

再審査報告書

平成 30 年 8 月 3 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	①オルベスコ 50 $\mu$ g インヘラー112 吸入用 ②オルベスコ 100 $\mu$ g インヘラー112 吸入用 ③オルベスコ 200 $\mu$ g インヘラー56 吸入用 ④オルベスコ 100 $\mu$ g インヘラー56 吸入用
有 効 成 分 名	シクレソニド
申 請 者 名	帝人ファーマ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	気管支喘息
承 認 の 用 法 ・ 用 量	成人 通常、成人にはシクレソニドとして 100~400 $\mu$ g を 1 日 1 回吸入投与する。 なお、症状により適宜増減するが、1 日の最大投与量は 800 $\mu$ g とする。 また、1 日に 800 $\mu$ g を投与する場合は、朝、夜の 1 日 2 回に分けて投与する。 小児 通常、小児にはシクレソニドとして 100~200 $\mu$ g を 1 日 1 回吸入投与する。 なお、良好に症状がコントロールされている場合は 50 $\mu$ g を 1 日 1 回まで減量できる。
承 認 年 月 日	①平成 19 年 4 月 18 日 ②平成 19 年 4 月 18 日 ③平成 19 年 4 月 18 日 ④平成 23 年 1 月 21 日
再 審 査 期 間	成人：8 年 平成 19 年 4 月 18 日～平成 27 年 4 月 17 日 小児：残余期間 平成 23 年 1 月 21 日～平成 27 年 4 月 17 日
承 認 条 件	なし
備 考	・オルベスコ 200 $\mu$ g インヘラー112 吸入用は、平成 30 年 8 月 2 日付けで承認整理され、同年 8 月 3 日付けで再審査申請は取り下げられた。

提出された資料から、本品目の気管支喘息について、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（別紙参照）。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

オルベスコ 50 $\mu$ g インヘラー112 吸入用、オルベスコ 100 $\mu$ g インヘラー112 吸入用、オルベスコ 200 $\mu$ g インヘラー56 吸入用、オルベスコ 100 $\mu$ g インヘラー56 吸入用（以下、「本剤」<sup>1)</sup>）においては、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査、表 2 に示す特定使用成績調査（長期使用に関する調査）及び表 3 に示す特定使用成績調査（小児に対する調査）が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	本剤における安全性、ならびに有効性について使用実態下における調査を行い、適正使用での問題点を把握すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	気管支喘息の成人患者
実施期間	平成 20 年 3 月～平成 25 年 3 月
目標症例数	2,000 例
観察期間	投与開始から 8 週間
実施施設数	347 施設
収集症例数	2,148 例
安全性解析対象症例数	1,461 例
有効性解析対象症例数	1,349 例
備考	

表 2 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）の概要

長期使用に関する調査	
目的	本剤の長期使用における安全性、ならびに有効性について使用実態下における調査を行い、適正使用での問題点を把握することを目的とする。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤を初めて投与した、気管支喘息の成人患者
実施期間	平成 20 年 7 月～平成 25 年 12 月
目標症例数	1,000 例
観察期間	投与開始から 52 週間
実施施設数	153 施設
収集症例数	1,218 例
安全性解析対象症例数	838 例
有効性解析対象症例数	716 例
備考	

表 3 特定使用成績調査（小児に対する調査）の概要

小児に対する調査	
目的	本剤の小児における安全性、ならびに有効性について使用実態下における調査を行い、適正使用での問題点を把握することを目的とする。
重点調査項目	副腎皮質機能、感染症、成長速度
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤を初めて投与した、気管支喘息の小児患者 (症例登録時の年齢が 5 歳以上 15 歳以下)

<sup>1)</sup> オルベスコ 200 $\mu$ g インヘラー112 吸入用は、薬価未収載のため発売していないので、今回の再審査における使用成績調査や特定使用成績調査には、データは含まれていない。

実施期間	平成 23 年 5 月～平成 27 年 1 月
目標症例数	300 例
観察期間	投与開始から 104 週間
実施施設数	81 施設
収集症例数	381 例
安全性解析対象症例数	269 例
有効性解析対象症例数	233 例
備考	

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし。

### 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

#### 4.1 使用成績調査

本調査における主な副作用発現状況は、表 4<sup>2)</sup> に示す。承認時までの臨床試験の成人における副作用発現割合 7.7% (45/588 例)<sup>3)</sup> と比較して高くなく、発現した副作用の種類は同様であった。重篤な副作用 4 件のうち、心臓性喘息及び細菌性気管支炎の転帰はいずれも回復であった。脳血管障害及び肺炎を発現した 1 例は、当該副作用により死亡した。死亡した症例は、喘息や慢性気管支炎等の基礎疾患を有していたが、詳細な情報を入手できず、本剤との因果関係を特定することは困難であった。

表 4 使用成績調査における主な副作用発現状況

	使用成績調査	
	解析対象症例全体	重篤症例
調査症例数	1,461	
副作用の発現症例数	38	3
副作用の発現件数	48	4
副作用の発現割合 (%)	2.6	0.2
副作用名	発現件数 (発現割合)	発現件数 (発現割合)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18 (1.2)	0
咳嗽	4 (0.3)	0
発声障害	8 (0.5)	0
口腔咽頭不快感	3 (0.2)	0
口腔咽頭痛	2 (0.1)	0
心臓障害	3 (0.2)	1 (0.1)
心臓性喘息	1 (0.1)	1 (0.1)
動悸	2 (0.1)	0
神経系障害	4 (0.3)	1 (0.1)
脳血管障害	1 (0.1)	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	6 (0.4)	2 (0.1)
肺炎	2 (0.1)	1 (0.1)
細菌性気管支炎	1 (0.1)	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (0.3)	0
異常感	3 (0.2)	0
口渇	2 (0.1)	0

MedDRA/J version 18.1

<sup>2)</sup> 副作用が 2 件以上発現した事象あるいは重篤な副作用が生じた事象をまとめたもの。

<sup>3)</sup> BTR-15/003 (プラセボ対照二重盲検用量反応試験)、BTR-15/004 (BDP 対照比較試験) 及び BTR-15/005 (長期投与試験) の合計

## 4.2 長期使用に関する特定使用成績調査

本調査における主な副作用発現状況は、表 5<sup>4)</sup> に示す。承認時までの臨床試験（長期投与試験）における副作用発現割合 8.4%（12/143 例）<sup>5)</sup> と比較して高くなく、発現した副作用の種類は同様であった。1 例 2 件の重篤な副作用が認められたが、転帰は回復・軽快であった。また、52 週以上の投与患者と 52 週未満の投与患者の副作用発現割合は、3.1%（10/324 例）、8.0%（41/511 例）であった。

表 5 長期使用に関する特定使用成績調査における主な副作用発現状況

	長期使用に関する特定使用成績調査	
	解析対象症例全体	重篤症例
調査症例数	838	
副作用の発現症例数	51	1
副作用の発現件数	63	2
副作用の発現割合 (%)	6.1	0.1
副作用名	発現件数 (発現割合)	発現件数 (発現割合)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	33 (3.9)	1 (0.1)
発声障害	12 (1.4)	0
咳嗽	6 (0.7)	0
喉頭不快感	2 (0.2)	0
口腔咽頭不快感	5 (0.6)	0
喘息	4 (0.5)	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	14 (1.7)	0
気道感染	9 (1.1)	0
胃腸障害	7 (0.8)	0
口内炎	4 (0.5)	0
心臓障害	1 (0.1)	1 (0.1)
ストレス心筋症	1 (0.1)	1 (0.1)
臨床検査	2 (0.2)	0
血中ブドウ糖増加	2 (0.2)	0

MedDRA/J version 18.1

## 4.3 小児に対する特定使用成績調査

本調査における副作用発現状況は、表 6 に示す。承認時までの臨床試験における副作用発現割合 1.0%（2/203 例）<sup>6)</sup> と同程度で、発現した副作用の種類は同様であった。

表 6 小児に対する特定使用成績調査における副作用発現状況

	小児に対する特定使用成績調査	
	解析対象症例全体	重篤症例
調査症例数	269	
副作用の発現症例数	4	0
副作用の発現件数	5	0
副作用の発現割合 (%)	1.5	0
副作用名	発現件数 (発現割合)	発現件数 (発現割合)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.4)	0
咳嗽	1 (0.4)	0

4) 副作用が 2 件以上発現した事象あるいは重篤な副作用が生じた事象をまとめたもの。

5) BTR-15/005（長期投与試験）

6) BTR-15K-002（用量確認試験）及び BTR-15K-002LT（長期投与試験、BTR-15K-002 を完了した患者を対象）の合計

感染症および寄生虫症	1 (0.4)	0
単純ヘルペス	1 (0.4)	0
臨床検査	3 (1.1)	0
血中コルチゾール減少	1 (0.4)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.4)	0
肝機能検査異常	1 (0.4)	0

MedDRA/J version 18.1

重点調査項目（副腎皮質機能、感染症、成長速度）について検討した結果は以下のとおりであった。副腎皮質機能への影響の調査として血清コルチゾール検査を実施した患者は1例のみで、測定値は基準範囲内であった。他に副腎皮質機能の異常が疑われる有害事象の発現はなかった。感染症の報告は、ヘルペスが1例1件（非重篤）みられた。また、身長及び体重の標準的データとして、平成25年度学校保健統計調査による身体発育値及び発育曲線（文部科学省「学校保健統計調査」）と、本調査における本剤使用開始前後の身長及び体重を比較した結果、特記すべき差異はみられなかったことから、成長速度には本剤の影響はないものと考えられた。

#### 4.4 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告された重篤な副作用は11例14件で、すべて「使用上の注意」から予測できない副作用（以下、「未知」）であった（外国症例を除く）。感染症報告はなかった。

未知の副作用は92例116件に認められた。主な副作用は表7<sup>7)</sup>に示す。いずれも件数が少なく、情報が不十分であり、本剤投与との因果関係も不明であることから、「使用上の注意」への追記は行わず、今度も同様の情報収集に努めることとした。

表7 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	92	116	11	14	82	102
感染症および寄生虫症	20	24	3	3	17	21
帯状疱疹	1	1	1	1	0	0
肺炎	3	3	1	1	2	2
細菌性気管支炎	1	1	1	1	0	0
免疫系障害	1	1	1	1	0	0
アナフィラキシー様反応	1	1	1	1	0	0
神経系障害	9	11	2	3	7	8
無嗅覚	1	1	1	1	0	0
脳血管障害	1	1	1	1	0	0
味覚異常	1	1	1	1	0	0
心臓障害	4	4	2	2	2	2
心臓性喘息	1	1	1	1	0	0
ストレス心筋症	1	1	1	1	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18	18	3	3	15	15
喘息	6	6	1	1	5	5
呼吸困難	2	2	2	2	0	0
皮膚および皮下組織障害	10	10	1	1	9	9
発疹	1	1	1	1	0	0
臨床検査	12	14	1	1	11	13
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1	1	1	0	0

MedDRA/J version 18.1

7) 重篤な副作用が発現した事象をまとめた。

## 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

使用成績調査、特定使用成績調査（長期使用に関する調査及び小児に対する調査）において、気管支喘息の全般改善度を「改善」、「不変」、「悪化」、「判定不能」の4段階で評価し、吸入ステロイド剤による前治療のない新規症例については「改善」を「有効」とし、他の吸入ステロイド剤からの切り替え症例については「改善」、「不変」を「有効」として有効割合を算出した。

その他の有効性評価として、「本剤使用前後の臨床経過の変動（気管支喘息の発作、喘鳴及び胸苦しさ等の事象とその発現頻度）」、「本剤使用前後のピークフロー値の変動」及び「本剤使用前後のβ2刺激薬の使用回数の変動」について検討した。

### 5.1 使用成績調査

本調査における気管支喘息の全般改善度に関する有効割合は、表8に示す。その他の有効性の評価について検討した結果、いずれの項目においても本剤投与によって改善が認められた。

表8 使用成績調査における有効割合

	症例数	有効症例数	無効症例数	有効割合 (%)	有効割合の95%信頼区間 (%)
全体	1,349	1,263	86	93.6	92.2, 94.9
前治療の有無					
なし	462	435	27	94.2	91.6, 96.1
あり	874	818	56	93.6	91.8, 95.1
他の吸入ステロイド剤からの切り替え					
なし	838	778	60	92.8	90.9, 94.5
あり	511	485	26	94.9	92.6, 96.7

### 5.2 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

本調査における気管支喘息の全般改善度に関する有効割合は、表9に示す。その他の有効性の評価について検討した結果、いずれの項目においても本剤投与によって改善が認められた。

表9 長期使用に関する調査における有効割合

	症例数	有効症例数	無効症例数	有効割合 (%)	有効割合の95%信頼区間 (%)
全体	716	640	76	89.4	88.9, 91.6
前治療の有無					
なし	186	166	20	89.3	83.9, 93.3
あり	525	469	56	89.3	86.4, 91.8
他の吸入ステロイド剤からの切り替え					
なし	329	293	36	89.1	85.2, 92.2
あり	387	347	40	89.7	86.2, 92.5
本剤使用期間（累積）					
52週未満	505	474	31	93.9	91.4, 95.8
52週以上	304	295	9	97.0	94.5, 98.6

### 5.3 特定使用成績調査（小児に対する調査）

本調査における気管支喘息の全般改善度に関する有効割合は、表10に示す。その他の有効性の評価について検討した結果、いずれの項目においても本剤投与によって改善が認められた。

表 10 小児に対する調査における有効割合

	症例数	有効症例数	無効症例数	有効割合 (%)	有効割合の 95%信頼区間 (%)
全体	233	216	17	92.7	88.6, 95.7
前治療の有無					
なし	29	27	2	93.1	77.2, 99.2
あり	203	188	15	92.6	88.1, 95.8
他の吸入ステロイド剤からの切り替え					
なし	136	124	12	91.2	85.1, 95.4
あり	97	92	5	94.9	88.4, 98.3

## 6. 措置報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

再審査期間中において、国内における緊急安全性情報、本剤の回収、出荷停止等の安全性及び有効性に関する重大な措置の実施はなかった。外国の措置報告は 1 件、研究報告はなかった。措置報告の概要は表 11 に示す。情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はなく、また、新たに措置を講ずる情報もないことから、現時点で更なる安全確保措置の必要はないと考える。今後も引き続き同様の情報の収集に努めていくこととした。

表 11 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	欧州医薬品庁・ヒト用医薬品委員会（以下、「CHMP」）のファーマコビジランス作業部会が、吸入及び鼻腔内コルチコステロイドによる精神学的有害事象、異常行動及びその他の全身性有害事象のリスクについて、製品概要及び添付文書に追加すべきであると結論付けた（平成 22 年 12 月）。
研究報告	該当なし
備考	

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上