

再審査報告書

令和6年12月24日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	スピオルトレスピマット 28 吸入 スピオルトレスピマット 60 吸入
有 効 成 分 名	チオトロピウム臭化物水和物／オロダテロール塩酸塩
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	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 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人には1回2吸入（チオトロピウムとして $5 \mu\text{g}$ 及びオロダテロールとして $5 \mu\text{g}$ ）を1日1回吸入投与する。
承 認 年 月 日	平成27年9月28日
再 審 査 期 間	8年
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	

提出された資料から、本品目について、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（別紙参照）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、承認条件は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

スピオルトレスピマット 28 吸入及び同レスピマット 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、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及び有効性に関する調査・試験が実施されている。

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（心筋虚血、不整脈） 喘息に関連した挿管および死亡 	<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"> 特定使用成績調査（長期投与） 	<ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査（長期投与） 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（長期投与）	
目的	日常診療の使用実態下での慢性閉塞性肺疾患（以下、「COPD」）（慢性気管支炎、肺気腫）患者に対する本剤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> <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 <重要な潜在的リスク> <ul style="list-style-type: none"> 心障害（心筋虚血、不整脈） 喘息に関連した挿管および死亡
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性
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 COPD（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）が必要な患者
実施期間	平成 28 年 8 月～平成 30 年 11 月
目標症例数	1,000 例
観察期間	本剤の投与開始日から 52 週間
実施施設数	199 施設
収集症例数	1,308 例
安全性解析対象症例数	1,273 例
有効性解析対象症例数	1,255 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

特定使用成績調査の安全性解析対象 1,273 例における副作用発現割合は 3.9% (50/1,273 例) であり、承認時までの臨床試験¹⁾における副作用発現割合 10.0% (12/120 例) を上回ることはなかった。発現した副作用は、口渇 7 例、咳嗽 5 例、排尿困難及び発声障害各 4 例等であった。

安全性検討事項のうち、特定使用成績調査で検討した本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用の発現状況は表 4 のとおりであった。重要な潜在的リスクの「心障害 (心筋虚血・不整脈)」に関する副作用として、非重篤な副作用 3 例 (重要な特定されたリスク「心不全・心房細動・期外収縮」と重複する動悸 3 例)、重篤な副作用として突然死及び狭心症各 1 例が認められ、狭心症の転帰は回復、突然死については詳細情報が不明であり、本剤との因果関係の考察が困難な症例であった。「喘息に関連した挿管および死亡」としては非重篤な喘息 1 例²⁾が認められた。いずれの安全性検討事項についても副作用発現症例がない又は少なく、承認時までの副作用発現状況からの傾向の変化は認められていないと判断した。

表 4 特定使用成績調査における副作用の発現状況

安全性解析対象症例数	1,273 例	
	重篤 発現例数 (発現割合%)	非重篤 発現例数 (発現割合%)
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	1 (0.1)	3 (0.2)
イレウス	1 (0.1)	0
閉塞隅角緑内障	0	0
アナフィラキシー	0	0
重要な潜在的リスク		
心障害 (心筋虚血、不整脈)	2 (0.2)	3 (0.2)
喘息に関連した挿管および死亡	0	1 (0.1)

各安全性検討事項の定義は別添参照

MedDRA/J version 21.1

審査時に製造販売後調査で検討することとされた、長期投与症例、高齢者 (特に低体重の患者、心血管リスク因子又は心血管系疾患の合併症を有する患者)、肝機能障害患者、腎機能障害患者、並びに P 糖タンパク質、チトクローム (以下、「CYP」) 及び UDP グルクロン酸転移酵素阻害作用を有する薬剤との併用時における安全性については表 5 のとおりであった。同様に、製造販売後調査にて検討が必要とされた、心血管系有害事象、長時間作用性抗コリン薬 (LAMA) 及び長時間作用性 β_2 刺激薬 (以下、「LABA」) に関連する有害事象等の発現状況については表 6 のとおりであった。

¹⁾ 国際共同第Ⅲ相試験 (1237.5 試験、1237.6 試験)、国内第Ⅲ相試験 (1237.22 試験) の併合解析

²⁾ 死亡及び挿管実施には該当しない。

表 5 その他の検討事項別の副作用の発現状況

安全性解析対象症例数		1,273 例	
検討事項		症例数	副作用発現例数 (発現割合%)
副作用発現時期 (長期投与)	4 週以下	1,273	18 (1.4)
	4 週超 12 週以下	1,211	12 (1.0)
	12 週超 24 週以下	1,078	3 (0.3)
	24 週超 52 週以下	987	9 (0.9)
	52 週超	337	0
年齢 (高齢者)	65 歳未満	191	4 (2.1)
	65 歳以上	1,082	46 (4.3)
	低体重 (50 kg 未満)	233	8 (3.4)
	心血管系疾患の合併あり	439	21 (4.8)
肝機能障害	なし	1,234	50 (4.1)
	あり	39	0
腎機能障害	なし	1,249	49 (3.9)
	あり	24	1 (4.2)
P 糖タンパク質、CYP 及び UDP グル クロン酸転移酵素阻害作用を有する 薬剤との併用	なし (不明を含む)	1,034	36 (3.5)
	あり	239	14 (5.9)

特に記載のない場合、各検討事項に関する情報が不明である症例は除外している

表 6 心血管系又は本剤の薬理作用に起因する有害事象及び副作用の発現割合

安全性解析対象症例数	1,273 例	
	発現例数 (発現割合%)	
検討事項	副作用	
心血管系有害事象	13 (1.0)	4 (0.3)
抗コリン作用に関連する有害事象	11 (0.9)	5 (0.4)
β ₂ 刺激作用に関連する有害事象	10 (0.8)	3 (0.2)

各検討事項の定義は別添参照

長期投与、肝機能障害、腎機能障害

投与期間の長期化に伴い副作用発現割合及び発現する副作用の種類が増加する傾向は認められなかった。また、肝機能障害又は腎機能障害患者においても副作用発現割合及び発現する副作用の種類が増加する傾向は認められなかった。

高齢者 (特に低体重の患者、心血管リスク因子又は心血管系疾患の合併症を有する患者)

高齢者 (65 歳以上) では非高齢者と比較して副作用発現割合が高く、その理由として、心血管系疾患を合併する患者の副作用発現割合が影響したと考えられた。なお、高齢者集団で発現した副作用の種類に特段の傾向は認められなかった。

P 糖タンパク質、CYP 及び UDP グルクロン酸転移酵素阻害作用を有する薬剤との併用

当該薬剤の併用有無別の検討において、併用ありの患者で副作用発現割合が高いが、発現した副作用の種類及び重篤性に特徴的な傾向は認められなかった。重篤な副作用としては、いずれも 80 代の高齢者の症例に心不全とイレウスが各 1 例で認められ、前者はクラリスロマイシン併用症例であり、心血管リスク因子として原疾患の COPD、高血圧の合併、喫煙歴を有する症例であった。後者は副作用発現後にクロピドグレルを併用開始した症例であった。当該薬剤を併用する患者での副作用発現割合は、何らかの併用薬ありの患者全体での副作用発現割合 5.1% (40/780 例) と大きく異なることはないことから、併用薬の投与が必要な全身状態が悪い患者であったことに

起因するものと判断した。

心血管系有害事象、抗コリン作用に関連する有害事象、 β_2 刺激作用に関連する有害事象

発現した有害事象の件数は少なく、その種類及び重篤性に特徴的な傾向はなかった。重篤な副作用として、狭心症（心血管系の副作用）、イレウス（抗コリン作用に関連する副作用）各 1 例が認められ、他の副作用はいずれも非重篤であった。重篤な副作用については、どちらも添付文書の「重大な副作用」の項に記載し注意喚起済みである。

以上の検討から、使用実態下の本剤の安全性について、特段の問題は認められず、新たな注意喚起は不要と考える。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 17 例 20 件、予測できない重篤な副作用は 34 例 36 件、予測できない非重篤な副作用は 320 例 384 件であった。なお、本剤によると疑われる感染症の報告はなかった。

再審査期間満了時の添付文書の「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 7 のとおりであった。製品品質の問題 83 件は、吸入機具部分又は操作方法に対する質問及び苦情、若しくは状況不明が 77 件を占め、操作ミスに起因するものが多く、情報入手時に対応済みである。残る 6 件は薬剤に関わる問題であり、そのうち 1 件は吸入時に刺激感を感じる旨の報告であり、不具合の可能性のある報告として収集した。残る 5 件は該当する不具合が認められない、又は問合せを受けた時に回答対応済みの報告であった。その他はいずれの副作用に関しても、本剤との関連が明確な症例は集積していないことから、現時点で新たな安全対策は不要と判断した。

なお、再審査期間中に本剤とスピリーバレスピマット³⁾の販売名の類似性による取違い例が 136 例確認された。78 件の薬剤取違いの報告後に注意喚起文書による医療機関への情報伝達と医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）への同文書を掲載する対応を行って以降、同様の事例の発生数は減少傾向である。

³⁾ 本剤と同形式のチオトロピウム臭化物水和物の吸入液剤

表7 「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	351	420	34	36	320	384
感染症および寄生虫症	13	17	3	3	10	14
肺炎	4	5	1	1	3	4
神経系障害	34	37	2	2	32	35
味覚不全	10	10	0	0	10	10
振戦	9	10	0	0	9	10
呼吸器、胸郭および縦隔障害	63	68	4	4	59	64
喘息	5	5	0	0	5	5
痰貯留	5	6	0	0	5	6
口腔咽頭不快感	15	15	0	0	15	15
胃腸障害	50	54	1	1	49	53
悪心	8	10	0	0	8	10
口の感覚鈍麻	8	8	0	0	8	8
腎および尿路障害	8	8	1	1	7	7
頻尿	5	5	0	0	5	5
生殖系および乳房障害	8	8	0	0	8	8
良性前立腺肥大症	5	5	0	0	5	5
一般・全身障害および投与部位の状態	50	50	12	12	38	38
胸部不快感	6	6	0	0	6	6
死亡	10	10	10	10	0	0
異常感	5	5	0	0	5	5
製品の問題	84	93	0	0	84	93
製品品質の問題	76	83	0	0	76	83

※：5件以上発現した副作用とその器官別大分類を示す

MedDRA/J version 26.0

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。

特定使用成績調査の有効性解析対象症例 1,255 例のうち、本剤投与前後の COPD アセスメントテスト⁴⁾ (以下、「CAT」) スコア及び一秒量⁵⁾ (以下、「FEV₁」) の変化量は表 8 のとおりであった。CAT は本剤投与後に低下し、52 週後まで効果は持続していた。FEV₁ 変化量については、患者背景、FEV₁ 測定時の規定等の違いから直接の比較は困難であるが、承認時までの臨床試験と同様に特定使用成績調査においても本剤投与後の FEV₁ の増加が認められた。また、医師による全般的評価⁶⁾ は表 9 のとおりであり、評価期間を通じて改善した症例の割合が増加した。

以上の検討から、本剤投与による一定の有効性が示唆されているものと考え、使用実態下の本剤の有効性について問題は認められないと判断した。

⁴⁾ 患者が COPD の症状 8 項目を 0：該当項目の症状なし～5：該当項目についての重度の症状の 6 段階で評価する質問票。

⁵⁾ 1 秒量。努力肺活量 (最大吸気位から最大呼気位まで一気に呼出した空気の量。FVC) の最初の 1 秒間の呼気量。

⁶⁾ 本剤投与開始時と比較した呼吸状態について、医師が「改善した」、「変化なし」、「悪化した」、「評価不能」で評価した。

表 8 本剤投与後の CAT スコア及び FEV₁ 変化量

評価時期	投与開始時	4 週後	12 週後	24 週後	52 週後
CAT スコア	15.5±8.5	12.3±7.7	11.7±7.9	11.1±8.3	10.6±8.1
症例数	634	514	514	424	384
FEV ₁ 変化量	1.526±0.645	0.120±0.249	0.107±0.320	0.090±0.299	0.083±0.328
症例数	607	408	403	317	305
承認時までの臨床試験（国際共同第Ⅲ相 1237.5 試験）					
FEV ₁ 変化量	1.110±0.462			0.118±0.183	
症例数	522			498	
承認時までの臨床試験（国際共同第Ⅲ相 1237.6 試験）					
FEV ₁ 変化量	1.154±0.516			0.123±0.213	
症例数	502			455	
承認時までの臨床試験（国内第Ⅲ相長期 1237.22 試験）					
FEV ₁ 変化量	1.273±0.477		0.259±0.132	0.185±0.165	0.143±0.157
症例数	41		41	40	39

CAT スコアは平均値±標準偏差で記載し、FEV₁ の各時期の測定値は投与開始時（平均値±標準偏差で記載）からの変化量を平均値±標準偏差で示す。

FEV₁ は使用成績調査以外はトラフ値、使用成績調査では FEV₁ 測定に関する規定はない。

表 9 本剤投与後の医師による全般的評価の分布

	4 週後	12 週後	24 週後	52 週後
評価例数	1,097 例	1,063 例	940 例	860 例
改善した	674 (61.4)	655 (61.6)	590 (62.8)	564 (65.6)
変化なし	393 (35.8)	357 (33.6)	313 (33.3)	256 (29.8)
悪化した	15 (1.4)	25 (2.4)	25 (2.7)	25 (2.9)
評価不能	15 (1.4)	26 (2.4)	12 (1.3)	15 (1.7)

各区分について、該当症例数（評価例数に対する割合%）を示す。

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。

再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告はなく、研究報告は 3 件の追加報告も含めて 4 件であった（表 10）。いずれも情報入手時点で添付文書改訂要否に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 10 研究報告の概要

研究報告	COPD 患者対象のオロダテロール長期投与時の心血管事象に関する安全性検討のための臨床試験の報告（初期の結果ではオロダテロールが他の LABA 群と比べて全原因死亡率が高いとされたが、最終結果及び追加の事後解析では心血管イベント、全原因死亡リスクについて、いかなる懸念も特定されなかった）（4 件、令和 2 年 7 月～令和 3 年 4 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、機構は、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、承認条件は満たされたものと判断した。

以上

(別添)

安全性検討事項の各リスクの定義

安全性検討事項	各リスクの定義において MedDRA を省略し、基本語を PT、MedDRA 標準検索式を SMQ と略す。
心不全・心房細動・期外収縮	SMQ:「心不全」(狭域)に包含される PT 及び PT:心房細動、心房粗動、期外収縮、上室性期外収縮、心室性期外収縮、動悸
イレウス	PT:十二指腸閉塞、胃腸管閉塞、イレウス、麻痺性イレウス、腸閉塞、消化管癒痕、大腸閉塞、悪性消化管閉塞、小腸閉塞、小腸閉塞整復、亜イレウス
閉塞隅角緑内障	SMQ:「緑内障」(狭域)に包含される PT
アナフィラキシー	SMQ:「アナフィラキシー反応」(狭域)に包含される PT
心障害(心筋虚血・不整脈)	SMQ:「虚血性心疾患」(広域)、「不整脈」(広域)、「トルサード ド ポアント/QT 延長」(狭域)に包含される PT 及び PT:動悸、心房細動、心房粗動、心室細動、心室性頻脈
喘息に関連した挿管および死亡	SMQ:「喘息/気管支痙攣」(狭域)に包含される PT
心血管系有害事象	SMQ:「虚血性心疾患」(広域)、「不整脈」(広域)、「中枢神経系血管障害」(広域)、「高血圧」(広域)、「トルサード ド ポアント/QT 延長」(狭域)、「心不全」(狭域)に包含される PT 又は PT:心房細動、心房粗動、心室性頻脈、心室性細動、動悸
抗コリン作用に関連する有害事象	SMQ:「緑内障」、「水晶体障害」、「急性腎不全」(いずれも狭域)に包含される PT 又は PT:高血圧、霧視、口内乾燥、口内炎、歯肉炎、便秘、腸閉塞(麻痺性イレウス含む)、尿閉、尿閉および前立腺障害、尿路感染
β ₂ 刺激作用に関連する有害事象	SMQ:「高血圧/新規の糖尿病」、「乳酸アシドーシス」、「痙攣」、「うつ病(自殺/自傷を除く)」(いずれも狭域)に包含される PT 又は PT:低カリウム血症、血中クレアチニンホスホキナーゼ増加、関節痛/筋肉痛/筋力低下、筋痙縮、浮動性めまい、睡眠障害、振戦、神経過敏、落ち着きのなさ、激越、不安障害および不安症状

MedDRA ver.21.1