

ビレーズトリエアロスフィア 56 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

ビレーズトリエアロスフィア56吸入に係る 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	ビレーズトリエアロスフィア 56 吸入	有効成分	ブデソニド/グロピロニウム臭化物/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	87229
提出年月		令和元年 9 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	肺炎	5	なし	8
重篤な血清カリウム値の低下	4	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)	6		
		喘息に関連した死亡、入院及び挿管	7		
1.2. 有効性に関する検討事項					
なし					8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	9
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	10
製造販売後データベース調査[心血管系事象]	10
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
なし	11

↓ 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	11
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供	11

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

令和元年 9 月 4 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 印

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	87229
再審査期間	6年	承認番号	30100AMX00002000
国際誕生日	2019年6月18日		
販売名	ビレーズトリエアロスフィア 56 吸入		
有効成分	ブデソニド/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 回噴霧中にブデソニドを 160 μ g、グリコピロニウム臭化物を 9.0 μ g (グリコピロニウムとして 7.2 μ g) 及びホルモテロールフマル酸塩水和物を 5.0 μ g (ホルモテロールフマル酸塩として 4.8 μ g) 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 (ブデソニドとして 320 μ g、グリコピロニウムとして 14.4 μ g、ホルモテロールフマル酸塩として 9.6 μ g) 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) の諸症状の緩解 (吸入ステロイド剤、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：
令和元年 7 月 2 日

変更内容の概要：

1. 販売名の更新（軽微変更）
2. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」及び、「5.3 リスク最小化計画の一覧」の実施状況を変更（軽微変更）

変更理由：

1. 販売名変更のため
2. 記載整備を行ったため

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	
心血管系事象	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>慢性閉塞性肺疾患（以下 COPD）患者を対象とした主要な 24 週間の第 III 相臨床試験（PT010006 試験）において、主要心血管イベント（以下 MACE）と判定された事象の発現割合は、本剤群 0.3%（2/639 例）、グリコピロニウム/ホルモテロールフマル酸塩（以下 GP/FF）群 0.5%（3/625 例）、ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩（以下 BD/FF）群 0.6%（2/314 例）であった。日本人 COPD 患者を対象とした第 III 相 28 週間長期安全性継続試験（PT010007 試験）においては、MACE と判定された事象の発現割合は、本剤群 0.7%（1/139 例）、GP/FF 群 0.7%（1/138 例）であり、BD/FF 群（70 例）では発現はなかった。米国の COPD 患者を対象とした第 III 相 52 週間長期安全性試験（PT010008 試験）においては、MACE と判定された事象の発現割合は、本剤群 1.5%（3/194 例）、GP/FF 群 1.7%（3/174 例）であり、BD/FF 群（88 例）では発現はなかった。</p> <p>また、本剤の有効成分を含む GP/FF の主要な臨床試験（PT003006 試験、PT003007 試験、PT003014 試験）の併合データにおける心房細動および頻脈の発現割合は、心房細動：GP/FF 群 0.6%（9/1588 例）、プラセボ群 0.3%（2/678 例）、頻脈：GP/FF 群 0.3%（5/1588 例）、プラセボ群 0.1%（1/678 例）であった。</p> <p>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</p> <p>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：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・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。 <p>【選択理由】</p> <p>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：</p> <p>【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。</p> <p>【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	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>COPD 患者を対象とした本剤の主要な第Ⅲ相試験（PT010006 試験）において、注目すべき事象の「低カリウム血症」に相当する事象の発現割合は、本剤群 1.1%（7/639 例）、GP/FF 群 1.3%（8/625 例）、BD/FF 群 1.6%（5/314 例）であった。また、PT010006 試験において、ベースライン以降に新たに発現又は悪化した臨床的に重要と考えられる変動範囲（Potentially Clinically Significant：以下 PCS）に該当するカリウム値（PCS 判定基準：3.0mmol/L 未満）の発現割合は、本剤群 0.6%（4/639 例）、GP/FF 群 1.1%（7/625 例）、BD/FF 群 0.6%（2/314 例）であった。</p> <p>本剤の有効成分を含む GP/FF の主要な臨床試験（PT003006 試験、PT003007 試験、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、GP/FF 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（GP/FF 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。</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】 ・通常 of 医薬品安全性監視活動</p> <p>【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 of 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。</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】 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。</p> <p>【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>

重要な潜在的リスク

肺炎

重要な潜在的リスクとした理由：

COPD 患者を対象とした本剤の主要な第Ⅲ相臨床試験（PT010006 試験）の全体集団において、肺炎の発現割合は治療群間で同程度であったが、PT010006 試験の日本人部分集団における肺炎の発現割合は、本剤群 4.3%（6/139 例）、GP/FF 群 0.7%（1/138 例）、BD/FF 群 1.4%（1/70 例）であった。

ブデソニド（以下 BD）を含む二重盲検試験 11 試験（n=10,570）のメタ解析において、BD を含む投与群（FF を配合している場合を含む）では、BD 非投与群（プラセボもしくは FF）と比較して、統計学的に有意な肺炎リスクの上昇は認められなかった。

本剤の臨床試験結果および BD に関するこれまでのデータからは、本剤投与による肺炎の発現リスクの増加を示唆する明らかなシグナルは認められておらず、本剤との関連性は明確ではないものの、一般的に ICS 治療を受ける COPD 患者において肺炎リスクの増大が示唆されている¹⁾²⁾ことから、本剤においても重要な潜在的リスクに設定した。

参考文献

- 1) Calverley PM et al. N Engl J Med 2007; 356: 775-789
- 2) Ernst P et al. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176: 162-166

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 ICS 投与と肺炎の発現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、肺炎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「その他の副作用」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。

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：

COPD 患者を対象とした本剤の主要な第Ⅲ相臨床試験（PT010006 試験）において、注目すべき事象の「副腎抑制」に相当する事象の発現はなく、「骨折」に相当する事象の発現割合は、本剤群 0.5%（3/639 例）、GP/FF 群 1.6%（10/625 例）、BD/FF 群 1.0%（3/314 例）、「眼への作用」に相当する事象の発現割合は、本剤群 0.8%（5/639 例）、GP/FF 群 0.6%（4/625 例）、BD/FF 群 1.3%（4/314 例）であり、また、血漿コルチゾール値への影響は本剤群と BD を含まない GP/FF 群で同程度であることが示されている。しかしながら、全身性ステロイド剤と比較して可能性は低いが、ICS を長期間投与する場合には全身作用が発現する可能性があるため、重要な潜在的リスクとして設定した。

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 BD に関する過去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、副腎皮質ステロイド剤の全身作用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「重要な基本的注意」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。

喘息に関連した死亡、入院及び挿管

重要な潜在的リスクとした理由：

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⁾。

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。

本剤の有効成分である BD を含む既承認薬における喘息効能に係る用法・用量をふまえると、一部の喘息合併 COPD 患者に本剤を投与した場合、BD の用量が不十分となり、喘息症状がコントロール不良となる可能性があることから、注意喚起のために重要な潜在的リスクとして設定した。

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。

参考文献

1) Nelson HS et al. Chest 2006; 129: 15-26

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】

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。

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「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。

【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	
市販直後調査	
	実施期間：販売開始から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〔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を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	
市販直後調査による情報提供	
	実施期間：販売開始から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	該当なし	販売開始から6ヵ月後	実施中	販売開始から8ヵ月以内
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	実施中