

2005年5月26日

厚生労働大臣 尾辻秀久 殿

薬害オンブズパーソン会議
代表 鈴木利廣
〒160-0004 東京都新宿区新宿 1-14-4
AMビル4階
TEL 03-3350-0607
FAX 03-5363-7080
e-mail yakugai@t3.rim.or.jp
<http://www.yakugai.gr.jp>

セレタイド（フルチカゾンとサルメテロールの配合剤）の 承認審査に関する要望書

1. 要望の主旨

プロピオン酸フルチカゾン（フルチカゾン）各 100 µg、250 µg、500 µg とキシナホ酸サルメテロール（サルメテロール）50 µg を 1 回噴霧量として含有する合剤セレタイドが、2004 年 4 月 15 日に、グラクソスミスクライン（GSK）より、成人および小児における気管支喘息を適応として申請されましたが、これを承認しないよう要望します。

2. 要望の理由

要望の理由は、以下の 3 点です。

プロピオン酸フルチカゾン（フルチカゾン）は、吸入で使用しても、他のステロイド剤よりも脂溶性が高く組織への滞留が長く、急性副腎不全の害が報告されている。さらに、セレタイド中のフルチカゾンの用量設定は、既に承認されているフルチカゾン単剤（フルタイド）の 1 日最大量 800 µg（成人）を超え、小児用製剤でも 1 日 200 µg となり上限量である。調整が困難で過量になりやすいことが容易に予測される。

キシナホ酸サルメテロール（サルメテロール）は、長時間作用型の作動剤である。喘息治療における作動剤は基本的には発作時に症状軽減を目的として一時的にのみ使用するべきものであり、定期的使用すべきでないとされている。定期的使用、連続使用では、効果の減退と突然死の危険があることが、イソプロテレノールや臭化水素酸フェノテロール（フェノテロール）によりすでに示され、サルメテロールのランダム化比較試験や、長期使用した複数の疫学調査においてもすでに突然死増加の危険性が示されている。

セレタイドは、既にフルタイドおよびセレベントとしてそれぞれ単剤で承認され臨床で使用されているフルチカゾン各 100 µg、250 µg、500 µg とサルメテロール 50 µg とを 1 回噴霧量として、コンプライアンスを高めるとの目的で配合された製剤である。上記のように、両成分とも気管支喘息の長期維持療法として用いるには危険な薬剤であり、配合剤としての臨床的意義がないばかりか、配合剤とすることで危険性が一層増すと考えられる。

以下に、各成分の危険性および配合剤としての問題点の詳細について述べます。

(1) プロピオン酸フルチカゾン (フルチカゾン) について

1) 急性副腎不全発現の危険性が高いこと

英国の調査で、高用量での急性副腎不全の症例が他の吸入剤に比べて高い危険度で報告され、高用量での危険が指摘されました¹⁾。しかし、常用量の範囲内でも早朝コルチゾール値の低下が報告されており²⁾³⁾、用量依存反応を示しています²⁾。大量のフルチカゾンではじめて副腎が抑制されるのではなく、常用量の範囲内で起きうることであり、長期に使用すれば、かなりの人の副腎機能に影響がある可能性があります。副腎を抑制されている患者が、感染を起こしたり、代謝を阻害する薬剤の併用を中止して相対的にフルチカゾンの血中濃度が低下した場合には、急性腎不全の危険が高まることが予測されます。本剤により長期にわたり維持療法を行うことは、危険性が高いため避けるべきです。

2) 吸収、薬物動態、代謝の特徴から、内因性コルチコステロイドの抑制を来しやすい薬剤である

フルチカゾンは、他のステロイド剤よりも脂溶性が高く組織への滞留が長いのが特徴です。気管支および肺組織から長時間かけて吸収され、消失半減期が14.4時間と著しく長いこと、血中濃度が維持されます。更に、コルチコステロイド受容体への結合親和性が、デキサメタゾンの1.8倍と著しく高く、健常人を対象にした第Ⅲ相臨床試験でも1～2週間の使用で血中濃度が蓄積し、コルチゾール濃度の抑制が認められています。動物実験の結果からも、成人用量の400μg相当量でも副腎萎縮が認められており、フルチカゾンの長期使用は危険です。

(2) キシナホ酸サルメテロール (サルメテロール) について

1) セレベントの承認条件と市販後調査

長時間作用型 2作動剤であるサルメテロールを1回噴霧量25μgおよび50μgに設定したドライパウダー吸入剤であるセレベントは、「臨床的位置づけ、小児への用法・用量の適切性および安全性について、確認するための市販後臨床試験を実施すること」を条件として承認されました。GSK社は、2002年7月より2004年12月までに3000例を目標とし市販後調査を実施しましたが、現時点で2003年末までに集積した553例の中間報告がまとめられているのみです。しかも、わずか4週間までの経過を調査しただけであり、「臨床的位置づけ」「小児への用法・用量の適切性および安全性」を確認できる臨床試験とはとても言えません。

2) 喘息治療における長時間作用型 2作動剤は危険と考えるべき

国際的なガイドラインであるGlobal Initiative for Asthma, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, NHLBI/WHO Workshop Report, 1998年改訂版 (GINA) では、ステップ3～4で長時間作用型 2作動剤の吸入をステロイド剤と併用して用いることが推奨されました。2作動剤の定期使用が位置づけられた根拠として、喘息死との関連を見たRCTやPEMなどが報告されていますが、これらの原著を見ると「危険性を裏付けるには十分だが、有用性の根拠としては極めて信頼性に乏しい」と言えま

す。たとえば、サルメテロールとサルブタモールとを16週間使用し比較検討したランダム化比較試験(RCT)では、サルメテロール群で有意に喘息死が多い結果となっているにもかかわらず、もともと重症例であったため、喘息死は疾患によると結論しています⁴⁾。また15407例をPEMで1年間追跡した調査では、1022例が死亡のうち73例が喘息死であったが同様に疾患の重症度によると結論づけています⁵⁾。GINAでは、作動剤の定期使用について重症例を対象としており、まさしく喘息死につながる可能性の高い症例に推奨していることになり、大変危険であると言えます。長時間作用型 作動剤の定期使用は危険と考えるべきです。

3) 薬剤的特徴と合致しない使用目的

本剤は脂溶性・膜親和性が高いことから、気管内投与により内服した場合よりも生体利用率が上昇し、反復投与後の血中および組織からの消失半減期が延長することが臨床試験データに示されています。気管支平滑筋拡張作用、心臓に対する作用とも、サルブタモールとほぼ同等であるとされていますが、持続的に気管支を拡張させることで、炎症の重症化を隠蔽する危険性があります。作用発現は、10～20分と遅く3～4時間で最高濃度に達した後36～40時間の半減期で消失します。増悪発作時の発作緩解薬(リリーバー)としては必ず短時間作用型 2作動剤を併用することとされていますが、一方で 2感受性の低下が指摘されており^{6)~8)}、リリーバーを使用しても効果があがらない危険性があります。承認審査概要によると、わずか30日間の実験結果で感受性の低下はないと結論しており、安全性を確認するには極めて不十分です。

4) 海外からの警告

米国食品医薬品局(FDA)は、2003年1月、サルメテロールの大規模な安全性研究(SMART;短時間作用型および長時間作用型 2作動剤薬の安全性が問題になったため行われた大規模試験で、6000人を目標とし、試験中断までに25858人の患者が参加した)における中間解析で、サルメテロールが生命を脅かす喘息発作や喘息に関連する死亡を増加させるリスクが示唆されたため、途中で中止されたと発表しました。中断の理由は、プラセボ群に対しサルメテロール群で生命を脅かす喘息発作や喘息に関連する死亡が多く、中断段階では有意ではないが、最終的に有意になることが予想されたためです。GSK社は、吸入ステロイドで基礎治療をしている患者が少ないことが問題(ステロイド吸入剤使用者は全体で47%、アフリカ系アメリカ人では38%)であり、アフリカ系アメリカ人での吸入ステロイド剤非使用者でサルメテロール群における喘息関連死が有意に多かったとして、吸入ステロイド剤が併用されれば問題ないと主張し、その結果サルメテロールの使用に際しては必ず吸入ステロイド剤を併用することが警告されました。

しかし歴史的には、作動剤のイソプロテレノールや、フェノテロール(ベロテック 2作動剤とされながら実は心刺激性の強く 2選択性はない)は、突然死との関連性が、疫学調査的にも臨床的にも動物実験でも証明され、多くの死者を出しました(米国では発売されていない)。SMARTの中間解析についてはさらに詳しい検証がなされるべきですが、GSK社は28585人の患者データの公開を拒否しています。米国の医薬品監視団体パブリックシティズンは、これらのことから本剤を「用いるべきでない」薬剤としてあげています。ドイツの医薬品監視団体アルツナイ・テレグラムも、本剤を「既存品に比べ、とりたてて相対意義をもつものではない」とするとともに、作用発現が遅く、致死的な有害作用があることを警告しています。

(3) 配合剤としての製剤の問題点

1) 用量設定

承認申請されたセレタイトのサルメテロールの用量とフルチカゾンの用量は、サルメテロールが 50 µg とフルチカゾンが 100 µg、250 µg、500 µg の 3 製剤で、各 1 日 2 回で設計されています。フルチカゾン 500 µg の製剤を使用した場合には 1 日量が 1000 µg となり、フルチカゾン単剤の製剤であるフルタイトの成人における 1 日最大用量の 800 µg を超え、副腎抑制の危険が極めて高まると警告します。

2) 配合剤であることによる用量調節の困難さ

また、症状に併せて、ステップダウンまたはステップアップが適正になされる必要がありますが、サルメテロールにより持続的に気管支を拡張させ続けることにより、ステロイドを増量すれば改善するはずの持続性炎症を隠蔽し、劇症化ひいては喘息死の危険が高まること、また用量の調整が難しく不必要に過量投与につながる危険もあります。

3 . 結論

以上、サルメテロール、フルチカゾンを配合したセレタイトは、不必要かつ危険な薬剤です。承認され、市販された場合には、危険な害反応が多発することが予測されます。承認をしないよう要望します。

以上

引用文献

- 1) Todd GR et al. Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom. *Arch Dis Child*.2002 Dec;**87**(6):457-461
- 2) Law CM et al. Nocturnal adrenal suppression in asthmatic children taking inhaled beclomethasone dipropionate. *Lancet* 1986;**1**:942-944
- 3) 岩崎正,田村弦ら. 気管支喘息患者における CRH 負荷試験と ACTH 負荷試験の比較検討, *アレルギー* **48**(6):632-638
- 4) W.Castle et al. Serevent nationwide surveillance study:comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients who require regular bronchodilator treatment. *BMJ*.1993 **306**:1034-1037
- 5) R.D.Mann et al. salmeterol:A study by Prescription-event monitoring in a UK cohort of 15,407 patients. *J Clin Epidemiol*.1996 **49**;247-250
- 6) BJ Lipworth. Airway subsensitivity with long-acting beta 2-agonists. Is there cause for concern?.*Drug Safety* 1997;**16**:295
- 7) FER Simons et al. Tolerance to the bronchoprotective effect of salmeterol in adolescents with exercise-induced asthma using concurrent inhaled glucocorticoid treatment. *Pediatrics* 1997;**99**:655
- 8) JA Nelson et al. Effect of long-term salmeterol treatment on exercise-induced asthma. *N Engl J Med* 1998;**339**:141