

再審査報告書

令和 2 年 10 月 27 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	オンブレス吸入用カプセル 150 μ g
有 効 成 分 名	インダカテロールマレイン酸塩
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	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 カプセル（インダカテロールとして 150 μ g）を 1 日 1 回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。
承 認 年 月 日	平成 23 年 7 月 1 日
再 審 査 期 間	8 年
承 認 条 件	なし
備 考	

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）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

オンブレス吸入用カプセル 150 µg（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

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）	
目的	慢性閉塞性肺疾患患者に本剤を使用実態下で長期投与したときの安全性及び有効性を検討する。
重点調査項目	心血管系・脳血管系の有害事象発現の有無及び咳嗽の発現状況
調査方法	中央登録方式
対象患者	慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）と診断され、気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解のため、本剤を初めて使用した患者。
実施期間	平成 24 年 4 月～平成 30 年 12 月
目標症例数	1,500 例（安全性解析対象症例として）
観察期間	本剤投与開始後 52 週（1 年）
実施施設数	398 施設
収集症例数	1,764 例
安全性解析対象症例数	1,726 例
有効性解析対象症例数	1,726 例
備考	

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

安全性解析対象症例における副作用発現割合は 4.3%（74/1,726 例）、発現件数は 82 件であった。基本語別で 5 例以上に認められた副作用は咳嗽 29 例（1.7%）及び蕁麻疹 5 例（0.3%）であった。本調査における副作用発現状況は承認時の国内第 II 相試験及び国際共同第 III 相試験における副作用発現割合 10.4%（5/48 例）及び 9.6%（11/114 例）と比較して高くなる傾向は認められず、また、副作用の種類及び発現傾向に著しい違いはなく、特徴的な副作用は認められなかったことから、新たな対応は不要と考えた。

4.1.2. 重点調査項目

重点調査項目とした心血管系・脳血管系副作用¹⁾の発現割合は0.9% (16/1,726例)であり、基本語別で2例以上に発現が認められたのは、上室性期外収縮0.2% (4例)、動悸及び心室性期外収縮各0.2% (3例)、心電図QT延長0.1% (2例)であった。この16例について、心血管系・脳血管系の病歴の有無別で検討した結果、病歴あり症例での副作用発現割合は2.9% (9/309例)、病歴なしでは0.5% (7/1,417例)であった。また、心血管系・脳血管系の病歴あり及び当該イベントのリスク因子が2以上でイベント発現割合が高くなる傾向が認められた。なお、承認時までの本剤150 µg又は300 µgが投与された国際共同第Ⅲ相試験では心血管系・脳血管系の有害事象は認められなかったが、承認用量とは異なる本剤300 µgが投与された国内長期投与試験において心血管系・脳血管系の副作用発現割合は7.2% (9/125例)であった。臨床試験と本調査ではCOPDの病期等、患者背景が異なることから直接比較は難しいが、臨床試験より心血管系・脳血管系の副作用発現割合は低く、新たな懸念事項は認められないと判断した。咳嗽の副作用²⁾の発現割合は1.7% (29/1,726例)であり、患者背景等が異なるため、直接比較は困難なものの、承認時までの国際共同第Ⅲ相試験の日本人部分集団における咳嗽の副作用発現割合4.0% (2/50例)を上回らなかった。また、心血管系副作用及び咳嗽の副作用については、添付文書の「使用上の注意」に記載し、注意喚起を行っていることから、新たな対応は不要と判断した。なお、重点調査項目とした副作用について、重篤なものはなかった。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時点の添付文書の「使用上の注意」から予測できない（以下、「未知」）重篤な副作用が107例158件、予測できる重篤な副作用が31例35件、未知・非重篤な副作用は287例516件であった。なお、感染症報告はなかった。

未知の副作用のうち、基本語別で総数10件以上の副作用の発現状況は表2のとおりであった。未知の副作用について、「使用上の注意」の改訂等の対応を検討した結果、原疾患等の要因が考えられる症例、あるいは情報不足により評価が困難な症例が多く、本剤投与との因果関係が明確な症例が集積している副作用はなかったから、現時点では「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表2 「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	374	674	107	158	287	516
感染症および寄生虫症	34	37	24	25	11	12
肺炎	17	17	17	17	0	0
神経系障害	44	55	15	18	31	37
感覚鈍麻	10	10	1	1	9	9

¹⁾ 重点調査項目とした心血管系・脳血管系副作用の定義は、MedDRA 標準検索式（以下、SMQ）（広域）の「不整脈」及びSMQ（狭域）の「心筋梗塞」、「心不全」、「その他の虚血性心疾患」、「中枢神経系血管障害」、「トルサードポアント/QT延長」のいずれかに該当する事象とした。

²⁾ 重点調査項目とした咳嗽の副作用の定義は、基本語の咳嗽に該当する事象とした。

表 2 「使用上の注意」から予測できない主な副作用(続き)

呼吸器、胸郭および縦隔障害	110	141	22	25	89	116
発声障害	22	24	0	0	22	24
呼吸困難	34	35	4	4	30	31
湿性咳嗽	14	14	0	0	14	14
胃腸障害	60	79	6	8	55	71
悪心	14	14	1	1	13	13

MedDRA/J version 22.0

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。

有効性解析対象症例において、全般改善度を指標にした本剤の有効率³⁾は 69.7% (1,203/1,726 例) であった。呼吸機能検査の 1 秒量 (FEV_{1.0})⁴⁾ 及び開始時からの変化量の推移は表 3 のとおりであった。承認時までの有効性はプラセボ群との差で評価されており、評価方法、患者背景が異なるため直接比較は困難なものの、今回の調査では約 70%の有効率が認められたこと及び臨床的に意味があると報告されている FEV_{1.0} の変化⁵⁾ がみられたことから、本剤の有効性に特段の問題は認められないと判断した。

表 3 本剤投与による FEV_{1.0} の推移

	開始時	4 週後	12 週後	26 週後	52 週後	最終評価時
症例数	608	345	352	244	269	608
FEV _{1.0} ^{※1} (L)	1.53±0.64	1.67±0.64	1.70±0.64	1.69±0.69	1.60±0.63	1.65±0.65
変化量 ^{※2} (L) [95%信頼区間]	—	0.12 [0.09, 0.15]	0.15 [0.12, 0.18]	0.12 [0.08, 0.15]	0.13 [0.09, 0.16]	0.12 [0.10, 0.15]

※1 平均値±標準偏差、※2 開始時からの変化量

6. 措置報告及び研究報告

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。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の措置は実施していない。

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 12 件であり、研究報告はなかった。その概要は表 4 のとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の可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い。

³⁾ 全般改善度は、調査医師により、最終評価時点又は中止時点で、調査開始時と比較し、5 段階（極めて良好、良好、まあまあ良好、不変、悪化）で評価した。有効率は、極めて良好、良好及びまあまあ良好を有効として、算出した。

⁴⁾ 努力肺活量で、最初の 1 秒間に吐き出した空気量 (L)

⁵⁾ 臨床的に意味のある FEV_{1.0} の最小の差 (minimal clinically important difference) は 0.10～0.14 L (Donohue JF, COPD 2: 111-124, 2005, Cazzola M et al, Eur Respir J 31:416-469, 2008) と報告されている。

表 4 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 本剤の医薬品リスク管理計画（RMP）が改訂され、ドイツの Post-authorization safety study の追記等が行われた（平成 23 年 8 月）。 ② 米国の本剤のリスク評価・軽減対策を入手した（平成 23 年 8 月）。 ③ 企業中核データシート（CCDS）、欧州製品概要（SmPC）及び米国添付文書に過敏症に関する記載が追記された（3 件）。 ④ 本剤の RMP が改訂され、重要な潜在的リスクに投薬過誤、重要な不足情報に妊婦／授乳婦、10 pack years 以下の喫煙歴の慢性閉塞性肺疾患患者が追加された（平成 25 年 2 月）。 ⑤ SmPC 及び CCDS に長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）を喘息患者に使用した場合の喘息死等のリスク増加が追記された（2 件）。 ⑥ サウジアラビアで LABA 単剤（サルメテロール及びホルモテロール）の承認が取り消された（平成 26 年 2 月）。 ⑦ RMP が改訂され、QTc 延長及び QTc 延長が知られる薬剤との相互作用が統合され、高血糖及び CYP3A4 阻害剤との相互作用、低カリウム血症、P-糖蛋白阻害剤との相互作用、UGT1A1 欠損患者における相互作用、及び低カリウム血症に関連する薬剤との相互作用が削除された（平成 27 年 5 月）。 ⑧ SmPC 及びロシアの製品情報に、ガラクトース不耐症、Lapp 乳糖分解酵素欠乏症、グルコース・ガラクトース吸収不良症を有する患者に関する記載等が追記された（平成 29 年 2 月）。 ⑨ 米国のインダカテロールマレイン酸塩製剤及びグリコピロニウム／インダカテロールマレイン酸塩製剤の添付文書の喘息患者への投与に関する注意喚起が改訂された（令和元年 6 月）。
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