

**エナジア吸入用カプセル中用量 / エナジア吸入用カプセル高用量 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ノバルティス ファーマ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。

ノバルティス ファーマ株式会社

エナジア吸入用カプセル中用量 / エナジア吸入用カプセル高用量
に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	①エナジア吸入用カプセル中用量 ②エナジア吸入用カプセル高用量	有効成分	インダカテロール酢酸塩／グリコ ピロニウム臭化物／モメタゾンフ ランカルボン酸エステル
製造販売業者	ノバルティス ファーマ株式会社	薬効分類	87229
提出年月日		令和5年7月31日	

1.1. 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】
心血管系事象	肺炎	なし
アナフィラキシー	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）	
重篤な血清カリウム値の低下		
1.2. 有効性に関する検討事項		
なし		

↓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
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
製造販売後データベース調査（心血管系事象）
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓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
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
なし

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

医薬品リスク管理計画書

会社名：ノバルティスファーマ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2020年6月29日	薬効分類	87229
再審査期間	8年	承認番号	①30200AMX00492000 ②30200AMX00493000
国際誕生日	2020年6月29日		
販売名	①エナジア吸入用カプセル中用量 ②エナジア吸入用カプセル高用量		
有効成分	インダカテロール酢酸塩／グリコピロニウム臭化物／モメタゾンフランカルボン酸エステル		
含量及び剤形	① 1 カプセル中インダカテロール酢酸塩 173 μg (インダカテロールとして 150 μg) , グリコピロニウム臭化物 63 μg (グリコピロニウムとして 50 μg) 及びモメタゾンフランカルボン酸エステル 80 μg ② 1 カプセル中インダカテロール酢酸塩 173 μg (インダカテロールとして 150 μg) , グリコピロニウム臭化物 63 μg (グリコピロニウムとして 50 μg) 及びモメタゾンフランカルボン酸エステル 160 μg		
用法及び用量	通常, 成人にはエナジア吸入用カプセル中用量 1 回 1 カプセル (インダカテロールとして 150 μg, グリコピロニウムとして 50 μg 及びモメタゾンフランカルボン酸エステルとして 80 μg) を 1 日 1 回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。 なお, 症状に応じてエナジア吸入用カプセル高用量 1 回 1 カプセル (インダカテロールとして 150 μg, グリコピロニウムとして 50 μg 及びモメタゾンフランカルボン酸エステルとして 160 μg) を 1 日 1 回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。		
効能又は効果	気管支喘息 (吸入ステロイド剤, 長時間作用性吸入 β ₂ 刺激剤及び長時間作用性吸入抗コリン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：2022年4月26日

変更の履歴

変更内容の概要：

1. 新様式への変更（軽微な変更）
2. 「添付文書」を「電子添文」に変更（軽微な変更）
3. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」市販直後調査の報告書の作成予定日を「提出済（2021年4月）」から「作成済み（2021年4月提出）」に変更（軽微な変更）
4. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」製造販売後データベース調査（心血管系事象）の実施状況を変更（軽微な変更）

変更理由：

1. 通知に基づく様式変更
2. 添付文書の電子化に伴う記載整備のため
3. 記載整備のため
4. 製造販売後データベース調査を開始したため

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	
心血管系事象	<p>本剤における心血管系事象の特定されたリスクには、虚血性心疾患、心筋梗塞、心不全、心房細動、頻脈性不整脈、不整脈（伝導異常、異所性興奮、非特異的不整脈等）、脳血管事象を含む。</p> <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>β_2 刺激剤に分類される薬剤では、その薬理学的作用から心血管系事象がクラスエフェクトとして知られている。また、抗コリン薬の吸入投与は心血管系事象への影響はないという報告がある（Halpin et al 2015）一方で、死亡等のリスクを高めるとの報告がある（Singh et al 2008, Singh et al 2011）。</p> <p>本剤の喘息患者を対象とした国際共同第 III 相試験（CQVM149B2302 試験）において、心血管系事象の発現頻度は、虚血性心疾患が本剤中用量群で 0.9/100 人年、本剤高用量群で 0.7/100 人年、心筋梗塞が本剤中用量群で 0.2/100 人年、本剤高用量群で 0.2/100 人年、心不全が本剤中用量群で 0.3/100 人年、本剤高用量群で 0.7/100 人年、不整脈が本剤中用量群で 2.5/100 人年、本剤高用量群で 3.8/100 人年、脳血管事象が本剤中用量群で 0.3/100 人年、本剤高用量群で 0.5/100 人年であり、QTc 延長及び QTc 延長を誘発することが知られている薬剤との相互作用は本剤投与群では報告されなかった。</p> <p>また、本剤の成分の一つであるインダカテロール酢酸塩とは塩が異なるが、慢性閉塞性肺疾患（以下、COPD）の効能又は効果で承認されているインダカテロールマレイン酸塩、グリコピロニウム臭化物及びその配合剤の国内市販後において、心房細動等が報告されている。</p> <p>以上のとおり、β_2 刺激剤の薬理学的作用、臨床試験で心血管系事象が認められていること、市販後の副作用報告状況等を踏まえ、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> <p>通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>追加の医薬品安全性監視活動として、製造販売後データベース調査を実施する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>本剤投与による心血管系事象の発現状況を検討するために、調査を行う。また、本剤投与と心血管系事象の発現に関する情報が取得可能と想定されるデータベースが存在することから、製造販売後データベース調査とする。</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、以下を実施する。</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ● <u>電子添文</u>の「重要な基本的注意」，「特定の背景を有する患者に関する注意」，「重大な副作用」，「その他の副作用」及び「過量投与」の項への記載による注意喚起 ● 患者向医薬品ガイドによる注意喚起 <p>【選択理由】</p> <p>心血管系事象に関する情報を医療従事者及び患者に提供し，適正使用に関する理解を促すため。</p>
アナフィラキシー	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の喘息患者を対象とした国際共同第 III 相試験（CQVM149B2302）において，アナフィラキシー反応²⁾の発現頻度は，本剤中用量群で 1.0/100 人年，本剤高用量群で 1.2/100 人年であり，本剤高用量群では本剤との因果関係が否定できないアナフィラキシー反応の発現が認められた。</p> <p>以上より，アナフィラキシーを重要な特定されたリスクとした。</p> <p>²⁾ 集計に用いた事象名（MedDRA 基本語）：後天性 C1 インヒビター欠損，アレルギー性浮腫，賦形剤アレルギー反応，アナフィラキシー反応，血管浮腫，口周囲浮腫，口周囲腫脹，使用製品に対する記録された過敏症，薬物過敏症，過敏症，特発性血管浮腫，喉頭浮腫，喉頭気管浮腫，口唇浮腫，口唇腫脹，口腔浮腫，口腔咽頭腫脹，咽頭腫脹，そう痒症，アレルギー性そう痒症，舌浮腫，1 型過敏症，蕁麻疹</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> <p>通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動で収集されたアナフィラキシーの発現状況を評価するため。</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，以下を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● <u>電子添文</u>の「重大な副作用」の項への記載による注意喚起 ● 患者向医薬品ガイドによる注意喚起 <p>【選択理由】</p> <p>アナフィラキシーに関する情報を医療従事者及び患者に提供し，適正使用に関する理解を促すため。</p>
重篤な血清カリウム値の低下	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p>

	<p>一般的に、長時間作用性 β_2 刺激剤では血清カリウム値の低下が副作用として知られている（喘息予防・管理ガイドライン 2018）。</p> <p>本剤の喘息患者を対象とした国際共同第 III 相試験（CQVM149B2302 試験）において、本剤投与による重篤な低カリウム血症は報告されなかった。</p> <p>一方、本剤の成分の一つであるインダカテロール酢酸塩とは塩が異なるが、COPD の効能又は効果で承認されているインダカテロールマレイン酸塩単剤及びその配合剤の国内市販後において、重篤な血清カリウム値の低下が報告されている。</p> <p>以上、本剤の臨床試験では、重篤な低カリウム血症は報告されていないが、市販後の副作用報告状況を踏まえると、本剤においても重篤な血清カリウム値の低下が発現する可能性が否定できないことから、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】 通常 医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 通常 医薬品安全性監視活動で収集された重篤な血清カリウム値の低下の発現状況を評価するため。</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】 通常 通常 リスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● <u>電子添文</u>の「特定の背景を有する患者に関する注意」，「重大な副作用」及び「過量投与」の項への記載による注意喚起 ● 患者向医薬品ガイドによる注意喚起 <p>【選択理由】 重篤な血清カリウム値の低下に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>重要な潜在的リスク</p>	
<p>肺炎</p>	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>吸入副腎皮質ステロイド（以下、ICS）治療による肺炎のリスクについて、喘息患者と比較し年齢層の高い COPD 患者における ICS 治療による肺炎のリスクの増大が示唆されている（Calverley et al 2007, Ernst et al 2007）。</p> <p>本剤の喘息患者を対象とした国際共同第 III 相試験（CQVM149B2302 試験）において、肺炎の発現頻度は、本剤中用量群で 1.0/100 人年、本剤高用量群で 1.6/100 人年であった。</p> <p>喘息患者を対象とした本剤の 2 試験併合データ（CQVM149B2302 試験及び CQVM149B1304 試験）で、肺炎の発現割合について 65 歳未満と 65 歳以上の部分集団を比較したところ、65 歳未満で 1.1%（12/1090 例），65 歳以上で 1.7%（4/237 例）であった。</p>

	<p>以上、本剤の臨床試験において特段の懸念はみられていないが、COPD 患者での ICS 治療による肺炎のリスク増大の報告も考慮し、重要な潜在的リスクに設定した。</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】 通常 of 医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 通常 of 医薬品安全性監視活動で収集された肺炎の発現状況を評価するため。</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】 該当なし</p> <p>【選択理由】 該当なし</p>
<p>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>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤の喘息患者を対象とした国際共同第 III 相試験（CQVM149B2302 試験）において、本剤併合群での副腎皮質ステロイド剤の全身作用に関する有害事象の発現頻度は、高コルチコイド症及び副腎抑制が 0.2/100 人年、骨密度減少が 0.2/100 人年、骨折が 1.5/100 人年、緑内障及び眼圧上昇が 0.1/100 人年、白内障が 0.3/100 人年であった。</p> <p>以上、本剤の臨床試験において特段の懸念はみられていないが、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。ICS は経口剤に比べて全身への吸収は低いものの、副腎皮質機能、骨、眼等へ影響を与える可能性があることから、重要な潜在的リスクに設定した。</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】 通常 of 医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 通常 of 医薬品安全性監視活動で収集された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）の発現状況を評価するため。</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】 通常 of リスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● <u>電子添文</u>の「重要な基本的注意」及び「過量投与」の項への記載による注意喚起 ● 患者向医薬品ガイドによる注意喚起 <p>【選択理由】 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）に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な不足情報

該当なし

参考文献

Halpin DM, Dahl R, Hallmann C, et al. (2015) Tiotropium HandiHaler(®) and Respimat(®) in COPD: a pooled safety analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*; 10:239-59.

Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. (2007) Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*; 356(8):775-89.

Ernst P, Gonzalez AV, Brassard P, et al. (2007) Inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease and the risk of hospitalization for pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*; 176(2):162-6.

Singh S, Loke YK, Furberg CD. (2008) Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*; 300(12):1439-50.

Singh S, Loke YK, Enright PL, et al. (2011) Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*; 342: d3215.

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

2 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告，文献・学会情報，外国措置報告，臨床試験等より報告される有害事象症例等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
製造販売後データベース調査（心血管系事象）	
	<p>【安全性検討事項】 心血管系事象</p> <p>【目的】 気管支喘息の患者を対象に，使用実態下でエナジアを処方した際の対照薬処方に対する心血管系事象発現の相対リスクを評価する。</p> <p>【実施計画】 データベース：MDV データベース 調査デザイン：コホートデザイン 対象集団：気管支喘息患者 曝露群：エナジア（以下，本剤）処方患者 対照群：対照薬（エナジア以外の吸入 LABA / LAMA / ICS 固定用量配合剤及び吸入 LABA / ICS 固定用量配合剤 + 吸入 LAMA 併用）処方患者 目標症例数：曝露群 6775 例以上，対照群 33875 例以上 アウトカム定義に用いるデータ項目： ・ 心血管系事象：DPC 様式 1 データ，ICD10 コード（DPC 様式 1，DPC レセプト及び医科レセプト），診療行為，治療薬処方</p> <p>【実施計画の根拠】 調査の方法： 本剤投与に関する情報及び心血管系事象の発現に関する情報が取得可能と想定されるため，MDV データベースを用いた製造販売後データベース調査を実施する。 調査デザイン： 本剤の新規処方患者の対照薬の新規処方患者に対する相対リスクを評価することが本調査の目的である。そのため，本調査では，データ解析の時点で，本剤又は対照薬が処方された患者のアウトカム及び共変量に関するデータを取得するコホートデザインを採用した。 目標症例数： 喘息患者を対象とした第 III 相臨床試験（CQVM149B2302 試験）の結果から心血管事象の背景発現率は 1000 人年あたり 10 件とした。曝露群のリスクが少なくとも対照群よりも 1.5 倍高く（HR = 1.5），曝露群と対照群の患者数の比が 1 : 5 であると仮定した</p>

場合に、検出力 80%で検出するために必要な症例数は、曝露群で 6775 例、対照群で 33875 例と算出した。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

• 中間報告書作成時

曝露群及び対照群で各 1000 例以上集積され、かつ実施計画書で規定した安全性シグナルが確認された場合には詳細な解析を実施し、中間報告書を作成し報告する。

• 最終報告書作成時

調査終了時に、最終的な検討を行うための解析を実施し、最終報告書を作成し報告する。

【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】

節目となる時期に本調査の解析結果が得られた時点で、新たな医薬品安全性監視活動の実施要否を検討する。

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： 電子添文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，臨床試験等より報告される有害事象症例等の収集・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	販売開始から 6ヵ月後	終了	作成済み (2021年4月提出)
製造販売後データベース調査（心血管系事象）	曝露群及び対照群で各1000例以上（かつ安全性シグナルが確認された場合）／ 曝露群 6775例以上，対照群 33875例以上	中間報告書作成時，最終報告書作成時	実施中	中間報告書作成時，最終報告書作成時（調査終了時）

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

該当なし

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文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
市販直後調査による情報提供	実施期間：販売開始から 6 ヶ 月後 評価の予定時期：調査終了か ら 2 ヶ月以内に報告の予定	終了