

レルベア 100 エリプタ 14 吸入用／30 吸入用
レルベア 200 エリプタ 14 吸入用／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

レルベア 100 エリプタ 14 吸入用/30 吸入用
 レルベア 200 エリプタ 14 吸入用/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	レルベア100エリプタ14吸入用/30吸入用 レルベア200エリプタ14吸入用/30吸入用	有効成分	ビランテロールトリフェニル酢酸塩/フルチカゾンフランカルボン酸エステル
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	87229
提出年月		平成28年12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
肺炎	4	喘息に関連した死亡、入院及び挿管	6	該当なし	
アナフィラキシー反応	5	重篤な心血管系事象	7		
		副腎皮質ステロイド剤の全身作用（副腎皮質機能抑制、骨障害、眼障害等）	8		
1.2. 有効性に関する検討事項					
長期投与における有効性		10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・分析に基づく安全性対策の検討（及び実行）	11
追加の医薬品安全性監視活動	
喘息に対する特定使用成績調査（長期）	11
COPD に対する特定使用成績調査（長期）	12
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
喘息及び COPD に対する特定使用成績調査（長期）	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	
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	15
追加のリスク最小化活動	
該当なし	

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 12 月 16 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	2013 年 9 月 20 日	薬効分類	87229
再審査期間	8 年	承認番号	①22500AMX01811000(レルベア 100 エリプタ 14 吸入用) ②22500AMX01812000(レルベア 100 エリプタ 30 吸入用) ③22500AMX01813000(レルベア 200 エリプタ 14 吸入用) ④22500AMX01814000(レルベア 200 エリプタ 30 吸入用)
国際誕生日	2013 年 5 月 10 日		
販売名	①②：レルベア 100 エリプタ 14 吸入用／30 吸入用 ③④：レルベア 200 エリプタ 14 吸入用／30 吸入用		
有効成分	ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (VI) /フルチカゾンフランカルボン酸エステル (FF)		
含量及び剤型	含量：1 吸入中の量 ①②：【レルベア 100 エリプタ 14 吸入用／30 吸入用】 VI 40 µg (ビランテロールとして 25 µg) /FF 100 µg ③④：【レルベア 200 エリプタ 14 吸入用／30 吸入用】 VI 40 µg (ビランテロールとして 25 µg) /FF 200 µg		

	剤型：定量式吸入用散剤
用法及び用量	<p><u>①～④気管支喘息：</u> 通常、成人にはレルベア 100 エリプタ 1 吸入（ビランテロールとして 25 µg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 100 µg）を 1 日 1 回吸入投与する。 なお、症状に応じてレルベア 200 エリプタ 1 吸入（ビランテロールとして 25 µg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 200 µg）を 1 日 1 回吸入投与する。</p> <p><u>①②慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解：</u> 通常、成人にはレルベア 100 エリプタ 1 吸入（ビランテロールとして 25 µg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 100 µg）を 1 日 1 回吸入投与する。</p>
効能又は効果	<p><u>①～④：気管支喘息（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β₂ 刺激剤の併用が必要な場合）</u> <u>①②：慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β₂ 刺激剤の併用が必要な場合）</u></p>
承認条件	<u>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</u>
備考	<p><u>レルベア 100 エリプタ 14 吸入用、レルベア 200 エリプタ 14 吸入用、レルベア 100 エリプタ 30 吸入用及びレルベア 200 エリプタ 30 吸入用は、「気管支喘息（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β₂ 刺激剤の併用が必要な場合）」の効能・効果で 2013 年 9 月 20 日に承認を取得した。</u> <u>レルベア 100 エリプタ 14 吸入用及びレルベア 100 エリプタ 30 吸入用は、「慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β₂ 刺激剤の併用が必要な場合）」の効能・効果で 2016 年 12 月 2 日に承認事項一部変更承認を取得した。</u> 再審査期間中（2013 年 9 月 20 日～2021 年 9 月 19 日）</p>

変更の履歴

前回提出日：

平成 27 年 7 月 31 日

変更内容の概要：

1. 慢性閉塞性肺疾患（以下、COPD）の適応に対する承認申請に伴い、重要な特定されたリスクとして肺炎を追加。
2. COPD の適応に対する承認申請に伴い、用法及び用量、並びに効能又は効果を追加。
3. 追加の医薬品安全性監視活動及び有効性に関する調査として COPD に対する特定使用成績調査（長期）を追加。
4. 医薬品安全性監視計画の一覧及び有効性に関する調査・試験の計画の一覧における COPD に対する特定使用成績調査（長期）の追加。
5. 備考における COPD の効能・効果に係る承認の経緯の追記。
6. 備考における既承認の効能・効果に係る承認の経緯の追記。

変更理由：

- 1～5. COPD の適応に対する承認申請。
6. 記載整備のため。

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	
肺炎	
	<p><u>重要な特定されたリスクとした理由：</u></p> <p><u>COPD：</u> COPD 患者を対象とした臨床試験において、本剤の投与により肺炎の発現が増加することが報告されている。 肺炎は COPD 患者集団でよくみられる事象であり、疾患の重症度が高い患者ほど発現率は高くなる。なお、COPD 患者を対象とした本剤の海外臨床試験 2 試験において、喫煙者、肺炎の既往歴を有する患者、BMI が 25kg/m² 未満の患者、FEV₁ が予測値の 50% 未満の患者で肺炎の発現頻度が高い傾向が示されている。</p> <p><u>喘息：</u> 喘息患者を対象とした臨床試験 11 試験の併合解析（7,034 例）において、肺炎の発現率は、プラセボ群で 8.0/1000 人・年、ビランテロールトリフェニル酢酸塩／フルチカゾンフランカルボン酸エステル（以下、VI/FF） 25/100 µg 群で 9.6/1000 人・年であったのに対して、VI/FF 25/200 µg 群で 18.4/1000 人・年であったが、プラセボ群を含む全ての治療群において有意差は認められなかった。</p> <p><u>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</u></p> <p><u>【内容】</u></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として、以下を実施する。 <p><u>COPD に対する特定使用成績調査（長期）</u></p> <p><u>【選択理由】</u></p> <p>本邦における使用実態下の発現状況を把握するため。</p> <p><u>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</u></p> <p><u>【内容】</u></p> <p>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。</p> <p><u>【選択理由】</u></p> <p>使用上の注意に関する情報を医療関係者に対し提供することにより、適正使用に関する理解を促すため。</p>

アナフィラキシー反応

重要な特定されたリスクとした理由：

臨床試験において、ビランテロールトリフェニル酢酸塩／フルチカゾンフランカルボン酸エステル (VI/FF)に関連する過敏症の明らかなリスク増加は認められなかったが、海外の市販後の自発報告において、本剤との関連が否定できない過敏症反応が認められている。また、血管浮腫及び舌腫脹を発現した死亡症例が医療専門家より報告されているが、因果関係を評価するには情報が不十分であった。

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
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。

1.喘息に対する特定使用成績調査（長期）

2.COPD に対する特定使用成績調査（長期）

【選択理由】

本邦における使用実態下の発現状況を把握するため。

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「禁忌」及び「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。

【選択理由】

使用上の注意に関する情報を医療関係者に対し提供することにより、適正使用に関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク

喘息に関連した死亡、入院及び挿管

重要な潜在的リスクとした理由：

これは喘息患者に特有のリスクである。

本剤に含まれる β_2 刺激薬の類薬であるサルメテロールについて米国で実施された喘息患者を対象とした 28 週間のプラセボ対照多施設共同試験 SMART*試験では、通常治療に追加した場合、プラセボと比べサルメテロール投与患者で喘息に関連する入院や合併症の増加が認められたため、潜在的リスクとする。なお、喘息患者に対する開発プログラムにおける複数の臨床試験の解析において、喘息の含合エンドポイント（喘息悪化による入院、挿管及び／又は死亡）に関しては、ビランテロールトリフェニル酢酸塩／フルチカゾンフランカルボン酸エステル（VI/FF） 群と吸入ステロイド（ICS）群又は非長時間作用型 β_2 刺激薬（LABA）群との間に著しい差異はなかったことから、ICS に LABA が加わることでリスクが増加しないことが示されている。

*Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial

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、喘息に対する特定使用成績調査を実施する。

【選択理由】

本邦における使用実態下の発現状況を把握するため。

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「重要な基本的注意」の項に、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。

【選択理由】

使用上の注意に関する情報を医療関係者に対し提供することにより、適正使用に関する理解を促すため。

重篤な心血管系事象

重要な潜在的リスクとした理由：

本剤に含まれる β_2 刺激薬は心臓への作用が知られており、本剤投与患者では心臓と関連する副作用のリスクが高まる可能性がある。

COPD 患者を対象とした 6 ヶ月の肺機能評価試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）における重篤な心血管系事象（SOC）はプラセボ群を含むすべての投与群において 1%未満であり、同程度であった。

COPD 患者を対象とした 12 ヶ月の COPD 増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）において、重篤な心血管系事象（SOC）の発現頻度はビランテロールトリフェニル酢酸塩／フルチカゾンフランカルボン酸エステル（以下、VI/FF）群とビランテロールトリフェニル酢酸塩（以下、VI） 25 μg 群において同程度であった。

COPD 患者を対象とした 12 週間の肺機能評価試験（200820 試験）において、重篤な心血管系事象（SOC）の発現頻度は VI/FF 100/25 μg 群及び VI 25 μg 群ともに 1%未満であり、同程度であった。

COPD 患者を対象とした 7 試験併合の解析において、死亡に至った心血管系事象の発現頻度はプラセボ群を含むすべての投与群において 0～1%であり、同程度であった。

喘息患者を対象とした 11 試験併合の解析において、心血管系事象の発現頻度はプラセボ群を含むすべての投与群において 0～1%であり、同程度であった。

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
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。

1.喘息に対する特定使用成績調査（長期）

2.COPD に対する特定使用成績調査（長期）

【選択理由】

本邦における使用実態下の発現状況を把握するため。

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「用法・用量に関連する使用上の注意」「慎重投与」「重要な基本的注意」「相互作用」「過量投与」の項に記載して注意喚起する。

【選択理由】

使用上の注意に関する情報を医療関係者に対し提供することにより、適正使用に関する理解を促すため。

副腎皮質ステロイド剤の全身作用（副腎皮質機能抑制、骨障害、眼障害等）	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤の臨床試験において特段の懸念は示されていないが、経口副腎皮質ステロイド剤は、コルチゾール産生の減少をもたらす視床下部-下垂体-副腎系に影響を及ぼすことが知られている。副腎皮質ステロイド薬の吸入剤は経口剤に比べて全身への吸収は低い<u>が、副腎皮質機能、骨、眼等へ影響を与える可能性があるため、潜在的リスクとする。</u></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として、以下を実施する。 <p>1.<u>喘息に対する特定使用成績調査（長期）</u></p> <p>2.<u>COPDに対する特定使用成績調査（長期）</u></p> <p>【選択理由】</p> <p>本邦における使用実態下の発現状況を把握するため。</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> <p>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」の項に記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p><u>使用上の注意に関する情報を医療関係者に対し提供することにより、適正使用に関する理解を促すため。</u></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

長期投与における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 本剤は長期間使用されることが想定されるため、長期使用例での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： 喘息及び COPD に対する特定使用成績調査（長期）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要ならびに選択理由： 喘息及び COPD に対する特定使用成績調査（長期）において、観察期間を1年間とし、安全性に関する評価を行うとともに、長期使用例の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 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
通常 <small>の</small> 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・分析に基づく安全性対策の検討（及び実行）	
追加 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
喘息に対する特定使用成績調査（長期）	
<p>【安全性検討事項】 アナフィラキシー反応、重篤な心血管系事象、副腎皮質ステロイド剤の全身作用（副腎皮質機能抑制、骨障害、眼障害等）、喘息に関連した死亡・入院及び挿管</p> <p>【目的】 長期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、評価</p> <p>【実施計画案】 実施期間：調査期間は2年9ヵ月（登録期間は1年9ヵ月） 目標症例数：1,200例（安全性解析対象例として750例） 実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は1年間。 重点調査事項：過敏症、β₂受容体刺激薬に関連する副作用：重篤な心血管系事象（心不整脈（QT延長及び突然死を含む）、心虚血、心不全）及び振戦、血清カリウムへの影響、副腎皮質ステロイド剤の全身作用（副腎皮質機能抑制、骨障害、眼障害、グルコースへの作用、肺炎）及び局所作用（発声障害、口腔カンジダ症）</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> 1年間投与の情報を収集し、長期投与に伴い注意すべきリスクの特定等を実施する。 日本人気管支喘息患者を対象とした臨床試験（214例）において1例に発現した副作用の発現率は0.47%である。95%の確率で発現率0.4%以上の副作用を少なくとも1例検出できる症例数は748例であることから、中止・脱落例を考慮して1,200例とした。 本剤のCOPD患者を対象とした試験の成績より、肺炎等の発現率閾値を3%と設定する。安全性解析対象症例750例の場合、本調査での発現率が1.0～1.4%のとき、発現率閾値より統計学的に有意に低い確率は0.9790～0.8268となり、十分な精度で発現率の推定が可能である（α=0.025, 片側2項検定）。 <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> 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。 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 	

	<p><u>に基づき最終報告書を作成・提出する。</u></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及びその開始の決定基準】</p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 安全性及び有効性の評価を行い、必要に応じて添付文書や資材の改訂を検討する。 • 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。
<p>COPD に対する特定使用成績調査（長期）</p>	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p><u>肺炎、アナフィラキシー反応、重篤な心血管系事象、副腎皮質ステロイド剤の全身作用（副腎皮質機能抑制、骨障害、眼障害等）</u></p> <p>【目的】</p> <p><u>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、評価</u></p> <p>【実施計画案】</p> <p><u>実施期間：2017年8月～2020年7月</u></p> <p><u>登録期間：2017年8月～2019年4月</u></p> <p><u>目標症例数：1,000例（登録）</u></p> <p><u>実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は1年間。</u></p> <p><u>重点調査事項：肺炎、心血管系事象、副腎皮質ステロイド剤の全身作用（副腎皮質機能抑制、骨障害、眼障害等）</u></p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p><u>日本人 COPD 患者を対象とした臨床試験（長期投与試験 187 例）において、本剤の重要な特定されたリスクである「肺炎」の有害事象が 13.4%[25/187 例] に発現した。</u></p> <p><u>肺炎について閾値となる発現率を 13% とすると、仮に真のリスクが閾値の 1.5 倍以上（19.5%）存在した場合に閾値 13% に対する検出力が 90% 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、1 年間投与症例 332 例の安全性解析対象症例が必要となる。脱落例を考慮しても、1,000 例の特定使用成績調査において検討が可能であると考える。</u></p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>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。</u> • <u>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。</u> <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及びその開始の決定基準】</p>

	<p><u>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。</u></p> <ul style="list-style-type: none">• <u>重点調査事項について、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。</u>• <u>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。</u>• <u>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。</u>
--	--

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

喘息及び COPD に対する特定使用成績調査（長期）	
2.	医薬品安全性監視計画の概要の項の喘息に対する特定使用成績調査（長期）及び COPD に対する特定使用成績調査（長期）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： 添付文書及び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
喘息に対する市販直後調査	該当せず	販売開始から3、6ヵ月後	終了	作成済（平成26年8月4日提出）
喘息に対する使用成績調査	気管支喘息 900 例	・安全性定期報告時 ・開始後2年3ヵ月（最終報告書作成時）	終了	作成済（平成27年2月4日提出）
喘息に対する特定使用成績調査（長期）	気管支喘息 1,200 例	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	実施中	・再審査申請時
COPD に対する特定使用成績調査（長期）	COPD 1,000 例	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	COPD に対する承認取得8ヵ月後に実施予定	・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
喘息に対する使用成績調査	気管支喘息 900 例	・安全性定期報告時 ・開始後 2 年 3 ヶ月 (最終報告書作成時)	終了	作成済 (平成 27 年 2 月 4 日提出)
喘息に対する特定使用成績調査 (長期)	気管支喘息 1,200 例	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	実施中	・再審査申請時
COPD に対する特定使用成績調査 (長期)	COPD 1,000 例	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	COPD に対する承認取得 8 ヶ月後に実施予定	・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		
添付文書及び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		
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
喘息に対する市販直後調査	実施期間：販売開始後 6 ヶ月間 評価の予定時期：販売開始から 1 ヶ月毎 報告の予定時期：販売開始から 6 ヶ月後	終了