

再審査報告書

令和 3 年 11 月 10 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ウルティプロ吸入用カプセル
有効成分名	グリコピロニウム臭化物／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（長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）
承認の用法・用量	通常、成人には 1 回 1 カプセル（グリコピロニウムとして 50 μg 及びインダカテロールとして 110 μg ）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 25 年 9 月 20 日
再審査期間	シーブリ吸入用カプセル 50 μg の残余期間※ (平成 25 年 9 月 20 日～令和 2 年 9 月 27 日)
承認条件	なし
備考	* グリコピロニウム臭化物（グリコピロニウムとして 50 μg ）を有効成分とするシーブリ吸入用カプセル 50 μg （平成 24 年 9 月 28 日付承認）の残余期間とされた。

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

ウルティブロ吸入用カプセル（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	使用実態下において、慢性閉塞性肺疾患患者への本剤の長期投与における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（以下、「CCV」）事象、アドレナリンβ刺激作用又は抗コリン作用に関連する事象、咳嗽
調査方法	中央登録方式
対象患者	慢性閉塞性肺疾患と診断され、気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解（長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性β ₂ 刺激剤の併用が必要な場合）のため、本剤を初めて使用した患者
実施期間	平成25年12月から令和元年8月
目標症例数	1,000例
観察期間	本剤投与開始後52週
実施施設数	309施設
収集症例数	1,136例
安全性解析対象症例数	1,108例
有効性解析対象症例数	1,108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. 副作用発現状況

特定使用成績調査の安全性解析対象症例における副作用発現割合は3.6%（40/1,108例）、副作用発現件数は49件であった。承認時までの国内長期投与試験における副作用発現割合20.2%（24/119例）及び国際共同第III相試験の日本人部分集団における副作用発現割合16.7%（7/42例）を上回ることはなく、また、副作用の種類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、安全性上の新たな対応は不要と考えた。

本調査における主な副作用（MedDRA基本語別で発現割合0.3%以上）の発現状況は表2のとおりであった。

表2 特定使用成績調査における主な副作用の発現状況

副作用名	発現症例数 (発現割合%)	
心臓障害	6	(0.5)
動悸	4	(0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14	(1.3)
咳嗽	5	(0.5)
腎および尿路障害	8	(0.7)
排尿困難	5	(0.5)

MedDRA/J version 22.0

4.2. 重点調査項目

重点調査項目とした有害事象及び副作用の発現状況は表3のとおりであった。承認時までの臨床試験成績として、評価例数の多い Major 6 カ月併合集団¹⁾における本剤群の有害事象は、CCV 事象 1.8% (19/1,076 例)、抗コリン作用に関連する事象 3.6% (39/1,076 例)、咳嗽 4.0% (43/1,076 例) であった。また、国内長期投与試験 (52 週時) における本剤群の副作用は、CCV 事象 2.5% (3/119 例)、アドレナリン β 刺激作用又は抗コリン作用に関連する事象 4.2% (5/119 例)、咳嗽 0% (0/119 例) であった。以上、本調査における重点調査項目については、患者背景等の違いがあり、比較には限界があるものの、承認時までの臨床試験成績と同程度以下であり、新たな対応は不要と判断した。

表3 重点調査項目とした有害事象・副作用の発現状況

重点調査項目	有害事象		副作用	
	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)
CCV 事象 ^{※1}	29	(2.6)	6	(0.5)
アドレナリン β 刺激作用又は抗コリン作用に関連する事象 ^{※2}	22	(2.0)	13	(1.2)
咳嗽 ^{※3}	7	(0.6)	5	(0.5)

下記各リスクの定義において、MedDRAを省略し、高位語をHLT、基本語をPT、MedDRA標準検索式をSMQ、Novartis MedDRA検索式をNMQと略す。

^{※1} : SMQ の「トルサード ド ポアント／QT 延長 (狭義)」、「心筋梗塞 (狭義)」、「心不全 (狭義)」、「不整脈 (徐脈性不整脈および頻脈性不整脈を含む)」、「中枢神経系血管障害 (狭義)」、「その他の虚血性心疾患 (狭義)」のいずれかに該当する事象

^{※2} : HLT の「膀胱および尿道症状」、「口腔乾燥および唾液分泌異常」、「消化管アトニーおよび運動低下障害 NEC」、SMQ の「緑内障 (狭義)」、「抗コリン作動性症候群」、「高血圧」(狭義)、「高血糖／糖尿病の発症」、NMQ の「低血圧／血管拡張 (狭義)」、「低カリウム血症」又は PT の偽性結腸閉塞、便秘、排便回数減少、処置後便秘、硬便、振戦、本態性振戦、家族性振戦、びくびく感、企図振戦、起立時振戦、筋痙攣、筋攣縮、筋膜攣縮、不随意性筋収縮、筋骨格痛、筋骨格系胸痛、筋骨格不快感、失神、失神寸前の状態のいずれかに該当する事象

^{※3} : 咳嗽に関連すると調査責任医師／分担医師が判断した事象

4.3. 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」から予測できる重篤な副作用は 56 例 59 件、予測できない (以下、「未知の」) 重篤な副作用は 104 例 128 件、未知・非重篤な副作用は 336 例 423 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時点における未知の副作用のうち、基本語別で総数 5 件以上の副作用の発現状況は表4のとおりであった。死亡 (15 例) については、いずれの症例も死因を含め死亡に至った経緯等の情報が得られず、詳細な評価は困難であった。その他の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、いずれも原疾患、併用薬等本剤以外の要因が考えられる症

¹⁾ 国際共同 A2303 試験、海外 A2313 試験、海外 A2307 試験及び国内 A1301 試験の投与 6 カ月時点のカットオフデータを Major 6 カ月併合集団とした。

例、情報不足により評価が困難な症例等であり、本剤との関連性が明確な症例の集積が認められていないことから、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4 「使用上の注意」から予測できない主な副作用・感染症

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	416	551	104	128	336	423
感染症および寄生虫症	22	26	9	11	13	15
肺炎	6	6	6	6	0	0
代謝および栄養障害	14	14	4	4	10	10
食欲減退	6	6	0	0	6	6
神経系障害	65	67	13	14	52	53
認知症	5	5	5	5	0	0
味覚不全	18	18	0	0	18	18
振戦	13	13	0	0	13	13
認知障害	5	5	0	0	5	5
味覚障害	10	10	0	0	10	10
眼障害	22	28	1	1	21	27
霧視	10	10	0	0	10	10
心臓障害	18	19	13	14	5	5
不整脈	5	5	4	4	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	88	95	21	22	69	73
喘息	5	5	1	1	4	4
慢性閉塞性肺疾患	9	9	7	7	2	2
呼吸困難	42	42	3	3	39	39
胃腸障害	79	86	9	9	71	77
腹部不快感	5	5	0	0	5	5
便秘	19	19	0	0	19	19
下痢	6	6	0	0	6	6
口内炎	7	7	0	0	7	7
舌変色	5	5	0	0	5	5
腎および尿路障害	17	17	4	4	13	13
頻尿	7	7	0	0	7	7
生殖系および乳房障害	26	26	2	2	24	24
良性前立腺肥大症	23	23	2	2	21	21
一般・全身障害および投与部位の状態	51	57	18	18	33	39
死亡	15	15	15	15	0	0
異常感	7	7	0	0	7	7
歩行障害	5	5	0	0	5	5
倦怠感	13	13	0	0	13	13
臨床検査	33	38	3	3	31	35
体重増加	6	6	1	1	5	5
傷害、中毒および処置合併症	9	11	0	0	9	11
転倒	5	5	0	0	5	5

MedDRA/J version 23.0

*同一症例において基本語が同一となる副作用等が複数回発現した場合の「件数」は発現回数として計算した。

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。

特定使用成績調査の有効性解析対象症例において、本剤の全般改善度を指標とした最終評価時

の有効割合²⁾は表5のとおりであり、COPDの病期が進むにつれ、有効割合が低くなる傾向であった。また、本剤投与開始前及び最終評価時の1秒量(FEV₁: Forced Expiratory Volume in one second)の両方の測定値が揃っている210例における最終評価時のFEV₁の変化量は0.13±0.41L(平均値±標準偏差)であった。症例全体において、約75%の有効割合が得られていることから、一定の有効性は確認できたものと考えた。

表5 全般改善度を指標とした全症例及びCOPD病期別の有効割合

	解析対象症例数	有効症例数	有効割合 (%)	95%信頼区間
全体	1,108	822	74.2	[71.5, 76.7]
COPD病期別	解析対象症例数	有効症例数	有効割合 (%)	95%信頼区間
I期(軽症)	223	179	80.3	[74.4, 85.3]
II期(中等症)	444	341	76.8	[72.6, 80.7]
III期(重症)	242	173	71.5	[65.4, 77.1]
IV期(最重症)	68	42	61.8	[49.2, 73.3]
判定不能*	131	87	66.4	[57.6, 74.4]

* COPD病期が判定不能であった症例。

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が、本剤を誤って経口で服薬する事例が報告されたことから、適正使用の推進のため、「誤飲防止に関するお願い」の資材を作成し、吸入指導を行う医療関係者に対して情報提供を行った(平成30年5月～6月)。

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10件であり、研究報告はなかった。その概要は表6のとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂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い。

表6 措置報告の概要

措置報告	① リスク管理計画(Core Risk Management Plan: Core RMP) version 1.1を入手した(平成25年10月)。
	② 企業中核データシートの改定情報(過敏症、血管浮腫の追記、QT間隔延長に関する記載の変更等)を報告した(2件)。
	③ Core RMPの改訂情報(臨床試験データの更新、血管浮腫を含む過敏症への改訂、重要な特定された相互作用又は重要な潜在的相互作用から数項目の削除等)を報告した(3件)。
	④ Pharmacovigilance Risk Assessment Committee(PRAC)は欧州製品概要(SmPC)に過敏症、血管浮腫、アナフィラキシー反応を追記すべきと勧告した(平成28年7月)。
	⑤ SmPCの奇異性気管支痙攣に関する記載が改訂された(平成29年1月)。
	⑥ ロシアの製品情報及びSmPCにラクトース不耐性等が追記された(平成29年2月)。
	⑦ 米国添付文書の喘息患者への投与に関する記載が変更された(令和元年6月)。
備考	

²⁾ 全般改善度は、主治医が投与開始時と比較して、「極めて良好」、「良好」、「まあまあ良好」、「不变」、「悪化」の5段階及び判定不能で判定し、「極めて良好」、「良好」、「まあまあ良好」を有効とした。有効割合(%)は全体症例のうち有効例が占める割合とした。

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