

再審査報告書

令和 5 年 9 月 15 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	アノーロエリプタ 7 吸入用 アノーロエリプタ 30 吸入用
有 効 成 分 名	ウメクリジニウム臭化物／ビランテロールトリフェニル酢酸塩
申 請 者 名	グラクソ・スミスクライン株式会社
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、成人にはアノーロエリプタ 1 吸入（ウメクリジニウムとして 62.5 μg 及びビランテロールとして 25 μg ）を 1 日 1 回吸入投与する。
承 認 年 月 日	平成 26 年 7 月 4 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）。

また、本品目の医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施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

アノーロエリプタ 7 吸入用及び同エリプタ 30 吸入用（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
● 心血管系事象	● 喘息に関連した挿管および死亡	● 該当なし
有効性に関する検討事項		
● 使用実態下における有効性		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
● 使用成績調査	● 使用成績調査	● 該当なし

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	使用実態下における本剤の安全性及び有効性に関する情報を収集、評価する
安全性検討事項	心血管系事象、喘息に関連した挿管及び死亡
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性
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）（以下、「COPD」）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）を目的に、本剤が初めて投与された患者
実施期間	平成 27 年 2 月から平成 30 年 10 月
目標症例数	2,000 例
観察期間	各症例の観察期間（本剤投与期間）は、本剤投与開始後 1 年間
実施施設数	283 施設
収集症例数	2,241 例
安全性解析対象症例数	2,169 例
有効性解析対象症例数	1,883 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. 安全性検討事項

本剤の安全性検討事項のうち、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクとされた副作用について、使用成績調査における副作用発現状況は表 4 のとおりであった。本調査における心血管系事象の発現割合は、患者背景等が異なるため、直接比較は困難なもの、承認時までに実施した第 III 相試験を併合¹⁾した集団の日本人患者における心血管系事象に関連する副作用の発現割合 1.2% (2/169 例) を上回るものではなかった。また、COPD 自体が循環器疾患や心不全の発症に関わっている可能性を示唆する報告が複数あること (Ann Am Thorac Soc. 2020; 17: 932–934、GOLD 2023 report, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2023) 及び Worldwide Epidemiology Study である WWE117397 試験²⁾において新たな心血管疾患に関する懸念事項は確認されなかったことに加え、重要な潜在的リスクとした事象の発現も認められなかったことから、本剤の安全性検討事項に、新たな懸念はなく、現時点では特段の対応は不要と判断した。

表 4 使用成績調査における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	2,169 例			
	重篤		非重篤	
安全性検討事項	発現症例数	発現割合%	発現症例数	発現割合%
重要な特定されたリスク	—		—	
心血管系事象 ^{*1}	2	(0.1)	3	(0.1)
重要な潜在的リスク	—		—	
喘息に関連した挿管 ^{*2}	0	(0)	—	—
喘息に関連した死亡 ^{*3}	0	(0)	—	—

MedDRA/J version 21.1

各リスクの定義において、MedDRA 標準検索式を SMQ と略す。

*1: SMQ「不整脈」、SMQ「心不全」、SMQ「心筋梗塞」、SMQ「その他の虚血性心疾患」又は SMQ「中枢神経系出血および脳血管性疾患」のいずれかに該当する事象

*2: 調査項目の気管支喘息悪化に伴う挿管が「有」で、かつ該当する有害事象と本剤との関連性が「有」の事象

*3: 調査項目の気管支喘息に関連した死亡が「有」で、かつ該当する有害事象と本剤との関連性が「有」の事象

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」から予測できる重篤な副作用は 28 例 28 件、予測できない (以下、「未知の」) 重篤な副作用は 72 例 99 件、未知の非重篤な副作用は 482 例 653 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、MedDRA 基本語別で総数 10 件以上の副作用の発現状況は表 5 のとおりであった。このうち、頭痛、発声障害及び口腔咽頭痛については、再審査申請後の令和 5 年 9 月に添付文書の 11.2 その他の副作用の項に追記した。その他の未知の副作用については、「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、本剤以外の要因、併用薬等の複数の要因が考えられる、あるいは情報不足により評価が困難等で、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。

¹⁾ 第 III 相国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験 (DB2113361 試験及び DB2113373 試験) 並びに第 III 相国内長期投与試験 (DB2115362 試験)

²⁾ WWE117397 試験: Post-authorization safety Electronic Medical Records database retrospective cohort study of new users of inhaled UMEC/VI or new users of inhaled UMEC in the primary care setting: UK EMR distributed network study. (UMEC: ウメクリジニウム、VI: ビランテロール)

表5 「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	532	752	72	99	482	653
一般・全身障害および投与部位の状態	92	104	12	12	82	92
口渇	22	22	1	1	21	21
異常感	11	11	1	1	10	10
呼吸器、胸郭および縦隔障害	238	281	12	16	227	265
口腔咽頭不快感	28	28	0	0	28	28
口腔咽頭痛	14	14	0	0	14	14
呼吸困難	55	56	1	1	54	55
咽喉刺激感	13	13	0	0	13	13
痰貯留	10	10	0	0	10	10
発声障害	58	59	0	0	58	59
皮膚および皮下組織障害	31	38	2	2	30	36
そう痒症	20	20	1	1	19	19
神経系障害	36	40	5	8	31	32
頭痛	12	12	0	0	12	12
胃腸障害	92	114	5	8	87	106
口内炎	11	11	0	0	11	11
悪心	21	21	1	1	20	20

MedDRA/J version 25.0

※同一症例において MedDRA 基本語が同一の副作用等が複数回発現した場合の「件数」は発現回数にて集計した。

なお、企業中核データシートの改定に伴い、再審査期間終了後の令和4年12月に添付文書の11.2 その他の副作用の項に眼痛を追記した。

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。

使用成績調査の有効性解析対象症例において、主治医判定による有効割合³⁾は89.9%(1,692/1,883例)であり、COPD アセスメントテスト(以下、「CAT」)⁴⁾のスコア及び呼吸機能検査の1秒量(以下、「FEV₁」)⁵⁾の推移は表6及び表7のとおりであった。また、長時間作用性抗コリン薬単剤又は長時間作用性抗コリン薬+長時間作用性β₂刺激薬から本剤に切り替えた症例(それぞれ168例及び206例)の本剤投与1カ月後のFEV₁変化量(平均値)は、それぞれ90.6 mL又は42.6 mLであり、FEV₁の増加及びCATスコアの減少が認められ、また、有効割合が約90%であったことから、本剤の有効性に特段の懸念はないと判断した。なお、評価時期、患者背景等が異なるため、承認時までの臨床試験成績との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(DB2113373試験)における本剤投与24週間後のFEV₁変化量(平均値±標準偏差)は164±246 mLであった。

³⁾ 本剤投与開始日から1年後又は投与中止・終了時に、本剤投与開始から観察期間終了時までの自覚症状の経過、臨床症状の経過、呼吸機能検査値の推移、COPDの増悪、CATスコアの推移等より、「有効」、「無効」及び「判定不能」を含む3区分で判定した。有効割合は有効性解析対象症例に占める有効症例の割合とした。

⁴⁾ 8項目からなる患者向け質問票で、COPDの状態が健康と日常生活にどのような影響を与えているかを調べるもの。スコアが低いほど、影響が小さいことを示す。

⁵⁾ 努力肺活量で、最初の1秒間に吐き出した空気量

表 6 CAT スコア及びその変化量の推移

測定時点	症例数	CAT スコア※	変化量※
開始時	1,342	17.0±8.6	—
1 カ月後	1,231	13.0±7.7	−4.0±5.7
1 年後	897	12.0±7.4	−5.6±7.3

※ 平均±標準偏差を示す。

表 7 FEV₁ 値及びその変化量の推移

測定時点	症例数	FEV ₁ 値※	変化量※
開始時	1,104	1592±677	—
1 カ月後	955	1723±695	133±262
1 年後	686	1734±696	120±298

※ 平均±標準偏差、単位は mL で示す。

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、出荷停止等の重大な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なく、研究報告が 1 件であった。その概要は表 8 のとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂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。

表 8 研究報告の概要

研究報告	競合的ムスカリン性アセチルコリン受容体遮断薬と長時間作用性 β ₂ 刺激薬の併用療法は急性冠動脈症候群の高リスクと関連するという報告（令和 3 年 12 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、機構は、本剤の医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

以上