

審査報告書

平成 28 年 7 月 27 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] スピリーバ 1.25 µg レスピマット 60 吸入、同 2.5 µg レスピマット 60 吸入
- [一 般 名] チオトロピウム臭化物水和物
- [申 請 者] 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
- [申請年月日] 平成 27 年 10 月 29 日
- [剤形・含量] 1 噴霧中にチオトロピウム 1.25 µg（チオトロピウム臭化物水和物として 1.562 µg）又はチオトロピウム 2.5 µg（チオトロピウム臭化物水和物として 3.124 µg）を含有する吸入用液剤
- [申 請 区 分] <スピリーバ 1.25 µg レスピマット 60 吸入>
医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品、（8）剤形追加に係る医薬品（再審査期間中のもの）
<スピリーバ 2.5 µg レスピマット 60 吸入>
医療用医薬品（4）新効能医薬品（6）新用量医薬品
- [特 記 事 項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第四部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の軽症持続型及び中等症持続型気管支喘息に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

- [効能又は効果] <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
- <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

(下線部変更・追加)

[用法及び用量] 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 2.5 µg レスピマット 1 回 2 吸入（チオトロピウムとして 5 µg）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 1.25 µg レスピマット 1 回 2 吸入（チオトロピウムとして 2.5 µg）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 2.5 µg レスピマット 1 回 2 吸入（チオトロピウムとして 5 µg）を 1 日 1 回吸入投与する。

(下線部追加)

[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。

審査報告 (1)

平成 28 年 6 月 9 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] スピリーバ 1.25 µg レスピマット 60 吸入、同 2.5 µg レスピマット 60 吸入
[一 般 名] チオトロピウム臭化物水和物
[申 請 者] 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 10 月 29 日
[剤形・含量] 1 噴霧中にチオトロピウム 1.25 µg (チオトロピウム臭化物水和物として 1.562 µg) 又はチオトロピウム 2.5 µg (チオトロピウム臭化物水和物として 3.124 µg) を含有する吸入用液剤

[申請時の効能又は効果] <スピリーバ 1.25 µg レスピマット 60 吸入>
気管支喘息の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解

<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
(下線部追加)

[申請時の用法及び用量] <スピリーバ 1.25 µg レスピマット 60 吸入>
通常、成人には 1 回 2 吸入(症状に応じてチオトロピウムとして 2.5～5 µg)
を 1 日 1 回吸入投与する。
チオトロピウムとして 2.5 µg
・スピリーバ 1.25 µg レスピマット 60 吸入：1 回 2 吸入
チオトロピウムとして 5 µg
・スピリーバ 2.5 µg レスピマット 60 吸入：1 回 2 吸入

<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）の気道閉塞性障害に基づく諸
症状の緩解：
通常、成人には 1 回 2 吸入（チオトロピウムとして 5 µg）を 1 日 1 回吸
入投与する。
・スピリーバ 2.5 µg レスピマット 60 吸入：1 回 2 吸入

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1回2吸入（症状に応じてチオトロピウムとして2.5～5
μg）を1日1回吸入投与する。

チオトロピウムとして2.5 μg

・スピリーバ 1.25 μg レスピマット 60 吸入：1回2吸入

チオトロピウムとして5 μg

・スピリーバ 2.5 μg レスピマット 60 吸入：1回2吸入

（下線部変更・追加）

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	4
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	6
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	7

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
FEV ₁	Forced expiratory volume in 1 second	1 秒量
機構		独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本薬		チオトロピウム臭化物水和物
本剤		チオトロピウム臭化物水和物を含有する スピリーバレスピマット 60 吸入製剤
1.25 μg 製剤		スピリーバ 1.25 μg レスピマット 60 吸入
2.5 μg 製剤		スピリーバ 2.5 μg レスピマット 60 吸入

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

「スピリーバ 1.25 µg レスピマット 60 吸入、同 2.5 µg レスピマット 60 吸入」の有効成分であるチオトロピウム臭化物水和物は、ドイツ・ベーリンガーインゲルハイム社により創製された長時間作用性抗コリン薬である。

本邦において、専用吸入器（ハンディヘラー）を使用する本薬の粉末吸入剤「スピリーバ吸入用カプセル 18 µg」が平成 16 年 10 月に承認され、また専用吸入器（レスピマット）と組み合わせた本薬の吸入液剤「スピリーバ 2.5 µg レスピマット 60 吸入（以下、「2.5 µg 製剤」）」が平成 22 年 1 月に承認されている。

平成 25 年 12 月、2.5 µg 製剤について、気管支喘息の効能・効果を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。当時の審査の過程において、機構は、一定以上の重症度の喘息患者に対する通常用法・用量としてチオトロピウム 5 µg 1 日 1 回投与、喘息の重症度が比較的軽度の患者に対する通常用法・用量としてチオトロピウム 2.5 µg 1 日 1 回投与とすることが適切と判断した。しかしながら、2.5 µg 製剤は 1 回 2 噴霧によりチオトロピウム 5 µg を吸入することを前提として設計された製剤であるため、1 回 1 噴霧によりチオトロピウム 2.5 µg の吸入を担保する品質データは得られていなかった。このため、2.5 µg 製剤は、重症持続型喘息に対してのみ承認された（別添：スピリーバ 2.5 µg レスピマット 60 吸入審査報告書参照）。

その後、申請者によりチオトロピウム 2.5 µg 1 日 1 回投与が可能な製剤として「スピリーバ 1.25 µg レスピマット 60 吸入（以下、「1.25 µg 製剤」）」の開発が進められ、今般、1.25 µg 製剤の追加とともに、用法・用量及び効能・効果の変更に係る製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

海外において、欧州では重症喘息患者に対してチオトロピウム 5 µg 1 日 1 回投与（2.5 µg 製剤の 1 回 2 噴霧）を用法・用量として、米国では気管支喘息患者に対してチオトロピウム 2.5 µg 1 日 1 回投与（1.25 µg 製剤の 1 回 2 噴霧）を用法・用量として、それぞれ 2014 年 9 月及び 2015 年 9 月に承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、チオトロピウム 2.5 µg 1 日 1 回投与が可能な製剤としてスピリーバ 1.25 µg レスピマット 60 吸入の追加についても併せて申請されており、品質に係る資料が提出されている。本報告書では新効能及び新用量に係る事項のみを記載するが、機構において剤形追加に係る医薬品として審査を行った結果、品質について、適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は過去の承認申請において評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は過去の承認申請において評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「毒性試験に関する資料」は過去の承認申請において評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「臨床薬理試験に関する資料」は過去の承認申請において評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料はいずれも前回の承認審査時¹に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、既に評価されているとおり（別添：スピリーバ 2.5 µg レスピマット 60 吸入審査報告書 p.32～34 参照）、今回の審査においても、軽症持続型及び中等症持続型の日本人喘息患者における本剤の有効性は期待できると考える。

7.R.2 安全性について

機構は、既に評価されているとおり（別添：スピリーバ 2.5 µg レスピマット 60 吸入審査報告書 p.34～38 参照）、今回の審査においても、軽症持続型及び中等症持続型喘息患者における本剤 2.5 µg/日投与時の安全性について、既承認効能・効果における本剤 5 µg/日投与時の安全性と比較して特段の新たな懸念は認められていないと考える。また、COPD 患者及び重症喘息患者における本剤製造販売後の最新の安全性情報を踏まえても、本剤投与時の安全性プロファイルに新たな懸念は認められていない。したがって、既承認の効能・効果における注意喚起等を引き続き実施することにより、喘息患者における本剤 2.5 µg/日投与時のリスクを管理することは可能と考える。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、喘息患者における本剤 2.5 µg/日の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

喘息予防・管理ガイドライン 2015 では、喘息長期管理薬の第一選択薬として吸入ステロイド薬が推奨されており、患者の重症度に応じて、他の追加療法（長時間作用性抗コリン薬、長時間作用性 β2 刺激薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、テオフィリン製剤、抗ヒスタミン薬、経口ステロイド薬、抗 IgE 抗体等）を行うこととされ、長時間作用性抗コリン薬である本薬は現在、中等症持続型及び重症持続型の喘息患者に対して、吸入ステロイド薬で効果不十分な場合の併用投与として推奨されている。

¹平成 25 年 12 月 19 日、製造販売承認事項一部変更承認申請がなされ、平成 26 年 11 月 18 日、気管支喘息（重症持続型の患者に限る）に係る効能・効果の追加が承認された。

低用量吸入ステロイド薬²による治療下で症状の持続する軽症持続型喘息患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（205.442 試験）、及び中用量吸入ステロイド薬³による治療下で症状の持続する中等症持続型喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（205.418 及び 205.419 試験）では、試験期間中は患者の重症度に応じた喘息維持療法（低用量又は中用量吸入ステロイド薬）を継続可能とした上で、ピーク FEV₁、トラフ FEV₁ の変化量等の肺機能パラメータについて検討された結果、いずれの試験でも本剤 2.5 µg/日群及び 5 µg/日群とプラセボ群との各対比較において統計学的に有意な差が示された。安全性についても、抗コリン作用に関連する有害事象の発現率は低く、臨床上許容できる程度であった。

以上の臨床試験成績から、本剤 2.5 µg/日は、吸入ステロイド薬治療下でも症状の持続する軽症持続型喘息患者及び中等症持続型喘息患者に対して、長時間作用性 β₂ 刺激薬と同様に長期管理薬として、吸入ステロイド薬に対する追加治療の選択肢の一つになり得ると考える。

機構は、現時点までに得られている臨床試験成績を踏まえると、本剤 2.5 µg/日は長時間作用性 β₂ 刺激薬と同様に、吸入ステロイド薬と併用して使用される長期管理薬の一つと位置付けられると考える。なお、気管支喘息の治療における本剤と長時間作用性 β₂ 刺激薬の使い分け（それぞれの適切な投与対象、治療の優先順位等）について、今後、各剤の有効性及び安全性データを十分に集積し、検討していくことが望ましいと考える。

7.R.4 効能又は効果について

機構は、前回及び今回の承認申請時に提出された資料、並びに「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項における検討を踏まえ、効能・効果について、申請のとおり、2.5 µg 製剤については「（重症持続型に限る）」を削除することは可能と判断した。また、1.25 µg 製剤については、「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」と記載を整備し、設定することは可能と判断した。

7.R.5 用法及び用量について

用法・用量について、前回の承認審査時に既に評価されているものの（別添 スピリーバ 2.5 µg レスピマット 60 吸入審査報告書 p.39～p.41 参照）、申請者は以下のように説明している。

中等症持続型喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（205.418 及び 205.419 試験）において、主要評価項目であるピーク FEV₁ 及びトラフ FEV₁ の変化量について、プラセボに対する本剤 2.5 µg/日群及び 5 µg/日群の優越性は示されたが、本剤 2.5 µg/日群の変化量は本剤 5 µg/日群と同程度であった。また、軽症持続型喘息患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（205.442 試験）においても、本剤 2.5 µg/日群の有効性は 5 µg/日群と同程度であった。しかしながら、中用量吸入ステロイド薬⁴単独又は長時間作用性 β₂ 刺激薬との併用による治療下で症状が持続する中等症から重症持続型の成人喘息患者を対象とした国内長期投与試験（205.464 試験）において、本剤 5 µg/日群では本剤 2.5 µg/日群と比較して、呼吸機能に関する安

² ベクロメタゾンプロピオン酸エステル 200 µg/日以上 500 µg/日以下、ブデソニド 200 µg/日以上 400 µg/日以下、シクレソニド 80 µg/日以上 160 µg/日以下、Flunisolide 500 µg/日以上 1000 µg/日以下、フルチカゾン 100 µg/日以上 250 µg/日以下、モメタゾンフランカルボン酸エステル 200 µg/日以上 400 µg/日以下、又はトリアムシノロンアセトニド 400 µg/日以上 1000 µg/日以下。

³ ベクロメタゾンプロピオン酸エステル 500 µg/日以上 1000 µg/日以下、ブデソニド 400 µg/日以上 800 µg/日以下、シクレソニド 160 µg/日以上 320 µg/日以下、Flunisolide 1000 µg/日以上 2000 µg/日以下、フルチカゾン 250 µg/日以上 500 µg/日以下、モメタゾンフランカルボン酸エステル 400 µg/日以上 800 µg/日以下、又はトリアムシノロンアセトニド 1000 µg/日以上 2000 µg/日以下。

⁴ ベクロメタゾンプロピオン酸エステル 500 µg/日以上 1000 µg/日以下、ブデソニド 400 µg/日以上 800 µg/日以下、シクレソニド 160 µg/日以上 320 µg/日以下、フルチカゾン 250 µg/日以上 500 µg/日以下、モメタゾンフランカルボン酸エステル 400 µg/日以上 800 µg/日以下。

定した効果の持続が観察されていることを踏まえると、喘息の重症度に関わらず一貫して安定した治療効果を十分に期待できる用量は本剤 5 µg/日と考える。

なお、喘息治療において長期管理薬を選択する際には、個々の患者の症状、発作治療薬の使用、活動制限、呼吸機能、増悪頻度及び合併症等を総合的に判定する必要があることから、日常臨床であらかじめ本剤 2.5 µg/日と 5 µg/日の使い分けを示すことは困難であり、医師が個々の患者の症状に応じて用量を選択することが妥当であると考ええる。

機構は、以下のように考える。

既に評価されているとおり（別添 スピリーバ 2.5 µg レスピマット 60 吸入審査報告書 p.39～p.41 参照）、重症持続型喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（205.416 及び 205.417 試験）において、本剤 5 µg/日群の有効性が示されたことから、一定以上の重症度の喘息患者に対する本剤の用法・用量を 5 µg/日 1 日 1 回投与と設定することが適切と考える。

一方、以下の理由から、喘息の重症度が比較的軽度の患者に対する本剤の通常用法・用量は、2.5 µg/日 1 日 1 回投与と設定し、患者の症状・重症度に応じて、5 µg/日を選択可能と設定することが適切と考える。

- ・ 軽症持続型喘息患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（205.442 試験）において、本剤 2.5 µg/日群の有効性が示されたこと
- ・ 中等症持続型喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（205.418 及び 205.419 試験）において、気道閉塞の程度が軽度と考えられる部分集団で本剤 2.5 µg/日群の有効性が示唆されたこと
- ・ 中等症持続型喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（205.418 及び 205.419 試験）において、気道閉塞の程度が高度と考えられる部分集団では本剤 5 µg/日により本剤 2.5 µg/日を上回る有効性が示唆されたこと
- ・ 長時間作用性抗コリン薬は潜在的に心血管系有害事象の発現リスクを有していることを踏まえると本剤投与時の曝露量は可能な限り低くとどめるべきと考えること

上記の機構の判断並びに用法及び用量の記載については専門協議で議論することとしたい。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

機構は、「7.R.2 安全性について」の項における検討のとおり、臨床試験成績からは安全性に関する新たな懸念は示されていないと考える。しかしながら、軽症持続型の日本人喘息患者への使用経験は得られておらず、中等症持続型の日本人喘息患者での使用経験も限られていることから、軽症持続型及び中等症持続型喘息患者を対象とした製造販売後調査を実施し、長時間作用性抗コリン薬の副作用として発現する可能性のある心血管系有害事象、抗コリン作用に関連する可能性のある有害事象の発現状況等をはじめとする使用実態下における安全性及び有効性について更に検討する必要があると考える。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

本申請には GCP 実地調査の対象となる資料は提出されていないことから、GCP 実地調査は実施されていない。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

前回の承認申請及び本申請で提出された資料から、本品目の気管支喘息に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は軽症持続型及び中等症持続型気管支喘息のコントロールにおける新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。安全性については、本剤の既承認の効能・効果と比較し、気管支喘息患者における安全性に新たな懸念は示唆されていないものの、軽症持続型及び中等症持続型の気管支喘息患者を対象とした製造販売後調査において、心血管系有害事象、抗コリン作用に関連する可能性のある有害事象の発現状況等をはじめとする使用実態下における安全性、及び有効性について更に検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 28 年 7 月 26 日

申請品目

〔販 売 名〕	スピリーバ 1.25 µg レスピマット 60 吸入、同 2.5 µg レスピマット 60 吸入
〔一 般 名〕	チオトロピウム臭化物水和物
〔申 請 者〕	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
〔申請年月日〕	平成 27 年 10 月 29 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性、効能・効果及び用法・用量について

スピリーバ 1.25 µg レスピマット 60 吸入、同 2.5 µg レスピマット 60 吸入（以下、「本剤」）の有効性、効能・効果及び用法・用量について、審査報告 (1) に記載した機構の判断に対して、専門委員より以下の意見が出され、機構の判断は支持された。

- ・ チオトロピウムとして 1 日 5 µg を投与する際、スピリーバ 1.25 µg レスピマット 60 吸入製剤を 1 回 4 吸入してしまうケースが想定されることから、十分に注意喚起する必要があると考える。
- ・ 気管支喘息の治療における長時間作用性 β2 刺激薬及び長時間作用性抗コリン薬の使い分け（それぞれの適切な投与対象、治療の優先順位等）については、今後検討していく必要があると考える。

また機構は、審査報告 (1) に記載したとおり、既承認の重症持続型喘息患者等、一定以上の重症度の喘息患者では投与開始から 5 µg/日を投与することが適切と考えることから、用法・用量に関連する使用上の注意において、その旨を注意喚起することが適切と判断した。

以上より、機構は、本剤の用法・用量を以下のとおり整備するとともに、用法・用量に関連する使用上の注意の項において以下の注意喚起を付すよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

〔用法及び用量〕 通常、成人にはスピリーバ 1.25 µg レスピマット 1 回 2 吸入（チオトロピウムとして 2.5 µg）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 2.5 µg レスピマット 1 回 2 吸入（チオトロピウムとして 5 µg）を 1 日 1 回吸入投与する。

〔用法・用量に関連する使用上の注意〕

重症度の高い喘息患者には、スピリーバ 2.5 µg レスピマット 1 回 2 吸入（チオトロピウムとして 5 µg）を 1 日 1 回吸入投与する。（「臨床成績」の項参照）

1.2 安全性及び医薬品リスク管理計画（案）について

本剤の安全性について、審査報告（1）に記載した機構の判断に対して、専門委員より以下の意見が出され、機構の判断は支持された。

- ・ 軽症持続型の日本人喘息患者への使用経験は得られておらず、中等症持続型の日本人喘息患者での使用経験も限られていることを踏まえると、製造販売後調査を実施し、軽症持続型及び中等症持続型喘息患者における本剤の安全性及び有効性について更に検討する必要がある。

機構は、審査報告（1）の「7.R.2 安全性について」及び「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討、専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、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を設定すること、並びに表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 1 医薬品リスク管理計画（案）における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）	・ 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の確認		

表 2 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・ 特定使用成績調査（重症持続型気管支喘息患者） ・ 特定使用成績調査（軽症持続型及び中等症持続型気管支喘息患者）	・ なし

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう指示した。

申請者は、表 3 のとおり、軽症持続型及び中等症持続型の気管支喘息患者 150 例を対象に、観察期間を 12 週間とする特定使用成績調査を実施し、心血管系有害事象、抗コリン作用に関連する有害事象、並びに喘息に関連する死亡、入院及び挿管を重点調査項目として、使用実態下での本剤の安全性及び有効性について検討すること等を説明した。

表 3 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における安全性及び有効性の確認
調査方法	連続調査方式
対象患者	軽症持続型及び中等症持続型の気管支喘息患者
観察期間	12 週間
予定症例数	150 例（安全性解析対象症例として）
主な調査項目	・ 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・入院及び挿管 ・ 患者背景 ・ 調査対象薬剤の投与状況 ・ 前治療薬/併用薬、併用療法 ・ 既往歴/合併症 ・ 喘息重症度 ・ 有効性評価 ・ 有害事象

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は重症持続型気管支喘息の承認時の残余期間（平成 30 年 11 月 17 日まで）とする。

[効能又は効果] <スピリーバ 1.25 µg レスピマット 60 吸入>

下記疾患気管支喘息の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解
気管支喘息

<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

（下線部追加、取消線部削除）

[用法及び用量] 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 2.5 µg レスピマット 1 回 2 吸入（チオトロピウムとして 5 µg）を 1 日 1 回吸入投与する。

~~・スピリーバ 2.5 µg レスピマット 60 吸入：1 回 2 吸入~~

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 1.25 µg レスピマット 1 回 2 吸入（症状に応じてチオトロピウムとして 2.5 µg～5 µg）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 2.5 µg レスピマット 1 回 2 吸入（チオトロピウムとして 5 µg）を 1 日 1 回吸入投与する。

~~チオトロピウムとして 2.5 µg~~

~~・スピリーバ 1.25 µg レスピマット 60 吸入：1 回 2 吸入~~

~~チオトロピウムとして 5 µg~~

~~・スピリーバ 2.5 µg レスピマット 60 吸入：1 回 2 吸入~~

（下線部追加、取消線部削除）

[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。

以上