

スピリーバ®吸入用カプセル 18 μg
スピリーバ®2.5 μg レスピマット®60 吸入
スピリーバ®1.25 μg 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

スピリーバ®吸入用カプセル 18 µg 他に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	スピリーバ®吸入用カプセル 18 µg スピリーバ®2.5 µg レスピマット®60 吸入 スピリーバ®1.25 µg 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
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		平成29年1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	5	心障害 (虚血性心疾患, 心筋梗塞, 不整脈, 狭心症)	9	該当なし	10
イレウス	6				
閉塞隅角緑内障	7				
アナフィラキシー	8				
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					11

↓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		12
追加の医薬品安全性監視活動		
気管支喘息患者 (重症持続型の患者) を対象とした特定使用成績調査		12
気管支喘息患者 (軽症持続型及び中等症持続型の患者) を対象とした特定使用成績調査		13
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
気管支喘息患者 (重症持続型の患者) を対象とした特定使用成績調査		14
気管支喘息患者 (軽症持続型及び中等症持続型の患者) を対象とした特定使用成績調査		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

平成 29 年 1 月 31 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 2 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	2004 年 10 月 22 日	薬効分類	872259
再審査期間	1. スピリーバ [®] 吸入用カプセル 18 µg 8 年 2. スピリーバ [®] 2.5 µg レスピマツト [®] 60 吸入 慢性閉塞性肺疾患：1.の残余期間 重症持続型気管支喘息：4 年 気管支喘息：重症持続型気管支喘息の残余期間 3. スピリーバ [®] 1.25 µg レスピマツト [®] 60 吸入 気管支喘息：重症持続型気管支喘息の残余期間	承認番号	1. スピリーバ [®] 吸入用カプセル 18 µg 21600AMY00131000 2. スピリーバ [®] 2.5 µg レスピマツト [®] 60 吸入 22200AMX00227000 3. スピリーバ [®] 1.25 µg レスピマツト [®] 60 吸入 22800AMX00666000
国際誕生日	2001 年 10 月 9 日		
販売名	1. スピリーバ [®] 吸入用カプセル 18 µg 2. スピリーバ [®] 2.5 µg レスピマツト [®] 60 吸入 3. スピリーバ [®] 1.25 µg レスピマツト [®] 60 吸入		
有効成分	チオトロピウム臭化物水和物		

<p>含量及び剤型</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. スピリーバ[®]吸入用カプセル 18 µg 1カプセル中にチオトロピウム 18 µg(チオトロピウム臭化物水和物として 22.5 µg) を含有する。 2. スピリーバ[®]2.5 µg レスピマット[®]60 吸入 1噴霧中にチオトロピウム 2.5 µg (チオトロピウム臭化物水和物として 3.124 µg) を含有する。 3. スピリーバ[®]1.25 µg レスピマット[®]60 吸入 1噴霧中にチオトロピウム 1.25µg(チオトロピウム臭化物水和物として 1.562µg) を含有する。
<p>用法及び用量</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. スピリーバ[®]吸入用カプセル 18 µg 通常、成人には1回1カプセル(チオトロピウムとして 18 µg)を1日1回本剤専用の吸入用器具(ハンディヘラー)を用いて吸入する。 2. スピリーバ[®]2.5 µg レスピマット[®]60 吸入 及び 3. スピリーバ[®]1.25 µg レスピマット[®]60 吸入 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: 通常、成人にはスピリーバ 2.5µg レスピマット 1回2吸入(チオトロピウムとして 5µg)を1日1回吸入投与する。 気管支喘息の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解: 通常、成人にはスピリーバ 1.25µg レスピマット 1回2吸入(チオトロピウムとして 2.5µg)を1日1回吸入投与する。 なお、症状・重症度に応じて、スピリーバ 2.5µg レスピマット 1回2吸入(チオトロピウムとして 5µg)を1日1回吸入投与する。
<p>効能又は効果</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. スピリーバ[®]吸入用カプセル 18 µg 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 2. スピリーバ[®]2.5 µg レスピマット[®]60 吸入 下記疾患の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解 慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎, 肺気腫), 気管支喘息 3. スピリーバ[®]1.25 µg レスピマット[®]60 吸入 下記疾患の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解 気管支喘息
<p>承認条件</p>	<p>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p>

備考	<p>1. スピリーバ[®]吸入用カプセル 18 μg (再審査期間終了) 承認年月日：2004年10月22日 再審査期間：2004年10月22日～2012年10月21日 (8年)</p> <p>2. スピリーバ[®]2.5 μg レスピマット[®]60 吸入 慢性閉塞性肺疾患 (慢性気管支炎, 肺気腫) (再審査期間終了) 承認年月日：2010年1月20日 再審査期間：2010年1月20日～2012年10月21日 (1.の残余期間)</p> <p>重症持続型気管支喘息 (再審査期間中) 承認年月日：2014年11月18日 再審査期間：2014年11月18日～2018年11月17日 (4年)</p> <p>気管支喘息 (再審査期間中) 承認年月日：2016年8月26日 再審査期間：2016年8月26日～2018年11月17日 (2. 重症持続型気管支喘息の残余期間)</p> <p>3. スピリーバ[®]1.25 μg レスピマット[®]60 吸入 気管支喘息 (再審査期間中) 承認年月日：2016年8月26日 再審査期間：2016年8月26日～2018年11月17日 (2. 重症持続型気管支喘息の残余期間)</p>
----	--

変更の履歴

前回提出日

平成 28 年 9 月 9 日

変更内容の概要：

- ・ 2. 医薬品安全性監視計画の概要：気管支喘息患者（軽症持続型及び中等症持続型）を対象とした特定使用成績調査（調査期間）

変更理由：

- ・ 2. 医薬品安全性監視計画の概要：特定使用成績調査実施計画書作成による更新

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：

スピリーバ吸入用カプセル 18 µg 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，また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。また，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 of 医薬品安全性監視活動
- ・ 追加 of 医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。
 1. 気管支喘息患者（重症持続型の患者）を対象とした特定使用成績調査
 2. 気管支喘息患者（軽症持続型及び中等症持続型の患者）を対象とした特定使用成績調査

【選択理由】

- ・ 通常 of 安全性活動および追加 of 安全性監視活動（特定使用成績調査）において，収集された心不全，心房細動，期外収縮に関連する情報を評価し，適切な注意喚起を行うため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

- ・ 通常 of 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，患者および医療従事者などがその情報を入手し，活用できるようにする。

【選択理由】

- ・ 添付文書の記載内容および使用実態下の安全管理情報について，患者およ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：

スピリーバ吸入用カプセル 18 µg 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、本邦でも承認取得後に「イレウス」，「麻痺性イレウス」の報告が集積されており、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
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 気管支喘息患者（重症持続型の患者）を対象とした特定使用成績調査
 2. 気管支喘息患者（軽症持続型及び中等症持続型の患者）を対象とした特定使用成績調査

【選択理由】

- ・ 通常の安全性活動および追加の安全性監視活動（特定使用成績調査）において、収集されたイレウスに関連する情報を評価し、適切な注意喚起を行うため。

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、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、患者および医療従事者などがその情報を入手し、活用できるようにする。

【選択理由】

- ・ 添付文書の記載内容および使用実態下の安全管理情報について、患者およ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：

スピリーバ吸入用カプセル 18 µg 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、また本邦でも承認取得後に「緑内障」の報告が集積されており、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 of 医薬品安全性監視活動
- ・ 追加 of 医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 気管支喘息患者（重症持続型の患者）を対象とした特定使用成績調査
 2. 気管支喘息患者（軽症持続型及び中等症持続型の患者）を対象とした特定使用成績調査

【選択理由】

通常 of 安全性活動および追加 of 安全性監視活動（特定使用成績調査）において、収集された閉塞隅角緑内障に関連する情報を評価し、適切な注意喚起を行うため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

- ・ 通常 of 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、患者および医療従事者などがその情報を入手し、活用できるようにする。

【選択理由】

- ・ 添付文書の記載内容および使用実態下の安全管理情報について、患者およ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：

スピリーバ吸入用カプセル 18 µg 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、本邦での承認取得後に国内外で「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 of 医薬品安全性監視活動
- ・ 追加 of 医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 気管支喘息患者（重症持続型の患者）を対象とした特定使用成績調査
 2. 気管支喘息患者（軽症持続型及び中等症持続型の患者）を対象とした特定使用成績調査

【選択理由】

- ・ 通常 of 安全性活動および追加 of 安全性監視活動（特定使用成績調査）において、収集されたアナフィラキシーに関連する情報を評価し、適切な注意喚起を行うため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

- ・ 通常 of 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、注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドを作成し、患者および医療従事者などがその情報を入手し、活用できるようにする。

【選択理由】

- ・ 添付文書の記載内容および使用実態下の安全管理情報について、患者およ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（虚血性心疾患，心筋梗塞，不整脈，狭心症）

重要な潜在的リスクとした理由：

チオトロピウムの投与において，死亡及び心血管系有害事象の発現が懸念されたが，海外大規模臨床試験の結果等においては，チオトロピウム投与とすべての理由による死亡及び心血管系有害事象の発現に明確な関連は示唆されなかった。しかしながら，心血管系有害事象はLAMAの潜在的リスクとして知られていることから，重要な潜在的リスクとした。

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
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。
 1. 気管支喘息患者（重症持続型の患者）を対象とした特定使用成績調査
 2. 気管支喘息患者（軽症持続型及び中等症持続型の患者）を対象とした特定使用成績調査

【選択理由】

- ・ 当該情報に関して，市販後使用実態下での情報を入手，評価し，必要に応じて適切な安全確保措置を行う必要があるため。

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，以下を実施する。

チオトロピウムの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，チオトロピウムの使用による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。

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： 治験時では，特定の合併症例の除外，併用薬の制限があるため，使用実態下での有効性を確認する。
	有効性に関する調査・試験の名称： 1. 気管支喘息患者（重症持続型の患者）を対象とした特定使用成績調査 2. 気管支喘息患者（軽症持続型及び中等症持続型の患者）を対象とした特定使用成績調査
	調査・試験の目的，内容及び手法の概要並びに選択理由： 特定使用成績調査において，レスピマットを使用した本剤投与前と比較し喘息症状の改善を確認する。

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： 副作用の自発報告，文献・学会情報およ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	
追加の医薬品安全性監視活動	
気管支喘息患者（重症持続型の患者）を対象とした特定使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】 心不全，心房細動，期外収縮，イレウス，閉塞隅角緑内障，アナフィラキシー，心障害（虚血性心疾患，心筋梗塞，不整脈，狭心症）</p> <p>【目的】 気管支喘息患者(重症持続型の患者)に対するスピリーバ 2.5 µg レスピマット 60 吸入(以下，本剤)の安全性および有効性を使用実態下において確認する。</p> <p>【実施計画案】 調査期間：2015年6月～2017年8月 登録期間：1年 観察期間：本剤投与開始日より52週間 調査症例数：300例（安全性解析対象症例） 調査方法：登録方法は連続調査方式とする。 登録基準： 15歳以上の気管支喘息患者(重症持続型の患者) 吸入ステロイド剤が投与され，本剤を初めて投与された患者 重点調査項目：心血管系有害事象，抗コリン作用に関連する有害事象，喘息に関連する死亡，入院，挿管</p> <p>【実施計画の根拠】 本剤の安全性解析対象症例を300例とした。既に実施されたCOPD患者を対象にした特定使用成績調査での主な副作用（1.0%以上）は咳嗽（1.2%）であり，また日本人を対象とした喘息患者での臨床試験で1.0%以上の副作用は，喘息（1.8%），発声障害（1.8%），口渴（1.8%）であった。本調査の目標症例数において，これら主な副作用の発現について，COPD患者での発現率と比較して大きく上昇する可能性がないか確認することが可能と考える。</p> <p>【節目となる予定の時期およびその根拠】 安全性定期報告時。安全性情報について包括的な検討を行うため。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置およびその開始の決定基準】</p>

	<p>節目になる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新たな安全性検討事項の有無を含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・新たな安全性検討事項に対するリスク最小化計画の策定要否について検討を行う。
<p>気管支喘息患者（軽症持続型及び中等症持続型の患者）を対象とした特定使用成績調査</p>	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>心不全，心房細動，期外収縮，イレウス，閉塞隅角緑内障，アナフィラキシー，心障害（虚血性心疾患，心筋梗塞，不整脈，狭心症）</p> <p>【目的】</p> <p>気管支喘息患者（軽症持続型及び中等症持続型の患者）に対するスピリーバ 1.25 µg レスピマット 60 吸入及びスピリーバ 2.5 µg レスピマット 60 吸入の安全性及び有効性を使用実態下において確認する。</p> <p>【実施計画案】</p> <p>調査期間：2017年7月～2018年12月</p> <p>登録期間：1年</p> <p>観察期間：投与開始日より12週間</p> <p>調査予定症例数：150例（安全性解析対象症例）</p> <p>調査方法：登録方法は連続調査方式とする。</p> <p>対象患者：15歳以上の気管支喘息患者（軽症持続型及び中等症持続型の患者）</p> <p>吸入ステロイド剤が投与され，スピリーバ 1.25 µg レスピマット 60 吸入又はスピリーバ 2.5 µg レスピマット 60 吸入を初めて投与される患者</p> <p>重点調査項目：心血管系有害事象，抗コリン作用に関連する有害事象，喘息に関連する死亡，入院，挿管</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>本調査の安全性解析対象症例を150例とした。臨床試験での主な副作用（約2.0%）は，喘息（1.8%），発声障害（1.8%），口渇（1.8%）であった。本調査の安全性解析対象例数において，これら主な副作用の発現について，臨床試験の発現率と比較して大きく上昇する可能性がないか確認することが可能と考える。</p> <p>【節目となる予定の時期およびその根拠】</p> <p>安全性定期報告時。安全性情報について包括的な検討を行うため。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置およびその開始の決定基準】</p> <p>節目になる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新たな安全性検討事項の有無を含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・新たな安全性検討事項に対するリスク最小化計画の策定要否について検討を行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

気管支喘息患者（重症持続型の患者）を対象とした特定使用成績調査	
	2.医薬品安全性監視計画の概要の項を参照
気管支喘息患者（軽症持続型及び中等症持続型の患者）を対象とした特定使用成績調査	
	2.医薬品安全性監視計画の概要の項を参照

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，医療関係者およ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				
通常の医薬品安全性監視活動の概要：副作用の自発報告，文献・学会情報およ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				
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	承認日から 6 カ月後	終了	作成済み (平成 27 年 7 月提出)
気管支喘息患者（重症持続型の患者）を対象とした特定使用成績調査	300 例	安全性定期報告	実施中	調査終了後
気管支喘息患者（軽症持続型及び中等症持続型の患者）を対象とした特定使用成績調査	150 例	安全性定期報告	計画中	調査終了後

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
気管支喘息患者（重症持続型の患者）を対象とした特定使用成績調査	300 例	安全性定期報告	実施中	調査終了後
気管支喘息患者（軽症持続型及び中等症持続型の患者）を対象とした特定使用成績調査	150 例	安全性定期報告	計画中	調査終了後

5.3 リスク最小化計画の一覧

5.3.1 通常のリスク最小化活動

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、重要な特定されたリスクについて医療従事者およ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、期間中およ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