

レルベア 100 エリプタ 14 吸入用／30 吸入用  
レルベア 200 エリプタ 14 吸入用／30 吸入用  
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についての責任はグラクソ・スミスクライン株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

グラクソ・スミスクライン株式会社

レルベア 100 エリプタ 14 吸入用/30 吸入用、  
レルベア 200 エリプタ 14 吸入用/30 吸入用に係る  
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	①②:レルベア100エリプタ14吸入用 /30吸入用 ③④:レルベア200エリプタ14吸入用 /30吸入用	有効成分	ビランテロールトリフェニ ル酢酸塩 (VI) /フルチカ ゾンフランカルボン酸エス テル (FF)
製造販売業者	グラクソ・スミスクライン株式会社	薬効分類	87229
提出年月		令和2年7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
<a href="#">肺炎</a>	4	<a href="#">喘息に関連した死亡、入院及 び挿管</a>	6	該当なし	
<a href="#">アナフィラキシー反応</a>	5	<a href="#">重篤な心血管系事象</a>	7		
		<a href="#">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)</a>	8		
1.2. 有効性に関する検討事項					
<a href="#">長期投与における有効性</a>		10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 of 医薬品安全性監視活動	
<a href="#">副作用、文献・学会情報及び外国措置報告 等の収集・確認・分析に基づく安全性対策 の検討 (及び実行)</a>	11
追加 of 医薬品安全性監視活動	
<a href="#">COPD に対する特定使用成績調査 (長期)</a>	11
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
<a href="#">COPD に対する特定使用成績調査 (長期)</a>	13

↓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 of リスク最小化活動	
<a href="#">添付文書及び患者向医薬品ガイドによる 情報提供</a>	14
追加 of リスク最小化活動	
該当なし	

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2年7月16日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都港区赤坂1丁目8番1号  
氏名：グラクソ・スミスクライン株式会社  
代表取締役社長 ポール・リレット 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	2013年9月20日	薬効分類	87229
再審査期間	8年	承認番号	①22500AMX01811000(レルベア100 エリプタ 14 吸入用) ②22500AMX01812000(レルベア100 エリプタ 30 吸入用) ③22500AMX01813000(レルベア200 エリプタ 14 吸入用) ④22500AMX01814000(レルベア200 エリプタ 30 吸入用)
国際誕生日	2013年5月10日		
販売名	①②：レルベア 100 エリプタ 14 吸入用／30 吸入用 ③④：レルベア 200 エリプタ 14 吸入用／30 吸入用		
有効成分	ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (VI) /フルチカゾンフランカルボン酸エステル (FF)		
含量及び剤型	含量：1 吸入中の量 ①②：【レルベア 100 エリプタ 14 吸入用／30 吸入用】 VI 40 µg (ビランテロールとして 25 µg) /FF 100 µg ③④：【レルベア 200 エリプタ 14 吸入用／30 吸入用】 VI 40 µg (ビランテロールとして 25 µg) /FF 200 µg 剤型：定量式吸入用散剤		

用法及び用量	<p>①～④気管支喘息： 通常、成人にはレルベア 100 エリプタ 1 吸入（ビランテロールとして 25 µg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 100 µg）を 1 日 1 回吸入投与する。 なお、症状に応じてレルベア 200 エリプタ 1 吸入（ビランテロールとして 25 µg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 200 µg）を 1 日 1 回吸入投与する。</p> <p>①②慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解： 通常、成人にはレルベア 100 エリプタ 1 吸入（ビランテロールとして 25 µg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 100 µg）を 1 日 1 回吸入投与する。</p>
効能又は効果	<p>①～④：気管支喘息（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β<sub>2</sub> 刺激剤の併用が必要な場合） ①②：慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β<sub>2</sub> 刺激剤の併用が必要な場合）</p>
承認条件	<p>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p>
備考	<p>レルベア 100 エリプタ 14 吸入用、レルベア 200 エリプタ 14 吸入用、レルベア 100 エリプタ 30 吸入用及びレルベア 200 エリプタ 30 吸入用は、「気管支喘息（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β<sub>2</sub> 刺激剤の併用が必要な場合）」の効能・効果で 2013 年 9 月 20 日に承認を取得した。 レルベア 100 エリプタ 14 吸入用及びレルベア 100 エリプタ 30 吸入用は、「慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β<sub>2</sub> 刺激剤の併用が必要な場合）」の効能・効果で 2016 年 12 月 2 日に承認事項一部変更承認を取得した。 再審査期間中（2013 年 9 月 20 日～2021 年 9 月 19 日）</p>

変更の履歴

前回提出日：  
令和2年2月12日

変更内容の概要：  
追加の医薬品安全性監視活動及び有効性に関する調査・試験の実施状況の変更（軽微な変更）

変更理由：  
追加の医薬品安全性監視活動及び有効性に関する調査・試験を開始し実施中であるため。

## 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	
肺炎	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p><b>COPD：</b> COPD 患者を対象とした臨床試験において、本剤の投与により肺炎の発現が増加することが報告されている。 肺炎は COPD 患者集団でよくみられる事象であり、疾患の重症度が高い患者ほど発現率は高くなる。なお、COPD 患者を対象とした本剤の海外臨床試験 2 試験において、喫煙者、肺炎の既往歴を有する患者、BMI が 25kg/m<sup>2</sup> 未満の患者、FEV<sub>1</sub> が予測値の 50% 未満の患者で肺炎の発現頻度が高い傾向が示されている。</p> <p><b>喘息：</b> 喘息患者を対象とした臨床試験 11 試験の併合解析（7,034 例）において、肺炎の発現率は、プラセボ群で 8.0/1000 人・年、ビランテロールトリフェニル酢酸塩／フルチカゾンフランカルボン酸エステル（以下、VI/FF） 25/100 µg 群で 9.6/1000 人・年であったのに対して、VI/FF 25/200 µg 群で 18.4/1000 人・年であったが、プラセボ群を含む全ての治療群において有意差は認められなかった。</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><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li><li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li></ul> <p>COPD に対する特定使用成績調査（長期）</p> <p><b>【選択理由】</b> 本邦における使用実態下の発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b> 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」及び「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。</p> <p><b>【選択理由】</b> 使用上の注意に関する情報を医療関係者に対し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>

アナフィラキシー反応	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 臨床試験において、ビランテロールトリフェニル酢酸塩／フルチカゾンフランカルボン酸エステル（VI/FF）に関連する過敏症の明らかなリスク増加は認められなかったが、海外の市販後の自発報告において、本剤との関連が否定できない過敏症反応が認められている。また、血管浮腫及び舌腫脹を発現した死亡症例が医療専門家より報告されているが、因果関係を評価するには情報が不十分であった。</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、以下を実施する。 COPD に対する特定使用成績調査（長期） 【選択理由】 本邦における使用実態下の発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」及び「重大な副作用」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関係者に対し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	
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>これは喘息患者に特有のリスクである。</p> <p>本剤に含まれる <math>\beta_2</math> 刺激薬の類薬であるサルメテロールについて米国で実施された喘息患者を対象とした 28 週間のプラセボ対照多施設共同試験 SMART*試験では、通常治療に追加した場合、プラセボと比べサルメテロール投与患者で喘息に関連する入院や合併症の増加が認められたため、潜在的リスクとする。なお、喘息患者に対する開発プログラムにおける複数の臨床試験の解析において、喘息の含合エンドポイント（喘息悪化による入院、挿管及び／又は死亡）に関しては、ビランテロールトリフェニル酢酸塩／フルチカゾンフランカルボン酸エステル（VI/FF）群と吸入ステロイド（ICS）群又は非長時間作動型 <math>\beta_2</math> 刺激薬（LABA）群との間に著しい差異はなかったことから、ICS に LABA が加わることでリスクが増加しないことが示されている。</p> <p>*Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial</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"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>本邦における使用実態下の発現状況を把握するため。</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「重要な基本的注意」の項に、投与期間中及び当該事象発現時の注意について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関係者に対し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>



## 重篤な心血管系事象

重要な潜在的リスクとした理由：

本剤に含まれる  $\beta_2$  刺激薬は心臓への作用が知られており、本剤投与患者では心臓と関連する副作用のリスクが高まる可能性がある。

COPD 患者を対象とした 6 ヶ月の肺機能評価試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）における重篤な心血管系事象（SOC）はプラセボ群を含むすべての投与群において 1%未満であり、同程度であった。

COPD 患者を対象とした 12 ヶ月の COPD 増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）において、重篤な心血管系事象（SOC）の発現頻度はビランテロールトリフェニル酢酸塩／フルチカゾンフランカルボン酸エステル（以下、VI/FF）群とビランテロールトリフェニル酢酸塩（以下、VI） 25  $\mu\text{g}$  群において同程度であった。

COPD 患者を対象とした 12 週間の肺機能評価試験（200820 試験）において、重篤な心血管系事象（SOC）の発現頻度は VI/FF 100/25  $\mu\text{g}$  群及び VI 25  $\mu\text{g}$  群ともに 1%未満であり、同程度であった。

COPD 患者を対象とした 7 試験併合の解析において、死亡に至った心血管系事象の発現頻度はプラセボ群を含むすべての投与群において 0～1%であり、同程度であった。

喘息患者を対象とした 11 試験併合の解析において、心血管系事象の発現頻度はプラセボ群を含むすべての投与群において 0～1%であり、同程度であった。

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
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。

COPD に対する特定使用成績調査（長期）

### 【選択理由】

本邦における使用実態下の発現状況を把握するため。

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「重要な基本的注意」「特定の背景を有する患者に関する注意」「相互作用」「過量投与」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関係者に対し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）	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤の臨床試験において特段の懸念は示されていないが、経口副腎皮質ステロイド剤は、コルチゾール産生の減少をもたらす視床下部-下垂体-副腎系に影響を及ぼすことが知られている。副腎皮質ステロイド薬の吸入剤は経口剤に比べて全身への吸収は低いですが、副腎皮質機能、骨、眼等へ影響を与える可能性があるため、潜在的リスクとする。</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><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</li> </ul> <p>COPD に対する特定使用成績調査（長期）</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本邦における使用実態下の発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <p>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。</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>使用上の注意に関する情報を医療関係者に対し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
---------

該当なし
------

## 1.2. 有効性に関する検討事項

長期投与における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 本剤は長期間使用されることが想定されるため、長期使用例での有効性に関する情報収集を行うため。
	有効性に関する調査・試験の名称： COPD に対する特定使用成績調査（長期）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要ならびに選択理由： COPD に対する特定使用成績調査（長期）において、観察期間を 1 年間とし、安全性に関する評価を行うとともに、長期使用例の有効性に関する情報も収集する。

## 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	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全性対策の検討（及び実行）	
追加の医薬品安全性監視活動	
COPD に対する特定使用成績調査（長期）	
<p><b>【安全性検討事項】</b> 肺炎、アナフィラキシー反応、重篤な心血管系事象、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）</p> <p><b>【目的】</b> 使用実態下における安全性及び有効性に関する情報収集、評価</p> <p><b>【実施計画案】</b> 実施期間：2017年8月～2020年7月 登録期間：2017年8月～2019年4月 目標症例数：1,000例（登録） 実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は1年間。 重点調査事項：肺炎、心血管系事象、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）</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b> 日本人 COPD 患者を対象とした臨床試験（長期投与試験 187 例）において、本剤の重要な特定されたリスクである「肺炎」の有害事象が 13.4%[25/187 例] に発現した。肺炎について閾値となる発現率を 13% とすると、仮に真のリスクが閾値の 1.5 倍以上（19.5%）存在した場合に閾値 13% に対する検出力が 90% 以上となるよう推定精度を担保した上で製造販売後調査における発現率を確認するためには、1 年間投与症例 332 例の安全性解析対象症例が必要となる。脱落例を考慮しても、1,000 例の特定使用成績調査において検討が可能であると考える。</p> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。</li> <li>● 再審査申請時：回収された全ての調査票の固定データより得られた集計解析結果に基づき最終報告書を作成・提出する。</li> </ul> <p><b>【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】</b></p>	

	<p>節目となる時期に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>● 重点調査事項について、本剤の副作用としての発現割合、発現時期が明確になった場合には、添付文書や資材の改訂要否を検討する。</li><li>● 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。</li><li>● 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。</li></ul>
--	--

### 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

COPD に対する特定使用成績調査（長期）	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項の COPD に対する特定使用成績調査（長期）を参照。

#### 4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 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・分析に基づく安全性対策の検討 (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
喘息に対する市販直後調査	該当せず	販売開始から3、 6ヵ月後	終了	作成済(2014年8月 4日提出)
喘息に対する使用成績調査	気管支喘息 900 例	・安全性定期報告時 ・開始後2年3ヵ月(最終報告書作成時)	終了	作成済(2015年2月 4日提出)
喘息に対する特定使用成績調査(長期)	気管支喘息 1,200 例	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	終了	作成済(2018年8月 7日提出)
COPDに対する特定使用成績調査(長期)	COPD 1,000 例	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	実施中	・再審査申請時

## 5.2. 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	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
喘息に対する使用成績調査	気管支喘息 900 例	・安全性定期報告時 ・開始後 2 年 3 ヶ月（最終報告書作成時）	終了	作成済（2015 年 2 月 4 日提出）
喘息に対する特定使用成績調査（長期）	気管支喘息 1,200 例	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	終了	作成済（2018 年 8 月 7 日提出）
COPD に対する特定使用成績調査（長期）	COPD 1,000 例	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	実施中	・再審査申請時

## 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
喘息に対する市販直後調査	実施期間：販売開始後 6 ヶ月間 評価の予定時期：販売開始から 1 ヶ月毎 報告の予定時期：販売開始から 6 ヶ月後	終了