

再審査報告書

平成 29 年 11 月 2 日  
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① スピリーバ吸入用カプセル 18 µg ② スピリーバ 2.5 µg レスピマット 60 吸入
有 効 成 分 名	チオトロピウム臭化物水和物
申 請 者 名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
承認の効能・効果	① <u>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</u> ② <u>下記疾患の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解</u> <u>慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）、気管支喘息</u>
承認の用法・用量	① <u>通常、成人には1回1カプセル（チオトロピウムとして18 µg）を1日1回本剤専用の吸入用器具（ハンディヘラー）を用いて吸入する。</u> ② <u>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：</u> <u>通常、成人にはスピリーバ 2.5 µg レスピマット 1回2吸入（チオトロピウムとして5 µg）を1日1回吸入投与する。</u> <u>気管支喘息の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解：</u> <u>通常、成人にはスピリーバ 1.25 µg レスピマット 1回2吸入（チオトロピウムとして2.5 µg）を1日1回吸入投与する。</u> <u>なお、症状・重症度に応じて、スピリーバ 2.5 µg レスピマット 1回2吸入（チオトロピウムとして5 µg）を1日1回吸入投与する。</u>
承認年月日 承認事項一部 変更承認年月日	1. <u>平成 16 年 10 月 22 日：「慢性閉塞性肺疾患」の効能・効果で承認（①）</u> 2. <u>平成 22 年 1 月 20 日：2.5 µg レスピマット製剤を追加（②）</u> 3. <u>平成 26 年 11 月 18 日：「気管支喘息（重症持続型の患者に限る）」の効能・効果を追加（②）</u> 4. <u>平成 28 年 8 月 26 日：1.25 µg レスピマット製剤追加に伴う重症持続型の患者以外も含む「気管支喘息」の効能・効果及び用法・用量の追加（②）</u>
今回の再審査の 対象となる 再審査期間	① <u>8 年間*（平成 16 年 10 月 22 日～平成 24 年 10 月 21 日）</u> ② <u>①の残余期間（平成 22 年 1 月 20 日～平成 24 年 10 月 21 日）</u>
備 考	*「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」（平成 19 年 4 月 1 日付け薬食発第 0401001 号）に基づき、再審査期間が延長された。

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後の調査全般について

下表に示す使用成績調査及び特定使用成績調査が実施された。製造販売後臨床試験は実施されていない。

なお、以下の記載では、チオトロピウム臭化物水和物を「本薬」、スピリーバ吸入用カプセル 18 µg 及びスピリーバ 2.5 µg レスピマット 60 吸入を「吸入用カプセル」及び「レスピマット」、両製剤を「本剤」、並びに慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）を「COPD」と略す。

使用成績調査（本剤吸入用カプセル）					
目的	COPD患者を対象として、使用実態下における吸入用カプセルの安全性及び有効性に関する情報を収集し、未知の副作用、副作用の発現状況、安全性又は有効性に影響を与えると考えられる要因、及び重点調査項目を検討する。				
調査方式	中央登録方式	調査期間	平成17年4月～平成19年9月	観察期間	4週間
施設数	499施設	収集例数	3,536例	目標例数	3,000例
特定使用成績調査Ⅰ（本剤吸入用カプセルの長期使用に関する調査）					
目的	COPD患者を対象として、使用実態下における吸入用カプセルの長期使用例での安全性及び有効性に関する情報、適正使用情報を収集する。				
調査方式	中央登録方式	調査期間	平成17年4月～平成20年8月	観察期間	52週間
施設数	72施設	収集例数	384例	目標例数	300例 (1年投与例100例)
特定使用成績調査Ⅱ（本剤レスピマットの長期使用に関する調査）					
目的	COPD患者を対象として、使用実態下におけるレスピマットの安全性及び有効性に関する情報を収集する。さらに、長期使用例について1年間投与の安全性に関する情報を収集し、併せて適正使用情報として活用する。				
調査方式	中央登録方式	調査期間	平成22年5月～平成24年3月	観察期間	4週間及び1年間
施設数	87施設	収集例数	357例	目標例数	300例 (1年投与例100例)

## 2. 使用成績調査

### 2-1 安全性

収集された3,536例から196例（初診以降来院せず138例、登録基準外28例、投与期間不明で有害事象の記載の無い症例26例等）を除いた3,340例が安全性解析対象とされ、副作用の発現症例率（以下、「発現率」）は4.2%（140例）、また、主な副作用は表1のとおりであった。投与期間、患者背景等が異なるものの、本調査における副作用の発現率は、承認時までの臨床試験（19.8%〔35/177例〕）を上回る傾向は認められなかった。

表1. 本調査で収集された主な副作用の概要

副作用の種類	発現例数	副作用の種類	発現例数
胃腸障害	52 (1.6)	呼吸器、胸部および縦隔障害	27 (0.8)
口内乾燥	38 (1.1)	発声障害	7 (0.2)
口内炎	6 (0.2)	臨床検査	10 (0.3)
腎および尿路障害	29 (0.9)	心臓障害	9 (0.3)
排尿困難	13 (0.4)		
尿閉	9 (0.3)		

例数 (%)

重篤な副作用は、肺炎、排尿困難、死亡、心不全及び尿閉各1件であり、排尿困難を除き高齢者に発現し、転帰は死亡<sup>1)</sup>の1件を除き回復であった。

なお、安全性解析対象除外例のうち、登録基準外28例に副作用は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子について検討するため、表2に示す部分集団解析により検討した結果、合併症（腎機能障害）又は既往歴を有する場合に副作用発現率が高くなる傾向が見られたが、明確な理由は見いだせなかった。

表2. 部分集団解析に用いた背景因子一覧

検討した背景因子
性別、年齢、高齢者（65歳以上）、入院・外来、使用理由、重症度（GOLD <sup>a)</sup> 基準）、喫煙歴、罹病期間、合併症、既往歴、吸入用抗コリン剤の使用歴、吸入回数、投与期間

a) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2003年版

申請者は、以上より、現時点で安全対策上特記すべき事項はなく、新たな対応が必要な特段の問題は認められないと判断したと説明している。

<sup>1)</sup> 死因は特定できなかった症例。

## 2-2 重点調査項目

重点調査項目として、副作用発現に関する併用薬の影響、投与前の重症度及び併用治療と急性増悪<sup>2)</sup>との関連、心臓系及びQT延長を含む催不整脈<sup>3)</sup>（以下、「心血管系」）、眼内圧上昇<sup>4)</sup>、尿路障害<sup>5)</sup>、口内炎及び口腔カンジダ症並びに呼吸器系の副作用<sup>6)</sup>について検討された。

併用薬の有無別における副作用発現率は、表3のとおりであり、比較が可能な症例数が集積された短時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬（以下、「SABA」）、長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬（以下、「LABA」）、キサンチン、吸入ステロイド薬（以下、「ICS」）及び全身性ステロイドにおいて、併用の有無で副作用の発現状況に異なる傾向は認められなかった。

表3. 併用薬の有無別における副作用発現率

併用薬	副作用発現例／安全性解析対象症例	
	併用群	非併用群
抗コリン剤	2/9 (22.2)	138/3,328 (4.1)
SABA及びLABA以外の $\beta$ 刺激薬	0/3	140/3,334 (4.2)
SABA	10/257 (3.9)	130/3,080 (4.2)
LABA	43/1,108 (3.9)	97/2,229 (4.4)
キサンチン（テオフィリン）	41/1,169 (3.5)	99/2,168 (4.6)
ICS	25/572 (4.4)	115/2,765 (4.2)
全身性ステロイド	7/139 (5.0)	133/3,198 (4.2)
LABA及びICSの配合剤	1/4 (25.0)	139/3,333 (4.2)

例数 (%)

その他の重点調査項目に関する副作用は表4のとおりであり、承認時までの臨床試験の副作用の発現率を上回る傾向は認められなかった。

重篤な副作用は心血管系副作用の心不全及び呼吸器系副作用の肺炎各1件であり、転帰はいずれも回復であった。

また、副作用のうち「眼内圧上昇」及び「感染症（肺炎、咽頭炎）」は承認時までの臨床試験では認められていないが、その発現率は低く、転帰はいずれも回復であることから、新たな問題となる事象ではないと考えられた。なお、各重点調査項目で認められた副作用等については、表5のとおり添付文書にて注意喚起を行っている。

<sup>2)</sup> MedDRA 基本語で「COPD 増悪」に分類される副作用と定義された。

<sup>3)</sup> MedDRA 器官別大分類の「心臓障害」及び「臨床検査」のうちQT延長を含む催不整脈に関連する基本語に分類される副作用と定義された。

<sup>4)</sup> MedDRA 高位用語の「緑内障」と器官別大分類で眼圧上昇に関連する基本語に分類される副作用と定義された。

<sup>5)</sup> MedDRA 器官別大分類の「腎および尿路障害」及び「臨床検査」のうち尿路障害に関連する基本語（血中尿素、血中尿素増加、尿円柱、尿蛋白）に分類される副作用と定義された。

<sup>6)</sup> MedDRA 器官別大分類の「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に分類される副作用及び基本語で「非定型マイコバクテリア感染」、「気管支炎」、「肺感染」、「鼻咽頭炎」、「咽頭炎」、「肺炎」、「細菌性肺炎」、「気道感染」及び「上気道感染」に分類される副作用と定義された。

表 4. 重点調査項目の副作用の概要

重点調査項目	副作用	発現例数		使用成績調査の副作用発現例における回復、軽快及び不明以外の転帰
		使用成績調査	承認時までの臨床試験(177例)	
急性増悪	副作用	0	0	—
心血管系副作用	副作用	9 (0.3)	3 (1.7)	未回復 1 例
	心室性期外収縮	2 (0.1)		未回復 1 例
	心不全	2 (0.1)		—
	心房細動、動悸、洞性頻脈、上室性頻脈、頻脈、心室性不整脈	各 1 (<0.1)		—
眼内圧上昇	副作用	1 (<0.1)	0	未回復 1 例
	眼圧上昇	1 (<0.1)		未回復 1 例
尿路障害	副作用	34 (1.0)	5 (2.8)	未回復 2 例
	排尿困難	13 (0.4)		未回復 1 例
	尿閉	9 (0.3)		—
	血中尿素増加、尿路障害、夜間頻尿	各 2 (0.1)		未回復 1 例 (血中尿素増加)
	血中尿素、腎機能障害、尿円柱、尿蛋白、排尿異常、頻尿	各 1 (<0.1)		—
口内炎及び口腔カンジダ症	副作用	6 (0.2)	1 (0.6)	未回復 2 例
	口内炎	6 (0.2)		未回復 2 例
呼吸器系副作用	副作用	30 (0.9)	3 (1.7)	未回復 2 例
	発声障害	7 (0.2)		—
	口腔咽頭不快感	4 (0.1)		—
	咳嗽、口腔咽頭痛、痰貯留	各 3 (0.1)		未回復 1 例 (咳嗽)
	咽頭炎、呼吸困難	各 2 (0.1)		—
	息詰まり感、咽喉刺激感、咽頭乾燥、湿性咳嗽、しゃっくり、喘鳴、肺炎	各 1 (<0.1)		未回復 1 例 (咽頭乾燥)

例数 (%)

表 5. 添付文書における重点調査項目に関する注意喚起内容

重点調査項目	記載時期	項目	記載内容
併用薬	承認時	その他の注意	本剤と短時間作用型抗コリン性気管支拡張剤との併用に関しては、推奨できない旨
心血管系副作用	承認時	重大な副作用	心不全、心房細動及び期外収縮
		その他の副作用	頻脈及び動悸
眼内圧上昇	平成 19 年 2 月	その他の副作用	眼圧上昇を追記 (「4.副作用及び感染症」の項参照)
尿路障害	承認時	慎重投与	腎機能障害及び前立腺肥大症を有する患者
		その他の副作用	排尿障害、夜間頻尿及び尿閉
口内炎等	承認時	その他の副作用	口内炎

以上より、申請者は、本調査の重点調査項目について、現時点で新たな対応は不要と判断した旨を説明している。

### 2-3 有効性

安全性解析対象症例から計 152 例 (有効性評価「判定不能」117 例、適応外使用 35 例、有効性評価不明 4 例：除外理由の重複あり) を除いた 3,188 例が有効性解析対象とされた。有効性は、観察期間終了時、中止時又は脱落時に、担当医師により観察項目<sup>7)</sup>、FEV<sub>1</sub><sup>8)</sup> (測定されている場合) 等の推移から「改善、不変、悪化、判定不能 (該当症例なし)」の 4 段階で判定され、「改善」を有効例とした有効率は 75.0% (2,391 例) であった。

以上より、申請者は、本調査において本剤の有効性に特段の問題は認められなかった旨を説明している。

<sup>7)</sup> 咳の回数、痰の量、息切れの程度、夜間睡眠等。

<sup>8)</sup> Forced Expiratory Volume of One Second (1 秒量)

## 2-4 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害者、肝機能障害者）について、使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われ、結果は表 6 のとおりであった。なお、本調査において小児（15 歳未満）及び妊産婦の症例は収集されなかった<sup>9)</sup>。

表 6. 特別な背景の有無別の副作用発現例及び有効例の比較

解析対象集団		副作用発現例 ／安全性解析対象症例		有効例 ／有効性解析対象症例	
		例数	(%)	例数	(%)
高齢者 (65 歳以上)		118	2,626 (4.5)	1,874	2,512 (74.6)
非高齢者		21	681 (3.1)	491	643 (76.4)
腎機能障害	有	7	49 (14.3)	36	47 (76.6)
	無	133	3,290 (4.0)	2,355	3,141 (75.0)
肝機能障害	有	10	159 (6.3)	111	152 (73.0)
	無	130	3,180 (4.1)	2,280	3,036 (75.1)

例数 (%)

以上の結果について、申請者は以下のように説明している。

高齢者（65 歳以上）及び肝機能障害について、背景の違いにより副作用の発現率及び有効率に大きな相違は認められなかった。なお、高齢者への投与に関しては、添付文書の「使用上の注意」の項において承認時より注意喚起を行っている。

腎機能障害者の副作用の発現率 14.3%は、正常腎機能者の 4.0%と比較して高かった。腎機能障害者への投与に関しては、添付文書の「慎重投与」及び「薬物動態」の項において承認時より注意喚起を行っている。

以上より、申請者は、特別な背景を有する患者における本剤の安全性及び有効性に関し、新たな対応が必要な特段の問題は認められない旨を説明している。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、以上の使用成績調査に関する申請者の説明を了承した。

## 3. 特定使用成績調査

COPD 患者を対象に、吸入用カプセル及びレスピマットの 2 つの剤形について、使用実態下における長期使用例での安全性及び有効性に関する情報の収集を目的とした調査がそれぞれ実施された。

### 3-1 安全性

本調査において発現した器官別大分類別における主な副作用と発現率は、表 7 のとおりであった。

表 7. 本剤長期使用に関する各調査の副作用発現率の比較

調査		安全性解析 対象例数	副作用発現例数			
			全副作用	器官別大分類別の副作用		
				胃腸障害	呼吸器、胸郭 および縦隔障害	腎および 尿路障害
長期使用に関する調査	吸入用カプセル	373 <sup>a)</sup>	27 (7.2)	9 (2.4)	5 (1.3)	5 (1.3)
	レスピマット	341 <sup>b)</sup>	16 (4.7)	0	7 (2.1)	1 (0.3)
使用成績調査 (吸入用カプセル)		3,340	140 (4.2)	52 (1.6)	27 (0.8)	29 (0.9)
承認時までの状況	吸入用カプセル	177	35 (19.8)	22 (12.4)	2 (1.1)	4 (2.3)
	レスピマット	147	4 (2.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0

例数 (%)

a) 収集された 384 例から計 11 例（初診以降来院なし 8 例、登録基準外 3 例）を除外

b) 収集された 357 例から初診以降来院なし 16 例を除外

<sup>9)</sup> 妊娠の有無が不明の症例 1 例が収集されたが、年齢が 60 歳であることから、妊産婦には該当しないと考えられた。

吸入用カプセルの長期投与に関する調査で発現した主な基本語別の事象は、口内乾燥、口内炎及び排尿困難各4例4件等であった。重篤な副作用は、肺の悪性新生物及び黄斑変性各1例1件であり、転帰は共に不明であった。なお、吸入用カプセルの調査における安全性解析対象除外例（登録基準外3例）に副作用は認められなかった。

レスピマットの長期投与に関する調査で発現した主な基本語別の事象は咳嗽1.2%（4例4件）であった。重篤な副作用は、死亡<sup>10)</sup>及び間質性肺疾患各1例1件であり、間質性肺疾患の転帰は不明であった。レスピマットでは、承認時までの臨床試験と比較して副作用発現率が高い傾向が認められており、申請者は、承認時までの臨床試験の観察期間（4週間）と比較して本調査の観察期間（52週間）が長いことが一つの要因と考えると説明した。

安全性に影響を及ぼす背景因子の検討として、それぞれの調査において、表2の背景因子について部分集団解析が実施されたが、使用成績調査と異なる傾向は認められなかった。

特別な背景を有する患者については、腎機能障害者で副作用が認められなかった他には、使用成績調査と異なる傾向は認められなかった。

以上より、申請者は、本剤の長期投与に関する調査において、本剤の安全性に新たな問題点は認められなかった旨を説明している。

### 3-2 有効性

有効性は、担当医師により観察期間終了時、中止時又は脱落時に、使用成績調査の有効性と同等に評価され（「2-3 有効性」の項参照）、結果は表8のとおりであった。

表8. 長期使用に関する調査における吸入用カプセルの有効性

調査			有効例/ 有効性解析対象例	FEV <sub>1</sub> 平均値±SD (L)		
				測定例数	投与前	投与後
長期使用に 関する調査	吸入用カプセル		236/343 (68.8)	208	1.31±0.57	1.44±0.59
	レスピマット	前治療 <sup>a)</sup> 有	63/133 <sup>b)</sup> (47.4)	46	1.39±0.67	1.37±0.70
		無	128/183 <sup>c)</sup> (69.9)	59	1.39±0.66	1.52±0.63
使用成績調査 (吸入用カプセル)			2,391/3,188 (75.0)	1,357	1.34±0.61	1.49±0.64

例数 (%)

a) 吸入用カプセルによる前治療

b) 安全性解析対象症例142例から計9例（有効性評価「判定不能」6例、「不明」1例、適応外使用2例）を除外

c) 安全性解析対象症例199例から計16例（有効性評価「判定不能」13例、適応外使用3例）を除外

レスピマットは吸入用カプセルの後に承認されたため、レスピマットの調査では、吸入用カプセルによる前治療の有無別に分けて比較された。前治療無しの群と比較して、有りの群で有効率が低い傾向が認められ、申請者は、前治療有りの群では有効性評価における「不変」判定例の占める割合が高かった（前治療無群30.1% [55/183例]、有群50.4% [67/133例]）ことに起因すると説明している。

以上より、申請者は、本剤の長期投与に関する調査において、有効性に問題点は認められなかった旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 4. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告された副作用は150例193件（使用成績調査・特定使用成績調査9例9件、自発報告141例184件）であり、感染症報告はなかった。このうち重篤な副作用は144例186件であり、その概要は表9のとおりであった。

<sup>10)</sup> 重症度（GOLD基準）重症で高血圧症、高脂血症及びアレルギー性鼻炎を合併した症例。肺気腫のためレスピマットの投与を開始。前治療薬として吸入用カプセル剤が投与され、併用療法は施行されていなかった。投与開始約5カ月後に死亡。死亡時の詳しい状況は確認できず、レスピマットとの因果関係は不明と判断された。

表 9. 再審査期間終了までに報告された主な重篤な副作用

重篤な副作用の種類	件数	回復、軽快及び不明を除く転帰
使用上の注意から予測可能な副作用 (88 例)	94 (100)	後遺症 1 件、未回復 7 件
尿閉	24 (25.5)	未回復 2 件
イレウス	13 (13.8)	—
心不全	9 (9.6)	—
麻痺性イレウス	5 (5.3)	未回復 1 件
排尿困難	5 (5.3)	未回復 1 件
うっ血性心不全	4 (4.3)	—
腸閉塞	3 (3.2)	—
使用上の注意から予測できない副作用 (76 例*)	96 (100)	死亡 11 件、後遺症 3 件、未回復 9 件
間質性肺疾患	5 (5.2)	死亡 1 件、後遺症 1 件
肺炎	5 (5.2)	死亡 1 件
死亡	4 (4.2)	死亡 4 件
肺の悪性新生物	4 (4.2)	死亡 2 件
好酸球性肺炎	3 (3.1)	—
呼吸障害	3 (3.1)	—
発熱	3 (3.1)	未回復 1 件

件数 (%)、\* : 報告要件を満たさない症例における副作用を含む

再審査期間終了以降 (平成 24 年 10 月 22 日～平成 27 年 7 月 16 日) に機構に報告された重篤な副作用は 47 例 68 件 (文献・学会情報 1 例 2 件、自発報告 46 例 66 件) であり、その概要は表 10 のとおりであった。なお、感染症報告はなかった。

表 10. 再審査期間終了日以降に報告された主な重篤な副作用の概要

重篤な副作用の種類	件数	回復、軽快及び不明を除く転帰
使用上の注意から予測可能な副作用 (16 例)	17 (100)	死亡 1 件、未回復 3 件
イレウス	4 (23.5)	死亡 1 件
尿閉	3 (17.6)	未回復 2 件
腸閉塞	2 (11.8)	—
使用上の注意から予測できない副作用 (37 例)	51 (100)	死亡 11 件 <sup>a)</sup> (表中他、虫垂炎、腹膜炎、敗血症、敗血症性ショック、播種性血管内凝固、ショック、多臓器不全及び急性呼吸不全各 1 件)、後遺症 1 件、未回復 2 件
肺炎	4 (7.8)	後遺症 1 件
緑内障	3 (5.9)	未回復 1 件
死亡	3 (5.9)	死亡 3 件

件数 (%) a) 死亡例は 5 例であり、急性呼吸不全及び死亡を除き同一症例に発現した。

申請者は、副作用の集積状況を踏まえ、本剤の安全対策について以下のように説明した。

尿閉・排尿障害、霧視・眼圧上昇、イレウス、舌炎、閉塞隅角緑内障、咽頭炎及びアナフィラキシーショック・アナフィラキシー反応について、表 11 のとおり添付文書の改訂を行い、注意喚起を行った。

表 11. 添付文書の改訂内容

改訂時期	改訂した項目	改訂理由及び内容
平成 19 年 2 月	慎重投与	前立腺肥大のある患者で尿閉、排尿障害の副作用報告例が集積されたため、「前立腺肥大のある患者」を追記。
	その他の副作用	企業中核データシート (以下、「CCDS」) の改訂に伴い、「霧視」及び「眼圧上昇」を追記。
平成 20 年 7 月	重大な副作用	症例の集積に伴い、「イレウス」を追記。
平成 21 年 12 月	その他の副作用	症例の集積及び CCDS の改訂に伴い、「舌炎」を追記。
平成 23 年 3 月	重大な副作用	症例の集積に伴い、「その他の注意」の「急性緑内障」に関する記載を「閉塞隅角緑内障」として追記。(平成 26 年 11 月「禁忌」の「緑内障」にも反映)
	その他の副作用	症例の集積に伴い、「咽頭炎」を追記。
平成 25 年 4 月	重大な副作用	症例の集積に伴い、「アナフィラキシー」を追記。

また、再審査期間中に「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用のうち、類似事象を合わせて 3 件以上集積された事象 (死亡・突然死、肺炎・細菌性肺炎、間質性肺疾患、好酸球性肺炎、急性呼吸不全・呼吸不全・呼吸障害、脳梗塞・脳出血・脳血管発作・ラクナ梗塞及び発熱) に関して追加対応の要否について検討を行った。その結果、併用薬、合併症等、本剤以外の要因の関与が考えられたため、現時点では使用上の注意の改訂等の新たな対応は不要と考えるが、今後

も引き続き情報の収集に努める。

再審査期間中に報告された転帰が死亡に至った重篤な副作用は11例11件（死亡4件、肺の悪性新生物2件、心筋梗塞、突然死、間質性肺疾患、肺炎及びインフルエンザ性肺炎各1件）であった。いずれも本剤との関連性を示唆する症例ではないことから、現時点では使用上の注意の改訂等の新たな対応は不要と考えるが、今後も引き続き情報の収集に努める。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

## 5. 相互作用

再審査期間中及び再審査期間終了以降（平成24年10月22日～平成29年9月21日）に本剤との薬物相互作用に関する報告として、表12の12件が報告された。これらについて、申請者は、表13に示す理由から現時点での対応は不要と考える旨を説明している。

表12. 相互作用に関する症例及び文献

番号	内 容
1	抗コリン作用を有するクロザピンの吸入薬の添付文書の「併用注意」の項に、抗コリン作用を有する薬剤との併用により、抗コリン作用が増強するおそれがある旨が記載された。
2	吸入用カプセルの米国添付文書の「DRUG INTERACTIONS」の項に、抗コリン作用による有害事象の発現を増加する可能性があり、抗コリン剤との併用は避ける旨が追記された。
3	B型ボツリヌス毒素の添付文書の「併用注意」の項に抗コリン剤が記載された。
4	ジヒドロコデインリン酸塩を頓服投与している患者が、吸入用カプセル投与開始後に尿閉を発現して入院し、本剤投与中止後に導尿等により回復した。
5	フェキソフェナジン塩酸塩（以下、「FXN」）の併用患者が、吸入用カプセル投与開始後に尿閉悪化が発現し、本剤投与中止後に回復した（治療内容は不明）。
6	本剤（剤形不明）とドネペジル塩酸塩を併用中の高齢患者で過呼吸が認められた。
7	吸入用カプセルとジクロフェナクナトリウム、チザニジン塩酸塩、テブレノン、センナエキス、酸化マグネシウムを併用したところ、食事のたびに口内に苦みを感じるようになった。
8,9	抗コリン作用を有するメサドン塩酸塩及びアセナピンマレイン酸の添付文書の「併用注意」の項に、抗コリン作用を有する薬剤との併用により、抗コリン作用が増強する可能性がある旨が記載された。
10	コリンエステラーゼ阻害作用を有するアコチアミド塩酸塩製剤の添付文書の「併用注意」の項に、抗コリン作用を有する薬剤との併用により、アコチアミド塩酸塩の作用減弱の可能性がある旨が記載された。
11	両側性求心性視野狭窄を引き起こすおそれのあるピガバトリン製剤の「併用注意」の項に、緑内障を引き起こすおそれがある薬剤との併用により、視野障害リスクが増大する可能性がある旨が記載された。
12	本剤とテオフィリンを併用中の患者において、冷や汗を認めたことに対する問合せがあった。

表13. 相互作用報告に伴う対応の内容

対応する報告番号	対応の内容
全般	本剤は局所作用を目的とした吸入薬であり、全身作用は経口薬と比べて低いと考えられる。
1,2	短時間型抗コリン性気管支拡張剤との併用について、承認時より添付文書の「その他の注意」の項に記載し、注意喚起を行っている。
3	同様の相互作用が記載されているA型ボツリヌス毒素についても、併用による副作用の報告がない。
4	タムスロシン塩酸塩が併用投与されており、排尿障害併存の可能性も考えられた。
5	前立腺肥大症及び尿閉を合併した症例であり、合併症による影響の可能性も考えられた。また、吸入用カプセルとFXNとの相互作用の疑いは本症例以外に報告されておらず、FXNの添付文書にも抗コリン剤との併用についての記載はない。
6	本剤と当該併用薬との相互作用に関する疑いは本症例以外に報告されていない。
7	併用投与されていたジクロフェナクナトリウム等を休薬したところ症状は回復したため、吸入用カプセル以外の併用薬剤の影響が考えられた。
8,9,10,11	国内症例において当該併用薬との併用による副作用の報告例はない。
12	詳細情報が不明である。また、テオフィリン製剤の添付文書に抗コリン剤との併用に関する記載はない。

以上より、申請者は、本剤の薬物相互作用に関して、現時点では使用上の注意の改訂等の新たな安全確保措置は不要と考えるが、今後も引き続き情報収集に努めると説明している。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 6. 重大な措置、海外からの情報

平成 29 年 9 月現在、吸入用カプセルは米国、欧州を含む 170 の国又は地域で、レスピマットは欧州を含む世界 96 カ国で承認されている。

再審査期間中及び再審査期間終了以降（平成 24 年 10 月 22 日～平成 29 年 9 月 21 日）に、国内における緊急安全性情報の配布、警告、「効能・効果」の削除、回収、出荷停止等、安全性及び有効性に関する重大な措置に該当する事項はなかった。海外における措置は、表 6 のとおり、再審査期間中及び再審査期間終了以降に 8 報（表 14、番号 1～8）報告された。

表 14. 海外措置報告

報告	内 容
1	米国食品医薬品局（以下、「FDA」）が吸入用カプセルの経口投与による誤用について注意喚起を行った。
2	FDA が Public Health Advisory を発行し、吸入用カプセルの正しい使用方法に関して注意喚起を行った。
3	COPD 患者を対象とした本剤の 29 臨床試験の統合解析において、本剤群はプラセボ群と比較して脳卒中中のリスク増加が示唆され、当該情報が FDA のホームページに掲載された。
4	吸入用カプセルに関して、動力学的微粒子投与量試験の結果が米国の規格に不適合であったため、米国においてのみ当該ロットにつきクラスⅡの回収が実施された。
5	米国において、吸入用カプセルの 12 カ月時点の安定性試験において薬剤噴霧量が規定外であったために、当該ロットにつきクラスⅢの回収が実施された。
6	本薬の一部の原薬末ロットに微粒子の混入が認められた事及び米国規格で規格外と判定された吸入用カプセルへの対応に関して、FDA が注意喚起及び勧告を行った。
7	米国において、吸入用カプセルのカプセル内側の潤滑剤と薬剤の粉末の相互作用により送達量均一性が規格から逸脱する可能性があることが判明したため、当該ロットを回収した。
8	Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency の勧告を受け、本剤の欧州製品概要の「Special warnings and precautions for use」に心血管系有害事象が追記された。

以上の報告に対する対応として、申請者は表 15 のように対応し、現時点では使用上の注意の改訂等の新たな安全確保措置は不要と考えるが、今後も引き続き情報の収集に努めると説明している。

表 15. 海外措置報告に伴う対応の内容

対応する報告の番号	内容
1,2	国内でも誤用の事例が報告されたことから、平成 17 年 10 月からプリスター包装の「のまないこと」を赤字に変更して視認性を高め誤用防止に努めた。
3	UPLIFT 試験 <sup>a)</sup> の結果から、吸入用カプセルはプラセボに対し脳卒中発現リスクを上昇させなかった。
4,5,7	当該ロットは本邦に輸入されていない。
6	FDA の再査察により、製造施設の品質管理及びコンプライアンスシステムが適合であることが確認され、製造及び品質管理に関する注意喚起が解除された。
8	承認時より添付文書の「使用上の注意」の「重大な副作用」に心不全、心房細動、期外収縮を記載し、注意喚起を行っている。

a) 日本人を含む COPD 患者を対象とした、吸入用カプセルのプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium 試験）。37 カ国、450 施設より 5,993 例が登録され、4 年間追跡調査された。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 7. 研究報告

再審査期間中及び再審査期間終了以降（平成 24 年 10 月 22 日～平成 29 年 9 月 21 日）に 12 件（表 16、番号 1～12）の安全性に関する研究報告があった。

表 16. 研究報告

番号	内 容
1	COPD 患者を対象とした二重盲検試験のうち、本薬又はイプラトロピウム臭化物を 30 日以上投与され、心血管イベントが報告された 17 試験の統合解析において、同薬投与群は非投与群と比較して、心血管死、心筋梗塞又は脳卒中発症の複合エンドポイントのリスクが高く、そのうち、心血管死及び心筋梗塞のリスクが高かった。
2	COPD 患者を対象としたレスピマットの製造販売後海外臨床試験 <sup>a)</sup> において、レスピマット群はプラセボ群と比較して、致命的な有害事象及び新生物に関する有害事象の発現が高い傾向が認められた。
3	カナダ・オンタリオ州の健康管理データベースにて、LABA 又は LAMA を新規に処方された 66 歳以上の COPD 患者において、LAMA を新規に処方された群は LABA を新規に処方された群と比較して、死亡率が高かった。また、LAMA を最初に処方された患者は LABA を最初に処方された患者群と比較して入院率が高かった。
4	COPD 患者を対象としたレスピマットの無作為化試験のうち、治療期間が 30 日以上であり、死亡の報告があった 5 試験の統合解析において、レスピマット群はプラセボ群と比較して、死亡のリスクが高かった。
5	本剤を含む抗コリン吸入薬の投与開始後初期において、特に前立腺肥大症を合併する男性において尿閉のリスクの増加、また、レスピマットの統合解析において、心血管死を含む死亡のリスクの増加が示唆された。
6	吸入用カプセル、レスピマット、LABA、ICS 又は LABA/ICS 合剤が投与され、治療期間が 6 カ月以上であった無作為化比較試験 42 試験の統合解析において、レスピマット投与群は他群と比較して、全死亡のリスクが高く、同傾向は心血管死、重症 COPD 患者及び高用量において顕著であった。
7	系統的レビュー及び統合解析において、本薬及びイプラトロピウムは、心血管死、心筋梗塞及び脳梗塞で構成される主要複合エンドポイントのリスクが高く、そのうち心血管死及び心筋梗塞のリスクが高かった。また、レスピマットの全死亡及び心血管死のリスクが高く、また用量依存性も認められた。
8	オランダの統合プライマリケア情報データベースから、本剤が処方された患者のうち、1 年間以上追跡できた 40 歳以上の患者を対象とした調査において、レスピマット群は吸入用カプセル群と比較して、死亡のハザードが高く、そのうち、心血管死/脳血管死のハザードが最も高かった。
9	65 歳以上の患者を対象に 2 年間追跡した長期試験において、抗コリン薬投与群は非投与群と比較して、精神状態短時間検査の点数が低かった。また、70 歳以上の患者を対象に 6 年間追跡した長期試験において、抗コリン薬投与群は非投与群と比較して、認知障害発症のリスクが高かった。
10	LABA 又は LAMA を新規に処方された 66 歳以上の COPD 患者を対象とした調査において、LAMA を新規に処方された群は、非処方群と比較して心血管イベントによる入院又は救急科受診のリスクが高かった。
11	COPD の増悪のため入院した患者において、38%の患者が合併症により UPLIFT 試験の選択基準に合致しなかったことから、UPLIFT 試験から得られた知見については、実臨床への一般化は制限されると考えられた。
12	TIOSPIR 試験 <sup>b)</sup> について、レスピマット 5 µg は致死性心筋梗塞のリスクが高かった。また、コホート研究において、レスピマット投与群は腎機能障害者における死亡のリスクが高かった。

a) プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験。31 カ国、436 施設から 3,991 例が登録され、1 年間調査された。

b) COPD 患者を対象として、レスピマットと吸入用カプセルを比較した二重盲検並行群間比較試験（Tiotropium Safety and Performance in RespiMAT 試験）。50 カ国、1,202 施設より 20,313 例が登録され、2～3 年間調査された。

以上の報告について、申請者は表 17 に示す検討から、現在の情報での添付文書の改訂等の対応は不要と判断するが、今後も引き続き情報収集に努めると説明している。

表 17. 研究報告に伴う対応の内容

対応する報告の番号	内容
1,2,4~8,10	UPLIFT 試験の結果からは心筋梗塞や死亡のリスク上昇は認められていないが、番号 2 の報告を受け、レスピマットのリスクプロファイルが吸入用カプセル剤よりも高いか否かの議論が続き、この議論を解決するため TIOSPIR 試験が実施された。試験の結果、心血管疾患を有する患者を含む部分集団において、吸入用カプセルに対するレスピマット投与群の主要な心血管系有害事象のハザード比は、増加していなかった。なお、心血管系リスクについては、添付文書の「重大な副作用」の項に心不全、心房細動、期外収縮を記載して、承認時より注意喚起を行っている。
3	観察研究であり、重症度の交絡が含まれること等、それぞれの群は死亡率及び入院率等が異なる患者集団である可能性があることから、結果の解釈には限界がある。また、POET-COPD 試験 <sup>a)</sup> 等から、本剤のベネフィット・リスクバランスは支持されるものと判断した。
9	検討された 2 試験は 65 歳以上又は 70 歳以上と高齢であり、患者側の素因による影響も考えられる。また、本剤はラットにおいて脳に移行しないことが知られている。
11	当該報告は、COPD の増悪のために入院した患者のデータに基づき評価されていることから、一般的な COPD 患者集団を反映していない。外来患者を対象に、安定期の管理治療を目的として実施された UPLIFT 試験の除外基準に本報告における一部の患者は合致しているものの、同試験の試験期間中において一定数の患者が心血管系疾患又は腎機能障害等様々な病態を経験していることから、同試験から得られた知見を実臨床における COPD 患者へ一般化することは可能と考える。
12	レスピマット群と吸入用カプセル群の心筋梗塞発現数の差はわずかであった。なお、TIOSPIR 試験では中等度から高度の腎機能障害者を除外しているため、腎機能障害者におけるレスピマットの死亡のリスクについて検討はされていないが、本剤の添付文書の「慎重投与」の項に「腎機能が高度あるいは中等度低下している患者」を記載し、既に注意喚起を行っている。

a) サルメテロール対照二重盲検並行群間比較試験（Prevent of Exacerbations with Tiotropium in COPD 試験）。吸入用カプセルを用い、COPD 患者を対象として、25 カ国、725 施設より 7,376 例が登録され、1 年間調査された。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上