

再審査報告書

令和2年4月22日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① スピリーバ 2.5 µg レスピマット 60 吸入 ② スピリーバ 1.25 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 下記疾患の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解 慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）、 <u>気管支喘息</u> ② 下記疾患の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解 <u>気管支喘息</u>
承 認 の 用 法 ・ 用 量	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； 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>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	1.① 平成 22 年 1 月 20 日 2.① 平成 26 年 11 月 18 日（「 <u>気管支喘息（重症持続型の患者に限る）に係る効能・効果の追加</u> 」） 3.①② 平成 28 年 8 月 26 日（ <u>②の剤形追加、効能・効果を「気管支喘息」へ変更及び用法・用量の追加</u> ）
再 審 査 期 間	1. 平成 22 年 1 月 20 日～平成 24 年 10 月 21 日* 2. 4 年 3. <u>2.の残余期間（平成 28 年 8 月 26 日～平成 30 年 11 月 17 日）</u>
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	* 再審査期間は、「スピリーバ吸入用カプセル 18 µg」の慢性閉塞性肺疾患に係る承認時の残余期間とされた。 **承認条件は、「 <u>気管支喘息（重症持続型の患者に限る）に係る効能・効果の追加承認時に付与された。</u> 」

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果、用法・用量について、カテゴリ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（別紙参照）。

また、承認条件については、本品目の医薬品リスク管理計画に設定された安全性検討事項及び有効性に関する検討事項に関して、追加の安全性監視活動等が適切に実施され、満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

スピリーバ 2.5 µg レスピマット 60 吸入及び同 1.25 µg レスピマット 60 吸入（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、今回の再審査対象について、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
<ul style="list-style-type: none"> 心不全、心房細動、期外収縮 イレウス 閉塞隅角緑内障 アナフィラキシー 	<ul style="list-style-type: none"> 心障害（虚血性心疾患、心筋梗塞、不整脈、狭心症） 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 使用実態下における有効性の確認 		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 気管支喘息患者（重症持続型の患者）を対象とした特定使用成績調査 気管支喘息患者（軽症持続型及び中等症持続型の患者）を対象とした特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 気管支喘息患者（重症持続型の患者）を対象とした特定使用成績調査 気管支喘息患者（軽症持続型及び中等症持続型の患者）を対象とした特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 及び表 4 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査 I の概要

気管支喘息患者（重症持続型の患者）を対象とした特定使用成績調査	
目的	気管支喘息患者（重症持続型の患者）に対するスピリーバ 2.5 µg レスピマット 60 吸入の安全性及び有効性を検討する。
安全性検討事項	<重要な特定されたリスク> 心不全、心房細動、期外収縮、イレウス、閉塞隅角緑内障、アナフィラキシー <重要な潜在的リスク> 心障害（虚血性心疾患、心筋梗塞、不整脈、狭心症）
有効性に関する検討事項	喘息症状（喘息コントロールレベル）の改善に対する有効性
調査方法	連続調査方式
対象患者	本剤が初めて投与された気管支喘息患者（重症持続型の患者）
実施期間	平成 27 年 6 月～平成 29 年 8 月
目標症例数	300 例
観察期間	本剤の投与開始日から 52 週間
実施施設数	50 施設
収集症例数	352 例
安全性解析対象症例数	340 例
有効性解析対象症例数	308 例

表 4 特定使用成績調査Ⅱの概要

気管支喘息患者（軽症持続型及び中等症持続型の患者）を対象とした特定使用成績調査	
目的	気管支喘息患者（軽症持続型及び中等症持続型の患者）に対するスピリーバ 1.25 µg レスピマット 60 吸入及びスピリーバ 2.5 µg レスピマット 60 吸入の安全性及び有効性を検討する。
安全性検討事項	<p><重要な特定されたリスク></p> <p>心不全、心房細動、期外収縮、イレウス、閉塞隅角緑内障、アナフィラキシー</p> <p><重要な潜在的リスク></p> <p>心障害（虚血性心疾患、心筋梗塞、不整脈、狭心症）</p>
有効性に関する検討事項	喘息症状（喘息コントロールレベル）の改善に対する有効性
調査方法	連続調査方式
対象患者	本剤が初めて投与された気管支喘息患者（軽症持続型及び中等症持続型の患者）
実施期間	平成 29 年 7 月～平成 30 年 11 月
目標症例数	150 例
観察期間	本剤の投与開始日から 12 週間
実施施設数	20 施設
収集症例数	193 例
安全性解析対象症例数	180 例
有効性解析対象症例数	159 例

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

安全性検討事項のうち、重要な特定されたリスクに該当する副作用は、特定使用成績調査Ⅰ及びⅡにおいて認められなかった。重要な潜在的リスクに該当する副作用は、特定使用成績調査Ⅰでは非重篤な不整脈が 1 例（発現割合 0.3%）に認められ、特定使用成績調査Ⅱでは認められなかった。不整脈については、当該調査結果のみを以て新たな安全対策は不要と判断した。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した重篤な副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 6 例 6 件、予測できない重篤な副作用は 22 例 24 件であり、予測できない非重篤な副作用は 226 例 280 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 5 件以上収集された副作用は表 5 のとおりであった。不整脈は、いずれも本剤吸入による症状か心疾患に伴う発症かを特定できる情報が得られなかった。湿性咳嗽、痰貯留等は、原疾患である気管支喘息の関与が考えられたが、いずれも報告者の協力が得られず詳細不明であった。口腔咽頭不快感、口腔内不快感等は、本剤吸入時の口腔や咽頭の不快感に対する一時的な症状であると考えられたが、いずれも報告者の協力が得られず詳細不明であった。下痢、悪心、異常感、倦怠感等は、本剤吸入による一時的な症状であった可能性が考えられるが、いずれも報告者の協力が得られず詳細不明であった。その他の副作用についても、詳細不明の症例が多く、本剤との関連性が明確な症例が集積している副作用ではなかったことから、特段の対応は必要ないと考えた。

表5 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	245	304	22	24	226	280
神経系障害	21	23	1	1	20	22
振戦	5	5	0	0	5	5
心臓障害	10	10	1	1	9	9
不整脈	7	7	0	0	7	7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	65	70	5	5	61	65
喘息	5	5	0	0	5	5
湿性咳嗽	6	6	0	0	6	6
痰貯留	7	7	0	0	7	7
口腔咽頭不快感	6	6	0	0	6	6
胃腸障害	57	64	0	0	57	64
下痢	6	6	0	0	6	6
悪心	7	7	0	0	7	7
口腔内不快感	7	7	0	0	7	7
一般・全身障害および投与部位の状態	31	34	4	4	27	30
異常感	5	6	0	0	5	6
倦怠感	6	6	0	0	6	6
外科および内科処置	10	10	6	6	4	4
気管切開	5	5	1	1	4	4

MedDRA/J version 21.1

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 特定使用成績調査

5.1.1 最大呼気流速 (PEFR)

重症持続型の気管支喘息患者を対象に実施した特定使用成績調査 I と軽症及び中等症持続型の気管支喘息患者を対象に実施した特定使用成績調査 II における、PEFR のベースラインから観察期間終了時までの推移及び変化量（中央値）は、表 6 のとおりであった。重症持続型の気管支喘息患者、軽症及び中等症持続型の気管支喘息患者のいずれにおいても、本剤投与により PEFR の増加が認められた。

表 6 PEFR のベースラインから観察期間終了時までの推移及び変化量

		各評価時点の PEFR		ベースラインからの変化量	
		症例数	中央値 (L/mL)	症例数	中央値 (L/mL)
特定使用成績調査 I	ベースライン	43	358.0	—	—
	4 週後	39	340.0	39	20.0
	12 週後	36	380.0	36	22.5
	52 週後	26	425.0	26	20.0
特定使用成績調査 II	ベースライン	20	390.0	—	—
	4 週後	18	420.0	18	25.0
	12 週後	20	412.5	20	32.5

5.1.2 1秒量 (FEV₁)

特定使用成績調査 I 及び II における、FEV₁ (ピーク/トラフ不明) のベースラインから観察期間終了時までの推移及び変化量 (中央値) は、表 7 のとおりであった。承認時までの臨床試験とは、ピーク/トラフの別、測定方法、観察時点が異なることから直接比較はできないが、特定使用成績調査 I 及び II において、承認時までの臨床試験 (表 8) と同様に、本剤投与後の FEV₁ 値が増加する傾向が認められた。

表 7 FEV₁ のベースラインから観察期間終了時までの推移及び変化量

		各評価時点の FEV ₁		ベースラインからの変化量	
		症例数	中央値 (L)	症例数	中央値 (L)
特定使用成績調査 I	ベースライン	112	1.855	—	—
	4 週後	85	1.960	85	0.080
	12 週後	71	1.910	71	0.020
	52 週後	49	2.020	49	0.070
特定使用成績調査 II	ベースライン	28	1.760	—	—
	4 週後	16	1.820	16	0.120
	12 週後	23	1.960	23	0.140

表 8 臨床試験における本剤投与 24 週後の FEV₁ のベースラインからの変化量

対象臨床試験	第Ⅲ相検証試験		
	重症持続型喘息患者	中等症持続型喘息患者	
対象患者			
投与量	本剤 5 µg	本剤 5 µg	本剤 2.5 µg
日本人部分集団の症例数	34	59	55
ピーク FEV _{1(0-3h)}	0.359±0.052	0.289±0.037	0.309±0.038
トラフ FEV ₁	0.151±0.052	0.182±0.038	0.232±0.039

FEV₁ (L) : 調整平均値±標準誤差

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) へ報告した研究報告はなく、外国の措置報告は 4 件であった (表 9)。いずれも情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の可否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 9 措置報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 重要な潜在的リスクに「心臓死」を追加する等の本剤の RMP の改訂 (平成 27 年 2 月) ② チオトロピウム臭化物水和物の吸入用カプセルの安定性試験で、規格外の結果が確認されたことから、該当ロットを回収 (平成 29 年 12 月) ③ 「特定患者への使用」項に非臨床試験結果を追記する等の本剤 US-PI の改訂 (平成 30 年 2 月) ④ 英国の医薬品・医療製品規制庁が、本剤の吸入機器の正しい使用を患者へ指導すべきと勧告 (平成 30 年 6 月)
------	---

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、本品目の医薬品リスク管理計画に設定された安全性検討事項及び有効性に関する検討事項については、追加の安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上