

再審査報告書

令和元年 7月 30日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	トービイ吸入液 300 mg
有 効 成 分 名	トブラマイシン
申 請 者 名	ノバルティス ファーマ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	嚢胞性線維症における緑膿菌による呼吸器感染に伴う症状の改善
承 認 の 用 法 ・ 用 量	1回 300 mg を 1日 2回 28日間噴霧吸入する。その後 28日間休薬する。これを 1サイクルとして投与を繰り返す。
承 認 年 月 日	平成 24年 9月 28日
再 審 査 期 間	6年
承 認 条 件	日本人での投与経験が極めて限られていることから、再審査期間中は、本剤投与症例全例を登録して安全性及び有効性に関する製造販売後調査を実施すること。その中で、長期投与時の安全性及び有効性について十分に検討すること。

提出された資料から、本品目について、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）。

また、承認条件に関しては、製造販売後調査等の実施状況及び申請者の説明等を踏まえ、満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

トービイ吸入液 300 mg (以下、「本剤」) については、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 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 特定使用成績調査の概要

長期使用に関する特定使用成績調査	
目的	嚢胞性線維症における緑膿菌による呼吸器感染症に対し本剤が投与されたすべての患者を対象として、使用実態下での長期使用時における安全性及び有効性を確認する。また、小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害、肝機能障害を有する患者が組み込まれた場合、これらの特別な背景を有する患者における安全性・有効性について問題点を検討する。
調査方法	中央登録方式
重点調査事項	第 8 脳神経障害、腎機能障害、発声障害の発現状況
対象患者	本剤を使用した嚢胞性線維症における緑膿菌による呼吸器感染症患者
実施期間	平成 25 年 1 月～平成 30 年 9 月
目標症例数	本剤を投与された全症例
観察期間	販売開始後 [※] 3.5 年までに投与開始：2 年間（96 週） 販売開始後 [※] 3.5 年以降 4.5 年までに投与開始：1 年間（48 週） 販売開始後 [※] 4.5 年以降 5 年までに投与開始：6 カ月（24 週）
実施施設数	20 施設
収集症例数	21 例
安全性解析対象症例数	21 例
有効性解析対象症例数	21 例
備考	[※] 本剤の販売開始は平成 25 年 1 月 9 日であった。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

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. 特定使用成績調査

4.1.1 副作用発現状況

安全性解析対象 21 例のうち、6 例に 7 件の副作用が認められた (表 2)。副作用発現割合は 28.6% (6/21 例) であり、承認時までの海外臨床試験における副作用発現割合 46.9% (121/258 例) より高くなかった。

表 2 特定使用成績調査における副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合 (%))
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (19.0)
咯血	2 (9.5)

	口腔咽頭不快感	1	(4.8)
	口腔咽頭痛	1	(4.8)
胃腸障害		1	(4.8)
	変色歯	1	(4.8)
皮膚および皮下組織障害		1	(4.8)
	発疹	1	(4.8)
臨床検査		1	(4.8)
	β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加	1	(4.8)

MedDRA/J version 21.0

副作用の発現時期別では、「投与開始後 24 週以下」、「24 週超 48 週以下」、「48 週超 72 週以下」、「72 週超 96 週以下」及び「96 週超」の副作用発現割合はそれぞれ 19.0% (4/21 例)、6.3% (1/16 例)、0% (0/14 例)、9.1% (1/11 例) 及び 0% (0/8 例) であり、本剤の投与期間の延長に伴い、副作用発現割合が上昇する傾向は認められなかった。

4.1.2 重点調査事項

安全性解析対象 21 例のうち、発声障害の有害事象が 1 例に認められたが、併用他剤が要因と判断された。第 8 脳神経障害及び腎機能障害の有害事象は認められなかった。

4.2. 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」）へ報告した重篤な副作用はいずれも再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用で 5 例 7 件であった。また、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない非重篤な副作用は 4 例 6 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は表 3 のとおりであった。いずれも集積件数は少なく、本剤との関連性が明確でないことから、現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

表 3 「使用上の注意」から予測できない副作用

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	7	13	5	7	4	6
感染症および寄生虫症	1	1	0	0	1	1
カンジダ感染	1	1	0	0	1	1
血液およびリンパ系障害	1	1	1	1	0	0
白血球減少症	1	1	1	1	0	0
眼障害	1	1	0	0	1	1
眼精疲労	1	1	0	0	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2	1	1	1	1
気胸	1	1	1	1	0	0
口腔咽頭不快感	1	1	0	0	1	1
胃腸障害	3	3	2	2	1	1
メレナ	1	1	1	1	0	0

食道静脈瘤出血	1	1	1	1	0	0
変色歯	1	1	0	0	1	1
臨床検査	1	5	1	3	1	2
白血球数増加	1	1	1	1	0	0
コリネバクテリウム検査陽性	1	1	0	0	1	1
ブドウ球菌検査陽性	1	1	1	1	0	0
レンサ球菌検査陽性	1	1	0	0	1	1
ナイセリア検査陽性	1	1	1	1	0	0

MedDRA/J version 21.0

5. 有効性

特定使用成績調査における本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

本剤の有効性に関する医師の総合評価は、「有効」が17例、「無効」が1例、「判定不能」が3例であり、「有効」と判定された症例の割合は、81.0%（17/21例）であった。

また、有効性解析対象21例のうち、本剤投与開始時及び投与後に少なくとも1時点で肺機能検査（%FVC¹⁾、%FEV_{1.0}²⁾）が実施された7例の結果（投与開始時及び最終測定時）は表4のとおりであった。

表4 症例別の肺機能検査結果

症例	投与開始時		最終測定時	
	%FVC	%FEV _{1.0}	%FVC	%FEV _{1.0}
1	93.7	68.3	89.6	55.5
2	81.4	78.3	81.5	73.1
3	56.4	74.7	75.8	82.1
4	54.6	25.5	61.7	30.0
5	48.0	28.3	36.2	17.1
6	87.0	67.0	95.7	79.0
7	54.9	59.6	95.3	91.3

承認時までの海外臨床試験におけるプラセボ投与群及び本剤投与群の%FEV_{1.0}の低下率はそれぞれ平均6.5%/年及び2.5%/年であったことから、本調査では4.5%/年以内の低下率に抑えられた症例を「有効」とみなし、%FVCについても同様の基準で判定した。%FVC、%FEV_{1.0}ともに当該基準を満たす症例は7例中5例であり、本剤による一定の有効性は確認できたと考える。なお、本剤投与開始時及び投与後の各観察時期に肺機能検査値が得られた症例は2~4例と少なかったことから、肺機能検査値の変化量の推移から本剤の有効性を評価することは困難であった。

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

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

1) 予測される努力肺活量（FVC）に対する実測FVCの百分率

2) 対標準1秒量

していない。

再審査期間中に機構へ報告した研究報告はなく、外国の措置報告は7件であり（表5）、現時点で対応中の事案はない。

表5 措置報告の概要

措置報告	① 米国添付文書の改訂（「Adverse Reaction」項に気管支痙攣及び難聴を追記等）（平成25年11月） ② 米国、カナダでトブラマイシン製剤の回収（4件） ③ 企業中核データシートの改訂（「Adverse drug reaction」項に、喀痰増加、胸痛、食欲減退の副作用事象を追記等）（平成27年3月） ④ カナダで Product monograph の改訂（「Warning」項にクロストリジウムーディフィシレ関連疾患に関する記載を追加等）（平成30年9月）
------	--

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。

また、承認条件に関しては、製造販売後調査等の実施状況及び申請者の説明等を踏まえ、満たされたものと判断した。

以上