

アノーロエリプタ 7 吸入用／
アノーロエリプタ 30 吸入用に係る
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グラクソ・スミスクライン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。

グラクソ・スミスクライン株式会社

アノーロエリプタ 7 吸入用／アノーロエリプタ 30 吸入用に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	①アノーロエリプタ7吸入用 ②アノーロエリプタ30吸入用	有効成分	①②ウメクリジニウム 臭化物／ビランテロー ルトリフェニル酢酸塩
製造販売業者	グラクソ・スミスクライン株式会社	薬効分類	87225
提出年月		平成28年10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
心血管系事象	3	喘息に関連した挿管および死亡	4	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	5頁				

↓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		
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）		6
追加の医薬品安全性監視活動		
使用成績調査		6
3.有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
使用成績調査		8

↓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		
1. 添付文書による情報提供		9
2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
該当せず		

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 28 年 10 月 18 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都渋谷区千駄ヶ谷 4 丁目 6 番 15 号

氏名：グラクソ・スミスクライン株式会社

代表取締役社長 フィリップ・フォシェ 印

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	2014 年 7 月 4 日	薬効分類	87225
再審査期間	8 年	承認番号	①22600AMX00742000 ②22600AMX00743000
国際誕生日	2013 年 12 月 18 日		
販売名	①アノーロエリプタ 7 吸入用 ②アノーロエリプタ 30 吸入用		
有効成分	①②ウメクリジニウム臭化物／ビランテロールトリフェニル酢酸塩		
含量及び剤型	1 ブリスターあたり以下の成分・分量をそれぞれ含有するブリスターを 7 個（7 吸入用）または 30 個（30 吸入用）有するブリスターストリップが 1 本ずつプラスチック製の吸入器に装てんされる。 ウメクリジニウム臭化物 74.2 μ g（ウメクリジニウムとして 62.5 μ g） ビランテロールトリフェニル酢酸塩 40 μ g（ビランテロールとして 25 μ g）		
用法及び用量	通常、成人にはアノーロエリプタ 1 吸入（ウメクリジニウムとして 62.5 μ g 及びビランテロールとして 25 μ g）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	なし		

備考	
----	--

変更の履歴
前回提出日 平成 27 年 9 月 30 日
変更内容の概要： <u>使用成績調査実施計画書の変更。</u>
変更理由： <u>使用成績調査について、調査期間及び登録期間を延長したことから改訂する。</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	
心血管系事象	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬（以下 LAMA とする）及び長時間作用性 β_2 刺激薬（以下 LABA とする）に分類される薬剤は、その薬理作用から心血管系事象を主とする心臓障害の発現リスクとの関連性が認められている。</p> <p>慢性閉塞性肺疾患（以下 COPD とする）を対象とした国内外の第Ⅲ相臨床試験の本剤（以下 UMEC/VI とする）群、ウメクリジニウム臭化物（以下 UMEC とする）群及びビランテロールトリフェニル酢酸塩（以下 VI とする）群で「心房細動」及び「心筋虚血」の発現がみられ、さらに海外の長期投与試験において、「不整脈」に関連する「固有心室調律」、「洞停止」、「洞性頻脈」、「上室性期外収縮」、「上室性頻脈」等の有害事象の発現頻度は UMEC 群でプラセボ群より高値であった。</p> <p>また、外国人健康成人に UMEC/VI 500/100 μg を 1 日 1 回 10 日間吸入投与したとき QT 間隔の延長が認められた。</p> <p>加えて、COPD 患者は高齢で喫煙歴が長い傾向があり、結果として心血管系事象の発現リスクがあり、この患者集団への LAMA 及び LABA の使用には懸念があることから、心血管系事象を重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">• 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 <p>1. 使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下での「心血管系事象」の発現率、重篤性及び転帰について詳細情報を収集し、危険因子等を分析するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">• 通常のリスク最小化活動 <p>1. 添付文書の「慎重投与」「重要な基本的注意」「併用注意」「重大な副作用」「過量投与」の項へ記載し注意喚起する。</p> <p>2. 患者向医薬品ガイドへ記載し注意喚起する。</p> <ul style="list-style-type: none">• 追加のリスク最小化活動 <p>該当せず</p> <p>【選択理由】</p>

臨床試験及び製造販売後の有害事象及び副作用の発現状況並びに使用上の注意に関する情報を提供することにより、適正使用の理解を促すことができると考えたため。

重要な潜在的リスク	
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：	米国において、VI と同じ LABA であるサルメテロールを投与した喘息患者でプラセボと比べて喘息関連死の増加が報告されている。この影響は COPD 患者に使用した場合もしくは気管支喘息治療の基本である吸入ステロイド（ICS）を使用した場合には認められていない。COPD 患者では喘息を併発している患者も多く、本剤が喘息を併発する COPD 患者に使用される可能性もあることから重要な潜在的リスクとし、気管支喘息を合併している COPD 患者において気管支喘息の管理が十分行われるように注意喚起する。
医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：	<p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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 <p>1. 使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下での「喘息に関連した挿管および死亡」の発現状況について情報を収集するため。</p>
リスク最小化活動の内容及びその選択理由：	<p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動 <p>1. 添付文書の「重要な基本的注意」の項へ記載し注意喚起する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 追加のリスク最小化活動 <p>該当せず</p> <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験結果並びに使用上の注意に関する情報を適切に提供することにより、適正使用の理解を促すことができると考えたため。</p>

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	
	有効性に関する検討事項とした理由： 日本人の COPD 患者を対象とした臨床試験の症例数が限られていることから、使用実態下における有効性に関する情報収集を行うため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 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： 使用実態下での有効性の検討を目的とし、前治療薬剤から本剤に切り替えた時の安全性に関する評価を行うとともに、有効性に関する情報も収集する。

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、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・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	
使用成績調査	
<p>【安全性検討事項】 心血管系事象、喘息に関連した挿管および死亡</p> <p>【目的】 使用実態下における安全性及び有効性に関する情報収集</p> <p>【実施計画案】 実施期間：調査期間は3年9ヵ月（登録期間は2年6ヵ月） 目標症例数：2000例（登録） 実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は1年間。 重点調査項目：心血管系事象、グルコースへの作用、カリウムへの作用、振戦、尿閉、眼への作用、胆嚢障害、腸閉塞、抗コリン作用、下気道感染及び肺炎</p> <p>【実施計画の根拠】 以下の設定根拠より、安全性解析及び有効性解析に必要な症例数と脱落例を考慮し、本調査での目標症例数を2,000例とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● LAMA単剤から本剤に切り替えた際のFEV1の変化量を評価するために、国内長期投与試験（DB2115362）において認められた前治療薬LAMA群でのFEV1値の変化量を参考に、FEV1変化量の平均値を50ml、SDを150ml、検出力80%とすると、必要な有効性解析症例数は73例と算出される。FEV1測定可能例数を全体の40%と想定し、前治療薬剤によるサブグループにおいてLAMA単剤からの切り替えが全体の50%と想定すると、調査全体として365例が必要になると考えられる。 ● また、LAMA+LABA併用から本剤に切り替えた際のFEV1の変化量における非劣性を評価するために、国内長期投与試験（DB2115362）において認められた前治療薬LAMA+LABA群でのFEV1値の変化量を参考に、期待する変化を0ml、非劣性マージンを-25ml、SDを120ml、検出力を80%とすると、必要な有効性解析対象症例数は183例と算出される。FEV1測定可能例数を全体の40%と想定し、前治療薬剤によるサブグループにおいてLAMA+LABA併用からの切り替えが全体の25%と想定すると、調査全体として1830例が必要になると考えられる。 ● 一方、本剤の慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした臨床試験における重篤な心血管系事象に関連する有害事象の発現率は約1%であった（8例/842例）。閾値となる発現率を1%とすると、仮に真のリスクが閾値の2倍以上存在した場合に閾値1%に対する検出力が80%以上となるよう推定精度を担保した上で製造販売後調査における 	

発現率を確認するためには、992例の安全性解析対象症例が必要となる。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- 安全性定期報告時：安全性及び有効性情報について包括的な検討を行うため。
- 再審査申請時：回収された全ての調査票の固定データより得られた集計解析結果に基づき、最終報告書を作成・提出する。

【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及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、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。

- 心血管系事象について、本剤の副作用としての発現割合、発現時期が明確になった場合には、添付文書や資材の改訂要否を検討する。
- 新たな安全性検討事項の有無も含めて、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、リスク最小化策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

使用成績調査	
2.	医薬品安全性監視計画の概要の項の使用成績調査を参照。

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： 1. 添付文書による情報提供 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
該当せず

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				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・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				
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	販売開始から6ヵ月後	終了	作成済（平成27年4月22日提出）
使用成績調査	2000例	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	実施中	・安全性定期報告時 ・再審査申請時

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
使用成績調査	2000例	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	実施中	・安全性定期報告時 ・再審査申請時

5.3. リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動
1. 添付文書による情報提供 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
該当せず