

ビベスピエアロスフィア 28 吸入
ビベスピエアロスフィア 120 吸入
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の責任はアストラゼネカ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

アストラゼネカ株式会社

ビベスピエアロスフィア28吸入、ビベスピエアロスフィア120吸入に係る 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	ビベスピエアロスフィア 28 吸入 ビベスピエアロスフィア 120 吸入	有効成分	グリコピロニウム臭化物/ホルモテロール フマル酸塩水和物
製造販売業者	アストラゼネカ株式会社	薬効分類	87225
提出年月		令和4年4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	喘息に関連した死亡、入院及び挿管	5	なし	5
重篤な血清カリウム値の低下	4				
1.2. 有効性に関する検討事項					
なし					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	6
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〕	7
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
なし	7

↓ 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	7
追加のリスク最小化活動	
なし	8

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

令和4年4月11日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所：大阪府大阪市北区大深町3番1号

氏 名：アストラゼネカ株式会社

代表取締役社長 ステファン・ヴォックストラム

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	2019年6月18日	薬効分類	87225
再審査期間	6年	承認番号	①30100AMX00004000 ②30100AMX00005000
国際誕生日	2016年4月25日		
販売名	①ビベスピエアロスフィア 28 吸入 ②ビベスピエアロスフィア 120 吸入		
有効成分	グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールフマル酸塩水和物		
含量及び剤型	1 回噴霧中にグリコピロニウム臭化物を 9.0µg (グリコピロニウムとして 7.2µg) 及びホルモテロールフマル酸塩水和物を 5.0µg (ホルモテロールフマル酸塩として 4.8µg) 含有する吸入エアゾール剤		
用法及び用量	通常、成人には、1 回 2 吸入 (グリコピロニウムとして 14.4µg、ホルモテロールフマル酸塩として 9.6µg) を 1 日 2 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	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

令和2年7月11日

変更内容の概要：

1. 販売名（ビベスピエアロスフィア 120 吸入）の追加

変更理由：

1. 120 吸入製剤の販売開始のため

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	
心血管系事象	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 慢性閉塞性肺疾患（以下 COPD）患者を対象とした主要な第Ⅲ相 24 週間試験（PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験）の併合データの解析において、心房細動の発現割合は、本剤群 0.6%（9/1588 例）、プラセボ群 0.3%（2/678 例）であり、頻脈の発現割合は、本剤群 0.3%（5/1588 例）、プラセボ群 0.1%（1/678 例）であった。 心血管系事象は、本剤の有効成分に含まれる長時間作用性抗コリン薬（以下 LAMA）において既に知られている催不整脈作用に関連して発現する可能性があると考えられ、また、類薬において当該事象の発現リスクの増加が懸念されている¹⁾²⁾ことから、本剤においても重要な特定されたリスクに設定した。</p> <p>参考文献 1) Singh S et al. JAMA. 2008; 300: 1439-1450 2) Singh S et al. BMJ. 2011; 342: d3215</p>
	<p>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、製造販売後データベース調査を実施する。 【選択理由】 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を実施する。</p>
	<p>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「重大な副作用」「合併症・既往歴等のある患者」および「併用注意」の項、ならびに患者向医薬品ガイド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従事者に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>

重篤な血清カリウム値の低下

重要な特定されたリスクとした理由：

本剤の主要な第Ⅲ相臨床試験（PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験）の併合データにおいて、血清カリウム値の CTCAE Grade がベースラインの Grade0 から試験期間中に Grade3 に上昇した被験者が、本剤群およびホルモテロールフマル酸塩（以下 FF）群でのみ認められたこと（本剤群の被験者の 0.2% [3/1556 例]、FF 群の被験者の 0.1% [1/1344 例]）、また、有効成分に FF を含む類薬の国内市販後の使用経験において、重篤な血清カリウム値の低下が認められた症例が報告されていることから、本剤においても重要な特定されたリスクに設定した。

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】

本剤の臨床試験結果および FF と血清カリウム値の低下に関するこれまでの知見より一定の情報が得られていることから、使用実態下における通常の医薬品安全性監視活動により、重篤な血清カリウム値の低下の発現状況について国内外での知見の収集に努め、定期的な評価を行う。

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「重大な副作用」「合併症・既往歴等のある患者」および「併用注意」の項、ならびに患者向医薬品ガイド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従事者に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	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤の配合成分のひとつであるホルモテロール（長時間作用性 β_2 刺激薬：以下 LABA）の類薬であるサルメテロールに関して、米国で実施された大規模試験 SMART（Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial）において、標準的な喘息療法に加えてサルメテロールの投与を受けた喘息患者では、プラセボ投与を受けた患者と比較して喘息関連死のリスクが高いことが示された¹⁾。</p> <p>本リスクは喘息患者における LABA 単剤による喘息関連の重篤な副作用の発現リスクの増加であるが、本剤が適応となる COPD 患者においては、気管支喘息を合併している患者も存在することが予測され、このような患者では気管支喘息の治療が適切に行われる必要性があることから、注意喚起のために重要な潜在的リスクとして設定した。</p> <p>なお、気管支喘息患者における本剤の安全性及び有効性は確立されておらず、本剤に気管支喘息の適応はない。</p> <p>参考文献</p> <p>1) Nelson HS et al. Chest 2006; 129: 15-26</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> <p>使用実態下において喘息に関連した死亡等が発現した場合に、当該事象に関する詳細情報を収集するため。</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「効能又は効果に関連する注意」および「合併症・既往歴等のある患者」の項に記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>使用上の注意に関する情報を医療従事者に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>

重要な不足情報
該当事項なし

1.2 有効性に関する検討事項

該当事項なし

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

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	
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】 使用実態下において、COPD 患者における本剤処方後の心血管系事象の発現状況を類薬処方患者と比較して、相対的なリスクを推定する。</p> <p>【実施計画】 データベース：検討中 データ期間：販売開始後より5年間を目途とする。 調査デザイン：コホートデザイン 対象集団：COPD 患者 曝露群：本剤処方患者 対照群：類薬処方患者 アウトカム定義に用いるデータ項目：ICD10 コード、診療行為、臨床検査値、治療薬等を組み合わせたイベント定義を検討し用いる（なお、アウトカム定義の詳細は承認後の疫学相談を踏まえ検討する）。</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・調査の方法： 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を実施する。 ・調査デザイン： 本剤処方後の心血管系事象の発現状況を比較対照において評価するため、本剤と臨床的位置付けが同様である類薬を対照群としたコホートデザインを用いる。 <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・最終報告書作成時：安全性情報について最終的な検討を行うため。 <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> <ul style="list-style-type: none"> ・得られた結果を踏まえ、更なる検討が必要と判断する場合には、新たな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

該当事項なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動

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
該当事項なし

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				
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	該当なし	販売開始から6ヵ月後	終了	作成済（2020年4月）
製造販売後データベース調査〔心血管系事象〕	検討中	最終報告書作成時	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

該当事項なし

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
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
市販直後調査による情報提供	販売開始から6ヵ月後	終了