



スピオルト®レスピマット®28 吸入 および スピオルト®レスピマット®60 吸入 に係る医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

スピオルトレスピマット 28 吸入およびスピオルトレスピマット 60 吸入に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	スピオルトレスピマット28吸入 スピオルトレスピマット60吸入	有効成分	チオトロピウム臭化物水和物及び オロダテロール塩酸塩
製造販売業者	日本ベーリンガーインゲルハイム 株式会社	薬効分類	872259
提出年月		令和2年7月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
心不全，心房細動，期外収縮	3	心障害（心筋虚血，不整脈）	8	該当なし	11
イレウス	5	喘息に関連した挿管 および死亡	10		
閉塞隅角緑内障	6				
アナフィラキシー	7				
1.2. 有効性に関する検討事項					
使用実態下における有効性の確認					12

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	13
追加の医薬品安全性監視活動	
該当なし	13
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
該当なし	14

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	頁
通常のリスク最小化活動	15
追加のリスク最小化活動	
該当なし	15

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

令和 2 年 7 月 17 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都品川区大崎二丁目 1 番 1 号

氏名：日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

代表取締役 医薬事業ユニット統括社長 青野 吉晃

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2015 年 9 月 28 日	薬効分類	872259
再審査期間	8 年	承認番号	28 吸入：22700AMX01001000 60 吸入：22700AMX01002000
国際誕生日	2015 年 5 月 20 日		
販売名	スピオルト®レスピマット®28 吸入 スピオルト®レスピマット®60 吸入		
有効成分	チオトロピウム臭化物水和物及びオロダテロール塩酸塩		
含量及び剤型	1 噴霧中にチオトロピウム 2.5µg (チオトロピウム臭化物水和物として 3.124µg) 及びオロダテロール 2.5µg (オロダテロール塩酸塩として 2.736µg) を含有する。		
用法及び用量	通常，成人には 1 回 2 吸入（チオトロピウムとして 5µg 及びオロダテロールとして 5µg）を 1 日 1 回吸入投与する。		
効能又は効果	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）		
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること。		
備考			

変更の履歴
前回提出日 <u>平成 29 年 11 月 17 日</u>
変更内容の概要： ① <u>代表者の役職名変更</u> ② <u>品目の概要 備考欄の「再審査期間中」を削除</u> ③ <u>1.1 安全性検討事項の各項の医薬品安全性監視活動の内容である「特定使用成績調査（長期投与）」を削除</u> ④ <u>1.2 有効性に関する検討事項の項の「特定使用成績調査（長期投与）」を削除</u> ⑤ <u>2. 医薬品安全性監視計画の概要の追加の医薬品安全性監視活動の内容である「特定使用成績調査（長期投与）」を削除</u> ⑥ <u>3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要の「特定使用成績調査（長期投与）」を削除</u> ⑦ <u>5.1 医薬品安全性監視計画の一覧の「特定使用成績調査（長期投与）」の実施状況および報告書の作成予定日を変更</u> ⑧ <u>5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧の「特定使用成績調査（長期投与）」の実施状況および報告書の作成予定日を変更</u>
変更理由： ① <u>社内組織体制変更のため</u> ② <u>平成 29 年 12 月 5 日付「医薬品リスク管理計画の策定について」の一部改正について、に記載された記載要領に準じたため</u> ③～⑧ <u>特定使用成績調査終了のため</u>

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
心不全，心房細動，期外収縮	
	重要な特定されたリスクとした理由： チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5μg/5μg（本配合剤）の成分であるスピリーバ吸入用カプセル 18μg 及びスピリーバ 2.5μg レスピマット 60 吸入の添付文書で「心不全，心房細動，期外収縮」を重大な副作用として既に注意喚起しており，スピリーバ単剤の RMP でも，スピリーバ吸入用カプセル 18μg の本邦での申請時に用いた国内の臨床試験で，因果関係の否定できない「心不全」，「心房細動」，「期外収縮」が報告されていること，短時間作用性吸入抗コリン薬のイプラトロピウムでも慢性閉塞性肺疾患患者や気管支喘息患者での心血管系疾患の発現リスクが報告されていること，抗コリン薬の薬理作用からも関連性が考えられることから「心不全」，「心房細動」，「期外収縮」を重要な特定されたリスクとしており，本配合剤においても同様の注意喚起が必要と考え，重要な特定されたリスクとした。 なお，COPD 患者を対象とした本配合剤の 52 週間投与の国際共同試験（2 試験で約 1000 名/群，日本人は約 80 名/群が参加）では，心不全（Standardised MedDRA Queries [SMQ]；MedDRA 標準検索式，「心不全」，狭域）は，配合剤で 0.5%（5 名/1029 名），チオトロピウム 5μg で 0.8%（8 名/1033 名），オロダテロール 5μg で 1.2%（12 名/1038 名）で認められた。心房細動（PV エンドポイント；あらかじめベーリンガーインゲルハイム社で規定した複合用語での評価）は，配合剤で 0.5%（5 名/1029 名），チオトロピウム 5μg で 0.6%（6 名/1033 名），オロダテロール 5μg で 0.4%（4 名/1038 名）であった。また，期外収縮（基本語で期外収縮，心室性期外収縮及び上室性期外収縮）は，配合剤で 0.5%（5 名/1029 名），チオトロピウム 5μg で 0.5%（5 名/1033 名），オロダテロール 5μg で 0.3%（3 名/1038 名）であり，それぞれの単剤に比べて配合剤での発現率が高くなることはなかった。国際共同試験（2 試験約 1000 名/群，日本人約 80 名/群が参加）及び国内第 III 相試験（日本人約 40 名/群が参加）をあわせた日本人患者集団では，心不全の発現は，配合剤で 0.8%（1 名/120 名），チオトロピウム 5μg で 1.3%（1 名/76 名），オロダテロール 5μg で 0.0%（0 名/1038 名）であった。心房細動は，配合剤で 0.8%（1 名/120 名），チオトロピウム 5μg で 1.3%（1 名/76 名），オロダテロール 5μg で 0.7%（1 名/149 名）であった。期外収縮は，オロダテロール 5μg で 0.7%（1 名/149 名）で報告され，配合剤 0.0%（0 名/120 名）及びチオトロピウム 5μg で 0.0%（0 名/1038 名）であった。

	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 通常の医薬品監視活動を通じて，製造販売後使用実態下での情報を収集及び評価し，追加の医薬品安全性監視活動の必要性について検討するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「重大な副作用」の項に記載し，注意喚起する。また，患者向医薬品ガイドを作成し，患者及び医療従事者などが直接インターネットを介してその情報を入手し，活用できるようにする。 【選択理由】 添付文書の記載内容及び使用実態下の安全管理情報について，患者及び医療従事者に確実に情報提供し，適正使用に関する理解を促すため。

イレウス

重要な特定されたリスクとした理由：

本配合剤の成分であるスピリーバ吸入用カプセル 18 μ g, スピリーバ 2.5 μ g レスピマット 60 吸入の添付文書で「イレウス」を重大な副作用として既に注意喚起しており、スピリーバ単剤の RMP で、スピリーバ吸入用カプセル 18 μ g の本邦での慢性閉塞性肺疾患の効能・効果の承認の根拠となった国内外の臨床試験では「イレウス」の報告はなかったが、本邦での承認取得後に海外で「麻痺性イレウス」、「腸閉塞」が報告され、本邦でも上市後に「イレウス」、「麻痺性イレウス」の報告が集積されていること、本剤の抗コリン作用から発現する可能性も考えられることから「イレウス」を重要な特定されたリスクとしており、本配合剤においても同様に注意喚起する必要があると考え、重要な特定されたリスクとした。

なお、COPD を対象とした 52 週間投与の国際共同試験（2 試験約 1000 名/群、日本人約 80 名/群が参加）で、イレウスを含む腸閉塞（PV エンドポイント）は、配合剤で 0.3%（3 名/1029 名）、オロダテロール 5 μ g で 0.2%（2 名/1038 名）で報告され、チオトロピウム 5 μ g での報告はなかった。国内第 III 相試験（日本人約 40 名/群が参加）をあわせた日本人患者集団でイレウスの報告はなかった。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

通常の医薬品監視活動を通じて、製造販売後使用実態下での情報を収集及び評価し、追加の医薬品安全性監視活動の必要性について検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項に記載し、注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドを作成し、患者及び医療従事者などが直接インターネットを介してその情報を入手し、活用できるようにする。

【選択理由】

添付文書の記載内容及び使用実態下の安全管理情報について、患者及び医療従事者に確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。

閉塞隅角緑内障

重要な特定されたリスクとした理由：

本配合剤の成分であるスピリーバ吸入用カプセル 18 μ g, スピリーバ 2.5 μ g レスピマット 60 吸入の添付文書で「閉塞隅角緑内障」を重大な副作用として既に注意喚起しており、スピリーバ単剤の RMP でも、スピリーバ吸入用カプセル 18 μ g の本邦での慢性閉塞性肺疾患の効能・効果の承認の根拠となった国内外の臨床試験で「緑内障」が報告されたこと、また本邦でも上市後に「緑内障」の報告が集積されていることから、本剤の抗コリン作用から発現する可能性が考えられる閉塞隅角に分類される「閉塞隅角緑内障」を重要な特定されたリスクとしており、本配合剤においても同様に注意喚起が必要であると考え、重要な特定されたリスクとした。また、本配合剤の第 III 相試験では除外基準に設定したので臨床試験での閉塞隅角緑内障への使用経験はないが、チオトロピウムの抗コリン作用により、症状を悪化させる可能性があるため重要な特定されたリスクとした。

なお、COPD を対象とした 52 週間投与の国際共同試験（2 試験で約 1000 名/群、日本人は約 80 名/群が参加）で閉塞隅角緑内障（基本語）はオロダテロール投与群で 1 名が報告されたが、その他の配合剤及びチオトロピウム 5 μ g での報告はなかった。国内第 III 相試験（日本人約 40 名/群が参加）をあわせた日本人患者集団での報告はなかった。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

通常の医薬品監視活動を通じて、製造販売後使用実態下での情報を収集及び評価し、追加の医薬品安全性監視活動の必要性について検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項に記載し、注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドを作成し、患者及び医療従事者などが直接インターネットを介してその情報を入手し、活用できるようにする。

【選択理由】

添付文書の記載内容及び使用実態下の安全管理情報について、患者及び医療従事者に確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。

アナフィラキシー

重要な特定されたリスクとした理由：

本配合剤の成分であるスピリーバ吸入用カプセル 18μg, スピリーバ 2.5μg レスピマット 60 吸入の添付文書で「アナフィラキシー」を重大な副作用として既に注意喚起しており，スピリーバ単剤の RMP で，スピリーバ吸入用カプセル 18μg の本邦での慢性閉塞性肺疾患の効能・効果の承認の根拠となった国内外の臨床試験では「アナフィラキシー」の報告はなかったが，本邦での上市後に国内外で「アナフィラキシー」の報告が集積されたことから「アナフィラキシー」を重要な特定されたリスクとしており，本配合剤においても同様に注意喚起が必要と考え，重要な特定されたリスクとした。

なお，52 週間投与の国際共同試験（2 試験で約 1000 名/群，日本人は約 80 名/群が参加）及び国内第 III 相試験（日本人約 40 名/群が参加）でアナフィラキシーの報告はなかった。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

通常の医薬品監視活動を通じて，製造販売後使用実態下での情報を収集及び評価し，追加の医薬品安全性監視活動の必要性について検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として，添付文書の「重大な副作用」の項に記載し，注意喚起する。また，患者向医薬品ガイドを作成し，患者及び医療従事者などが直接インターネットを介してその情報を入手し，活用できるようにする。

【選択理由】

添付文書の記載内容及び使用実態下の安全管理情報について，患者及び医療従事者に確実に情報提供し，適正使用に関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク	
心障害（心筋虚血，不整脈）	
	重要な潜在的リスクとした理由： 本配合剤の成分であるチオトロピウム単剤及びオロダテロール単剤で重要な潜在的リスクとしている。COPD の主たる原因である喫煙，肥満，高脂血症，日常生活での運動不足，糖尿病及び高血圧は，虚血性（冠動脈）心障害の危険因子である。虚血性心障害は物理的に不整脈のリスクとなり得る。また，これらの危険因子は，COPD 患者に合併することがよくみられる。したがって，心障害は安全性モニタリングを慎重に行う必要があり，本配合剤でも潜在的リスクとした。以下に，各単剤及び本配合剤での発現をまとめた。 チオトロピウム投与において，死亡及び心血管系有害事象の発現が懸念されたが，COPD 患者を対象としたチオトロピウム単剤（ハンディヘラー製剤で実施した 28 試験の併合解析，レスピマット製剤で実施した 7 試験）の併合解析で，心障害（SMQ，広域）のプラセボ群に対する相対リスク（RR）で有意な増加は示されなかった。 オロダテロール単剤で，心不整脈は，薬力学的作用から β 刺激薬で発現することが知られている。β_2 刺激薬の作用としては，血中カリウム値を一過性に低下させたり，その他，心拍数の上昇，収縮期又は拡張期血圧の上昇等が知られており，症候がある場合もない場合もある。症状の進行により，上室性頻脈，心室性頻脈，心筋症，心筋梗塞及び心筋壊死，並びに心不全が発現する。したがって，心筋虚血と心不整脈は相互に作用し，共に潜在的リスクと設定した。 カリウム値の低下は，β_2 刺激薬のクラスエフェクトとしてよく知られている。吸入用 β_2 刺激薬では全身曝露量が少ないことから，過量投与されるような場合を除いては，全身性（経口投与又は貼付）β 刺激薬よりも低カリウム血症を誘発する可能性が少ないと考えられる。COPD 患者では，低カリウム血症発現のリスク（低酸素血症，並びに副腎皮質ステロイド，テオフィリン，非カリウム保持性利尿薬及びジゴキシンの使用等）を併せ持っている場合があり，このような患者では，本剤の使用によって低カリウム血症のリスクがさらに増加すると考えられる。血中のカリウム値が低いことにより，間接的に，特に感受性の高い患者では，心室性頻脈や心室細動のリスクが高まる可能性がある。 本剤で，COPD 患者を対象とした 52 週間投与の国際共同試験（2 試験で約 1000 名/群，日本人は約 80 名/群が参加）で，心筋虚血（「虚血性心疾患」，SMQ，広域）は，配合剤で 2.1%（22 名/1029 名），チオトロピウム 5μg で 2.1%（22 名/1033 名），オロダテロール 5μg で 2.5%（26 名/1038 名）であった。不整脈（SMQ，広域）は，配合剤で 4.0%（41 名/1029 名），チオトロピウム 5μg で 4.5%（47 名/1033 名），オロダテロール 5μg で 3.9%（41 名/1038 名）であり，配合剤で単剤に比べて発現が高いということとはなかった。

	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 通常の医薬品監視活動を通じて，製造販売後使用実態下での情報を収集及び評価し，追加の医薬品安全性監視活動の必要性について検討するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として，副作用の発現情報に基づき必要に応じて添付文書を改訂する。 【選択理由】 医療従事者に対し，確実に情報提供を行い，心障害患者への適正使用の理解を促すため。また，適切な情報提供により，心障害の発現リスクについて，医療従事者の理解を促すため。

喘息に関連した挿管および死亡

重要な潜在的リスクとした理由：

本配合剤の一成分であるオロダテロールなどの LABA において、喘息に関連した死亡リスクの増加が報告されている。LABA の他剤（サルメテロール）を通常の喘息治療に追加し、安全性をプラセボと比較した米国の大規模臨床試験のデータでは、サルメテロール投与群での喘息に関連した死亡の増加がみられた。喘息に関連した死亡の増加は、喘息の基礎治療である吸入ステロイドを LABA と併用して使用した際にはみられておらず、同様に、COPD 患者でも通常はみられていない。本剤が適応となる COPD 患者では、喘息を合併していることも予測されるため、このような患者では喘息が適切に治療される必要があり、注意喚起するために重要な潜在的リスクとした。

なお、喘息患者における本剤の安全性及び有効性は確立されておらず、本剤は喘息の適応を有していない。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

通常の医薬品監視活動を通じて、製造販売後使用実態下での情報を収集及び評価し、追加の医薬品安全性監視活動の必要性について検討するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

- ・通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。

1. 添付文書の「重要な基本的注意」の項に、「本剤は気管支喘息治療を目的とした薬剤ではないため、気管支喘息治療の目的には使用しないこと」と明記し、注意喚起を実施する。
2. 適応外使用に関する情報の収集状況に基づき、必要に応じて医療従事者に注意喚起を行う。

【選択理由】

適切な情報提供により、適応外使用のリスクについて、医療従事者の理解を促すため。

重要な不足情報
該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下における有効性の確認	
	有効性に関する検討事項とした理由： 治験では、特定の合併症例の除外、併用薬の制限をおこなったため、日常診療の使用実態下での有効性を検討することとした。
	有効性に関する調査・試験の名称： <u>該当なし</u>
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： <u>該当なし</u>

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告，文献・学会情報及び外国措置報告などの収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行。
追加の医薬品安全性監視活動
<u>該当なし</u>

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書，患者向医薬品ガイドを作成し，医療関係者及び患者などに情報提供を行う。
追加のリスク最小化活動
該当なし

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告，文献・学会情報，外国措置報告，臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価。				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始後6カ月間	終了	作成済み（平成28年7月提出）
特定使用成績調査（長期投与）	1000 例	安全性定期報告調査終了時（最終解析）	終了	作成済み(令和元年7月提出)

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
特定使用成績調査（長期投与）	1000 例	安全性定期報告調査終了時（最終解析）	終了	作成済み(令和元年7月提出)

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
通常のリスク最小化活動として，添付文書，患者向医薬品ガイドを作成し，重要な特定されたりリスクについて医療従事者及び患者などに周知を行う。		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査に基づく情報提供	市販直後調査において得られた情報を，期間中及び期間終了後に市販直後調査対象施設に情報提供する。	終了