象症例 610 例での副作用発現割合は2.6%(16/610 例)であり、主な副作用は発声障害5 件、口腔カンジダ症、動悸、高血圧 各2 件であった。有効性解析対象症例は597 例であり、改善率は74.7%(446/597 例)、15 歳以上65 歳未満の患者では76.6%(983/1,284 例)であった。

妊産婦：安全性解析対象として妊産婦3 例及び授乳婦4 例に本剤が投与されたが、いずれにも副作用は認められなかった。有効性解析対象として妊産婦3 例及び授乳婦4 例に本剤が投与され、改善例はそれぞれ2/3 例及び4/4 例であった。

腎機能障害者：安全性解析対象症例として9 例が収集され、いずれにも副作用は認められなかった。有効性解析対象症例9 例での改善率は6/9 例であった。

肝機能障害者：安全性解析対象症例42 例での副作用発現割合は2.4%(1/42 例)であり、発現した副作用はγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加1 件であった。有効性解析対象症例42 例での改善率は81.0%(34/42 例)であった。

以上より、申請者は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、現時点で新たな対応が必要な問題点はなかったと説明し、機構はこれを了承した。

3. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）の概要

3-1 安全性

収集された 1,139 例から計 42 例（投与 12 週未満 26 例、使用成績調査の安全性解析対象除外例 3 例、使用成績調査の調査票回収不能 3 例、有害事象の有無不明 2 例、登録期間外登録 1 例等（重複あり））を除外した 1,097 例が安全性解析対象とされた。副作用発現割合は 2.6% (29/1,097 例) であり、使用成績調査における副作用発現割合 1.9% (36/1,935 例) に比べて高かったが、長期使用に伴って副作用発現割合が上昇する傾向はなく、発現した副作用の種類にも大きな違いは認められなかった。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。

本剤の投与日数が「12 週」、「12 週超 24 週以下」、「24 週超 36 週以下」、「36 週超 52 週以下」及び「52 週超」の患者の副作用発現割合はそれぞれ 0% (0/1 例)、3.2% (4/125 例)、7.4% (8/108 例)、5.3% (6/113 例) 及び 1.5% (11/750 例) であり、投与期間の延長に伴い上昇する特定の傾向はなかった。

副腎皮質機能、骨代謝への影響に関して、本調査でコルチゾール、副腎皮質刺激ホルモン、血中オステオカルシンのいずれかの検査値が収集された症例は 5 例であった。5 例のうち、コルチゾールが複数回測定された 1 例ではコルチゾール値の変動が大きかったが、合併していた副腎皮質刺激ホルモン単独欠損症による影響が考えられた。その他の 4 例では、これらの検査値変化が有害事象（異常変動）と判断された症例はなかった。

通常投与量（200 µg/日）を超えた用量投与時の安全性について、本剤の 1 日平均投与量が通常投与量である「200 µg/日以下」の患者の副作用発現割合は 2.3% (13/560 例)、「200 µg/日超 400 µg/日以下」の患者では 3.0% (14/472 例)、「400 µg/日超 600 µg/日以下」の患者では 0% (0/23 例) 及び「600 µg/日超 800 µg/日以下」の患者では 8.3% (2/24 例) であり、用量増加に伴う特定の傾向は認められなかった。また、特定使用成績調査の観察期間中に本剤の最大投与量である 800 µg/日が投与された患者は 49 例であり、その投与期間の中央値は 141.0 日であった。これらの患者における副作用発現割合は 6.1% (3/49 例) であった。これらの結果から、通常投与量（200 µg/日）を超えた用量投与時の安全性については、通常投与量を投与したときと比較して特に問題はないと考えた。

3-2 有効性

安全性解析対象症例 1,097 例から有効性評価が「判定不能」又は不明の症例 20 例、小児 4 例及び 1 日 800 µg を超えて使用された 1 例を除外した 1,072 例が有効性解析対象とされた。

本剤の有効性は、担当医師により、本剤投与開始前から観察期間終了時又は投与中止時までの自他覚所見、ピークフロー値等を考慮して、「改善」、「不変」、「悪化」の 3 段階に「判定不能」を加えた 4 区分で判定された。有効性解析対象例の改善率は、73.9% (792/1,072 例) であった。

有効性解析対象症例のうち、本剤投与開始前と投与後の最終評価時点の起床時ピークフロー値が得られている症例 49 例における最終評価時点の起床時ピークフロー値（平均値±標準偏差）は 425.6 ± 107.9 L/min であり、本剤投与開始前の 359.5 ± 127.0 L/min と比べて高かった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特定使用成績調査の結果から、本剤の長期使用時の安全性及び有効性について、現時点で新たな対応が必要となるような事項は認められていないと判断した。

4. 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は3例3件（いずれも自発報告）であり、申請者は以下のように説明した。

再審査申請時の使用上の注意から予測できる重篤な副作用は1例1件（白内障）で、転帰は不明であった。

再審査申請時の使用上の注意から予測できない重篤な副作用は2例2件（メレナ及び卵巣腫大各1件）で、転帰は未回復1件及び不明1件であった。いずれも本剤の投与状況や副作用発現時期等の情報が得られておらず、本剤との因果関係が明確ではなかった。

また、再審査期間中に収集された使用上の注意から予測できない非重篤な副作用は83例105件であり、申請者は以下のように説明した。

主な非重篤な副作用は、動悸5件、悪心及び倦怠感 各4件、食道カンジダ症、不眠症、呼吸困難及び鼻漏 各3件であった。いずれの副作用についても、併用薬や合併症等の本剤以外の要因の関与が考えられる症例、及び詳細情報が得られず本剤との関連性が評価困難な症例が大部分であった。

以上のとおり、使用上の注意から予測できない副作用に関して、本剤との因果関係が明確な症例は集積していないことから、現時点で新たな対応は必要ないと考えるが、今後も情報の収集に努める。

なお、再審査期間中に感染症報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

5. 相互作用

再審査期間中に、本剤との相互作用が疑われた副作用は収集されなかった。

6. 重大な措置、海外からの情報

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施されていない。

本剤は、平成30年2月時点で、米国、英国等海外51カ国で承認されている。再審査期間中に機構へ報告された国外の措置報告は1件であり、申請者は以下のように説明した。

欧州医薬品庁（EMA）ヒト用医薬品委員会（CHMP）の医薬品安全性監視作業部会（PhVWP）より、吸入及び鼻腔内投与の副腎皮質ステロイド薬によって精神的及び行動に関する反応を含む全身性の有害反応が起こる可能性があることから、これらを使用する小児については成長をモニタリングすべきとしたことを踏まえて、英国の医薬品医療製品規制庁（MHRA）が、副腎皮質ステロイド薬の精神及び行動への有害反応のリスクについて再検討した結果、副腎皮質ステロイド薬の製剤情報に、このリスクについて、より詳細な記載を追加するよう提言したとの報告である。本邦の添付文書では「重要な基本的注意」の項に「全身性ステロイド剤と比較し可能性は低い」が、吸入ステロイド剤の投与により全身性の作用（クッシング症候群、クッシング様症状、副腎皮質機能抑制、小児の成長遅延、骨密度の低下、白内障、緑内障を含む）が発現する可能性があるため、吸入ステロイド剤の投与量は患者毎に喘息をコントロールできる最少用量に調節すること。」と記載して注意喚起しており、さらなる対応は不要と考えた。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

7. 研究報告

再審査期間中に機構に報告された研究報告は2件であり、申請者は以下のように説明した。

1 報目は、WHO グローバルデータベースに記録されている不整脈の症例報告、公表文献を分析した結果、モメタゾンフランカルボン酸エステル（以下、「モメタゾン」）投与と不整脈との関連性が示唆されたとの報告であった。具体的な注意喚起が必要となる情報及び根拠が十分でなく、国内ではモメタゾンを成分とする点鼻液の投与例で不整脈（非重篤）1件が収集されているのみであるため、現時点で新たな対応は不要と判断したが、引き続き関連情報の収集に努める。

2 報目は、持続型喘息を有する1～17歳の患者を対象に、同吸入器を3か月以上使用して吸入コルチコステロイド（以下、「ICS」）の投与量による影響を評価している並行群間無作為化試験10試験のメタアナリシスにより、ICS使用による用量依存的な成長速度抑制が認められたとの報告であった。本剤の添付文書の「重要な基本的注意」の項において、吸入ステロイド剤の投与による全身性の作用の1つとして、小児の成長遅延が発現する可能性を注意喚起しており、現時点で新たな対応は不要と判断したが、引き続き関連情報の収集に努める。

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