

2013年1月31日

ノバルティスファーマ株式会社 代表取締役社長 三谷 宏幸 殿
医薬品医療機器総合機構 理事長 近藤 達也 殿
審査センター長 矢守 隆夫 殿

薬害オンブズパーソン会議 代表 鈴木 利 廣

〒160-0022 東京都新宿区新宿 1-14-4 AM ビル 4 階

電話 03(3350)0607 FAX 03(5363)7080

URL: //www.yakugai.gr.jp



「オンブレス吸入用カプセル」（ウルトラLABA）に関する質問書

第1 はじめに

オンブレス吸入用カプセル（一般名：インダカテロールマレイン酸塩吸入用カプセル）はLABA（長時間作用性 β 2刺激薬）の一種であり、日本では2011年9月から販売され、現在慢性閉塞性肺疾患（COPD）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解を適応症として使用されている吸入用気管支拡張剤です。従来の長時間作用型 β 2刺激薬が1日2回の吸入を必要としたのに対し、本剤は1日1回の吸入により24時間作用が持続することを特徴としており、ウルトラLABAと呼ばれています。

気管支拡張剤である β 2刺激剤は、薬理的に喘息関連死及び心血管系リスクが存在することが指摘されてきました^{1,2}。米国における本剤（商品名：ARCAPTA NEOHALER）の添付文書においては、喘息関連死リスクの増大につき黒枠で警告がなされています³が、日本における本剤の添付文書においては、「重要な基本的注意」欄に気管支喘息治療目的の薬剤ではないことの言及がなされているものの、明確な喘息関連死への言及はなされていません⁴。

当会議は、このように β 2刺激剤には喘息関連死及び心血管系リスクが存在すること、オンブレス吸入用カプセルの承認時において、当該リスクについて製造販売後調査において検討する必要がある旨の指摘がなされたことから、同剤の市販直後調査の内容及びその結果に関心をもっています。

そこで、当会議は、ノバルティスファーマ株式会社及び医薬品医療機器総合機構に対し、以下の点につき質問致しますので、1ヶ月後を目処にご回答くださいますようお願い申し上げます。

第2 質問の趣旨

1 ノバルティスファーマ株式会社に対して

- (1) オンブレス吸入用カプセルの市販直後調査⁵に関し、企業への報告は重篤な副作用発生時とされているものの、推定患者数約8,300人に対し報告された副作用症例数が27例38件と少ない理由をどのように説明されますか。また、具体的にどのような調査を実施したのですか。
- (2) オンブレス吸入用カプセルの長期特定使用成績調査に関し、調査の具体的プロトコル及び実施状況はどのようなものですか。
- (3) オンブレス吸入用カプセルの審査報告書中の「2) 低用量での有効性について」(審査報告書49頁、50頁、51頁)⁶における黒塗り箇所に関し、マスクングを行った理由は何ですか。

2 医薬品医療機器総合機構に対して

- (1) ノバルティスファーマ株式会社の行った市販直後調査に関し、貴機構は、同社に対し、いかなる実施上の指導や調査内容に関する聴取等を行っていますか。
- (2) ノバルティスファーマ株式会社の行った長期特定使用成績調査に関し、貴機構が把握する実施状況はいかなるものですか。また、貴機構からいかなる指導を行っていますか。
- (3) オンブレス吸入用カプセルの用量設定に関し、喘息関連死等のリスクについて、貴機構はどのように評価しましたか。また、米国において低用量を承認した根拠につきいかなる評価を行いましたか。更に、長期的試験による有効性・安全性の評価を行う必要性の有無につきどのように判断していますか。

第3 質問の理由

1 オンブレス吸入用カプセルの市販直後調査(質問1(1)及び2(1)について)

(1) 市販直後調査結果の概要

オンブレス吸入用カプセルについては、市販直後調査期間：2011年9月20日～2012年3月19日とした市販直後調査の副作用集計が出されています⁵。

調査対象医療機関数は6,251施設(病院1,095施設、診療所5,156施設)、推定患者数は約8,300人とされ、報告された副作用症例数は27例38件、そのうち重篤な副作用症例数5例7件とされています。

この5例の重篤な副作用症例のうち4例については、その具体的情報が一覧として示されていますが、死亡・気胸症例(同一症例)1例については、患者背景、本剤

投与状況、死因、本剤との因果関係等は報告されておらず詳細不明とされています。

(2) 市販直後調査制度について

市販直後調査制度は、平成 12 年 12 月 27 日に公布された「医薬品の市販後調査の基準に関する省令の一部を改正する省令（平成 12 年厚生省令第 151 号）」に定められ、平成 13 年 10 月 1 日から施行された制度であり⁷、「新医薬品の販売開始直後において、医療機関に対し確実な情報提供、注意喚起等を行い、適正使用に関する理解を促すとともに、重篤な副作用及び感染症の情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施し、副作用等の被害を最小限にすることを主な目的とする」ものです。

市販直後調査の実施方法は、以下の通りです。

- ① 製薬企業等は、納入前に医薬情報担当者（MR）による以下の説明及び協力依頼を行う。
 - ・当該新医薬品が市販直後調査の対象であり、その期間中であること
 - ・当該新医薬品を慎重に使用し、因果関係が否定できない重篤な副作用等が発現した場合には速やかに当該企業に報告していただきたいこと
- ② 納入後 2 か月間は概ね 2 週間以内に 1 回の頻度で、その後も期間中は適切な頻度（概ね 1 か月以内に 1 回）で協力依頼を行い、注意喚起を行う。

(3) 当会議の疑問

前述の通り、ノバルティスファーマ株式会社が行った市販直後調査は、6,251 施設を対象に行い、推定患者数は約 8,300 人とされているところ、報告された副作用症例数は 27 例 38 件（そのうち重篤な副作用症例数は 5 例 7 件）とされています。

本剤の添付文書においては、国際共同第Ⅲ相臨床試験の結果が記載されていますが、総症例の 11.7%に副作用が認められていること、特に日本人患者においては 19.6%に副作用が認められており、日本人における副作用発現率が高かったことと比べると、かかる市販直後調査結果における副作用症例の発生数は、調査対象数に照らし極めて少数であると言わざるを得ず、上記（2）記載の省令を遵守して得られたものとは言い難いものというべきです。

加えて、重篤な副作用症例である死亡・気胸症例については、詳細不明と結論づけられており、十分な調査検討を行った形跡は見られません。前述の通り、本剤のリスク管理上最も重視すべきリスクは喘息関連死なのであって、調査検討を行わないまま詳細不明と結論づけることは、重篤な副作用・感染症情報の収集及び安全対策の実施という市販直後調査の趣旨を没却するものといえます。

(4) 質問

以上の通り、オンブレス吸入用カプセルの市販直後調査結果からは、その実施状況に疑問が残ることから、ノバルティスファーマ株式会社に対しては、市販直後調査における副作用症例数が少ない理由及び具体的な調査方法につき詳細な説明を求めると共に、医薬品医療機器総合機構に対しては、上記市販直後調査結果に関し、同社に対し、いかなる実施上の指導や調査内容に関する聴取等を行って

いるかにつき説明を求めます。

2 オンブレス吸入用カプセルの長期特定使用成績調査（質問1（2）及び2（2）について）

（1）承認審査における調査の必要性の指摘

オンブレス吸入用カプセルの審査報告書では、安全性に関する総合評価として、動悸、振戦、筋攣縮等の β 2刺激薬のクラスエフェクトと考えられる有害事象、吸入後の咳嗽（以下、「咳」といいます。）の発現につき、製造販売後調査において使用実態下での安全性をさらに検討する必要があることが指摘されました（審査報告書58頁）⁶。また、重篤な心血管系・脳血管系有害事象の発現リスクについても、今後情報を集積し検討する必要があることも指摘されました。

（2）ノバルティスファーマ株式会社による長期特定使用成績調査

上記の指摘を受け、ノバルティスファーマ株式会社は、観察期間を1年とする長期特定使用成績調査を実施し、心血管系・脳血管系の有害事象発現の有無及び咳の発現状況を重点調査項目とすること、得られた安全性データについて10歳ごとの年齢層別の解析を行い高齢者における安全性を検討すること等を説明しました（審査報告書59頁）⁶。

（3）当会議の疑問

2011年9月の本剤販売開始から既に1年が経過しているところ、咳の多発、重篤な心血管系・脳血管系有害事象について、科学的な評価と具体的な安全対策を明らかにするためには、上記長期特定使用成績調査の具体的プロトコル及びその実施状況を検討することが不可欠です。

長期特定使用成績調査は、承認審査を通じて明らかとなった課題を科学的に評価するためのものですから、単に申請者に任せるだけでは足りず、機構がその調査計画及びその実施の適切さを評価し指導監督することも不可欠というべきです。

2013年4月から実施予定の医薬品リスク管理計画（RMP）⁸も、科学的な市販後安全対策やこれを可能にするための環境整備の必要性から実施されるものであり、この趣旨からは、現段階においても、機構による指導監督が必要とされているというべきです。

（4）質問

以上の通り、有害事象に関する科学的な評価及び具体的な安全対策を明らかにするため、ノバルティスファーマ株式会社に対しては、本剤の長期特定使用成績調査のプロトコル及びその実施状況につき詳細な説明を求めると共に、医薬品医療機器総合機構に対しては、この長期特定使用成績調査の実施状況につき点検指導体制を整備しているか、また、整備しているとすれば、実施状況につき把握している事実及びこれに対しいかなる指導をしているかにつき説明を求めます。

3 オンプレス吸入用カプセルの用量設定（質問 1（3）及び 2（3）について）

（1）用量設定に関する承認審査の経緯

本剤の承認申請時に申請された用量は 150 μ g 及び 300 μ g でしたが、米国での申請においてはより低用量での有効性の検討が求められ、追加臨床試験成績を踏まえて最終的に 75 μ g 及び 150 μ g が申請用量とされていることから、我が国でも審査の過程で 75 μ g 等の低用量の臨床的必要性につき説明が求められた結果、申請者において説明が行われ、最終的には 150 μ g で承認されました。

審査報告書上、申請者による説明はマスクングされているためその内容を知ることができません（審査報告書 49 頁）⁶。しかしながら、以下に述べる通り、低用量での有効性についての検討内容には問題があると言わざるを得ません。

（2）米国における有効性・安全性評価

ア 低用量（75 μ g）における有効性

本剤の国際共同治験である B2354、B2355 試験は、COPD 患者を対象に 75 μ g を 1 日 1 回 12 週間投与した、2 つの同一デザインによるプラセボ対照比較試験です。審査報告書にも示されている通り、主要評価項目であるトラフ FEV₁ に関しては、75 μ g においても、150 μ g と同様に統計的に有意な有効性を示すデータが得られています（審査報告書 50、51 頁）⁶。

また、B2357 試験は、気管支喘息患者を対象に 18.75 μ g、37.5 μ g、75 μ g、150 μ g を 1 日 1 回 2 週間投与した、プラセボ及び Salm 対照二重盲検比較試験ですが、この試験においては主要評価項目であるトラフ FEV₁ に関しては、その効果は 75 μ g で頭打ちとなっています（FDA Medical Review 162 頁、fig. 19）⁹。

なお、FDA は有効性の評価に関し、長期的な試験による評価の必要性を指摘しています（同 10 頁）⁹。呼吸機能検査に基づく評価に加えて、予後を評価し得るエンドポイントを設定した長期的臨床評価が必要です。

イ 高用量（150 μ g 以上）における安全性

前述の通り、本剤は、薬理的に心血管系リスクが存在するため、安全性評価については、より低用量で有効な用量設定が求められているというべきです。

米国での臨床試験においては、3 ヶ月以上の長期投与における心血管系及び脳血管系の有害事象が多数発生していることが報告されています（FDA Medical Reviews 164 頁、Table 86, 87）⁹。

また、米国の添付文書においては、喘息関連死のリスクについて黒枠で警告がなされていることも前述の通りです。

ウ 米国における 75 μ g 用量の承認に至る経過

米国では、FDA は 2008 年 12 月に承認申請を受けていますが、喘息死のリスクを懸念し、喘息患者に対する臨床試験の実施と、低用量による臨床試験を

指示しました。その結果、3 (2) アで述べた通り、75 μ g 以上での有効性の差異が認められなかったこと、3 (2) イで述べた通り、3 ヶ月以上長期投与において心血管系及び脳血管系のリスクが認められたことを考慮し、2011 年 6 月、75 μ g 用量のみを承認するに至りました。

(3) 当会議の疑問

審査報告書において機構は、上記の米国における追加臨床試験成績を踏まえれば、本剤 75 μ g も COPD の治療において一定の有効性を示す可能性はあると指摘する (審査報告書 51 頁)⁶ もの、日本人患者において 75 μ g を用いた臨床試験成績が得られていないこと、申請資料から 150 μ g の用量において高い有効性が示されていること、安全性についても類薬を上回るような懸念はないこと等から、本剤の用量について 150 μ g とすることに大きな問題はないとしました。

本来であれば、低用量に関する有効性の評価については、臨床試験を課すことによって承認前に行うべきところ、その評価を市販後調査に委ねる結果となりました。このことは、FDA がリスクを重視して、より低用量で有効な用量の設定を追求したこととは正反対の対応であるといえます。

今後 LABA は抗コリン剤との配合製品として使用が拡大することが予想されるところ、上記の通り、FDA において高用量におけるリスクが指摘されていることに鑑みれば、安全性を重視した低用量設定のための評価が不可欠です。

(4) 質問

以上の通り、75 μ g と 150 μ g 以上の用量との間で、有効性・安全性に関しいかなる差異があるかを明らかにすることが不可欠です。そこで、当会議は、ノバルティスファーマ株式会社に対しては、75 μ g と 150 μ g 以上の用量の間に臨床的に意味のある有効性の差が認められていないとの指摘に対する回答が黒塗りされている (審査報告書 49 頁)⁶ 理由について説明を求めると共に、医薬品医療機器総合機構に対しては、用量設定に関し、喘息関連死等のリスクについてどのように評価したか、米国において低用量を承認した根拠につきいかなる評価を行ったかについて説明を求めます。

また、本剤が承認された以上、市販後調査において上記の問題点を明らかにする必要があると思われませんが、機構として、長期的試験による有効性・安全性の評価を行う必要性の有無につきどのように判断しているかについても説明を求めます。

4 まとめ

以上から、当会議は、ノバルティスファーマ株式会社及び医薬品医療機器総合機構に対し、「質問の趣旨」のとおり質問します。

以上

引用文献

- 1 ベロテックエロゾルに関する質問並びに要望書（1997年6月9日）
<http://www.yakugai.gr.jp/topics/topic.php?id=428>
- 2 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（2005年5月26日）
<http://www.yakugai.gr.jp/topics/topic.php?id=505>
- 3 Prescribing Information for Arcapta Neohaler
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022383s000lbl.pdf
- 4 オンブレス吸入用カプセル添付文書
http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/2259710G1020_1_08/
- 5 ノバルティスファーマ株式会社「市販直後調査の副作用集計（市販直後調査期間 2011年9月20日～2012年3月19日）」
- 6 オンブレス吸入用カプセル 150 μ g 審査報告書
http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201100124/300242000_22300AMX00603000_A100_1.pdf
- 7 医薬品・医療用器具等安全性情報 No.170「新医薬品の市販直後調査制度について」
http://www.info.pmda.go.jp/iyaku_anzen/PMDSI170d.html#6
- 8 厚生労働省医薬食品局安全対策課長・同審査管理課長「医薬品リスク管理計画指針について」（薬食安発 0411 第 1 号、薬食審査発 0411 第 2 号、平成 24 年 4 月 11 日）
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002gyjo-att/2r9852000002gyzs.pdf>
- 9 MEDICAL REVIEW(S) for Arcapta Neohaler
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/022383Orig1s000MedR.pdf