

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
小児用レルベア 50 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

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、
小児用レルベア 50 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	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 ⑤⑥:小児用レルベア50エリプタ14吸入用/30吸入用	有効成分	ビランテロール (VI) トリフエニル酢酸塩/フルチカゾンフランカルボン酸エステル (FF)
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
提出年月日		令和6年6月24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】
肺炎	重篤な心血管系事象	該当なし
アナフィラキシー反応	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)	
1.2. 有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓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 <small>の</small> 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 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動 市販直後調査 (小児) 製造販売後データベース調査 (小児)
3.有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓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 <small>の</small> 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 <small>の</small> リスク最小化活動 市販直後調査における情報提供 (小児)

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：グラクソ・スミスクライン株式会社

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	<u>4年：気管支喘息 (小児)</u>	承認番号	①2500AMX01811000(レルベア 100 エリプタ 14 吸入用) ②2500AMX01812000(レルベア 100 エリプタ 30 吸入用) ③2500AMX01813000(レルベア 200 エリプタ 14 吸入用) ④2500AMX01814000(レルベア 200 エリプタ 30 吸入用) ⑤30600AMX00146000(小児用レ ルベア 50 エリプタ 14 吸入用) ⑥30600AMX00145000(小児用レ ルベア 50 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 ⑤⑥：小児用レルベア 50 エリプタ 14 吸入用／30 吸入用		
有効成分	ビランテロール (VI) 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 (FF)		
含量及び剤形	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】 <u>ビランテロールトリフェニル酢酸塩 40 µg (VIとして 25 µg)</u> ／FF 100 µg ③④：【レルベア 200 エリプタ 14 吸入用／30 吸入用】 <u>ビランテロールトリフェニル酢酸塩 40 µg (VIとして 25 µg)</u> ／FF 200 µg ⑤⑥：【小児用レルベア 50 エリプタ 14 吸入用／30 吸入用】 <u>ビランテロールトリフェニル酢酸塩 40 µg (VIとして 25 µg)</u> ／FF 50 µg		

	剤形：定量式吸入粉末剤
用法及び用量	<p>気管支喘息：</p> <p><u>①～④成人</u></p> <p>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> <p>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>①②⑤⑥小児</u></p> <p>通常、12 歳以上の小児にはレルベア 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> <p>通常、5 歳以上 12 歳未満の小児には小児用レルベア 50 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 50 µg）を 1 日 1 回吸入投与する。</p> <p>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： 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>①～⑥：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）</p> <p>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）</p>
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	<p>気管支喘息（成人）：①～④は 2013 年 9 月 20 日に承認を取得し、再審査期間は 2013 年 9 月 20 日～2021 年 9 月 19 日。</p> <p>慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解：①②は 2016 年 12 月 2 日に承認を取得し、再審査期間は 2016 年 12 月 2 日～2021 年 9 月 19 日。</p> <p>2024 年 6 月 24 日に小児の用法及び用量について①②の製造販売承認事項一部変更承認、並びに⑤⑥の製造販売承認を取得。</p>

変更の履歴

前回提出日

2022年1月7日

変更内容の概要：

1. 「1.1 安全性検討事項：肺炎」の「重要な特定されたリスクとした理由」の項及び「1.1 安全性検討事項：重篤な心血管系事象」の「重要な潜在的リスクとした理由」の項で、「喘息患者」を「成人喘息患者」に変更。
2. 「1.1 安全性検討事項」の各「重要な特定されたリスク」及び「重要な潜在的リスク」について、「リスクとした理由」の項に「5歳以上の小児の喘息患者」に関する臨床試験成績を追記。
3. 「1.1 安全性検討事項：肺炎」の「医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由」に、小児における追加の医薬品安全性監視活動を追記。
4. 「1.1 安全性検討事項：アナフィラキシー反応」の「重要な特定されたリスクとした理由」の項において、「臨床試験」を「成人の COPD 又は喘息患者を対象とした臨床試験」に変更。
5. 「1.1 安全性検討事項：重篤な心血管系事象」の「重要な特定されたリスクとした理由」の項において、「VI/FF 100/25 µg 群」を「VI/FF 25/100 µg 群」に修正。
6. 「1.1 安全性検討事項：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「リスク最小化活動の内容及びその選択理由」に、通常のリスク最小化活動の内容を追記。
7. 「1.2. 有効性に関する検討事項」及び「5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」を「該当なし」に変更。
8. 「2 医薬品安全性監視計画の概要」及び「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の「追加の医薬品安全性監視活動」に、小児における追加の医薬品安全性監視活動を追記。
9. 「4. リスク最小化計画の概要」及び「5.3. リスク最小化計画の一覧」の「追加のリスク最小化活動」に、小児における追加のリスク最小化活動を追記。
10. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の喘息（成人）及び COPD における追加の医薬品安全性監視活動を削除。
11. 「5.3. リスク最小化計画の一覧」の「追加のリスク最小化活動」から喘息（成人）における追加のリスク最小化活動を削除。

変更理由：

1.2.3.4.6.8.9. 「5歳以上の小児の喘息患者」の用法及び用量に関する承認事項一部変更承認のため。

5. 誤記修正のため。

7.10.11. 再審査での評価が完了したため。

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	
肺炎	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>COPD：</p> <p>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。</p> <p>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 25 kg/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>喘息：</p> <p>成人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、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>5～17 歳の喘息患者を対象とした国際共同第 III 相試験（HZA107116 試験）では、肺炎に関連する有害事象の発現割合は VI/FF 群 1%未満（1/451 例）、FF 群 1%未満（4/443 例）であり、いずれも非重篤で治験薬と関連がないと判断された。HZA107116 試験での日本人被験者数は VI/FF 群及び FF 群を合わせて 31 例であり、日本人の小児喘息患者での使用経験は限られている。</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• <u>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（小児）を実施する。</u> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none">• 本邦における使用実態下の発現状況を把握するため。• <u>本剤投与による小児の喘息患者での肺炎の発現状況を検討するために調査を行う。本剤の投与及び当該事象の発現に関する情報を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。</u>
	<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として、電子添文の「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>【選択理由】</p>

	<ul style="list-style-type: none"> 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</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 成人の COPD 又は喘息患者を対象とした臨床試験において、本剤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。</p> <p>5～17歳の喘息患者を対象とした国際共同第III相試験（HZA107116試験）では、過敏症に関連する有害事象の発現割合はVI/FF群5%（23/451例）、FF群3%（13/443例）であった。これらはいずれも非重篤な有害事象であり治験薬と関連がないと判断された。</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 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> 本邦における使用実態下の発現状況を把握するため。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「禁忌」及び「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> 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

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 VI/FF 群と 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 25/100 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。

成人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。

5~17 歳の喘息患者を対象とした国際共同第 III 相試験（HZA107116 試験）では、VI/FF 群及び FF 群ともに重篤な心血管系事象の発現は認められなかった。

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

【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、電子添文の「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」「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）

重要な潜在的リスクとした理由：

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
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。
5～17歳の喘息患者を対象とした国際共同第III相試験（HZA107116試験）では、副腎
抑制、小児の成長遅延及び眼への作用に関連する有害事象は報告されなかった。一方、
骨密度の減少及び関連した骨折に関連する有害事象はVI/FF群1%未満（4/451例）及び
FF群1%未満（1/443例）で報告されたが、いずれも非重篤な有害事象であり治験薬と
関連がないと判断された。

5～11歳の喘息患者を対象にFF投与（50 µg 1日1回2週間投与）が短期的な成長に及
ぼす影響を検討した海外第III相試験（HZA107112試験）では、下肢伸長率に対する影
響についてFFのプラセボに対する非劣性が示された。

5～8歳の喘息患者を対象にFF投与（50 µg 1日1回52週間投与）が成長速度に及ぼす
影響を検討した海外第IV相試験（HZA114971試験）では、1年間の治療期間をととし
てFF 50 µgが思春期前の成長速度に及ぼす影響は小さかった。

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

【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、電子添文の「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」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。

重要な不足情報

該当なし

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	
市販直後調査（小児）	
	実施期間：小児の用法及び用量の承認から6ヵ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内
製造販売後データベース調査（小児）	
	【安全性検討事項】 肺炎
	【目的】 小児の気管支喘息患者を対象に、使用実態下で本剤が処方された患者における肺炎の発現状況を対照薬〔本剤以外のICS/LABA（配合剤又は併用）〕処方患者と比較して、相対的なリスクを推定する。
	【実施計画】 データソース：JMDC社データベース データ期間：発売から2.5年間 調査デザイン：コホートデザイン 対象集団：小児の気管支喘息患者 曝露群：本剤処方患者 対照群：対照薬〔本剤以外のICS/LABA（配合剤又は併用）〕処方患者 想定症例数：計画中（承認後の疫学相談を踏まえ検討する） アウトカム定義に用いるデータ項目：傷病名、診療行為（画像診断など）、薬剤処方などを検討し用いる（承認後の疫学相談を踏まえ検討する）。
	【実施計画の根拠】 ・調査の方法：本剤投与と肺炎の発現に関する情報が取得可能な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を実施する。 ・調査デザイン：曝露群及び対照群における肺炎の発現リスクを検討するため、比較可能なコホートデザインを用いる。 ・想定症例数：計画中（承認後の疫学相談を踏まえ検討する）
	【節目となる予定の時期及びその根拠】 集積されている症例数の報告開始時期、中間及び最終解析時期の詳細については承認後の疫学相談を踏まえて検討する。

<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、集計結果を踏まえ、必要に応じて RMP の見直しを行う。</p>

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	
市販直後調査における情報提供（小児）	
	実施期間：小児の用法及び用量の承認から6ヵ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内

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（小児）	該当せず	小児の用法及び用量 の承認から6ヵ月後	計画中	小児の用法及 び用量の承認 から8ヵ月以 内
製造販売後データベース調査（小児）	計画中	計画中	計画中	最終報告書作 成時

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
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
市販直後調査における情報提供 （小児）	実施期間：小児の用法及び用量 の承認から6ヵ月間 評価、報告の予定時期：調査終 了から2ヵ月以内	計画中