

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2013 に準拠して作成

長時間作用性吸入気管支拡張剤

**スピリーバ®1.25µgレスピマット®60吸入**

**スピリーバ®2.5µgレスピマット®60吸入**

**Spiriva®1.25µgRespimat®60puffs**

**Spiriva®2.5µgRespimat®60puffs**

（チオトロピウム臭化物水和物製剤）

® = 登録商標

剤形	吸入液製剤		
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）		
規格・含量	スピリーバ 1.25µg レスピマット 60 吸入：1 噴霧中チオトロピウム 1.25µg 含有（チオトロピウム臭化物水和物として 1.562µg） スピリーバ 2.5µg レスピマット 60 吸入：1 噴霧中チオトロピウム 2.5µg 含有（チオトロピウム臭化物水和物として 3.124µg）		
一般名	和名：チオトロピウム臭化物水和物（JAN） 洋名：Tiotropium Bromide Hydrate (JAN), Tiotropium Bromide (INN)		
製造販売承認年月日 発売年月日 製造販売承認年月日		スピリーバ 1.25µg レスピマット 60 吸入	スピリーバ 2.5µg レスピマット 60 吸入
	製造販売承認年月日	2016年 8月 26日	2010年 1月 20日
	製造販売一部変更承認年月日	—	2016年 8月 26日 (効能・効果, 用法・用量 の変更による)
	薬価基準収載年月日	2016年 11月 18日	2010年 4月 23日
	発売年月日	2017年 1月 10日	2010年 5月 10日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売（輸入）：日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 DIセンター TEL：0120-189-779 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.bij-kusuri.jp/">http://www.bij-kusuri.jp/</a>		

本IFは2016年8月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。  
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ  
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

# IF 利用の手引きの概要

## －日本病院薬剤師会－

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

### 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ① 規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤，注射剤，外用剤）に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの，製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下，「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は，電子媒体での提供を基本とし，必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

- ① 「IF 記載要領 2013」は，平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については，「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂，再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ，記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては，PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は，電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については，医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが，IF の原点を踏まえ，医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ，IF の利用性を高める必要がある。また，随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては，IF が改訂されるまでの間は，当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等，あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに，IF の使用にあたっては，最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり，その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし，薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により，製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて，当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから，記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は，IF があくまでも添付文書を補完する情報資材でありインターネットでの公開等も踏まえ，薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性…………… 2

## II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 3
2. 一般名…………… 3
3. 構造式又は示性式…………… 3
4. 分子式及び分子量…………… 3
5. 化学名（命名法）…………… 3
6. 慣用名，別名，略号，記号番号…………… 3
7. CAS登録番号…………… 4

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 6
3. 有効成分の確認試験法…………… 6
4. 有効成分の定量法…………… 6

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 7
2. 製剤の組成…………… 8
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法…………… 8
4. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意…………… 8
5. 製剤の各種条件下における安定性…………… 8
6. 溶解後の安定性…………… 8
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）…………… 8
8. 溶出性…………… 9
9. 生物学的試験法…………… 9
10. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 9
11. 製剤中の有効成分の定量法…………… 9
12. 力価…………… 9
13. 混入する可能性のある夾雑物…………… 9
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報…………… 9
15. 刺激性…………… 9
16. その他…………… 9

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 10
2. 用法及び用量…………… 11
3. 臨床成績…………… 13

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群…………… 47
2. 薬理作用…………… 47

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 50
2. 薬物速度論のパラメータ…………… 54
3. 吸収…………… 56
4. 分布…………… 56
5. 代謝…………… 57
6. 排泄…………… 58
7. トランスポーターに関する情報…………… 59
8. 透析等による除去率…………… 59

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由…………… 60
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）…………… 60
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由…………… 60
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由…………… 61
5. 慎重投与内容とその理由…………… 61
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法…………… 62
7. 相互作用…………… 63
8. 副作用…………… 64
9. 高齢者への投与…………… 69
10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与…………… 69
11. 小児等への投与…………… 70
12. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 70
13. 過量投与…………… 70
14. 適用上の注意…………… 70
15. その他の注意…………… 71
16. その他…………… 71

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験…………… 72
2. 毒性試験…………… 75

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分…………… 79
2. 有効期間又は使用期限…………… 79
3. 貯法・保存条件…………… 79
4. 薬剤取扱い上の注意点…………… 79
5. 承認条件等…………… 80
6. 包装…………… 80
7. 容器の材質…………… 80
8. 同一成分・同効薬…………… 80
9. 国際誕生年月日…………… 80
10. 製造販売承認年月日及び承認番号…………… 80
11. 薬価基準収載年月日…………… 81
12. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容…………… 81
13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容…………… 81
14. 再審査期間…………… 81
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報…………… 81
16. 各種コード…………… 82
17. 保険給付上の注意…………… 82

## XI. 文献

1. 引用文献…………… 83
2. その他の参考文献…………… 84

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況…………… 85
2. 海外における臨床支援情報…………… 86

## XIII. 備考

- その他の関連資料…………… 88

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

ドイツ ベーリンガーインゲルハイム社は、1日1回投与が可能で、既存の抗コリン薬よりも強力、かつ長時間作用するチオトロピウム臭化物水和物に注目し、1986年から薬理試験を始めとする非臨床試験を開始した。

その結果、本薬はムスカリン受容体サブタイプの中でも気管支平滑筋の収縮に関与しているムスカリン M<sub>3</sub> 受容体からの解離半減期が長いことから、「長時間作用性吸入気管支拡張剤」としてスピリーバ<sup>®</sup>の開発を進めた。

スピリーバ<sup>®</sup>2.5μg レスピマット<sup>®</sup>は、「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」を適応として本邦で2004年に承認されたスピリーバ<sup>®</sup>吸入用カプセル18μg（チオトロピウム粉末吸入剤）と同一の有効成分の吸入剤であり、吸入時の利便性を高めた製剤である。チオトロピウムの吸入液を充填したカートリッジと、その吸入液をソフトミスト化して噴霧する携帯型の吸入用器具（レスピマット<sup>®</sup>）を組み合わせたキット製品として開発された。レスピマット<sup>®</sup>によって有効成分チオトロピウムを効率よく肺へ到達させることができるため、慢性閉塞性肺疾患に対してチオトロピウム粉末吸入剤18μgの約1/4の投与量（5μg）で臨床的に同等の治療効果が得られている。

海外でのスピリーバ<sup>®</sup>2.5μg レスピマット<sup>®</sup>の製剤開発は1991年に着手され、EUにおいて2007年7月に慢性閉塞性肺疾患への適応が承認された。

本邦においては、2010年1月に「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」に対する製造販売承認を取得した。

その後、スピリーバ<sup>®</sup>2.5μg レスピマット<sup>®</sup>は海外及び国内臨床試験において気管支喘息に対する有効性・安全性が示され、効能・効果追加の承認事項一部変更承認申請を行い、EUにおいて2014年9月に承認を取得した。

本邦では、2014年11月にスピリーバ<sup>®</sup>2.5μg レスピマット<sup>®</sup>で重症持続型の気管支喘息に対する承認を取得した後、より一層広範な重症度の気管支喘息に対応するためにスピリーバ<sup>®</sup>1.25μg レスピマット<sup>®</sup>を開発し、2016年8月に気管支喘息を適応として承認を取得した。これに合わせて、スピリーバ<sup>®</sup>2.5μg レスピマット<sup>®</sup>の効能・効果について、重症持続型に限るとした制限を削除し、「慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）・気管支喘息の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解」とした。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者の呼吸機能（トラフ FEV<sub>1</sub>）を上昇させ、1年間の投与においても減弱しない。

（「V. 3. 臨床成績」参照）

- (2) 慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者の息切れなど臨床症状を改善し、健康関連 QOL を向上させる（SGRQ スコア※）。

（「V. 3. 臨床成績」参照）

- (3) 気管支喘息患者の呼吸機能を改善する。

（「V. 3. 臨床成績」参照）

- (4) 気管支喘息患者に対し、1年間の投与で喘息増悪の発現リスクが低下する。

（「V. 3. 臨床成績」参照）

- (5) 慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者では、チオトロピウム粉末吸入剤 18µg の約 1/4 の投与量（5µg）で有効成分チオトロピウムを効率よく肺へ到達させることができ、臨床的に同等の治療効果が得られる。

（「V. 3. 臨床成績」参照）

- (6) チオトロピウムの吸入液を充填したカートリッジと、その吸入液をソフトミスト化して噴霧する携帯型の吸入用器具（レスピマット®）を組み合わせたキット製品で、本剤 1 個で 30 日の連続使用が可能である。

（「IV. 1. 剤形」, 「X. 6. 包装」参照）

- (7) 慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎，肺気腫）では、国内第Ⅱ相臨床試験で、157 例の慢性閉塞性肺疾患患者を対象にチオトロピウム粉末吸入剤 18µg とのクロスオーバー試験が実施され、このうち 147 例に本剤 5µg が投与された。147 例中 4 例（2.72%）に副作用が報告され、口渇は 1 例（0.68%）であった。

海外で実施されたプラセボあるいは実薬を対照とした比較試験で、849 例の慢性閉塞性肺疾患患者に本剤 5µg が投与され、主な副作用は口渇 51 例（6.01%）であった（承認時）。

気管支喘息では、第Ⅲ相国際共同試験が中等症持続型喘息患者 2,100 例（日本人 240 例を含む）を対象に実施され、本剤投与群 1,036 例中 74 例（7.14%）に副作用が認められ、主な副作用は口渇 19 例（1.83%）等であった。日本人患者では、本剤投与群 120 例中 14 例（11.67%）に副作用が認められ、主な副作用は嘔声 3 例（2.50%）等であった。

第Ⅲ相国際共同試験が重症持続型喘息患者 912 例（日本人 65 例を含む）を対象に実施され、本剤投与群 456 例中 26 例（5.70%）に副作用が認められ、主な副作用は口渇 8 例（1.75%）等であった。日本人患者では、36 例中 5 例（13.89%）に副作用が認められ、主な副作用は口渇 3 例（8.33%）等であった。

国内長期投与試験が中等症～重症持続型喘息患者 285 例を対象に実施され、本剤投与群 228 例中 16 例（7.02%）に副作用が認められ、主な副作用は口渇 4 例（1.75%）等であった（承認時）。

なお、重大な副作用として心不全、心房細動、期外収縮、イレウス、閉塞隅角緑内障、アナフィラキシーが報告されている。

（「VIII. 8. 副作用」参照）

※ SGRQ（St. George's Respiratory Questionnaire）スコア

## II. 名称に関する項目

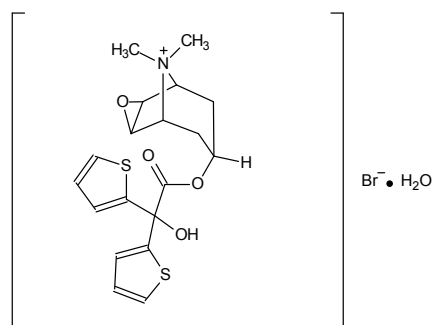
## 1. 販売名

- (1) 和 名 スピリーバ®1.25µg レスピマット®60 吸入  
スピリーバ®2.5µg レスピマット®60 吸入
- (2) 洋 名 Spiriva®1.25µg Respimat®60 puffs  
Spiriva®2.5µg Respimat®60 puffs
- (3) 名称の由来 「Spiriva」は、「バイタリティ、エネルギー、インスピレーション」を想起させるスピリット (Spirit) に由来している。また、「Spiriva」の「Spir」は、呼吸機能検査を意味するスパイロメトリー (Spirometry) を連想させ、呼吸機能にも関連づけている。

## 2. 一般名

- (1) 和 名 (命名法) チオトロピウム臭化物水和物 (JAN)
- (2) 洋 名 (命名法) Tiotropium Bromide Hydrate (JAN)  
Tiotropium Bromide (INN)
- (3) ス テ ム 抗コリン薬：-ium  
アトロピン誘導体，第四級アンモニウム化合物：-trop-

## 3. 構造式又は示性式



## 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>4</sub>S<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O

分子量：490.43

## 5. 化学名 (命名法)

(英 名) (1 $\alpha$ ,2 $\beta$ ,4 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,7 $\beta$ )-7-[(Hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo [3.3.1.0<sup>2,4</sup>] nonane bromide monohydrate

(日本名) 臭化-(1 $\alpha$ ,2 $\beta$ ,4 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,7 $\beta$ )-7-[(ヒドロキシジ-2-チエニルアセチル)オキシ]-9,9-ジメチル-3-オキサ-9-アゾニアトリシクロ[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]ノナン 一水和物

(IUPAC)

## 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

チオトロピウム, 臭化チオトロピウム水和物

治験番号：Ba679BR Respimat

**7. CAS 登録番号**

411207-31-3



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色～帯黄白色の粉末である。

##### (2) 溶解性

本品の各種溶媒及び各種 pH 溶媒に対する溶解度を以下に示す。

溶 媒 名	本品 1g を溶かすのに 要する溶媒量 (mL)	溶 解 性
水	40.8	やや溶けにくい
メタノール	29.9	やや溶けやすい
エタノール (99.5)	350	溶けにくい

溶媒名 又は pH	本品 1g を溶かすのに 要する溶媒量 (mL)	溶 解 性
0.1mol/L 塩酸試液	41.8	やや溶けにくい
pH 2.2	41.5	やや溶けにくい
pH 3.0	41.5	やや溶けにくい
pH 6.0	41.2	やや溶けにくい
pH 7.0	45.0	やや溶けにくい
pH 8.0	39.7	やや溶けにくい
pH 12.0	33.3	やや溶けにくい
0.1mol/L 水酸化ナトリウム	33.3	やや溶けにくい

##### (3) 吸湿性

本品の水分量は外部の湿度に影響を受けるが、その変化は緩やかである。高湿度下でも一水和物の水分量を超えて吸湿しない。

##### (4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

融点 : 228~231℃ (分解)

##### (5) 酸塩基解離定数

pH に関係なく, 常にイオン化する。

##### (6) 分配係数

$\text{LogP} = -2.28$  (1-オクタノール/水 (pH 7.4))

##### (7) その他の主な示性値

旋光度 : 不斉中心はない (旋光性は示さない)。

pH : 水溶液の pH はほぼ中性である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

保 存 条 件		保 存 期 間	保 存 形 態	結 果	
長期保存試験	25℃ 60%RH 暗所	60 カ月	ポリエチレン袋 +ステンレス容器	変化なし	
加 速 試 験	40℃ 75%RH 暗所	12 カ月	ポリエチレン袋 +ステンレス容器	変化なし	
苛酷試験 (粉碎した原薬について試験した)	温 度	110℃ (暗所)	1 日	ステンレス皿 (開封)	水分含量の低下がみられた。 規格値を超える類縁物質が生成した。
		175℃ (暗所)	10 分	ステンレス皿 (開封)	
	湿 度	25℃, 70%RH (暗所)	1 日	ステンレス皿 (開封)	粉碎により減少した水分含量 が粉碎前の水分含量付近まで 戻った。
		40℃, 90%RH (暗所)	7 日	ステンレス皿 (開封)	
		室温, 乾燥剤 (暗所)	7 日	ステンレス皿 (開封)	
	光	495Wh/m <sup>2</sup> , 121万lx・hr	22 時間	無色ガラス容器	帯黄白色に変化した。未知化合物が検出された。

3. 有効成分の確認試験法

- (1) 赤外吸収スペクトル測定法
- (2) 臭化物の定性反応

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

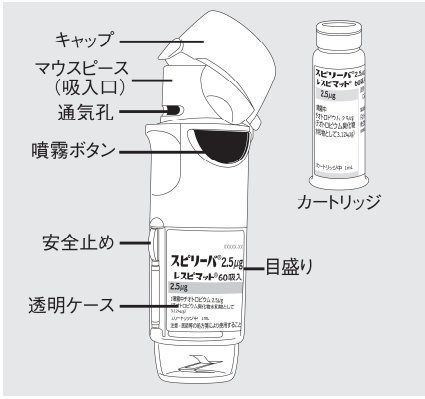
## IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

## (1) 投与経路

吸入

## (2) 剤形の区別, 外観及び性状

販売名	スピリーバ®1.25µg レスピマット®60 吸入	スピリーバ®2.5µg レスピマット®60 吸入
製剤の区分	吸入液製剤	
1回噴霧量	チオトロピウム 1.25µg (チオトロピウム臭化物水和物として 1.562µg)	チオトロピウム 2.5µg (チオトロピウム臭化物水和物として 3.124µg)
容量	1カートリッジ中 60 吸入分として 1mL	
性状	無色澄明の液剤	
外観	 <p>※上図は 2.5µg 製剤</p>	

## (3) 製剤の物性

該当資料なし

## (4) 識別コード

該当しない

## (5) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等

pH 2.7~3.1

## (6) 無菌の有無

本剤は無菌製剤ではない。

## 2. 製剤の組成

### (1) 有効成分（活性成分）の含量

スピリーバ®1.25µg レスピマット®60 吸入：

1 噴霧中にチオトロピウム 1.25µg (チオトロピウム臭化物水和物として 1.562µg) を含有する。

スピリーバ®2.5µg レスピマット®60 吸入：

1 噴霧中にチオトロピウム 2.5µg (チオトロピウム臭化物水和物として 3.124µg) を含有する。

### (2) 添加物

ベンザルコニウム塩化物，エデト酸ナトリウム水和物，精製水，塩酸

### (3) 添付溶解液の組成及び容量

該当資料なし

## 3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

## 4. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意

該当しない

## 5. 製剤の各種条件下における安定性

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	主な測定項目	結果
長期保存試験	25℃	60% RH	暗所	カートリッジ	36 カ月	性状（外観） 微生物限度試験	変化なし
加速試験	40℃	75% RH	暗所	カートリッジ	6 カ月	送達量均一性試験 空気力学的微粒子投与量 類縁物質 定量法	変化なし
使用中の 安定性試験	25℃	40% RH	暗所	レスピマット® にカートリッジ を挿入した状態	3 カ月	性状（外観） 類縁物質 定量法	変化なし
	30℃	45% RH	暗所	レスピマット® にカートリッジ を挿入した状態	3 カ月	類縁物質 定量法	変化なし
	成り行き条件 (使用しない日 は 25℃, 60%RH で保存)			レスピマット® にカートリッジ を挿入した状態	3 カ月	微生物限度試験 送達量均一性試験 空気力学的微粒子投与量	変化なし

## 6. 溶解後の安定性

該当しない

## 7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

**8. 溶出性**

該当しない

**9. 生物学的試験法**

該当しない

**10. 製剤中の有効成分の確認試験法**

液体クロマトグラフィー（主ピークの UV スペクトル）

**11. 製剤中の有効成分の定量法**

液体クロマトグラフィー

**12. 力価**

該当しない

**13. 混入する可能性のある夾雑物**

原薬の合成副生成物及び分解生成物が混入する可能性がある。

**14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報**

「VIII. 14. 適用上の注意」の項を参照すること。

**15. 刺激性**

該当資料なし

**16. その他**

特になし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### (1) 効能又は効果

##### スピリーバ 1.25µg レスピマット 60 吸入

下記疾患の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解

気管支喘息

##### スピリーバ 2.5µg レスピマット 60 吸入

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），気管支喘息

(参考)

	スピリーバ 1.25µg レスピマット	スピリーバ 2.5µg レスピマット
気管支喘息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）の 気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解	－	○

○：効能あり，－：効能なし

#### (2) 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

##### <効能・効果に関連する使用上の注意>

本剤は慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）及び気管支喘息の維持療法に用いること。  
本剤は急性症状の軽減を目的とした薬剤ではない。

(解説)

慢性閉塞性肺疾患（COPD：Chronic Obstructive Pulmonary Disease）は、

- ・ タバコ煙を主とする有害物質を長期に吸入曝露することで生じた肺の炎症性疾患である。
- ・ 呼吸機能検査で正常に復すことのない気流閉塞を示す。
- ・ 気流閉塞は末梢気道病変と気腫性病変が様々な割合で複合的に作用することにより起こり、進行性である。
- ・ 臨床的には徐々に生じる体動時の呼吸困難や慢性の咳，痰を特徴とする。

と定義されている。

中高年に発症し，呼吸困難や急性増悪のために日常生活が制限されるだけでなく，きわめて長期の経過をたどる予後不良の進行性の疾患である。

2001年に，米国国立心臓血液研究所（NHLBI）と世界保健機関（WHO）が世界共通の診断，治療ガイドラインとして GOLD（Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease）を発表し，2003年以降毎年部分改定が行われている<sup>注1)</sup>。最新の国内ガイドラインは2013年6月に発表された COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン第4版<sup>注2)</sup>である。

国内外のガイドラインにおける治療方針はほぼ同様であり，気管支拡張剤は慢性閉塞性肺疾患の症状を管理する上で中心的な役割を果たすと明記されている。本剤のような長時間作用性気管支拡張剤は短時間作用性気管支拡張剤と明確に区別され，症状の予防，軽減を目的とした定期的治療に用いることが推奨されている。

成人気管支喘息は気道の慢性炎症，可逆性のある種々の程度の気道狭窄と気道過敏性の亢進，そして臨床的には繰り返し起こる咳，喘鳴，呼吸困難で特徴付けられる閉塞性呼吸器疾患であり，その気道狭窄は，自然に，あるいは治療により可逆性を示す。気道炎症には，好酸球，好中球，リンパ球，マスト細胞などの炎症細胞，気道上皮細胞，線維芽細胞，気道平滑筋細胞などの気道構成細胞，及び種々の液性因子が関与する<sup>注3)</sup>。

なお，本剤は症状の予防，軽減のために定期的に投与される薬剤であり，急性の気管支痙攣に対する対症療法として使用する薬剤ではない。また，本剤は COPD と同様，気管支喘息においても症状を安定させるために継続して投与する必要がある，急性症状の軽減は目的としていない。

このため，本剤と急性症状の救急療法として使用する薬剤を区別するために設定した。

- 注 1) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Available at <http://www.goldcopd.org>
- 注 2) 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第 4 版作成委員会編集 COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン第 4 版, メディカルレビュー社 (2013)
- 注 3) 「喘息予防・管理ガイドライン 2015」作成委員 作成, 日本アレルギー学会 喘息ガイドライン専門部会 監修 喘息予防・管理ガイドライン 2015, 協和企画 (2015)

## 2. 用法及び用量

### (1) 用法及び用量

**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 2.5µg レスピマット 1 回 2 吸入（チオトロピウムとして 5µg）を 1 日 1 回吸入投与する。

**気管支喘息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 1.25µg レスピマット 1 回 2 吸入（チオトロピウムとして 2.5µg）を 1 日 1 回吸入投与する。

なお，症状・重症度に応じて，スピリーバ 2.5µg レスピマット 1 回 2 吸入（チオトロピウムとして 5µg）を 1 日 1 回吸入投与する。

(参考)

1 日量	使用する製剤
チオトロピウムとして 2.5µg	スピリーバ 1.25µg レスピマット
チオトロピウムとして 5µg	スピリーバ 2.5µg レスピマット

(2) 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 気管支喘息に対しては、吸入ステロイド剤等により症状の改善が得られない場合、あるいは患者の重症度から吸入ステロイド剤等との併用による治療が適切と判断された場合にのみ、本剤と吸入ステロイド剤等を併用して使用すること。
- (2) 本剤は1回2吸入で投与する製剤である。1回1吸入では1日の投与量を担保できない。したがって、チオトロピウムとして2.5 $\mu$ gを投与する場合には、スピリーバ1.25 $\mu$ g レスピマットを使用すること。また、チオトロピウムとして5 $\mu$ gを投与する場合には、スピリーバ2.5 $\mu$ g レスピマットを使用すること。
- (3) 重症度の高い喘息患者には、スピリーバ2.5 $\mu$ g レスピマット1回2吸入（チオトロピウムとして5 $\mu$ g）を1日1回吸入投与する。（「臨床成績」の項参照）

（解説）

- (1) の解説：気管支喘息については、「V. 治療に関する項目 1. 効能又は効果 (2) 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由」を参照すること。

現行の喘息予防・管理ガイドライン 2015<sup>注)</sup>では、喘息治療はその強度から4つのステップに分けられており、副腎皮質ステロイド薬（以下、ステロイド薬）が現在の喘息治療の最も効果的な抗炎症薬とされ、なかでも他の剤型に比べて副作用が少ない吸入ステロイド薬が治療ステップ1から4の全てで長期管理薬として使用が推奨されている。

抗コリン作用性気管支拡張薬の本剤は、吸入ステロイド薬による治療にもかかわらず症状の改善が十分に得られない喘息患者の呼吸機能や症状をより適切にコントロールし、喘息増悪の潜在リスクを軽減するための追加の維持療法であり、吸入ステロイド薬と併用することが必須であるため、用法・用量に関連する使用上の注意として設定した。

- (2) の解説：本剤は1回2吸入を1日1回投与することで、再現性よく確実に目標の用量を投与できるよう設計した製剤であることから、注意喚起として設定した。

- (3) の解説：中等症から重症持続型喘息患者を対象とした国内長期投与試験（205.464 試験）では、スピリーバ1.25 $\mu$ g レスピマット1回2吸入（チオトロピウムとして2.5 $\mu$ g）およびスピリーバ2.5 $\mu$ g レスピマット1回2吸入（チオトロピウムとして5 $\mu$ g）の2用量が検討され、いずれの用量もプラセボに比し、トラフFEV<sub>1</sub>を改善した。本剤5 $\mu$ gのトラフFEV<sub>1</sub>に対する臨床効果は2.5 $\mu$ gに比べて大きく、52週間維持された（「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (5) 検証的試験 3) 安全性試験の気管支喘息 国内長期投与試験（205.464 試験）」を参照すること）。重症度の高い喘息患者に対するスピリーバ1.25 $\mu$ g レスピマット1回2吸入（チオトロピウムとして2.5 $\mu$ g）の1日1回吸入投与では十分な臨床効果が得られない恐れがあることから、重症持続型喘息患者等、一定以上の重症度の喘息患者では投与開始から5 $\mu$ g/日を投与することが適切と考え、用法・用量に関連する使用上の注意において、その旨を注意喚起することが適切と判断し、設定した。

注) 「喘息予防・管理ガイドライン 2015」作成委員 作成、日本アレルギー学会 喘息ガイドライン専門部会 監修 喘息予防・管理ガイドライン 2015、協和企画（2015）



## 3. 臨床成績

## (1) 臨床データパッケージ

## COPD（慢性気管支炎，肺気腫）

## 評価資料

	試験区分	試験の種類	試験の概略	安全性 評価対象
海外 臨床 試験	第Ⅰ相	健康成人での反復投与薬物動態試験（205.112 試験） <sup>1)</sup>	無作為化，プラセボ対照，群漸増法による反復投与試験	36 例
	第Ⅱ相	用量反応試験（205.127 試験） <sup>2)</sup>	無作為化，3 週間反復投与，プラセボ対照，二重盲検，並行群間比較試験	202 例
	第Ⅲ相	海外 12 週間投与二重盲検比較試験（205.251 試験） <sup>3)</sup>	多施設，無作為化，二重盲検，ダブルダミー，プラセボ及び実薬対照，並行群間比較試験	361 例
	第Ⅲ相	海外 12 週間投与二重盲検比較試験（205.252 試験） <sup>4)</sup>	多施設，無作為化，二重盲検，ダブルダミー，プラセボ及び実薬対照，並行群間比較試験	358 例
	第Ⅲ相 長期投与	海外 1 年間投与二重盲検比較試験（205.254 試験） <sup>5)</sup>	無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験	983 例
	第Ⅲ相 長期投与	海外 1 年間投与二重盲検比較試験（205.255 試験） <sup>6)</sup>	無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験	1007 例
国内 臨床 試験	第Ⅱ相	国内クロスオーバー試験（205.291 試験） <sup>7, 8)</sup>	ダブルダミー法による無作為化二重盲検クロスオーバー試験	157 例

気管支喘息

評価資料

	試験区分	試験の種類	試験の概略	対 象
海外 臨床 試験	第Ⅱa相	概念実証試験 (205.341 試験) <sup>9)</sup>	無作為化, 8 週間反復投与, 二重盲検, プラセボ対照, クロスオーバー試験	107 例
	第Ⅱa相	概念実証試験 (205.342 試験) <sup>10)</sup>	無作為化, 16 週間反復投与, 実薬及びプラセボ対照, 二重盲検, ダブルダミー, 並行群間試験	388 例
	第Ⅱ相	用量反応試験 (205.380 試験) <sup>11)</sup>	無作為化, 4 週間反復投与, プラセボ対照, 二重盲検, 4 期クロスオーバー試験	149 例
	第Ⅱ相	用法検討試験 (205.420 試験) <sup>12)</sup>	無作為化, 4 週間反復投与, プラセボ対照, 二重盲検, 3 期クロスオーバー試験	94 例
	第Ⅲ相	12 週間検証試験 (205.442 試験) <sup>13)</sup>	無作為化, 12 週間反復投与, プラセボ対照, 二重盲検, 並行群間試験	464 例
国際 共同 試験	第Ⅲ相	48 週間検証試験 (205.416 試験) <sup>14)</sup>	無作為化, 48 週間反復投与, プラセボ対照, 二重盲検, 並行群間試験	459 例 (うち日本人 27 例)
	第Ⅲ相	48 週間検証試験 (205.417 試験) <sup>15)</sup>	無作為化, 48 週間反復投与, プラセボ対照, 二重盲検, 並行群間試験	453 例 (うち日本人 38 例)
	第Ⅲ相	48 週間検証試験 (205.416/417 試験) <sup>16)</sup>	205.416 及び 205.417 試験の併合解析	912 例 (うち日本人 65 例)
	第Ⅲ相	24 週間検証試験 (205.418 試験) <sup>17)</sup>	無作為化, 24 週間反復投与, ダブルダミー, 実薬及びプラセボ対照, 二重盲検, 並行群間試験	1071 例 (うち日本人 122 例)
	第Ⅲ相	24 週間検証試験 (205.419 試験) <sup>18)</sup>	無作為化, 24 週間反復投与, ダブルダミー, 実薬及びプラセボ対照, 二重盲検, 並行群間試験	1032 例 (うち日本人 118 例)
	第Ⅲ相	24 週間検証試験 (205.418/419 試験) <sup>19)</sup>	205.418 及び 205.419 試験の併合解析	2103 例 (うち日本人 240 例)
国内 臨床 試験	第Ⅲ相	52 週間長期投与試験 (205.464 試験) <sup>20)</sup>	無作為化, 52 週間反復投与, プラセボ対照, 二重盲検, 並行群間試験	285 例

## (2) 臨床効果

## COPD（慢性気管支炎，肺気腫）

## 1) 国内臨床試験成績

慢性閉塞性肺疾患患者 147 例を対象に本剤 5 $\mu$ g とチオトロピウム粉末吸入剤 18 $\mu$ g との二重盲検クロスオーバー試験を国内で実施した。その結果，本剤 5 $\mu$ g のチオトロピウム粉末吸入剤 18 $\mu$ g に対する非劣性が検証された ( $p < 0.001$ )。<sup>7)</sup>

本剤 5 $\mu$ g (Tio R5) とチオトロピウム粉末吸入剤 (Tio HH) のトラフ FEV<sub>1</sub> (変化量) に対する成績

薬 剤	症例数	トラフ FEV <sub>1</sub> 変化量* (L)	95%信頼区間	p値 (非劣性)
Tio R 5	134	0.109 $\pm$ 0.006	0.097-0.120	
Tio HH 18	134	0.101 $\pm$ 0.006	0.089-0.113	
Tio R 5-Tio HH 18	134	0.008 $\pm$ 0.009	-0.009-0.024	<0.001

\* FEV<sub>1</sub> : 1 秒量，調整平均 (平均値 $\pm$ SE)

注) 第 1 期と第 2 期の FEV<sub>1</sub> のベースライン値と投与後の値があるものを有効性の主解析集団とした。

7) Ichinose M, et al. Respir Med. 2010 ; 104(2) : 228-236.

## 《参考》

チオトロピウム粉末吸入剤 18 $\mu$ g の国内臨床試験成績

慢性閉塞性肺疾患患者 27 例を対象とした国内第 II 相試験<sup>21)</sup> 及び慢性閉塞性肺疾患患者 362 例 (チオトロピウム粉末吸入剤 18 $\mu$ g 投与 177 例) を対象とした国内第 III 相二重盲検比較試験<sup>22)</sup>，長期投与試験<sup>23)</sup> の結果，チオトロピウム粉末吸入剤の有用性が認められた。チオトロピウム粉末吸入剤の 1 日 1 回 18 $\mu$ g 吸入投与における臨床試験成績の概要は次のとおりであった。

## ①呼吸機能検査値に対する成績

チオトロピウム粉末吸入剤は投与後速やかに呼吸機能検査値 (FEV<sub>1</sub>) を上昇させ，その効果は投与後 24 時間持続した。<sup>21)</sup> また，チオトロピウム粉末吸入剤は，オキシトロピウム臭化物に比し，呼吸機能検査値 (トラフ FEV<sub>1</sub>) を有意に上昇させた。<sup>22), 23)</sup>

チオトロピウム粉末吸入剤 (Tio HH) のトラフ FEV<sub>1</sub> に対する成績

試 験	薬 剤	症例数	FEV <sub>1</sub> 投与前値 (L)	トラフ FEV <sub>1</sub> 変化量* (L)	p 値 (分散分析)
第 III 相 二重盲検比較試験 (4 週間投与) <sup>22)</sup>	Tio HH	63	0.99 $\pm$ 0.04	0.12 $\pm$ 0.02	p=0.0001
	オキシトロピウム	67	0.97 $\pm$ 0.05	0.02 $\pm$ 0.02	
第 III 相 長期投与試験 (1 年間投与) <sup>23)</sup>	Tio HH	100	0.96 $\pm$ 0.04	0.09 $\pm$ 0.02	p=0.0005
	オキシトロピウム	46	0.94 $\pm$ 0.05	-0.02 $\pm$ 0.03	

\* 前値を共変量とした分散分析により算出した調整平均 (平均値 $\pm$ SE)

21) 平田 一人 ほか. 臨床医薬. 2004 ; 20(9) : 25-39.

22) 福地 義之助 ほか. 臨床医薬. 2004 ; 20(9) : 41-60.

23) 福地 義之助 ほか. 臨床医薬. 2004 ; 20(9) : 61-75.

②呼吸困難に対する成績

チオトロピウム粉末吸入剤はオキシトロピウム臭化物に比し、呼吸困難（息切れの程度を点数化して評価）を有意に改善した。<sup>22, 23)</sup>

22) 福地 義之助 ほか. 臨床医薬. 2004 ; 20(9) : 41-60.

23) 福地 義之助 ほか. 臨床医薬. 2004 ; 20(9) : 61-75.

③急性増悪に対する成績

チオトロピウム粉末吸入剤投与時の急性増悪の回数及び急性増悪の日数は、オキシトロピウム臭化物に比し、有意に少なかった。<sup>23)</sup> また、チオトロピウム粉末吸入剤はオキシトロピウム臭化物に比し、急性増悪が発現するまでの期間を有意に遅延させた。<sup>23)</sup>

23) 福地 義之助 ほか. 臨床医薬. 2004 ; 20(9) : 61-75.

④生活の質（QOL）に関する成績

St. George's Respiratory Questionnaire（SGRQ）によるQOLに関する調査において、チオトロピウム粉末吸入剤はオキシトロピウム臭化物に比し、QOLを有意に改善した。<sup>23)</sup>

23) 福地 義之助 ほか. 臨床医薬. 2004 ; 20(9) : 61-75.

2) 海外臨床試験成績

慢性閉塞性肺疾患患者 2,697 例（本剤 1 日 1 回 5 $\mu$ g 吸入投与 849 例）を対象とした 1 年間投与による二重盲検比較試験 2 試験<sup>5, 6)</sup> 及び 12 週間投与による二重盲検比較試験 2 試験<sup>3, 4)</sup> により、呼吸機能検査値を検討した。また、1 年間投与の 2 試験では呼吸困難、急性増悪及び生活の質（QOL）についても検討した。<sup>5, 6, 24)</sup>

①呼吸機能検査値に対する成績

本剤 5 $\mu$ g はプラセボ及びイプラトロピウム臭化物水和物に比し、呼吸機能検査値（トラフ FEV<sub>1</sub>）を有意に改善した。<sup>24, 25)</sup>

本剤 5 $\mu$ g（Tio R5）のトラフ FEV<sub>1</sub> に対する成績

試験	薬剤	症例数	FEV <sub>1</sub> 投与前値 (L)	トラフ FEV <sub>1</sub> 変化量 (L)	p 値 (分散分析)
プラセボ対照 二重盲検比較試験 (1 年間投与) <sup>24)</sup>	Tio R5	650	1.068 $\pm$ 0.016	0.087 $\pm$ 0.009	p=0.0001
	プラセボ	603	1.067 $\pm$ 0.016	-0.040 $\pm$ 0.009	
イプラトロピウム対照 二重盲検比較試験 (12 週間投与) <sup>25)</sup>	プラセボ	171	1.188 $\pm$ 0.032	-0.014 $\pm$ 0.017	p=0.0001
	Tio R5	175	1.068 $\pm$ 0.030	0.104 $\pm$ 0.016	
	イプラトロピウム	170	1.101 $\pm$ 0.033	0.040 $\pm$ 0.017	p=0.0060

平均値 $\pm$ SE

24) Towse LJ, et al. 社内資料：海外 1 年間投与二重盲検比較試験（205.254 試験/205.255 試験）の併合データ

25) Voshaar T, et al. Respir Med. 2008 ; 102(1) : 32-41.

②呼吸困難に対する成績（1年間投与試験）<sup>5, 6, 24)</sup>

本剤 5 $\mu$ g はプラセボに比し、呼吸困難（Transition Dyspnoea Index を用いて評価）を有意に改善した。

5) Towse LJ, et al. 社内資料：海外 1 年間投与二重盲検比較試験（205.254 試験）

6) Towse LJ, et al. 社内資料：海外 1 年間投与二重盲検比較試験（205.255 試験）

24) Towse LJ, et al. 社内資料：海外 1 年間投与二重盲検比較試験（205.254 試験/205.255 試験）の併合データ

③急性増悪に対する成績（1年間投与試験）<sup>5, 6, 24)</sup>

本剤 5 $\mu$ g はプラセボに比し、急性増悪の回数を有意に減少し、最初の急性増悪が発現するまでの期間も有意に遅延させた。

5) Towse LJ, et al. 社内資料：海外 1 年間投与二重盲検比較試験（205.254 試験）

6) Towse LJ, et al. 社内資料：海外 1 年間投与二重盲検比較試験（205.255 試験）

24) Towse LJ, et al. 社内資料：海外 1 年間投与二重盲検比較試験（205.254 試験/205.255 試験）の併合データ

④生活の質（QOL）に関する成績（1年間投与試験）<sup>5, 6, 24)</sup>

St. George's Respiratory Questionnaire（SGRQ）による QOL に関する調査において、本剤 5 $\mu$ g はプラセボに比し、QOL を有意に改善した。

5) Towse LJ, et al. 社内資料：海外 1 年間投与二重盲検比較試験（205.254 試験）

6) Towse LJ, et al. 社内資料：海外 1 年間投与二重盲検比較試験（205.255 試験）

24) Towse LJ, et al. 社内資料：海外 1 年間投与二重盲検比較試験（205.254 試験/205.255 試験）の併合データ

V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (5) 検証的試験 3) 安全性試験の COPD ①海外長期投与試験（205.254 試験）、②海外長期投与試験（205.255 試験）参照のこと

気管支喘息

1) 日本人を含む国際共同試験成績

高用量\*のICS+LABAの治療下でも症状が持続する重症持続型喘息患者912例(日本人65例)を対象とした国際共同二重盲検比較試験2試験(205.416試験及び205.417試験, 本剤5 $\mu$ g又はプラセボを1日1回, 48週間吸入投与)<sup>16)</sup>において, 456例(日本人36例)に本剤5 $\mu$ gを投与した時の呼吸機能検査値に対する成績は下表のとおりであった。

※ブデソニド800 $\mu$ g以上又は等力価のICS [GINA (Global Initiative for Asthma) 2007の基準では高用量, 喘息予防・管理ガイドライン2015の基準では中~高用量]。ベースラインでブデソニド換算で平均1198.1 $\pm$ 538.9 $\mu$ gを使用。

ブデソニドの国内承認用法・用量は, 「通常, 成人には, ブデソニドとして1回100~400 $\mu$ gを1日2回吸入投与する。なお, 症状に応じて増減するが, 1日の最高量は1600 $\mu$ gまでとする。」である。

本剤5 $\mu$ g (Tio R5) のピークFEV<sub>1</sub> (変化量) 及びトラフFEV<sub>1</sub> (変化量) に対する成績 (全体集団)

試験	薬剤	ベースライン (L)	投与24週後 (L)	変化量 (L)	プラセボ群との差 (L) [95%信頼区間] <sup>a)</sup> p値 <sup>a)b)</sup>	
205.416 試験	ピーク FEV <sub>1</sub>	Tio R5	1.596 $\pm$ 0.546 (237)	2.048 $\pm$ 0.663 (217)	0.444 $\pm$ 0.426 (217)	0.086 [0.020, 0.152] p=0.0110
		プラセボ	1.558 $\pm$ 0.537 (222)	1.899 $\pm$ 0.670 (211)	0.351 $\pm$ 0.372 (211)	
	トラフ FEV <sub>1</sub>	Tio R5	1.596 $\pm$ 0.546 (237)	1.793 $\pm$ 0.599 (217)	0.189 $\pm$ 0.366 (217)	0.088 [0.027, 0.149] p=0.0050
		プラセボ	1.558 $\pm$ 0.537 (222)	1.656 $\pm$ 0.613 (211)	0.107 $\pm$ 0.333 (211)	
205.417 試験	ピーク FEV <sub>1</sub>	Tio R5	1.659 $\pm$ 0.569 (219)	2.043 $\pm$ 0.681 (205)	0.388 $\pm$ 0.388 (205)	0.154 [0.091, 0.217] p<0.0001
		プラセボ	1.598 $\pm$ 0.506 (234)	1.831 $\pm$ 0.615 (218)	0.248 $\pm$ 0.363 (218)	
	トラフ FEV <sub>1</sub>	Tio R5	1.659 $\pm$ 0.569 (219)	1.802 $\pm$ 0.624 (204)	0.143 $\pm$ 0.355 (204)	0.111 [0.053, 0.169] p=0.0002
		プラセボ	1.598 $\pm$ 0.506 (234)	1.631 $\pm$ 0.544 (218)	0.048 $\pm$ 0.308 (218)	

平均値 $\pm$ SD (例数)

- a) 投与群, 実施医療機関, Visit, 投与群とVisitの交互作用, ベースライン値, ベースライン値とVisitの交互作用を固定効果, 被験者を変量効果とし, 被験者内でspatial power共分散構造を仮定した反復測定混合モデル。  
b) 投与24週後のピークFEV<sub>1</sub>におけるTio R5群とプラセボ群, 投与24週後のトラフFEV<sub>1</sub>におけるTio R5群とプラセボ群, 48週間の投与期間中の最初の重度の喘息増悪までの期間におけるTio R5群とプラセボ群との各対比較の順に階層が設定されたステップダウン法により, 検定の多重性を調整。

14) Seibold W, et al. 社内資料: 48週間投与国際共同二重盲検比較試験 (205.416試験)

15) Seibold W, et al. 社内資料: 48週間投与国際共同二重盲検比較試験 (205.417試験)

V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (5) 検証的試験 2) 比較試験の気管支喘息 ①国際共同48週間投与二重盲検比較試験 (205.416/205.417試験) 参照のこと

中用量\*のICSの治療下でも症状が持続する中等症持続型喘息患者2,100例(日本人240例)を対象とした国際共同二重盲検比較試験2試験(205.418及び205.419試験, 本剤2.5 $\mu$ g, 5 $\mu$ gを1日1回, 又はサルメテロール50 $\mu$ gを1日2回あるいはプラセボ, 24週間吸入投与)において, 519例(日本人58例)に本剤2.5 $\mu$ g及び517例(日本人62例)に本剤5 $\mu$ gを投与した時の呼吸機能検査値に対する成績は下表のとおりであった。<sup>17), 18)</sup>

※ブデソニド400~800 $\mu$ g以上又は等力価のICS [GINA (Global Initiative for Asthma) 2009の基準では中用量, 喘息予防・管理ガイドライン2015の基準では低~中用量]。ベースラインでブデソニド換算で平均659.6 $\pm$ 212.9 $\mu$ gを使用。

本剤 2.5 $\mu$ g (Tio R2.5) 及び 5 $\mu$ g (Tio R5) のピーク FEV<sub>1</sub> (変化量) 及び  
トラフ FEV<sub>1</sub> (変化量) に対する成績 (全体集団)

試験		薬剤 <sup>a)</sup>	ベースライン (L)	投与 24 週後 (L)	変化量 (L)	プラセボ群との差 (L) [95%信頼区間] <sup>b)</sup> p 値 <sup>b) c)</sup>
205.418 試験	ピーク FEV <sub>1</sub>	Tio R2.5	2.247 $\pm$ 0.651 (262)	2.527 $\pm$ 0.744 (247)	0.291 $\pm$ 0.350 (247)	0.236 [0.181, 0.291] p<0.0001
		Tio R5	2.154 $\pm$ 0.610 (264)	2.411 $\pm$ 0.749 (242)	0.261 $\pm$ 0.379 (241)	0.198 [0.142, 0.253] p<0.0001
		Sal	2.305 $\pm$ 0.648 (275)	2.564 $\pm$ 0.728 (259)	0.269 $\pm$ 0.326 (259)	0.213 [0.158, 0.267]
		プラセボ	2.251 $\pm$ 0.650 (269)	2.313 $\pm$ 0.739 (250)	0.062 $\pm$ 0.345 (250)	
	トラフ FEV <sub>1</sub>	Tio R2.5	2.247 $\pm$ 0.651 (262)	2.384 $\pm$ 0.743 (247)	0.148 $\pm$ 0.375 (247)	0.185 [0.126, 0.244] p<0.0001
		Tio R5	2.154 $\pm$ 0.610 (264)	2.281 $\pm$ 0.732 (242)	0.130 $\pm$ 0.370 (241)	0.152 [0.092, 0.211] p<0.0001
		Sal	2.305 $\pm$ 0.648 (275)	2.381 $\pm$ 0.717 (259)	0.085 $\pm$ 0.333 (259)	0.123 [0.064, 0.181]
		プラセボ	2.251 $\pm$ 0.650 (269)	2.215 $\pm$ 0.718 (250)	-0.035 $\pm$ 0.339 (250)	
205.419 試験	ピーク FEV <sub>1</sub>	Tio R2.5	2.284 $\pm$ 0.651 (257)	2.561 $\pm$ 0.750 (245)	0.277 $\pm$ 0.322 (245)	0.211 [0.159, 0.264] p<0.0001
		Tio R5	2.257 $\pm$ 0.647 (253)	2.488 $\pm$ 0.725 (240)	0.239 $\pm$ 0.308 (240)	0.169 [0.116, 0.222] p<0.0001
		Sal	2.367 $\pm$ 0.665 (266)	2.611 $\pm$ 0.760 (252)	0.244 $\pm$ 0.344 (251)	0.176 [0.124, 0.229]
		プラセボ	2.268 $\pm$ 0.693 (254)	2.330 $\pm$ 0.722 (243)	0.063 $\pm$ 0.348 (242)	
	トラフ FEV <sub>1</sub>	Tio R2.5	2.284 $\pm$ 0.651 (257)	2.440 $\pm$ 0.754 (245)	0.156 $\pm$ 0.352 (245)	0.176 [0.120, 0.233] p<0.0001
		Tio R5	2.257 $\pm$ 0.647 (253)	2.369 $\pm$ 0.707 (240)	0.120 $\pm$ 0.301 (240)	0.133 [0.076, 0.190] p<0.0001
		Sal	2.367 $\pm$ 0.665 (266)	2.452 $\pm$ 0.758 (252)	0.088 $\pm$ 0.364 (251)	0.106 [0.050, 0.162]
		プラセボ	2.268 $\pm$ 0.693 (254)	2.247 $\pm$ 0.720 (243)	-0.019 $\pm$ 0.349 (242)	

平均値 $\pm$ SD (例数)

- a) Sal : サルメテロール 50 $\mu$ g を 1 日 2 回吸入投与 (定量噴霧式吸入器, 国内未発売)  
b) 投与群, 実施医療機関, Visit, 投与群と Visit の交互作用, ベースライン値, ベースライン値と Visit の交互作用を固定効果, 被験者を変量効果とし, 被験者内で spatial power 共分散構造を仮定した反復測定混合モデル。  
c) 投与 24 週後のピーク FEV<sub>1</sub> における Tio R5 群とプラセボ群, トラフ FEV<sub>1</sub> における Tio R5 群とプラセボ群, ACQ レスポンダーの割合における Tio R5 群とプラセボ群, ピーク FEV<sub>1</sub> における Tio R2.5 群とプラセボ群, トラフ FEV<sub>1</sub> における Tio R2.5 群とプラセボ群, ACQ レスポンダーの割合における Tio R2.5 群とプラセボ群との各対比較の順に階層が設定されたステップダウン法により, 検定の多重性を調整。

17) Holländerova Z, et al. 社内資料 : 24 週間投与国際共同二重盲検比較試験 (205.418 試験)

18) Holländerova Z, et al. 社内資料 : 24 週間投与国際共同二重盲検比較試験 (205.419 試験)

V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (5) 検証的試験 2) 比較試験の気管支喘息 ②国際共同 24 週間投与二重盲検比較試験 (205.418/205.419 試験) 参照のこと

①呼吸機能検査値に対する成績<sup>14, 15, 17, 18)</sup>

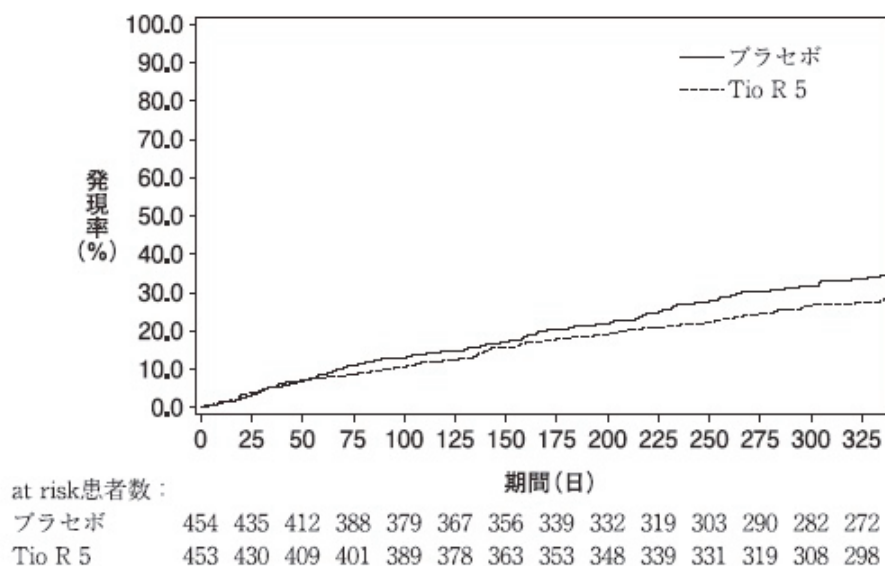
本剤 2.5µg 及び 5µg はプラセボに比し、投与 24 週後の呼吸機能検査値（ピーク FEV<sub>1</sub> 及びト  
ラフ FEV<sub>1</sub>）を統計学的に有意に改善した。日本人集団の成績は全体集団と比較して同様の  
傾向がみられた。

- 14) Seibold W, et al. 社内資料：48 週間投与国際共同二重盲検比較試験（205.416 試験）
- 15) Seibold W, et al. 社内資料：48 週間投与国際共同二重盲検比較試験（205.417 試験）
- 17) Holländerova Z, et al. 社内資料：24 週間投与国際共同二重盲検比較試験（205.418 試験）
- 18) Holländerova Z, et al. 社内資料：24 週間投与国際共同二重盲検比較試験（205.419 試験）

V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (5) 検証的試験 2) 比較試験の気管支喘息 ①国際共同 48 週  
間投与二重盲検比較試験（205.416/205.417 試験）及び②国際共同 24 週間投与二重盲検比較試験  
（205.418/205.419 試験）参照のこと

②喘息増悪に対する成績<sup>16)</sup>

205.416 試験及び 205.417 試験の併合データにおいて、本剤 5µg はプラセボに比し、重度の  
喘息増悪の発現リスクを統計学的に有意に減少させた。



最初の重度の喘息増悪までの期間の Kaplan-Meier 曲線（全体集団）



本剤 5 $\mu$ g (Tio R5) の喘息増悪に対する成績

	Tio R5	プラセボ
増悪割合	26.9 (122/453)	32.8 (149/454)
未調整ハザード比 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	0.79 [0.62, 1.00]	/
未調整 p 値 <sup>a)</sup>	p=0.0535	
調整済みハザード比 [95%信頼区間] <sup>b)</sup>	0.77 [0.60, 0.98]	/
調整済み p 値 <sup>c)</sup>	p=0.0343	

% (例数)

a) 投与群を説明変数とした Cox 比例ハザードモデル

b) 平均不偏推定量

c) Cui, Hung and Wang (1999) の重み付き Z 統計量に基づく方法 (主要解析)。投与 24 週後のピーク FEV<sub>1</sub> における Tio R5 群とプラセボ群, 投与 24 週後のトラフ FEV<sub>1</sub> における Tio R5 群とプラセボ群, 48 週間の投与期間中の最初の重度の喘息増悪までの期間における Tio R5 群とプラセボ群との各対比較の順に階層が設定されたステップダウン法により, 検定の多重性を調整。

16) Seibold W, et al. 社内資料 : 48 週間投与国際共同二重盲検比較試験 (205.416/205.417 試験)

V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (5) 検証的試験 2) 比較試験の気管支喘息 ①国際共同48週間投与二重盲検比較試験 (205.416/205.417試験) 参照のこと

## 2) 国内長期投与試験成績

中用量\*の ICS の治療下でも症状が持続する喘息患者 285 例を対象とした 52 週間吸入投与による国内長期投与試験において, 本剤 1 日 1 回 2.5 $\mu$ g 又は 5 $\mu$ g がそれぞれ 114 例に投与された。その結果, 本剤 2.5 $\mu$ g 及び 5 $\mu$ g はプラセボに比し, トラフ FEV<sub>1</sub> を改善したが, 5 $\mu$ g の効果は 2.5 $\mu$ g に比べて大きく, 52 週間維持された。<sup>20)</sup>

\*ブデソニド 400~800 $\mu$ g 又は等力価の ICS [GINA (Global Initiative for Asthma) 2009 の基準では中用量, 喘息予防・管理ガイドライン 2015 の基準では低~中用量]。ベースラインでブデソニド換算で平均 661.7 $\mu$ g を使用。

20) 國光 聡子 ほか. 社内資料 : 国内長期投与試験 (205.464 試験)

V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (5) 検証的試験 3) 安全性試験の気管支喘息; 国内長期投与試験 (205.464 試験) 参照のこと

## 3) 海外臨床試験成績

低用量\*の ICS の治療下でも症状が持続する軽症持続型喘息患者 464 例を対象とした二重盲検比較試験 (本剤 2.5 $\mu$ g, 5 $\mu$ g あるいはプラセボを 1 日 1 回, 12 週間吸入投与) において, 154 例に本剤 2.5 $\mu$ g 及び 155 例に本剤 5 $\mu$ g を投与した。その結果, 本剤 2.5 $\mu$ g 及び 5 $\mu$ g はプラセボに比し, 呼吸機能検査値 (ピーク FEV<sub>1</sub> 及びトラフ FEV<sub>1</sub>) を有意に改善した。<sup>13)</sup>

\*ブデソニド 400 $\mu$ g 以下又は等力価の ICS [GINA (Global Initiative for Asthma) 2009 及び喘息予防・管理ガイドライン 2015 の基準では低用量]。ベースラインでブデソニド換算で平均 381.4 $\pm$ 77.8 $\mu$ g を使用。

13) Blahova Z, et al. 社内資料 : 海外 12 週間投与二重盲検比較試験 (205.442 試験)

V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (5) 検証的試験 2) 比較試験の気管支喘息; 海外 12 週間投与二重盲検比較試験 (205.442 試験) 参照のこと

## (3) 臨床薬理試験

健康成人での反復投与薬物動態試験 (205.112 試験)<sup>1)</sup>

外国人の健康成人 36 例に対してチオトロピウム吸入液 10, 20, 40 $\mu$ g (Tio R10, 20, 40) あるいはプラセボをレスピマット®により 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与した結果, 血圧, 脈拍数, 呼吸数及び心電図において, 臨床的に意義のある変動はみられなかった。また, 臨床検査 (血

液学検査，生化学検査，尿検査）において，治験薬との因果関係が否定できない変化はみられなかった。

治験薬の投与開始約 1 週間後に，口内乾燥，咽喉乾燥，鼻粘膜乾燥などの軽度から中等度の抗コリン作動性の有害事象が用量依存的に発現した。Tio R10 では 9 例中 2 例，Tio R20 では 9 例中 4 例，Tio R40 では 9 例中 8 例であった。なお，Tio R40 で 7 日目以降に唾液分泌の顕著な減少がみられた。

1) Feifel U, et al. 社内資料：健康成人での反復投与薬物動態試験（205.112 試験）

注) 本剤の承認された用法・用量：慢性閉塞性肺疾患では，通常，成人にはチオトロピウムとして 5 $\mu$ g，気管支喘息では，通常，成人にはチオトロピウムとして 2.5 $\mu$ g，症状・重症度に応じてチオトロピウムとして 5 $\mu$ g を 1 日 1 回吸入投与である。

## (4) 探索的試験

## COPD（慢性気管支炎，肺気腫）

用量反応試験（205.127 試験）<sup>2)</sup>

本試験の薬力学的評価及び薬物動態の評価からチオトロピウム吸入液 5 $\mu$ g がレスピマット<sup>®</sup>で使用される最も有効かつ安全な用量であり、ハンディヘラー<sup>®</sup>によるチオトロピウム粉末吸入剤 18 $\mu$ g 投与に相当する用量であると考えられた。

目的	レスピマット <sup>®</sup> を用いてチオトロピウム吸入液を 1 日 1 回 3 週間吸入する際の至適用量を COPD 患者において設定する。																													
試験デザイン	無作為化，3 週間反復投与，プラセボ対照，二重盲検，並行群間比較（8 群）																													
試験実施国	フランス																													
対象	<p>COPD 患者：202 例</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>デバイス</th> <th colspan="6">レスピマット<sup>®</sup></th> <th colspan="2">ハンディヘラー<sup>®</sup></th> <th rowspan="2">計</th> </tr> <tr> <th>投与量（<math>\mu</math>g）</th> <th>1.25</th> <th>2.5</th> <th>5</th> <th>10</th> <th>20</th> <th>Plac R</th> <th>18</th> <th>Plac H</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与例（例）</td> <td>25</td> <td>28</td> <td>25</td> <td>26</td> <td>26</td> <td>24</td> <td>25</td> <td>23</td> <td>202</td> </tr> </tbody> </table> <p>Plac R：プラセボ吸入液，Plac H：プラセボ粉末吸入剤</p>	デバイス	レスピマット <sup>®</sup>						ハンディヘラー <sup>®</sup>		計	投与量（ $\mu$ g）	1.25	2.5	5	10	20	Plac R	18	Plac H	投与例（例）	25	28	25	26	26	24	25	23	202
デバイス	レスピマット <sup>®</sup>						ハンディヘラー <sup>®</sup>		計																					
投与量（ $\mu$ g）	1.25	2.5	5	10	20	Plac R	18	Plac H																						
投与例（例）	25	28	25	26	26	24	25	23	202																					
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>年齢：40 歳以上</li> <li>比較的安定した中等度から高度の気道閉塞</li> <li>FEV<sub>1</sub>：予測値<sup>注1)</sup>の 30～65% 注1) FEV<sub>1</sub>（1 秒量）の予測値は，European Community for Coal and Steel の正常予測式により算出</li> <li>1 秒率（FEV<sub>1</sub>/FVC<sup>注2)</sup>：70%以下 注2) FVC：努力性肺活量</li> <li>10pack-years を超える喫煙歴 (Pack-year = 1 日の喫煙本数/20 × 喫煙年数)</li> </ul>																													
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>気管支喘息，アレルギー性鼻炎，アトピー性疾患の合併・既往歴</li> <li>血中好酸球数：600/mm<sup>3</sup> 以上</li> <li>スクリーニング検査前 6 週間以内の呼吸系の治療方針の変更</li> <li>スクリーニング検査前 6 週以内に下気道感染や COPD 増悪を発症</li> <li>日中の酸素療法</li> <li>生命を脅かす気道閉塞の経験，嚢胞性肺繊維症，あるいは臨床的に明らかな気管支拡張症</li> <li>過去 1 年以内の心筋梗塞の既往あるいは薬物治療を要する不整脈</li> <li>過去 5 年以内の悪性腫瘍の既往（基底細胞癌で治療済みの場合はこの限りでない）</li> </ul>																													
投与方法	チオトロピウム吸入液 1.25, 2.5, 5, 10, 20 $\mu$ g (Tio R1.25, 2.5, 5, 10, 20) あるいはプラセボをレスピマット <sup>®</sup> により，またチオトロピウム粉末吸入剤 18 $\mu$ g (Tio HH18) あるいはプラセボをハンディヘラー <sup>®</sup> により 1 日 1 回 3 週間反復吸入投与した。																													
主要評価項目	ベースライン値からの変化量： トラフ FEV <sub>1</sub> （投与 21 日後）																													
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>FEV<sub>1</sub> 変化量（初回投与後 4 時間まで）</li> <li>PEF<sub>am/pm</sub></li> <li>薬物動態（尿中排泄量）など</li> </ul>																													

<p>結果 (有効性)</p>	<p><u>トラフ FEV<sub>1</sub> (投与 21 日後)</u>          トラフ FEV<sub>1</sub> の変化量について解析した結果、用量反応については Tio R5 群, Tio R20 群, Tio R10 群の順に観察され, Tio R5 群及び Tio R20 群についてはプラセボ吸入群に比べ, 統計学的に有意な改善を示した (共分散分析: <math>p &lt; 0.05</math>)。なお, Tio HH18 群のトラフ FEV<sub>1</sub> の変化量は, Tio R1.25, 2.5, 5, 10, 20 の各群に比べ, 有意ではなかったものの (共分散分析) 高い値を示した。</p> <p><u>FEV<sub>1</sub> 変化量 (初回投与後 4 時間まで)</u>          初回投与後 4 時間までの FEV<sub>1</sub> の変化量は, すべてのチオトロピウム吸入液群でプラセボ群に比べ統計学的に有意な改善を示し (共分散分析), 各用量群ともほぼ 3 時間後までにピーク (150~300mL) に達した。また, Tio R20 群については, Tio HH18 群と同様の推移を示した。</p> <p><u>REF<sub>am/pm</sub></u>          Tio R20 群を除くすべてのチオトロピウム群で, PEF<sub>am</sub> 及び PEF<sub>pm</sub> について, 投与期間を通してほぼ用量比例的に改善が観察された。Tio R20 群の PEF<sub>am</sub> 及び PEF<sub>pm</sub> については, 1 週間目の改善の後, 低下がみられた。なお, Tio HH18 群の PEF の改善は, Tio R5 群及び Tio R10 群と同程度であった。</p>
<p>結果 (薬物動態)</p>	<p>尿中チオトロピウム排泄に基づいた薬物動態の解析から明確な用量比例性が示された。Tio HH18 の吸入による場合と同様な排泄がみられる吸入液の用量は 10<math>\mu</math>g より若干低いことが示唆された。</p>
<p>結果 (安全性)</p>	<p>有害事象のため投与を中止した患者は Tio R1.25, Tio R10, プラセボ吸入液, Tio HH18 の各群でそれぞれ 1 例, Tio R20 群で 3 例であり, 脱落率はチオトロピウム群とプラセボ群で同等であった。有害事象の発現率は, Tio R1.25, 2.5, 5, 10, 20 の各群でそれぞれ 6/25 例 (24.0%), 9/28 例 (32.1%), 7/25 例 (28.0%), 8/26 例 (30.8%), 6/26 例 (23.1%), プラセボ吸入液群で 5/24 例 (20.8%) であった。Tio HH18 群では 9/25 例 (36.0%), プラセボ粉末吸入剤群で 6/23 例 (26.1%) であった。チオトロピウム投与群とプラセボ群では, 有害事象の発現率は, ほぼ同様であった。口内乾燥の発現率はチオトロピウム投与群の方がプラセボ群よりも高く, 用量比例性がみられた。死亡した患者はいなかった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は, Tio R2.5 群に血尿が 1 例発現したが, Tio R2.5 の投与を中止し, その後回復した。</p> <p>すべての投与群で, 臨床検査値のいずれのパラメータにも, 臨床的に意義のある変動はみられなかった。臨床検査値の異常により投与を中止された患者はなかった。バイタルサインや心電図 (心拍数, QTc 間隔) に臨床的に意義のある変化はみられなかった。</p>

## 2) Puyal C, et al. 社内資料: 用量反応試験 (205.127 試験)

注) 本剤の承認された用法・用量: 慢性閉塞性肺疾患では, 通常, 成人にはチオトロピウムとして 5 $\mu$ g, 気管支喘息では, 通常, 成人にはチオトロピウムとして 2.5 $\mu$ g, 症状・重症度に応じてチオトロピウムとして 5 $\mu$ g を 1 日 1 回吸入投与である。

## 気管支喘息

①用量反応試験 (205.380 試験)<sup>11)</sup>

目的	吸入ステロイド薬の維持療法にもかかわらず症候性の中等症持続型喘息の成人患者を対象として、プラセボを対照にレスピマット®吸入によるチオトロピウム吸入液 (1.25µg [Tio R1.25], 2.5µg [Tio R2.5] 及び 5µg [Tio R5] 1日1回吸入) の4週間投与後の有効性と安全性を評価する。			
試験デザイン	無作為化, プラセボ対照, 二重盲検, 4期クロスオーバー			
試験実施国	ドイツ, オーストリア, ウクライナ			
対象	中等症持続型喘息患者 ランダム化: 149例, 薬物動態 (単回投与: 53例, 反復投与: 52例)			
			解析対象例	
	治験薬投与例	主要評価項目	薬物動態単回投与	薬物動態反復投与
	Tio R1.25群	146例	146例	13例
	Tio R2.5群	147例	147例	14例
	Tio R5群	146例	145例	14例
	プラセボ群	144例	144例	12例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>年齢 18~75 歳</li> <li>喘息歴: 3 カ月以上</li> <li>喘息の確定診断年齢: 40 歳未満</li> <li>スクリーニング時 (Visit 1) の気道可逆性試験 (サルブタモール 400µg 吸入 15~30 分後) FEV<sub>1</sub>: 12%以上かつ 200mL 以上増加</li> <li>Visit 1 前 4 週間以上 維持療法: 安定した中用量*吸入ステロイド薬単独, あるいは長時間又は短時間作用性 β<sub>2</sub> 刺激薬との配合剤</li> <li>Visit 1 及びランダム化前 (Visit 2) ACQ 平均スコア: 1.5 以上</li> <li>Visit 1 の気管支拡張薬投与前 FEV<sub>1</sub>: 予測値の 60~90%</li> <li>Visit 1 の気管支拡張薬投与前と Visit 2 の治験薬投与前 FEV<sub>1</sub> 絶対値の変動: ±30%以内</li> <li>非喫煙者, 又は喫煙歴 10pack-years 未満の元喫煙者で登録の 1 年以上前から禁煙</li> </ul> <p>*ブデソニド 400~800µg, 又は等力価の ICS [GINA (Global Initiative for Asthma) 2009 の基準では中用量, 喘息予防・管理ガイドライン 2015 の基準では低~中用量]。ベースラインでブデソニド換算で平均 659.2±249.4µg を使用。</p>			
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>喘息以外の重大な疾患</li> <li>過去 6 カ月以内の心筋梗塞</li> <li>過去 1 年以内の心不全での入院</li> <li>過去 1 年以内の不安定又は生命にかかわる不整脈, 医学的介入や薬物療法の変更を必要とする不整脈</li> <li>喘息以外の呼吸器疾患 (COPD など)</li> <li>過去 5 年以内に切除術, 放射線療法又は化学療法を受けた悪性腫瘍患者 (治療済みの基底細胞癌は該当しない)</li> </ul>			

V. 治療に関する項目

投与方法	チオトロピウム 1.25 $\mu$ g, 2.5 $\mu$ g, 5 $\mu$ g 又はプラセボを各 4 週間, 吸入ステロイド薬の吸入直後, 1 日 1 回, 夕のほぼ同時刻 (18:00~20:00) にレスピマット®により吸入した。 投与期間は各試験薬投与期 4 週間であり, 4 期で計 16 週間であった。なお, 各試験薬投与期間にウォッシュアウト期間は置かなかった。
主要評価項目	ベースライン値からの変化量： ピーク FEV <sub>1</sub> (吸入後 3 時間以内)
主な副次評価項目	ベースライン値からの変化量： トラフ FEV <sub>1</sub> , FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-3hr</sub> , ピーク FVC (吸入後 3 時間以内), トラフ FVC (吸入前), FVC AUC <sub>0-3hr</sub> , PEF, PEF <sub>am/pm</sub> , PEF 変動など
結果 (有効性)	<p><u>ピーク FEV<sub>1</sub> (吸入後 3 時間以内)</u></p> <p>各投与期の試験薬吸入 4 週後のピーク FEV<sub>1</sub> のベースラインからの調整平均変化量は, プラセボ群で 0.116L, Tio R1.25 群で 0.255L, Tio R2.5 群で 0.244L, Tio R5 群で 0.304L であった。チオトロピウム各群とプラセボ群の調整平均変化量の差は, Tio R1.25 群で 0.138L, Tio R2.5 群で 0.128L 及び Tio R5 群で 0.188L であり, チオトロピウムのいずれの群もプラセボ群との間に有意差が認められた (混合効果反復測定モデル (MMRM) : p&lt;0.0001)。</p> <p>Tio R5 群と Tio R1.25 群及び Tio R2.5 群の間のピーク FEV<sub>1</sub> の調整平均変化量の差は, それぞれ 0.050L 及び 0.060L であり, いずれも有意差がみられたが, Tio R2.5 群と Tio R1.25 群では有意差はみられなかった (MMRM)。</p> <p><u>FEV<sub>1</sub></u></p> <p>トラフ FEV<sub>1</sub> のベースラインからの調整平均変化量は, プラセボ群の 0.006L に対して, Tio R1.25 群, Tio R2.5 群及び Tio R5 群は, それぞれ 0.131L, 0.138L 及び 0.149L であった。プラセボ群との調整平均変化量の差は Tio R1.25 群が 0.125L, Tio R2.5 群が 0.132L 及び Tio R5 群が 0.143L であり, いずれも有意差がみられた (いずれも MMRM : p&lt;0.0001)。なお, Tio R5 群の調整平均変化量が最も大きかったが, チオトロピウム各群間には有意差はみられなかった (MMRM)。</p> <p>FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3hr</sub> のベースラインからの調整平均変化量は, プラセボ群が 0.025L, Tio R1.25 群が 0.154L, Tio R2.5 群が 0.152L 及び Tio R5 群が 0.203L であった。プラセボ群との調整平均変化量の差は Tio R1.25 群が 0.129L, Tio R2.5 群が 0.127L 及び Tio R5 群が 0.178L であり, いずれも有意差がみられた (いずれも MMRM : p&lt;0.0001)。また, Tio R5 群の調整平均変化量が最も大きく, Tio R1.25 群及び Tio R2.5 群との間に有意差がみられた (MMRM)。Tio R1.25 群と Tio R2.5 群間では有意差はみられなかった (MMRM)。</p> <p><u>FVC</u></p> <p>ピーク FVC のベースラインからの調整平均変化量は, Tio R5 群が 0.229L と最も大きかった (プラセボ群 : 0.092L, Tio R1.25 群 : 0.171L, Tio R2.5 群 : 0.163L)。プラセボ群との調整平均変化量の差は Tio R1.25 群が 0.079L, Tio R2.5 群が 0.071L 及び Tio R5 群が 0.137L であり, いずれも有意差がみられた (それぞれ MMRM : p=0.0034, p=0.0087, p&lt;0.0001)。また, Tio R5 群と Tio R1.25 群及び Tio R2.5 群との間に有意差がみられた (MMRM)。Tio R1.25 群と Tio R2.5 群間では有意差はみられなかった (MMRM)。</p> <p>トラフ FVC のベースラインからの調整平均変化量は, プラセボ群が 0.004L, Tio R1.25 群が 0.058L, Tio R2.5 群が 0.076L 及び Tio R5 群が 0.102L であった。プラセボ群との調整平均変化量の差は Tio R1.25 群が 0.054L, Tio R2.5 群が 0.072L 及び Tio R5 群が 0.098L であり, Tio R2.5 群及び Tio R5 群とプラセボ群との間に有意差がみられたが (それぞれ MMRM : p=0.0177 及び p=0.0012), Tio R1.25 群とプラセボ群間では有意差はみられなかった (MMRM : p=0.0732)。なお, Tio R5 群の調整平均変化量が最も大きかったが, チオトロピウム各群間には有意差はみられなかった (MMRM)。</p> <p>FVC AUC<sub>0-3hr</sub> のベースラインからの調整平均変化量は, プラセボ群が</p>

	<p>－0.028L, Tio R1.25 群が 0.036L, Tio R2.5 群が 0.047L 及び Tio R5 群が 0.110L であった。プラセボ群との調整平均変化量の差は Tio R1.25 群が 0.064L, Tio R2.5 群が 0.075L 及び Tio R5 群が 0.138L であり, いずれも有意差がみられた (それぞれ MMRM : <math>p=0.0149</math>, <math>p=0.0043</math>, <math>p&lt;0.0001</math>)。また, Tio R5 群の調整平均変化量が最も大きく, Tio R1.25 群及び Tio R2.5 群との間に有意差がみられた (MMRM)。Tio R1.25 群と Tio R2.5 群間では有意差はみられなかった (MMRM)。</p> <p><b>PEF</b>        投与 4 週後の吸入 3 時間後までのチオトロピウム各群の PEF の調整平均変化量は, いずれの測定時点 (吸入 10 分前, 30 分, 1 時間, 2 時間, 3 時間後) と, プラセボ群に比較して有意に大きかった (いずれも MMRM : <math>p&lt;0.0001</math>)。なお, チオトロピウム各群間には有意差はみられなかった (MMRM)。</p> <p>PEF<sub>am</sub> のベースラインからの各投与期の最終週のプラセボ群との調整平均変化量の差は, Tio R1.25 群が 18.550L/min, Tio R2.5 群が 17.895L/min, Tio R5 群が 20.846L/min で, いずれも有意に大きかった (いずれも MMRM : <math>p&lt;0.0001</math>)。</p> <p>PEF<sub>pm</sub> のベースラインからの各投与期の最終週のプラセボ群との調整平均変化量の差は, Tio R1.25 群が 21.251L/min, Tio R2.5 群が 14.577L/min, Tio R5 群が 21.581L/min であり, いずれも有意に大きかった (それぞれ MMRM : <math>p&lt;0.0001</math>, <math>p=0.0001</math> 及び <math>p&lt;0.0001</math>)。なお, チオトロピウム各群の比較では PEF<sub>am</sub> 及び PEF<sub>pm</sub> と有意差はみられなかった (MMRM)。</p> <p>PEF 変動はチオトロピウム各群とプラセボ群間に有意差はみられなかった (MMRM)。</p>										
結果 (安全性)	<p><b>副作用</b>        副作用は Tio R1.25 群に 2 例 (1.4%), Tio R2.5 群に 0 例 (0.0%), Tio R5 群に 3 例 (2.1%), プラセボ群に 2 例 (1.4%) 発現し, Tio R1.25 群に疲労, 空腹, 咳嗽が各 1 件, Tio R5 群に期外収縮, 動悸, 口内乾燥が各 1 件発現した。死亡例, 生命を脅かす有害事象の発現は認められなかった。</p> <p style="text-align: center;">副作用発現率</p> <table border="1" data-bbox="491 1283 1414 1503"> <thead> <tr> <th>投 与 群</th> <th>発現率 (発現例数/評価対象症例数)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tio R1.25 群</td> <td>1.4% (2/146)</td> </tr> <tr> <td>Tio R2.5 群</td> <td>0.0% (0/147)</td> </tr> <tr> <td>Tio R5 群</td> <td>2.1% (3/146)</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>1.4% (2/144)</td> </tr> </tbody> </table>	投 与 群	発現率 (発現例数/評価対象症例数)	Tio R1.25 群	1.4% (2/146)	Tio R2.5 群	0.0% (0/147)	Tio R5 群	2.1% (3/146)	プラセボ群	1.4% (2/144)
投 与 群	発現率 (発現例数/評価対象症例数)										
Tio R1.25 群	1.4% (2/146)										
Tio R2.5 群	0.0% (0/147)										
Tio R5 群	2.1% (3/146)										
プラセボ群	1.4% (2/144)										

11) Holländerova Z, et al. 社内資料 : 用量反応試験 (205.380 試験)

注) 本剤の承認された用法・用量: 慢性閉塞性肺疾患では, 通常, 成人にはチオトロピウムとして 5 $\mu$ g, 気管支喘息では, 通常, 成人にはチオトロピウムとして 2.5 $\mu$ g, 症状・重症度に応じてチオトロピウムとして 5 $\mu$ g を 1 日 1 回吸入投与である。

②用法検討試験 (205.420 試験)<sup>12)</sup>

目的	中等症持続型喘息の患者を対象として、プラセボを対照にレスピマット®吸入によるチオトロピウム吸入液 5 $\mu$ g 1 日 1 回夕投与 [Tio R5 qd] した際の 4 週間後の 24 時間にわたる気管支拡張効果と安全性を示す。また、レスピマット®吸入によるチオトロピウム吸入液 2.5 $\mu$ g 1 日 2 回朝夕投与 [Tio R2.5 bid] した際の 4 週間後の有効性と安全性をプラセボ及び Tio R5 qd と比較し、評価する。		
試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー		
試験実施国	チェコ、エストニア、ラトビア、オーストリア、ドイツ		
対象	中等症持続型喘息患者 ランダム化：94 例、薬物動態：30 例（有効性データのある薬物動態：28 例）		
		治験薬 投与例	解析対象例 (主要評価項目)
	チオトロピウム吸入液 (2.5 $\mu$ g) 1 日 2 回 [Tio R2.5 bid] 投与群	90 例	89 例
	チオトロピウム吸入液 (5 $\mu$ g) 1 日 1 回 [Tio R5 qd] 投与群	90 例	90 例
	プラセボ 1 日 2 回投与群	92 例	91 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・年齢 18～75 歳</li> <li>・喘息歴：3 カ月以上</li> <li>・喘息の確定診断年齢：40 歳未満</li> <li>・スクリーニング時 (Visit 1) の気道可逆性試験 (サルブタモール 400<math>\mu</math>g 吸入 15～30 分後) で FEV<sub>1</sub>：12%以上かつ 200mL 以上増加</li> <li>・Visit 1 前 4 週間以上 維持療法：安定した中用量*吸入ステロイド薬単独、あるいは長時間又は短時間作用性 <math>\beta_2</math> 刺激薬との配合剤</li> <li>・Visit 1 及びランダム化前 (Visit 2) ACQ 平均スコア：1.5 以上</li> <li>・Visit 1 の気管支拡張薬投与前 FEV<sub>1</sub>：予測値の 60～90%</li> <li>・Visit 1 の気管支拡張薬投与前と Visit 2 の治験薬投与前 FEV<sub>1</sub> 絶対値の変動：<math>\pm</math>30%以内</li> <li>・非喫煙者、又は喫煙歴 10pack-years 未満の元喫煙者で登録の 1 年以上前から禁煙</li> </ul> <p>*ブデソニド 400～800<math>\mu</math>g、又は等力価の ICS [GINA (Global Initiative for Asthma) 2009 の基準では中用量、喘息予防・管理ガイドライン 2015 の基準では低～中用量]。ベースラインでブデソニド換算で平均 640.2<math>\pm</math>202.8<math>\mu</math>g を使用。</p>		
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・喘息以外の重大な疾患</li> <li>・過去 6 カ月以内の心筋梗塞</li> <li>・過去 1 年以内の心不全での入院</li> <li>・過去 1 年以内の不安定又は生命にかかわる不整脈、医学的介入や薬物療法の変更を必要とする不整脈</li> <li>・喘息以外の呼吸器疾患 (COPD など)</li> <li>・過去 5 年以内に切除術、放射線療法又は化学療法を受けた悪性腫瘍患者 (治療済みの基底細胞癌は該当しない)</li> </ul>		
投与方法	チオトロピウム 2.5 $\mu$ g 朝夕 1 日 2 回、チオトロピウム 5 $\mu$ g 夕 1 日 1 回又はプラセボ 1 日 2 回を各 4 週間、ほぼ同時刻にレスピマット®により吸入した。朝の治験薬は Visit 2 の夕の吸入時刻の約 12 時間後 (6:00～8:00) に、吸入ステロイド薬 (朝吸入の場合) の吸入及びアズマモニター 2+ (AM2+) による朝の PEF 測定後に吸入した。夕の治験薬は Visit 2 の吸入とほぼ同時刻 (18:00～20:00) に、吸入ステロイド薬 (夕吸入の場合) の吸入及び AM2+による夕の		



	PEF 測定後に吸入した。 投与期間は各治験薬投与期 4 週間であり、3 期で計 12 週間であった。なお、各治験薬投与期の間にウォッシュアウト期間は置かなかった。
主要評価項目	ベースライン値からの変化量： 各投与期の投与 4 週後の FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-24hr</sub>
主な副次評価項目	ベースライン値からの変化量： 各投与期の投与 4 週後の FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-12hr</sub> , FEV <sub>1</sub> AUC <sub>12-24hr</sub> , FEV <sub>1</sub> peak <sub>0-24hr</sub> , トラフ FEV <sub>1</sub> , FVC AUC <sub>0-24hr</sub> , FVC AUC <sub>0-12hr</sub> , FVC AUC <sub>12-24hr</sub> , FVC peak <sub>0-24hr</sub> , トラフ FVC, PEF AUC <sub>0-24hr</sub> , 各投与期の最終週の PEF <sub>am/pm</sub> , PEF 変動など
結果 (有効性)	<p><u>FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-24hr</sub></u> Tio R2.5 bid 群及び Tio R5 qd 群の各投与期の治験薬吸入 4 週後の FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-24hr</sub> のベースラインからの調整平均変化量はプラセボ群と比較して有意に大きく (MMRM : p&lt;0.0001), プラセボ群との差は Tio R2.5 bid 群が 0.149L, Tio R5 qd 群が 0.158L であった。 Tio R2.5 bid 群と Tio R5 qd 群間の FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-24hr</sub> の調整平均変化量の差についての探索的解析では有意差はみられなかった (MMRM : 0.009L [95%信頼区間: -0.038~0.056])。</p> <p><u>FEV<sub>1</sub></u> Tio R2.5 bid 群及び Tio R5 qd 群の FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-12hr</sub>, FEV<sub>1</sub> AUC<sub>12-24hr</sub>, FEV<sub>1</sub> peak<sub>0-24hr</sub>, トラフ FEV<sub>1</sub> のベースラインからの調整平均変化量は、いずれもプラセボ群と比較して有意に大きかった (MMRM : p≤0.0002)。なお、いずれの FEV<sub>1</sub> 関連の検査値の調整平均変化量では Tio R2.5 bid 群と Tio R5 qd 群間に有意差はみられなかった (MMRM)。</p> <p><u>FVC</u> Tio R2.5 bid 群及び Tio R5 qd 群の FVC AUC<sub>0-24hr</sub>, FVC AUC<sub>0-12hr</sub> 及び FVC AUC<sub>12-24hr</sub> のベースラインからの調整平均変化量は、いずれもプラセボ群と比較して有意に大きかった (それぞれ MMRM : p≤0.0004, p≤0.0002 及び p≤0.0123)。FVC peak<sub>0-24hr</sub> のベースラインから調整平均変化量は、プラセボ群と比較して Tio R2.5 bid 群では有意に大きかったが (MMRM : p=0.0042), Tio R5 qd 群とプラセボ群間には有意差はみられなかった (MMRM : p=0.0747)。トラフ FVC のベースラインからの調整変化量は、Tio R2.5 bid 群及び Tio R5 qd 群とプラセボ群間に有意差はみられなかった (MMRM)。なお、いずれの FVC 関連の検査値の調整平均変化量では Tio R2.5 bid 群と Tio R5 qd 群間に有意差はみられなかった (MMRM)。</p> <p><u>PEF</u> Tio R2.5 bid 群及び Tio R5 qd 群の PEF AUC<sub>0-24hr</sub> のベースラインからの調整平均変化量は、いずれもプラセボ群と比較して有意に大きかった (いずれも MMRM : p&lt;0.0001)。なお、Tio R2.5 bid 群と Tio R5 qd 群間に有意差はみられなかった (MMRM)。 PEF<sub>am</sub> のベースラインからの各投与期の最終週の調整平均変化量は、Tio R2.5 bid 群で 23.281L/min, Tio R5 qd 群で 24.310L/min であり、プラセボ群との調整平均変化量の差は、それぞれ 21.328L/min 及び 22.357L/min であり、いずれもプラセボ群と比較して有意に大きかった (いずれも MMRM : p&lt;0.0001)。なお、Tio R2.5 bid 群と Tio R5 qd 群間には有意差はみられなかった (MMRM)。 PEF<sub>pm</sub> のベースラインからの各投与期の最終週の調整平均変化量は、Tio R2.5 bid 群で 28.360L/min, Tio R5 qd 群で 27.096L/min であり、プラセボ群との調整平均変化量の差は、それぞれ 29.920L/min 及び 28.657L/min であり、いずれもプラセボ群と比較して有意に大きかった (いずれも MMRM : p&lt;0.0001)。なお、Tio R2.5 bid 群と Tio R5 qd 群間には有意差はみられなかった (MMRM)。 PEF 変動の調整平均変化量については、Tio R2.5 bid 群及び Tio R5 qd 群とプ</p>

	ラセボ群の間, 及び Tio R2.5 bid 群と Tio R5 qd 群間に有意差はみられなかった (MMRM)。								
結果 (安全性)	<p><b>副作用</b></p> <p>副作用は Tio R2.5 bid 群に 3 例 (3.3%), Tio R5 qd 群に 4 例 (4.4%) 及びプラセボ群に 3 例 (3.3%) 発現した。最も多かった副作用は口内乾燥 (Tio R2.5 bid 群 : 1 例, Tio R5 qd 群 : 3 例, プラセボ群 : 1 例) であった。死亡例, 生命を脅かす副作用の発現は認められなかった。</p> <p style="text-align: center;">副作用発現率</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">投 与 群</th> <th style="text-align: center;">発現率 (発現例数/評価対象症例数)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tio R2.5 bid 群</td> <td style="text-align: center;">3.3% (3/90)</td> </tr> <tr> <td>Tio R5 qd 群</td> <td style="text-align: center;">4.4% (4/90)</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td style="text-align: center;">3.3% (3/92)</td> </tr> </tbody> </table>	投 与 群	発現率 (発現例数/評価対象症例数)	Tio R2.5 bid 群	3.3% (3/90)	Tio R5 qd 群	4.4% (4/90)	プラセボ群	3.3% (3/92)
投 与 群	発現率 (発現例数/評価対象症例数)								
Tio R2.5 bid 群	3.3% (3/90)								
Tio R5 qd 群	4.4% (4/90)								
プラセボ群	3.3% (3/92)								

12) Gahlemann M, et al. 社内資料 : 用法検討試験 (205.420 試験)

注) 本剤の承認された用法・用量: 慢性閉塞性肺疾患では, 通常, 成人にはチオトロピウムとして 5 $\mu$ g, 気管支喘息では, 通常, 成人にはチオトロピウムとして 2.5 $\mu$ g, 症状・重症度に応じてチオトロピウムとして 5 $\mu$ g を 1 日 1 回吸入投与である。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

**COPD (慢性気管支炎, 肺気腫)**

①海外 12 週間投与二重盲検比較試験 (205.251 試験)<sup>3)</sup>

目的	COPD 患者においてレスピマット®によりチオトロピウム吸入液 2 用量 (5 $\mu$ g 及び 10 $\mu$ g) を 1 日 1 回吸入投与した際の気管支拡張作用及び安全性を, レスピマット®及び定量噴霧式吸入器 (MDI) によるプラセボの 1 日 4 回吸入投与, 並びに MDI によるイプラトロピウム臭化物の 1 日 4 回吸入投与と比較する。
試験デザイン	無作為化, 二重盲検, ダブルダミー, プラセボ及び実薬対照, 並行群間比較
試験実施国	ドイツ, イタリア, スイス, 南アフリカ
対象	COPD 患者 : 361 例 (チオトロピウム吸入液 5 $\mu$ g [Tio R5] 群 88 例, チオトロピウム吸入液 10 $\mu$ g [Tio R10] 群 93 例, イプラトロピウム MDI 36 $\mu$ g [IB MDI36] 群 89 例, プラセボ群 91 例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 年齢 40 歳以上</li> <li>・ 10pack-years を超える喫煙歴</li> </ul> <p>COPD と診断され, 以下を満たす患者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 比較的安定した中等度から高度の気道閉塞</li> <li>・ FEV<sub>1</sub> : 予測値の 60%以下</li> <li>・ FEV<sub>1</sub>/FVC : 70%以下</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 6 カ月以内の心筋梗塞</li> <li>・ 不安定, あるいは生命にかかわる不整脈</li> <li>・ 5 年以内の悪性腫瘍の切除術, 放射線療法, 化学療法 (基底細胞癌で治療済みの場合はこの限りでない)</li> <li>・ 気管支喘息, アレルギー性鼻炎の合併・既往歴</li> <li>・ 血中好酸球数 : 600/mm<sup>3</sup> 以上</li> <li>・ 生命を脅かす気道閉塞, 嚢胞性肺繊維症, あるいは臨床的に明らかな気管支拡張症を有する患者</li> <li>・ 日中の酸素療法</li> </ul>

投与方法	チオトロピウム吸入液 5, 10 $\mu$ g (Tio R5, 10) あるいはプラセボをレスピマツト <sup>®</sup> により 1 日 1 回又は、イプラトロピウム臭化物水和物 36 $\mu$ g (IB MDI36) あるいはプラセボを MDI により 1 日 4 回, 12 週間反復吸入投与した。										
主要評価項目	ベースライン値からの変化量： トラフ FEV <sub>1</sub> (投与 85 日目)										
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・トラフ FEV<sub>1</sub> 変化量 (投与 8, 29 及び 57 日後)</li> <li>・トラフ FVC 変化量 (投与 8, 29, 57 及び 85 日後)</li> <li>・PEF<sub>am/pm</sub> など</li> </ul>										
結果 (有効性)	<p><u>トラフ FEV<sub>1</sub></u> 投与 85 日目のトラフ FEV<sub>1</sub> の変化量については、Tio R10 群は IB MDI36 群及びプラセボ群に比べ統計学的に有意な改善を示した (共分散分析：それぞれ <math>p &lt; 0.001</math>, <math>p = 0.0015</math>)。Tio R5 群はプラセボ群に比べ統計学的に有意 (共分散分析：<math>p = 0.0034</math>) な改善を示したが、IB MDI36 群に対する優越性は認められなかった (共分散分析：<math>p = 0.1897</math>)。一方、Tio R5 群と Tio R10 群の間に統計学的に有意な差はなかった (共分散分析)。 トラフ FEV<sub>1</sub> の変化量において、Tio R5 群及び Tio R10 群は、すべての検査日 (8, 29, 57, 85 日後) で IB MDI36 群より高く推移した。</p> <p><u>トラフ FVC</u> Tio R5 群及び Tio R10 群のトラフ FVC 変化量は、すべての検査日 (投与 8, 29, 57 及び 85 日後) で IB MDI36 群より高く推移した。Tio R10 群については投与 29 日目と 57 日目で IB MDI36 群に比べ統計学的に有意な改善を示した (共分散分析：<math>p &lt; 0.05</math>)。</p> <p><u>PEF<sub>am/pm</sub></u> PEF<sub>am</sub> 及び PEF<sub>pm</sub> の週ごとの平均については、両項目ともすべての週において、Tio R10 群は、IB MDI36 群に比べ、統計学的に有意に高かった (共分散分析：<math>p &lt; 0.01</math>)。Tio R5 群は、IB MDI36 群に比べ、2 週目の PEF<sub>am</sub>、及び 4 週目までの PEF<sub>pm</sub> を除くすべての週において、統計学的に有意に高かった (共分散分析：<math>p &lt; 0.05</math>)。 IB MDI36 群は、プラセボ群に比べ、ほとんどの週で PEF<sub>am</sub> が低く (差：<math>-12.4 \sim 1.8</math>L/min)、PEF<sub>pm</sub> が高かった (差：<math>-1.7 \sim 11.7</math>L/min) が、統計学的に有意な差はみられなかった (共分散分析)。 Tio R10 群は、Tio R5 群に比べ、すべての週において PEF<sub>am</sub> 及び PEF<sub>pm</sub> が高かった (朝の差：<math>4.6 \sim 12.2</math>L/min、夕の差：<math>6.3 \sim 10.9</math>L/min) が、統計学的に有意な差はみられなかった (共分散分析)。</p>										
結果 (安全性)	<p><u>副作用</u> 副作用は 27 例 (7.5%) の患者で発現した。発現率は、Tio R5 群 10 例 (11.4%) が最も多く、次いで IB MDI36 群で 6 例 (6.7%)、Tio R10 群で 6 例 (6.5%) そしてプラセボ群で 5 例 (5.5%) の順であった。このうち、最も多く発現した副作用は口渇であり、Tio R10 群で 3 例 (3.2%)、Tio R5 群及びプラセボ群で各 2 例 (2.3%, 2.2%)、IB MDI36 群で 1 例 (1.1%) であった。</p> <p style="text-align: center;">副作用発現率</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>投 与 群</th> <th>発現率 (発現例数/評価対象症例数)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tio R5 群</td> <td>11.4% (10/88)</td> </tr> <tr> <td>Tio R10 群</td> <td>6.5% ( 6/93)</td> </tr> <tr> <td>IB MDI36 群</td> <td>6.7% ( 6/89)</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>5.5% ( 5/91)</td> </tr> </tbody> </table>	投 与 群	発現率 (発現例数/評価対象症例数)	Tio R5 群	11.4% (10/88)	Tio R10 群	6.5% ( 6/93)	IB MDI36 群	6.7% ( 6/89)	プラセボ群	5.5% ( 5/91)
投 与 群	発現率 (発現例数/評価対象症例数)										
Tio R5 群	11.4% (10/88)										
Tio R10 群	6.5% ( 6/93)										
IB MDI36 群	6.7% ( 6/89)										
プラセボ群	5.5% ( 5/91)										

3) Van Andel AE, et al. 社内資料：海外 12 週間投与二重盲検比較試験 (205.251 試験)

注) 本剤の承認された用法・用量：慢性閉塞性肺疾患では、通常、成人にはチオトロピウムとして 5 $\mu$ g、気管支喘息では、通常、成人にはチオトロピウムとして 2.5 $\mu$ g、症状・重症度に応じてチオトロピウムとして 5 $\mu$ g を 1 日 1 回吸入投与である。

②海外 12 週間投与二重盲検比較試験 (205.252 試験) <sup>4)</sup>

目的	COPD 患者においてレスピマット®によりチオトロピウム吸入液 2 用量 (5 $\mu$ g 及び 10 $\mu$ g) を 1 日 1 回吸入投与した際の気管支拡張作用及び安全性を, レスピマット®及び定量噴霧式吸入器 (MDI) によるプラセボの 1 日 4 回吸入投与, 並びに MDI によるイプラトロピウム臭化物の 1 日 4 回吸入投与と比較する。
試験デザイン	無作為化, 二重盲検, ダブルダミー, プラセボ及び実薬対照, 並行群間比較
試験実施国	アメリカ, カナダ
対象	COPD 患者: 358 例 (チオトロピウム吸入液 5 $\mu$ g [Tio R5] 群 92 例, チオトロピウム吸入液 10 $\mu$ g [Tio R10] 群 87 例, イプラトロピウム MDI 36 $\mu$ g [IB MDI36] 群 89 例, プラセボ群 90 例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・年齢 40 歳以上</li> <li>・10pack-years を超える喫煙歴</li> </ul> COPD と診断され, 以下を満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>・比較的安定した中等度から高度の気道閉塞</li> <li>・FEV<sub>1</sub>: 予測値の 60%以下</li> <li>・FEV<sub>1</sub>/FVC: 70%以下</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・6 カ月以内の心筋梗塞</li> <li>・不安定, あるいは生命にかかわる不整脈</li> <li>・5 年以内の悪性腫瘍の切除術, 放射線療法, 化学療法 (基底細胞癌で治療済みの場合はこの限りでない)</li> <li>・気管支喘息, アレルギー性鼻炎の合併・既往歴</li> <li>・血中好酸球数: 600/mm<sup>3</sup>以上</li> <li>・生命を脅かす気道閉塞, 嚢胞性肺繊維症, あるいは臨床的に明らかな気管支拡張症を有する患者</li> <li>・日中の酸素療法</li> </ul>
投与方法	チオトロピウム吸入液 5, 10 $\mu$ g (Tio R5, 10) あるいはプラセボをレスピマット®により 1 日 1 回又は, イプラトロピウム臭化物水和物 36 $\mu$ g (IB MDI36) あるいはプラセボを MDI により 1 日 4 回, 12 週間反復吸入投与した。
主要評価項目	ベースライン値からの変化量: トラフ FEV <sub>1</sub> (投与 85 日目)
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・トラフ FEV<sub>1</sub> 変化量 (投与 8, 29 及び 57 日後)</li> <li>・トラフ FVC 変化量 (投与 8, 29, 57 及び 85 日後)</li> <li>・PEF<sub>am/pm</sub> など</li> </ul>
結果 (有効性)	<p><u>トラフ FEV<sub>1</sub></u> トラフ FEV<sub>1</sub> の変化量において, Tio R5 群及び Tio R10 群は, すべての検査日 (8, 29, 57, 85 日後) で IB MDI36 群及びプラセボ群より高く推移し, 統計学的に有意な改善を示した (共分散分析: p&lt;0.05)。一方, Tio R5 群と Tio R10 群の間に統計学的に有意な差はなかった (共分散分析)。</p> <p><u>トラフ FVC</u> トラフ FVC の変化量において, Tio R5 群及び Tio R10 群は, すべての検査日 (投与 8, 29, 57 及び 85 日後) で IB MDI36 群より高く推移した。Tio R10 群については投与 57 日目を除くすべての検査日で IB MDI36 群に比べ統計学的に有意な改善を示した (共分散分析: p&lt;0.05)。Tio R5 群については投与 8, 29 日目で統計学的に有意な改善を示した (共分散分析: p&lt;0.05)。</p> <p><u>PEF<sub>am/pm</sub></u> PEF<sub>am</sub> 及び PEF<sub>pm</sub> の週ごとの平均については, 両項目ともすべての週において, Tio R5 群及び Tio R10 群は, プラセボ群に比べ統計学的に有意に高かった (共分散分析: p&lt;0.01)。IB MDI36 群は, 4~6 週目の PEF<sub>am</sub> を除き, プラセボ群に比べ統計学的に有意に高かった (共分散分析: p&lt;0.05)。 Tio R5 群及び Tio R10 群の, PEF<sub>am</sub> 及び PEF<sub>pm</sub> は, IB MDI36 群よりも高く</p>

	<p>推移し、Tio R5 群においては、すべての週において、IB MDI36 群に比べ統計学的に有意な差がみられた（共分散分析：<math>p &lt; 0.01</math>）。一方、Tio T10 群では、いずれにおいても統計学的に有意な差はみられなかった（共分散分析）。Tio R5 群は、すべての週において、<math>PEF_{am}</math> 及び <math>PEF_{pm}</math> が Tio R10 群に比べ高かった（朝の差：4.4～14.1L/min，夕の差：5.2～13.9L/min）。<math>PEF_{am}</math> については、統計学的に有意な差はみられなかった（共分散分析）が、<math>PEF_{pm}</math> については 9 週目以降で統計学的に有意な差がみられた（共分散分析）。</p>										
結果 (安全性)	<p><b>副作用</b></p> <p>副作用は 42 例（11.7%）の患者で発現した。発現率は、3 つの実薬投与群でほとんど差はなかった（Tio R5 群で 14 例（15.2%）、Tio R10 群で 13 例（14.9%）、IB MDI36 群で 10 例（11.2%））が、プラセボ群の 5 例（5.6%）よりも高かった。このうち、最も多く発現した副作用は口渇であり、Tio R10 群で 12 例（13.8%）、Tio R5 群で 9 例（9.8%）、IB MDI36 群で 3 例（3.4%）、プラセボ群で各 2 例（2.2%）であった。</p> <p style="text-align: center;">副作用発現率</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>投 与 群</th> <th>発現率（発現例数/評価対象症例数）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tio R5 群</td> <td>15.2%（14/92）</td> </tr> <tr> <td>Tio R10 群</td> <td>14.9%（13/87）</td> </tr> <tr> <td>IB MDI36 群</td> <td>11.2%（10/89）</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>5.6%（5/90）</td> </tr> </tbody> </table>	投 与 群	発現率（発現例数/評価対象症例数）	Tio R5 群	15.2%（14/92）	Tio R10 群	14.9%（13/87）	IB MDI36 群	11.2%（10/89）	プラセボ群	5.6%（5/90）
投 与 群	発現率（発現例数/評価対象症例数）										
Tio R5 群	15.2%（14/92）										
Tio R10 群	14.9%（13/87）										
IB MDI36 群	11.2%（10/89）										
プラセボ群	5.6%（5/90）										

## 4) Van Andel AE, et al. 社内資料：海外 12 週間投与二重盲検比較試験（205.252 試験）

注) 本剤の承認された用法・用量：慢性閉塞性肺疾患では、通常、成人にはチオトロピウムとして 5 $\mu$ g，気管支喘息では、通常、成人にはチオトロピウムとして 2.5 $\mu$ g，症状・重症度に応じてチオトロピウムとして 5 $\mu$ g を 1 日 1 回吸入投与である。

## 気管支喘息

① 国際共同 48 週間投与二重盲検比較試験（205.416/205.417 試験）<sup>16)</sup>

目的	<p>コントロール不十分な重症持続型喘息の成人患者を対象として、プラセボを対照に、通常の治療への追加治療としての、レスピマット<sup>®</sup>吸入によるチオトロピウム吸入液（5<math>\mu</math>g）の長期有効性及び安全性を評価する。本試験は統一の治験実施計画書で実施された 2 つの第Ⅲ相検証的試験。</p>
試験デザイン	<p>無作為化，プラセボ対照，二重盲検，並行群間比較</p>
試験実施国	<p>日本，オーストラリア，カナダ，デンマーク，ドイツ，イタリア，オランダ，ニュージーランド，ロシア，セルビア，南アフリカ，トルコ，ウクライナ，英国，米国</p>
対象	<p>重症持続型喘息患者：912 例（日本人 65 例） （チオトロピウム吸入液 5<math>\mu</math>g [Tio R5] 群 456 例，プラセボ群 456 例）</p>
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 年齢 18～75 歳</li> <li>• 喘息歴：5 年以上</li> <li>• 喘息の確定診断年齢：40 歳未満</li> <li>• スクリーニング時（Visit 1）前 4 週間以上 維持療法：安定した高用量*吸入ステロイド薬，及び長時間作用性 <math>\beta_2</math> 刺激薬（安定した用量での徐放性テオフィリン，ロイコトリエン受容体拮抗薬，オマリズマブ，経口ステロイド薬による併用治療も許容）</li> <li>• Visit 1 及びランダム化前（Visit 2） ACQ 平均スコア：1.5 以上</li> <li>• 過去 1 年に喘息増悪が 1 回以上</li> <li>• Visit 1 の気管支拡張薬投与後 FEV<sub>1</sub>：予測値の 80%以下</li> </ul>

V. 治療に関する項目

	<p>FEV<sub>1</sub>/FVC : 70%以下</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Visit 1 の気管支拡張薬投与前と Visit 2 の治験薬投与前</li> </ul> <p>FEV<sub>1</sub> 絶対値の変動 : ±30%以内</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 非喫煙者, 又は喫煙歴 10pack-years 未満の元喫煙者で登録の 1 年以上前から禁煙</li> </ul> <p>※ブデソニド 800µg 以上, 又は等力価の ICS [GINA (Global Initiative for Asthma) 2007 の基準では高用量, 喘息予防・管理ガイドライン 2015 の基準では中～高用量]。ベースラインでブデソニド換算で平均 1198.1±538.9µg を使用。 ブデソニドの国内承認用法・用量は, 「通常, 成人には, ブデソニドとして 1 回 100～400µg を 1 日 2 回吸入投与する。なお, 症状に応じて増減するが, 1 日の最高量は 1600µg までとする。」である。</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 喘息以外の重大な疾患</li> <li>• 過去 6 カ月以内の心筋梗塞</li> <li>• 過去 1 年以内の心不全での入院</li> <li>• 過去 1 年以内の不安定又は生命にかかわる不整脈, 医学的介入や薬物療法の変更を必要とする不整脈</li> <li>• 過去 5 年以内に切除術, 放射線療法又は化学療法を受けた悪性腫瘍患者 (治療済みの基底細胞癌は該当しない)</li> <li>• 喘息以外の呼吸器疾患 (COPD など) を有する者</li> </ul>
投与方法	<p>維持療法である高用量<sup>*</sup>吸入ステロイド薬及び長時間作用性 β<sub>2</sub> 刺激薬の吸入投与後 10 分以内に, 治験薬を 1 日 1 回, 朝のほぼ同時刻 (7:00～10:00) にレスピマット<sup>®</sup>により経口吸入投与した。投与期間は 48 週間であった。</p> <p>※ブデソニド 800µg 以上, 又は等力価の ICS [GINA (Global Initiative for Asthma) 2007 の基準では高用量, 喘息予防・管理ガイドライン 2015 の基準では中～高用量]。ベースラインでブデソニド換算で平均 1198.1±538.9µg を使用。</p>
主要評価項目	<p>ベースライン値からの変化量 (416, 417 各試験) :</p> <p>投与 24 週後のピーク FEV<sub>1</sub> (吸入後 3 時間以内)</p> <p>投与 24 週後のトラフ FEV<sub>1</sub> (吸入前)</p> <p>48 週間の投与期間中の最初の重度の喘息増悪までの期間 (併合解析)</p>
主な副次評価項目	<p>(併合解析)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 回以上の重度の喘息増悪があった患者数</li> <li>• 48 週間の投与期間中の最初の喘息増悪までの期間 (重度, 非重度, 症候性, 非症候性の喘息増悪を含む)</li> <li>• 1 回以上の喘息増悪があった患者数</li> <li>• 患者ごとの重度の喘息増悪の回数</li> <li>• 患者ごとの喘息増悪の回数</li> </ul>
結果 (有効性)	<p><u>FEV<sub>1</sub> (416 試験)</u></p> <p>投与 24 週後のピーク FEV<sub>1</sub> の調整平均変化量は, プラセボ群と比較して Tio R5 群で大きく (Tio R5 群 : 0.401L, プラセボ群 : 0.315L), その差は 0.086L で, Tio R5 群のプラセボ群に対する優越性が示された (MMRM : p=0.0110)。投与 24 週後のトラフ FEV<sub>1</sub> の調整平均変化量も, プラセボ群と比較して Tio R5 群で大きく (Tio R5 群 : 0.144L, プラセボ群 : 0.056L), その差は 0.088L で統計学的に有意であった (MMRM : p=0.0050)。</p> <p><u>FEV<sub>1</sub> (417 試験)</u></p> <p>投与 24 週後のピーク FEV<sub>1</sub> の調整平均変化量は, プラセボ群と比較して Tio R5 群で大きく (Tio R5 群 : 0.401L, プラセボ群 : 0.248L), その差は 0.154L で, Tio R5 群のプラセボ群に対する優越性が示された (MMRM : p&lt;0.0001)。投与 24 週後のトラフ FEV<sub>1</sub> の調整平均変化量も, プラセボ群と比較して Tio R5 群で大きく (Tio R5 群 : 0.155L, プラセボ群 : 0.044L), その差は 0.111L で統計学的に有意であった (MMRM : p=0.0002)。</p> <p><u>重度の喘息増悪までの期間</u></p> <p>最初の重度の喘息増悪までの期間は, Tio R5 群で 282 日, プラセボ群で 226</p>

	<p>日であった (25%以上の患者で最初の重度の喘息増悪が発現するまでの期間)。Cox 比例ハザード回帰モデルによるプラセボ群に対する Tio R5 群の最初の重度の喘息増悪までの期間のハザード比は 0.79 で (Cox 比例ハザード回帰モデル : <math>p=0.0343^*</math>)、Tio R5 群ではプラセボ群と比較して 21%の有意なリスク減少がみられた。</p> <p>※中間解析した際に用いた Cui, Hung and Wang の手法により調整した p 値</p> <p><u>1 回以上の重度の喘息増悪が発現した患者数</u> 48 週間の投与期間中、Tio R5 群では 26.9%、プラセボ群では 32.8%の患者で重度の喘息増悪が 1 回以上認められた。 1 回以上の重度の喘息増悪があった患者数についてのプラセボ群に対する Tio R5 群のオッズ比は 0.75 (Fisher の正確検定 : <math>p=0.0592</math>) であった。</p> <p><u>喘息増悪までの期間</u> 最初の喘息増悪までの期間の中央値は、Tio R5 群で 315.0 日、プラセボ群で 181.0 日であった。Cox 比例ハザード回帰モデルによるプラセボ群に対する Tio R5 群の最初の喘息増悪までの期間のハザード比は 0.69 で (Cox 比例ハザード回帰モデル : <math>p&lt;0.0001</math>)、Tio R5 群ではプラセボ群と比較して 31%の有意なリスク減少がみられた。</p> <p><u>1 回以上の喘息増悪が発現した患者数</u> 48 週間の投与期間中、Tio R5 群では 49.9%、プラセボ群では 63.2%の患者で喘息増悪が 1 回以上認められた。 1 回以上の喘息増悪があった患者数についてのプラセボ群に対する Tio R5 群のオッズ比は 0.58 (Fisher の正確検定 : <math>p&lt;0.0001</math>) であった。</p> <p><u>患者ごとの重度の喘息増悪の回数</u> プラセボ群に対する Tio R5 群の患者ごとの重度の喘息増悪回数の比は 0.80 (95%信頼区間: 0.64~1.00) であり、Tio R5 群が有意に回数が少なかった (Poisson 回帰モデル : <math>p=0.0458</math>)。</p> <p><u>患者ごとの喘息増悪の回数</u> プラセボ群に対する Tio R5 群の患者ごとの喘息増悪回数の比は 0.76 (95%信頼区間: 0.63~0.91) であり、Tio R5 群が有意に回数が少なかった (Poisson 回帰モデル : <math>p=0.0031</math>)。</p>											
結果 (安全性)	<p><u>副作用</u> 副作用の発現率は、Tio R5 群で 26 例 (5.7%)、及びプラセボ群で 21 例 (4.6%) であった。発現率が高かった副作用は喘息 (Tio R5 群 : 1.5%、プラセボ群 : 1.5%、以下同順)、口内乾燥 (1.3%、0.4%) 及び咽喉乾燥 (0.7%、0%) であった。死亡例は認められなかった。重篤な副作用は、Tio R5 群に、1 例入院を要する喘息が認められたが、本剤投与のまま治療を行い、回復した。日本人部分集団 65 例における副作用発現率は、Tio R5 群 13.9%、プラセボ群 3.4%であった。Tio R5 群での副作用は口内乾燥 2 例 (5.6%)、咽喉乾燥 1 例 (2.8%)、狭心症 1 例 (2.8%)、紅斑 1 例 (2.8%) であった。</p> <p style="text-align: center;">副作用発現率</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投 与 群</th> <th colspan="2">発現率 (発現例数/評価対象症例数)</th> </tr> <tr> <th>全 体 n=912</th> <th>日本人部分集団 n=65</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tio R5 群</td> <td>5.7% (26/456)</td> <td>13.9% (5/36)</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>4.6% (21/456)</td> <td>3.4% (1/29)</td> </tr> </tbody> </table>	投 与 群	発現率 (発現例数/評価対象症例数)		全 体 n=912	日本人部分集団 n=65	Tio R5 群	5.7% (26/456)	13.9% (5/36)	プラセボ群	4.6% (21/456)	3.4% (1/29)
投 与 群	発現率 (発現例数/評価対象症例数)											
	全 体 n=912	日本人部分集団 n=65										
Tio R5 群	5.7% (26/456)	13.9% (5/36)										
プラセボ群	4.6% (21/456)	3.4% (1/29)										

14) Seibold W, et al. 社内資料 : 48 週間投与国際共同二重盲検比較試験 (205.416 試験)

15) Seibold W, et al. 社内資料 : 48 週間投与国際共同二重盲検比較試験 (205.417 試験)

16) Seibold W, et al. 社内資料 : 48 週間投与国際共同二重盲検比較試験 (205.416/205.417 試験)

②国際共同 24 週間投与二重盲検比較試験 (205.418/205.419 試験)<sup>19)</sup>

目的	中等症持続型喘息の成人患者を対象とし、プラセボ及びサルメテロールを対照として、レスピマット®吸入によるチオトロピウム吸入液 2 用量 (2.5µg 及び 5µg) の長期有効性及び安全性を評価する (すべての治療を中用量の吸入ステロイド薬による維持療法への追加療法として実施)。本試験は同一の治験実施計画書で実施された 2 つの第Ⅲ相検証的試験。
試験デザイン	無作為化, 二重盲検, ダブルダミー, 実薬及びプラセボ対照, 並行群間比較
試験実施国	日本, ラトビア, ポーランド, ルーマニア, ロシア, ブラジル, 中国, コロンビア, ドイツ, グアテマラ, インド, メキシコ, ペルー, 米国
対象	中等症持続型喘息患者: 2100 例 (日本人 240 例) (チオトロピウム吸入液 2.5µg (1.25µg×2 吸入) [Tio R2.5] 群 519 例, チオトロピウム吸入液 5µg (2.5µg×2 吸入) [Tio R5] 群 517 例, サルメテロール群 541 例, プラセボ群 523 例) サルメテロールとプラセボ, およびチオトロピウムとサルメテロールの比較は記述統計的な目的でのみ実施した。
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 18~75 歳</li> <li>• 喘息歴: 3 カ月以上</li> <li>• 喘息の確定診断年齢: 40 歳未満</li> <li>• スクリーニング時 (Visit 1) の気道可逆性試験 (サルブタモール/albuterol 400µg 投与 15~30 分後) FEV<sub>1</sub>: 12%以上かつ 200mL 以上増加</li> <li>• Visit 1 前 4 週間以上 維持療法: 安定した中用量*の吸入ステロイド薬 (単独で, あるいは長時間又は短時間作用性 β<sub>2</sub> 刺激薬との配合剤)</li> <li>• Visit 1 及びランダム化前 (Visit 2) ACQ 平均スコア: 1.5 以上</li> <li>• Visit 1 の気管支拡張薬投与前 FEV<sub>1</sub>: 予測値の 60~90%</li> <li>• Visit 1 の気管支拡張薬投与前と Visit 2 の治験薬投与前 FEV<sub>1</sub> 絶対値の変動: ±30%以内</li> <li>• 非喫煙者, 又は喫煙歴 10pack-years 未満の元喫煙者で登録の 1 年以上前から禁煙</li> </ul> <p>※ブデソニド 400~800µg, 又は等力価の ICS [GINA (Global Initiative for Asthma) 2009 の基準では中用量, 喘息予防・管理ガイドライン 2015 の基準では低~中用量]。ベースラインでブデソニド換算で平均 659.6±212.9µg を使用。</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 喘息以外の重大な疾患</li> <li>• 過去 6 カ月以内の心筋梗塞</li> <li>• 過去 1 年以内の心不全での入院</li> <li>• 過去 1 年以内の不安定又は生命にかかわる不整脈, 医学的介入や薬物療法の変更を必要とする不整脈</li> <li>• 過去 5 年以内に切除術, 放射線療法又は化学療法を受けた悪性腫瘍患者 (治療済みの基底細胞癌は該当しない)</li> <li>• 喘息以外の呼吸器疾患 (COPD など) を有する者</li> </ul>
投与方法	維持療法の中用量*の吸入ステロイド薬に追加して, サルメテロール 50µg 又はプラセボは毎朝夕 MDI により吸入し, チオトロピウム又はプラセボは毎夕レスピマット®により吸入した。投与期間は 24 週間であった。  ※ブデソニド 400~800µg, 又は等力価の ICS [GINA (Global Initiative for Asthma) 2009 の基準では中用量, 喘息予防・管理ガイドライン 2015 の基準では低~中用量]。ベースラインでブデソニド換算で平均 659.6±212.9µg を使用。



主要評価項目	<p>ベースライン値からの変化量 (418, 419 各試験) :</p> <p>投与 24 週後のピーク FEV<sub>1</sub> (吸入後 3 時間以内)</p> <p>投与 24 週後トラフ FEV<sub>1</sub> (吸入前)</p> <p>投与 24 週後の ACQ 総スコアに基づくレスポンドの割合 (併合解析)</p>
主な副次評価項目	<p>ベースライン値からの変化量 (418, 419 各試験) :</p> <p>投与 24 週後のピーク FVC AUC<sub>0-3h</sub> (吸入後 3 時間以内), トラフ FVC (吸入前) など</p> <p>(併合解析)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 24 週間の投与期間中の最初の重度の喘息増悪までの期間</li> <li>• 24 週間の投与期間中の最初の喘息増悪までの期間 (重度, 非重度, 症候性, 非症候性の喘息増悪を含む)</li> <li>• すべての Visit での ACQ 総スコア</li> </ul>
結果 (有効性)	<p><u>FEV<sub>1</sub> (418 試験)</u></p> <p>投与 24 週後のピーク FEV<sub>1</sub> のベースラインからの調整平均変化量はプラセボ群 : 0.053L, Tio R2.5 群 : 0.289L, Tio R5 群 : 0.250L, サルメテロール群 : 0.266L であり, プラセボ群との差は Tio R2.5 群で 0.236L, Tio R5 群で 0.198L で, いずれも統計学的に有意であった (MMRM : p&lt;0.0001)。トラフ FEV<sub>1</sub> のベースラインからの調整平均変化量はプラセボ群 : -0.036L, Tio R2.5 群 : 0.148L, Tio R5 群 : 0.115L, サルメテロール群 : 0.086L であり, プラセボ群との差は Tio R2.5 群で 0.185L, Tio R5 群で 0.152L で, いずれも統計学的に有意であった (MMRM : p&lt;0.0001)。</p> <p><u>FEV<sub>1</sub> (419 試験)</u></p> <p>投与 24 週後のピーク FEV<sub>1</sub> のベースラインからの調整平均変化量はプラセボ群 : 0.075L, Tio R2.5 群 : 0.287L, Tio R5 群 : 0.244L, サルメテロール群 : 0.252L であり, プラセボ群との差は Tio R2.5 群で 0.211L, Tio R5 群で 0.169L で, いずれも統計学的に有意であった (MMRM : p&lt;0.0001)。トラフ FEV<sub>1</sub> のベースラインからの調整平均変化量はプラセボ群 : -0.012L, Tio R2.5 群 : 0.164L, Tio R5 群 : 0.121L, サルメテロール群 : 0.094L であり, プラセボ群との差は Tio R2.5 群で 0.176L, Tio R5 群で 0.133L で, いずれも統計学的に有意であった (MMRM : p&lt;0.0001)。</p> <p><u>投与 24 週後の ACQ 総スコアに基づくレスポンドの割合 (併合解析)</u></p> <p>投与 24 週後の ACQ 総スコアに基づくレスポンドの割合はプラセボ群で 57.7%, Tio R2.5 群で 64.5%, Tio R5 群で 64.3%, サルメテロール群で 66.5% であった。Tio R2.5 群及び Tio R5 群は, とともにプラセボ群に対する優越性を示した。プラセボ群に対するオッズ比は Tio R2.5 群で 1.33 (95%信頼区間: 1.03~1.72, p=0.0308, Fisher の正確確立検定), Tio R5 群で 1.32 (95%信頼区間: 1.02~1.71, p=0.0348) であった。これらの結果は感度解析でも確認された。</p> <p>なお, 記述統計量の算出のためにのみ行われたサルメテロール群とプラセボ群の比較でも統計学的有意差がみられた (オッズ比 : 1.46, 95%信頼区間: 1.13~1.89, p=0.0039)。</p> <p><u>重度の喘息増悪までの期間 (併合解析)</u></p> <p>24 週間の投与期間中, プラセボ群で 518 例中 43 例 (8.3%), Tio R2.5 群で 515 例中 22 例 (4.3%), Tio R5 群で 513 例中 31 例 (6.0%), サルメテロール群で 535 例中 34 例 (6.4%) に重度の喘息増悪が発現した。1 回以上の重度の喘息増悪を発現した患者の割合が各群で 50%未満であったため最初の重度の喘息増悪までの期間の中央値は算出できなかった。最初の重度の喘息増悪のプラセボ群に対する発現リスクのハザード比は Tio R2.5 群で 0.50, Tio R5 群で 0.72, サルメテロール群で 0.75 であり, 実薬群がプラセボ群に対して発現リスクが低かったが, 統計学的に有意な差は Tio R5 群, サルメテロール群で認められず, Tio R2.5 群 (p=0.0084) のみで認められた (Cox</p>

	<p>比例ハザード回帰モデル)。</p> <p><u>喘息増悪までの期間 (併合解析)</u></p> <p>24 週間の投与期間中、プラセボ群で 518 例中 164 例 (31.7%)、Tio R2.5 群で 515 例中 115 例 (22.3%)、Tio R5 群で 513 例中 143 例 (27.9%)、サルメテロール群で 535 例中 135 例 (25.2%) に喘息増悪 (重度、非重度、症候性、非症候性の喘息増悪を含む) が 1 回以上認められた。1 回以上の喘息増悪を発現した患者の割合が各群で 50%未満であったため最初の喘息増悪までの期間の中央値は算出できなかった。最初の喘息増悪のプラセボ群に対する発現リスクのハザード比は Tio R2.5 群で 0.66、Tio R5 群で 0.87、サルメテロール群で 0.75 であり、実薬群がプラセボ群に比べて発現リスクが低かったが、統計学的に有意なハザード比は Tio R2.5 群 (p=0.0007) 及びサルメテロール群 (p=0.0131) でのみ認められた (Cox 比例ハザード回帰モデル)。</p> <p><u>各 Visit の ACQ 総スコア (併合解析)</u></p> <p>24 週間の投与期間中、ACQ 総スコアの調整平均値は、ベースラインの平均値 2.178 からすべての投与群で改善した。プラセボ群と比較した ACQ 総スコアの調整平均値の差は、Tio R2.5 群及び Tio R5 群では Week 24 が最も大きく (それぞれ -0.160 及び -0.115)、サルメテロール群では Week 8 が最も大きかった (-0.206)。プラセボ群との有意差は Tio R2.5 群では Week 8, 16 及び 24 に (MMRM : p=0.0143~0.0002)、Tio R5 群では Week 8 及び 24 に (MMRM : それぞれ p=0.0370 及び p=0.0084)、サルメテロール群では Week 4, 8, 16 及び 24 にみられた (MMRM : p=0.0006~&lt;0.0001)。</p>																	
<p>結果 (安全性)</p>	<p><u>副作用</u></p> <p>副作用発現率は、Tio R2.5 群で 36 例 (6.9%)、Tio R5 群で 38 例 (7.4%)、サルメテロール群で 28 例 (5.2%)、及びプラセボ群で 28 例 (5.4%) であった。</p> <p>発現率が高かった副作用は口渇 (Tio R2.5 群 : 0.4%、Tio R5 群 : 1.4%、サルメテロール群 : 0.6%、プラセボ群 : 0.6%、以下同順)、口内乾燥 (0.4%、1.0%、0.2%、0.4%)、咳嗽 (0.4%、0.6%、0.2%、0.8%)、喘息 (0.4%、0.4%、0%、0.8%)、発声障害 (0.2%、0.8%、0.2%、0.2%) であった。死亡例は認められなかった。日本人部分集団における副作用発現率は、Tio R2.5 群 13.8%、Tio R5 群 9.7%、サルメテロール群 8.1%、プラセボ群 10.3% であった。Tio R5 群での副作用は発声障害、浮動性めまい、動悸各 2 件 (各 3.2%)、頭痛、感覚鈍麻、口渇、口内乾燥、口腔咽頭痛、筋痙縮、そう痒症各 1 件 (各 1.6%) であった。Tio R2.5 群での副作用は発声障害、口腔咽頭不快感、洞性頻脈、腹部不快感、上腹部痛、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝機能検査異常、血小板数減少、関節痛、蕁麻疹各 1 件 (各 1.7%) であった。</p> <p style="text-align: center;">副作用発現率</p> <table border="1" data-bbox="491 1576 1414 1872"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投 与 群</th> <th colspan="2">発現率 (発現例数/評価対象症例数)</th> </tr> <tr> <th>全 体 n=2100</th> <th>日本人部分集団 n=240</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tio R2.5 群</td> <td>6.9% (36/519)</td> <td>13.8% (8/58)</td> </tr> <tr> <td>Tio R5 群</td> <td>7.4% (38/517)</td> <td>9.7% (6/62)</td> </tr> <tr> <td>サルメテロール群</td> <td>5.2% (28/541)</td> <td>8.1% (5/62)</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>5.4% (28/523)</td> <td>10.3% (6/58)</td> </tr> </tbody> </table>	投 与 群	発現率 (発現例数/評価対象症例数)		全 体 n=2100	日本人部分集団 n=240	Tio R2.5 群	6.9% (36/519)	13.8% (8/58)	Tio R5 群	7.4% (38/517)	9.7% (6/62)	サルメテロール群	5.2% (28/541)	8.1% (5/62)	プラセボ群	5.4% (28/523)	10.3% (6/58)
投 与 群	発現率 (発現例数/評価対象症例数)																	
	全 体 n=2100	日本人部分集団 n=240																
Tio R2.5 群	6.9% (36/519)	13.8% (8/58)																
Tio R5 群	7.4% (38/517)	9.7% (6/62)																
サルメテロール群	5.2% (28/541)	8.1% (5/62)																
プラセボ群	5.4% (28/523)	10.3% (6/58)																

17) Holländerova Z, et al. 社内資料 : 24 週間検証試験 (205.418 試験)

18) Holländerova Z, et al. 社内資料 : 24 週間検証試験 (205.419 試験)

19) Holländerova Z, et al. 社内資料 : 24 週間投与国際共同二重盲検比較試験 (205.418/205.419 試験)

③海外 12 週間投与二重盲検比較試験 (205.442) 試験<sup>13)</sup>

目的	コントロール不十分な軽症持続型喘息の成人患者を対象として、プラセボを対照に、低用量の吸入ステロイド薬による維持療法への追加治療としてのレスピマット®吸入によるチオトロピウム吸入液 2 用量 (2.5µg 及び 5µg) の有効性及び安全性を評価する。
試験デザイン	無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較
試験実施国	アルゼンチン、オーストリア、クロアチア、エストニア、グアテマラ、ハンガリー、インド、イタリア、韓国、ラトビア、ポーランド、スロバキア
対象	軽症持続型喘息患者：464 例 (チオトロピウム吸入液 2.5µg (1.25µg×2 吸入) [Tio R2.5] 群 154 例, チオトロピウム吸入液 5µg (2.5µg×2 吸入) [Tio R5] 群 155 例, プラセボ群 155 例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・年齢 18～75 歳</li> <li>・喘息歴：3 カ月以上</li> <li>・スクリーニング時 (Visit 1) の気管支拡張薬投与前 FEV<sub>1</sub>：予測値の 60～90%</li> <li>・Visit 1 の気管支拡張薬投与前と Visit 2 の治験薬投与前 FEV<sub>1</sub> 絶対値の変動：±30%以内</li> <li>・Visit 1 の気道可逆性試験 (サルブタモール/ albuterol 400µg 投与 15～30 分後) FEV<sub>1</sub>：12%以上かつ 200mL 以上増加</li> <li>・Visit 1 及びランダム化前 (Visit 2) ACQ 平均スコア：1.5 以上</li> <li>・Visit 1 前 4 週間以上維持療法：安定した低用量*の吸入ステロイド薬 (単独又は短時間作用性 β<sub>2</sub> 刺激薬との配合剤)</li> <li>・非喫煙歴者、又は喫煙歴 10pack-years 未満の元喫煙者で登録の 1 年以上前から禁煙</li> </ul> <p>*ブデソニド 200～400µg, 又は等力価の ICS [GINA (Global Initiative for Asthma) 2009, 喘息予防・管理ガイドライン 2015 の基準ともに低用量]。ベースラインでブデソニド換算で平均 381.4±77.8µg を使用。</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・喘息以外の重大な疾患</li> <li>・過去 6 カ月以内の急性冠動脈症候群歴 (ST 上昇型心筋梗塞 [STEMI] 及び非 ST 上昇型心筋梗塞 [non-STEMI], 及び不安定狭心症)</li> <li>・過去 1 年以内の心不全での入院</li> <li>・過去 1 年以内の不安定又は生命にかかわる不整脈, 医学的介入や薬物療法の変更を必要とする不整脈</li> <li>・喘息以外の呼吸器疾患 (COPD など)</li> <li>・過去 5 年以内に切除術, 放射線療法又は化学療法を受けた悪性腫瘍患者 (治療済みの基底細胞癌は該当しない)</li> </ul>
投与方法	維持療法である低用量*の吸入ステロイド薬投与後 5 分以内に、治験薬を 1 日 1 回、夕のほぼ同時刻 (18:00～20:00) にレスピマット®により吸入投与した。投与期間は 12 週間とした。  *ブデソニド 200～400µg, 又は等力価の ICS [GINA (Global Initiative for Asthma) 2009, 喘息予防・管理ガイドライン 2015 の基準ともに低用量]。ベースラインでブデソニド換算で平均 381.4±77.8µg を使用。
主要評価項目	ベースライン値からの変化量： 投与 12 週後のピーク FEV <sub>1</sub> (吸入後 3 時間以内)
主な副次評価項目	ベースライン値からの変化量： 投与 12 週後のトラフ FEV <sub>1</sub> (吸入前), FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-3hr</sub> , ピーク FVC (吸入後 3 時間以内), FVC AUC <sub>0-3hr</sub> など

<p>結果 (有効性)</p>	<p><u>ピーク FEV<sub>1</sub> (吸入後 3 時間以内)</u>                  投与 12 週後のピーク FEV<sub>1</sub> の調整平均変化量は Tio R5 群 (0.262L) でプラセボ群 (0.134L) と比較して大きく、Tio R2.5 群ではさらに大きかった (0.293L)。投与 12 週後のピーク FEV<sub>1</sub> の調整平均変化量のプラセボ群との差は、Tio R2.5 群で 0.159L (MMRM : 95%信頼区間: 0.088~0.230L, p&lt;0.0001), Tio R5 群で 0.128L (95%信頼区間: 0.057~0.199L, p=0.0005) であり、いずれもプラセボ群に対する優越性が示された。</p> <p><u>トラフ FEV<sub>1</sub></u>                  投与 12 週後のトラフ FEV<sub>1</sub> のベースラインからの調整平均変化量はプラセボ群 (0.015L) と比較して Tio R2.5 群 (0.125L) 及び Tio R5 群 (0.137L) で大きく、プラセボ群との差はそれぞれ 0.110L (MMRM : p=0.0028) 及び 0.122L (p=0.0010) であり、いずれも有意であった。                  投与 12 週後の FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3hr</sub> のベースラインからの調整平均変化量はプラセボ群 (0.048L) と比較して Tio R2.5 群 (0.198L) 及び Tio R5 群 (0.174L) で大きく、プラセボ群との差は Tio R2.5 群で 0.149L (MMRM : p&lt;0.0001), Tio R5 群で 0.125L (p=0.0003) であり、いずれも有意な差であった。</p> <p><u>FVC</u>                  投与 12 週後のピーク FVC (投与後 3 時間以内) のベースラインからの調整平均変化量は Tio R5 群 (0.183L) と比べて Tio R2.5 群 (0.231L) で高く、プラセボ群 (0.126L) が最も低かった。プラセボ群との差は Tio R5 群では 0.057L で有意ではなかったが、Tio R2.5 群では 0.106L で有意差 (p=0.0119) が認められた。                  投与 12 週後の FVC AUC<sub>0-3hr</sub> のベースラインからの調整平均変化量は Tio R5 群 (0.061L) と比べて Tio R2.5 群 (0.101L) で高く、プラセボ群 (-0.000L) が最も低かった。プラセボ群との差は Tio R5 群では 0.061L で有意ではなかったが、Tio R2.5 群では 0.101L で有意差 (p=0.0102) が認められた。</p>								
<p>結果 (安全性)</p>	<p><u>副作用</u>                  副作用は各群2例 (1.3%) に発現した。血尿が2例にみられた (Tio R2.5群 : 1例, プラセボ群 : 1例) 以外はいずれも1例ずつでの発現であった (Tio R5 群 : 頭痛1例, 発声障害1例, Tio R2.5群 : 喘息1例, プラセボ群 : 口内乾燥1例)。Tio R2.5群の喘息は重症度が高度で投与中止に至ったが、他の5件の副作用は軽度で中止には至らなかった。死亡例はなかった。</p> <p style="text-align: center;">副作用発現率</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">投 与 群</th> <th style="text-align: center;">発現率 (発現例数/評価対象症例数)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">Tio R2.5 群</td> <td style="text-align: center;">1.3% (2/154)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Tio R5 群</td> <td style="text-align: center;">1.3% (2/155)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">プラセボ群</td> <td style="text-align: center;">1.3% (2/155)</td> </tr> </tbody> </table>	投 与 群	発現率 (発現例数/評価対象症例数)	Tio R2.5 群	1.3% (2/154)	Tio R5 群	1.3% (2/155)	プラセボ群	1.3% (2/155)
投 与 群	発現率 (発現例数/評価対象症例数)								
Tio R2.5 群	1.3% (2/154)								
Tio R5 群	1.3% (2/155)								
プラセボ群	1.3% (2/155)								

13) Blahova Z, et al. 社内資料 : 海外 12 週間投与二重盲検比較試験 (205.442 試験)

## 3) 安全性試験

## COPD（慢性気管支炎，肺気腫）

①海外長期投与試験（205.254 試験）<sup>5)</sup>

目的	COPD 患者においてレスピマット®によりチオトロピウム吸入液 2 用量（5 $\mu$ g 及び 10 $\mu$ g）を 1 日 1 回吸入投与した際の気管支拡張薬としての有効性，健康状態に対する影響，呼吸困難に対する作用，増悪の頻度に対する影響，及び安全性をプラセボと比較する。
試験デザイン	1 年間投与，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較
試験実施国	アメリカ，カナダ，ドイツ，スペイン，イギリス，ベルギー，フランス，ギリシャ，オランダ，ノルウェー，オーストラリア，スウェーデン，トルコ，ロシア
対象	COPD 患者：983 例 （チオトロピウム吸入液 5 $\mu$ g [Tio R5] 群 332 例，チオトロピウム吸入液 10 $\mu$ g [Tio R10] 群 332 例，プラセボ群 319 例）
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・年齢 40 歳以上</li> <li>・10pack-years を超える喫煙歴</li> </ul> COPD と診断され，以下を満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>・比較的安定した中等度から高度の気道閉塞</li> <li>・FEV<sub>1</sub>：予測値の 60%以下</li> <li>・FEV<sub>1</sub>/FVC：70%以下</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・6 カ月以内の心筋梗塞</li> <li>・不安定，あるいは生命にかかわる不整脈</li> <li>・5 年以内の悪性腫瘍の切除術，放射線療法，化学療法（基底細胞癌で治療済みの場合はこの限りでない）</li> <li>・気管支喘息，アレルギー性鼻炎の合併・既往歴</li> <li>・血中好酸球数：600/mm<sup>3</sup>以上</li> <li>・生命を脅かす気道閉塞，嚢胞性肺繊維症，あるいは臨床的に明らかな気管支拡張症を有する患者</li> <li>・日中の酸素療法</li> </ul>
投与方法	チオトロピウム吸入液 5, 10 $\mu$ g（Tio R5, 10）あるいはプラセボをレスピマット®により 1 日 1 回 1 年間反復吸入投与した。
主要評価項目	治験薬投与 48 週後（投与 337 日目）における： <ul style="list-style-type: none"> <li>・トラフ FEV<sub>1</sub> の変化量（投与期の終了時点における投与直前の FEV<sub>1</sub> のベースライン値からの変化量）</li> <li>・St George's Respiratory Questionnaire（SGRQ）の総スコア</li> <li>・Mahler Transition Dyspnoea Index（TDI）<sup>注）</sup>の総スコア（205.254 試験と 205.255 試験の併合）</li> </ul> COPD 増悪（3 日以上の治療を要した呼吸器系の有害事象発現の頻度）（205.254 試験と 205.255 試験の併合） <p>注）Mahler Transitional Dyspnea Index（TDI）：呼吸困難の程度を評価する指標</p>
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・トラフ FEV<sub>1</sub> 変化量（投与 2, 8, 16, 24, 32 及び 40 週後）</li> <li>・PEF<sub>am/pm</sub> など</li> </ul>
結果（有効性）	<u>トラフ FEV<sub>1</sub> 変化量</u> 投与 48 週後のトラフ FEV <sub>1</sub> の変化量において，Tio R5 群及び Tio R10 群とプラセボ群との差は，それぞれ 0.142L 及び 0.161L であった。Tio R5 群及び Tio R10 群は，いずれもプラセボ群に比べ統計学的に有意に改善した（共分散分析：p<0.0001）。 トラフ FEV <sub>1</sub> の変化量において，Tio R5 群及び Tio R10 群はプラセボ群に比べ，すべての検査日（投与 2, 8, 16, 24, 32 及び 40 週後）のすべての測定時点において統計学的に有意な改善を示した（共分散分析：p<0.0001）。

	<p><u>SGRQ の総スコア</u>          投与 48 週後の SGRQ の総スコアにおいて、Tio R5 群及び Tio R10 群とプラセボ群との差は、それぞれ-3.3 及び-4.2 であった。Tio R5 群及び Tio R10 群は、いずれもプラセボ群に比べ SGRQ の総スコアが統計学的に有意に低かった（共分散分析：p=0.0011 及び p&lt;0.0001）。</p> <p><u>Mahler TDI 総スコア</u>          Mahler's TDI の総スコアについては、解析前に 2 つの 1 年間投与試験（205.254 試験，205.255 試験）を併合すると規定した。その結果、投与 48 週後（337 日目）の 2 試験のデータを併合した TDI 総スコアは Tio R5 群及び Tio R10 群とプラセボ群との群間差（それぞれ 1.05，1.08）は、統計学的に有意であった（共分散分析：p&lt;0.0001）。これらは、事前に規定した臨床的に意味のある差である 1 を超えていた。</p> <p><u>COPD 増悪</u>          COPD の増悪については、解析前に 2 つの 1 年間投与試験（205.254 試験，205.255 試験）を併合すると規定した。その結果、COPD 増悪率について Tio R5 群及び Tio R10 群とプラセボ群との群間比較で有意な減少がみられた（Wilcoxon Mann-Whitney test：p&lt;0.05 及び p&lt;0.001）。</p> <p><u>PEF<sub>am/pm</sub></u>          PEF<sub>am/pm</sub> の週ごとの平均値については、両項目とも、すべての週において Tio R5 群，Tio R10 群は、いずれもプラセボ群に比べ統計学的に有意に高かった（共分散分析：p&lt;0.001）。</p>								
<p>結果          (安全性)</p>	<p><u>副作用</u>          副作用の発現率は、Tio R5 群で 27 例 (8.1%)，Tio R10 群で 50 例 (15.1%)，プラセボ群で 17 例 (5.3%) であった。そのうち口渇の発現率は Tio R5 群で 18 例 (5.4%)，Tio R10 群で 49 例 (14.8%)，プラセボ群で 4 例 (1.3%) であり、用量依存性がみられた。口渇のほとんどは軽度であった。発現までの期間は、中央値で 16~18 日目であった。約 1/3 の患者は、投薬継続中に口渇から回復した。</p> <p style="text-align: center;">副作用発現率</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">投 与 群</th> <th style="text-align: center;">発現率 (発現例数/評価対象症例数)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">Tio R5 群</td> <td style="text-align: center;">8.1% (27/332)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Tio R10 群</td> <td style="text-align: center;">15.1% (50/332)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">プラセボ群</td> <td style="text-align: center;">5.3% (17/319)</td> </tr> </tbody> </table>	投 与 群	発現率 (発現例数/評価対象症例数)	Tio R5 群	8.1% (27/332)	Tio R10 群	15.1% (50/332)	プラセボ群	5.3% (17/319)
投 与 群	発現率 (発現例数/評価対象症例数)								
Tio R5 群	8.1% (27/332)								
Tio R10 群	15.1% (50/332)								
プラセボ群	5.3% (17/319)								

5) Towse LJ, et al. 社内資料：海外 1 年間投与二重盲検比較試験（205.254 試験）

注) 本剤の承認された用法・用量: 慢性閉塞性肺疾患では、通常、成人にはチオトロピウムとして 5µg、気管支喘息では、通常、成人にはチオトロピウムとして 2.5µg、症状・重症度に応じてチオトロピウムとして 5µg を 1 日 1 回吸入投与である。

②海外長期投与試験（205.255 試験）<sup>6)</sup>

目的	COPD 患者においてレスピマット®によりチオトロピウム吸入液 2 用量（5 $\mu$ g 及び 10 $\mu$ g）を 1 日 1 回吸入投与した際の気管支拡張薬としての有効性、健康状態に対する影響、呼吸困難に対する作用、増悪の頻度に対する影響、及び安全性をプラセボと比較する。
試験デザイン	1 年間投与、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較
試験実施国	アメリカ、カナダ、オランダ、オーストラリア、ニュージーランド、オーストリア、ロシア、スペイン、フランス、ギリシャ、アイルランド、イタリア、フィンランド、イギリス、南アフリカ
対象	COPD 患者：1007 例 （チオトロピウム吸入液 5 $\mu$ g [Tio R5] 群 338 例、チオトロピウム吸入液 10 $\mu$ g [Tio R10] 群 335 例、プラセボ群 334 例）
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・年齢 40 歳以上</li> <li>・10pack-years を超える喫煙歴</li> </ul> COPD と診断され、以下を満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>・比較的安定した中等度から高度の気道閉塞</li> <li>・FEV<sub>1</sub>：予測値の 60%以下</li> <li>・FEV<sub>1</sub>/FVC：70%以下</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・6 カ月以内の心筋梗塞</li> <li>・不安定、あるいは生命にかかわる不整脈</li> <li>・5 年以内の悪性腫瘍の切除術、放射線療法、化学療法（基底細胞癌で治療済みの場合はこの限りでない）</li> <li>・気管支喘息、アレルギー性鼻炎の合併・既往歴</li> <li>・血中好酸球数：600/mm<sup>3</sup> 以上</li> <li>・生命を脅かす気道閉塞、嚢胞性肺繊維症、あるいは臨床的に明らかな気管支拡張症を有する患者</li> <li>・日中の酸素療法</li> </ul>
投与方法	チオトロピウム吸入液 5, 10 $\mu$ g（Tio R5, 10）あるいはプラセボをレスピマット®により 1 日 1 回 1 年間反復吸入投与した。
主要評価項目	治験薬投与 48 週後（投与 337 日目）における： <ul style="list-style-type: none"> <li>・トラフ FEV<sub>1</sub> の変化量（投与期の終了時点における投与直前の FEV<sub>1</sub> のベースライン値からの変化量）</li> <li>・SGRQ の総スコア</li> <li>・Mahler TDI の総スコア（205.254 試験と 205.255 試験の併合）</li> </ul> COPD 増悪（3 日以上の治療を要した呼吸器系の有害事象発現の頻度）（205.254 試験と 205.255 試験の併合）
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・トラフ FEV<sub>1</sub> 変化量（投与 2, 8, 16, 24, 32 及び 40 週後）</li> <li>・PEF<sub>am/pm</sub> など</li> </ul>
結果 （有効性）	<u>トラフ FEV<sub>1</sub> 変化量</u> 投与 48 週後のトラフ FEV <sub>1</sub> の変化量において、Tio R5 群及び Tio R10 群とプラセボ群との差はそれぞれ 0.113L 及び 0.140L であった。Tio R5 群及び Tio R10 群は、いずれもプラセボ群に比べ統計学的に有意に改善した（共分散分析：p<0.0001）。 トラフ FEV <sub>1</sub> の変化量において、Tio R5 群及び Tio R10 群はプラセボ群に比べ、すべての検査日（投与 2, 8, 16, 24, 32 及び 40 週後）のすべての測定時点において統計学的に有意な改善を示した（共分散分析：p<0.0001）。  <u>SGRQ の総スコア</u> 投与 48 週後の SGRQ の総スコアにおいて、Tio R5 群及び Tio R10 群とプラセボ群との差は、それぞれ -3.7 及び -3.4 であった。Tio R5 群及び Tio R10 群は、いずれもプラセボ群に比べ SGRQ の総スコアが統計学的に有意に低かった（共分散分析：p=0.0004 及び p=0.0012）。

	<p><u>Mahler TDI の総スコア</u>                  Mahler' s TDI の総スコアについては、解析前に 2 つの 1 年間投与試験（205.254 試験，205.255 試験）を併合すると規定した。その結果，投与 48 週後（337 日目）の 2 試験のデータを併合した TDI 総スコアは Tio R5 群及び Tio R10 群とプラセボ群との群間差（それぞれ 1.05，1.08）は，統計学的に有意であった（共分散分析：<math>p &lt; 0.0001</math>）。これらは，事前に規定した臨床的に意味のある差である 1 を超えていた。</p>								
	<p><u>COPD 増悪</u>                  COPD の増悪については，解析前に 2 つの 1 年間投与試験（205.254 試験，205.255 試験）を併合すると規定した。その結果，COPD 増悪率について Tio R5 群及び Tio R10 群とプラセボ群との群間比較で有意な減少がみられた（Wilcoxon Mann-Whitney test：<math>p &lt; 0.05</math> 及び <math>p &lt; 0.001</math>）。</p> <p><u>PEF<sub>am/pm</sub></u>                  PEF<sub>am/pm</sub> の週ごとの平均値については，両項目とも，すべての週において Tio R5 群，Tio R10 群は，いずれもプラセボ群に比べ統計学的に有意に高かった（共分散分析：<math>p &lt; 0.001</math>）。</p>								
結果 (安全性)	<p><u>副作用</u>                  副作用の発現率は，Tio R5 群で 37 例（10.9%），Tio R10 群で 62 例（18.5%），プラセボ群で 28 例（8.4%）であった。そのうち口渇の発現率は Tio R5 群で 30 例（8.9%），Tio R10 群で 48 例（14.3%），プラセボ群で 10 例（3.0%）であり，用量依存性がみられた。口渇のほとんどは軽度であった。発現までの期間は，中央値で 8～11 日目であった。口渇を発現した患者のうち，Tio R5 群の 20% 及び Tio R10 群の 40% の患者は，投薬継続中に回復した。</p> <p style="text-align: center;">副作用発現率</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>投 与 群</th> <th>発現率（発現例数/評価対象症例数）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tio R5 群</td> <td>10.9%（37/338）</td> </tr> <tr> <td>Tio R10 群</td> <td>18.5%（62/335）</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>8.4%（28/334）</td> </tr> </tbody> </table>	投 与 群	発現率（発現例数/評価対象症例数）	Tio R5 群	10.9%（37/338）	Tio R10 群	18.5%（62/335）	プラセボ群	8.4%（28/334）
投 与 群	発現率（発現例数/評価対象症例数）								
Tio R5 群	10.9%（37/338）								
Tio R10 群	18.5%（62/335）								
プラセボ群	8.4%（28/334）								

6) Towse LJ, et al. 社内資料：海外 1 年間投与二重盲検比較試験（205.255 試験）

注) 本剤の承認された用法・用量：慢性閉塞性肺疾患では，通常，成人にはチオトロピウムとして 5 $\mu$ g，気管支喘息では，通常，成人にはチオトロピウムとして 2.5 $\mu$ g，症状・重症度に応じてチオトロピウムとして 5 $\mu$ g を 1 日 1 回吸入投与である。

### 気管支喘息

国内長期投与試験（205.464 試験）<sup>20)</sup>

目的	中等症から重症持続型喘息患者を対象として，プラセボを対照に，吸入ステロイド薬による維持療法にチオトロピウム吸入液 2 用量（2.5 $\mu$ g 及び 5 $\mu$ g）を 1 日 1 回長期投与した場合の安全性を評価する。また，副次目的として，プラセボを対照に，長期有効性を評価する。
試験デザイン	無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較
対象	中等症から重症持続型喘息患者：285 例 （チオトロピウム吸入液 2.5 $\mu$ g（1.25 $\mu$ g×2 吸入）[Tio R2.5] 群 114 例，チオトロピウム吸入液 5 $\mu$ g（2.5 $\mu$ g×2 吸入）[Tio R5] 群 114 例，プラセボ群 57 例） Tio R2.5 群，Tio R5 群，プラセボ群のいずれかに 2：2：1 の割合で無作為化割付けをした。



主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・年齢 18～75 歳</li> <li>・喘息歴：12 週間以上</li> <li>・喘息の確定診断年齢：40 歳未満</li> <li>・スクリーニング時 (Visit 1) の気道可逆性試験 (サルブタモール 400<math>\mu</math>g 投与 15～30 分後) FEV<sub>1</sub>：12%以上かつ 200mL 以上の増加</li> <li>・Visit 1 前 4 週間以上 維持療法：安定した中用量<sup>*</sup>の吸入ステロイド薬 (単剤で、あるいは長時間作用性 <math>\beta_2</math> 刺激薬との配合剤)</li> <li>・Visit 1 及びランダム化前 (Visit 2) ACQ 平均スコア：1.5 以上</li> <li>・Visit 1 の気管支拡張薬投与前 FEV<sub>1</sub>：予測値の 60～90%</li> <li>・非喫煙者、又は喫煙歴 10pack years 未満の元喫煙者で登録の 1 年以上前から禁煙</li> </ul> <p>※ブデソニド 400～800<math>\mu</math>g 又は等力価の ICS [GINA (Global Initiative for Asthma) 2009 の基準では中用量, 喘息予防・管理ガイドライン 2015 の基準では低～中用量]。ベースラインでブデソニド換算で平均 661.7<math>\mu</math>g を使用。</p>								
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・喘息以外の重大な疾患</li> <li>・同意取得 (Visit 0) 前 6 カ月以内の心筋梗塞</li> <li>・Visit 0 前 1 年以内の心不全の入院</li> <li>・Visit 0 前 1 年以内の不安定又は生命にかかわる不整脈, 医学的介入や薬物療法の変更を必要とする不整脈</li> <li>・喘息以外の呼吸器疾患 (COPD など)</li> <li>・悪性腫瘍患者及び/又は Visit 0 前 5 年以内に切除術, 放射線療法又は化学療法を受けた悪性腫瘍患者 (治療済みの基底細胞癌は該当しない)</li> </ul>								
投与方法	<p>維持療法である中用量<sup>*</sup>吸入ステロイド薬の吸入直後に 1 日 1 回, 17 時から 20 時の間 (Visit 2 の服薬時間との差が <math>\pm 30</math> 分) にレスピマット<sup>®</sup>により投与した。投与期間は 52 週間であった。</p> <p>※ブデソニド 400～800<math>\mu</math>g 又は等力価の ICS [GINA (Global Initiative for Asthma) 2009 の基準では中用量, 喘息予防・管理ガイドライン 2015 の基準では低～中用量]。ベースラインでブデソニド換算で平均 661.7<math>\mu</math>g を使用。</p>								
主要評価項目	長期投与時の安全性, 有効性の主要評価項目は設定なし								
主な副次評価項目	ベースライン値からの変化量： トラフ FEV <sub>1</sub> , トラフ FVC, トラフ PEF, ACQ レスポンダーの割合など								
結果 (安全性)	<p><b>副作用</b></p> <p>副作用の発現率は, Tio R2.5 群 6 例 (5.3%) 及びプラセボ群 3 例 (5.3%) と比べて Tio R5 群 10 例 (8.8%) でやや高かった。2 例以上に発現した副作用は喘息 (Tio R2.5 群：0.0%, Tio R5 群：1.8%, プラセボ群：1.8%, 以下同順), 口渇 (0.9%, 1.8%, 0.0%), 発声障害 (0.0%, 1.8%, 0.0%) 及び頭痛 (1.8%, 0.0%, 0.0%) であった。他の副作用はすべて各 1 例での発現であった。プラセボ群の 1 例で発現した副作用 (喘息, 重篤及び高度) 以外はすべて非重篤で軽度又は中等度であった。死亡例はなかった。</p> <p style="text-align: center;">副作用発現率</p> <table border="1" data-bbox="491 1783 1414 1957"> <thead> <tr> <th>投 与 群</th> <th>発現率 (発現例数/評価対象症例数)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tio R2.5 群</td> <td>5.3% ( 6/114)</td> </tr> <tr> <td>Tio R5 群</td> <td>8.8% (10/114)</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>5.3% ( 3/ 57)</td> </tr> </tbody> </table>	投 与 群	発現率 (発現例数/評価対象症例数)	Tio R2.5 群	5.3% ( 6/114)	Tio R5 群	8.8% (10/114)	プラセボ群	5.3% ( 3/ 57)
投 与 群	発現率 (発現例数/評価対象症例数)								
Tio R2.5 群	5.3% ( 6/114)								
Tio R5 群	8.8% (10/114)								
プラセボ群	5.3% ( 3/ 57)								

<p>結果 (有効性)</p>	<p><u>トラフ FEV<sub>1</sub></u>          トラフ FEV<sub>1</sub> のベースラインからの調整平均変化量は、Tio R2.5 群では投与 24 週後に最も大きく (0.143L)、その後、投与 52 週後 (0.087L) まで低下した。Tio R5 群では治験薬投与期間中安定しており、0.181~0.188L であった。プラセボ群でも治験薬投与期間中ほぼ一定で、0.069~0.096L であった。トラフ FEV<sub>1</sub> のベースラインからの調整平均変化量のプラセボ群との差は、Tio R2.5 群では投与 12 週後 (0.060L) に、Tio R5 群では投与 12 週後 (0.119L) 及び投与 52 週後 (0.112L) に最大であった。統計学的有意差は Tio R5 群とプラセボ群間で投与 12, 36 及び 52 週後にみられた (MMRM : p=0.0119~0.0295) が、Tio R2.5 群とプラセボ群間には有意差はみられなかった。投与 52 週後のベースラインからの調整平均変化量は Tio R2.5 群で 0.012L (95% 信頼区間: -0.082~0.106), Tio R5 群で 0.112L (95% 信頼区間: 0.018~0.207) であった。</p> <p><u>トラフ FVC</u>          トラフ FVC のベースラインからの調整平均変化量は、治験薬投与期間中一貫してプラセボ群と比較して Tio R5 群で大きかったが、統計学的有意差はみられなかった (MMRM)。投与 52 週後のベースラインからの調整平均変化量は、Tio R2.5 群で -0.037L (95% 信頼区間: -0.141~0.068), Tio R5 群で 0.082L (95% 信頼区間: -0.023~0.188) であった。</p> <p><u>トラフ PEF</u>          トラフ PEF のベースラインからの調整平均変化量は、Tio R2.5 群では投与 24 週後に最大で (43.135L/min)、その後、投与 52 週後 (35.576L/min) まで低下した。これに対して、Tio R5 群では投与 12 週後に最小で (51.523L/min)、その後、治験薬投与期間中に投与 52 週後 (69.254L/min) まで継続して増加した。プラセボ群では投与 36 週後 (39.807L/min) に最大であった。プラセボ群と比較した最大の差は、Tio R2.5 群では投与 24 週後 (14.574L/min) に、Tio R5 群では投与 52 週後 (34.176L/min) にみられた。統計学的有意差は Tio R5 群の投与 24 週後 (MMRM : p=0.0177) 及び投与 52 週後 (MMRM : p=0.0058) にみられた。</p> <p><u>ACQ レスポンダーの割合</u>          Tio R2.5 群及び Tio R5 群の投与 24 週後の ACQ レスポンダーの割合 (それぞれ 69.3% 及び 67.5%) は、プラセボ群 (58.9%) に比較して高かった。しかし、投与 52 週後の ACQ レスポンダーの割合は、3 投与群で同程度であった (Tio R2.5 群 : 71.1%, Tio R5 群 : 76.3%, プラセボ群 : 73.2%)。</p>
---------------------	---

20) 國光 聡子 ほか. 社内資料 : 国内長期投与試験 (205.464 試験)

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

この項目は、チオトロピウム粉末吸入剤 18 $\mu$ g 承認時の内容に基づく

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ムスカリン受容体遮断薬

3級アンモニウム化合物：アトロピン，スコポラミン

4級アンモニウム化合物：イプラトロピウム，オキシトロピウム，グリコピロニウム

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

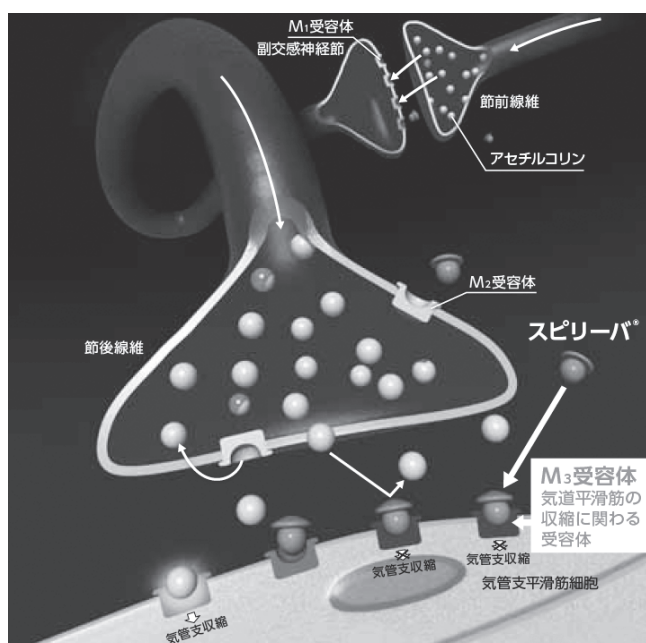
作用部位：肺・気道

作用機序：

チオトロピウムは長時間持続型の選択的ムスカリン受容体拮抗薬であり、ヒト気道に存在するムスカリン受容体のサブタイプである  $M_1$ ～ $M_5$  受容体にはほぼ同程度の親和性を示す。<sup>26)</sup> しかし、気管支収縮に主に関与するといわれる  $M_1$ ～ $M_3$  受容体のうち、特に  $M_3$  受容体からのチオトロピウムの解離速度は非常に遅い。<sup>27)</sup>

気道においては、チオトロピウムは、気道平滑筋の  $M_3$  受容体に対するアセチルコリンの結合を阻害して気管支収縮抑制作用を発現する。また、非臨床試験（摘出標本及び生体位）において示された気管支収縮抑制作用は用量依存的であり、この作用は 24 時間以上持続する。<sup>28, 29)</sup>

この長時間持続する作用は本剤の受容体を用いた結合実験において得られた結果（ $M_3$  受容体からの解離がきわめて遅いこと）に基づくと考えられ、この解離はイプラトロピウム臭化物水和物よりもさらに遅い。<sup>30)</sup> 摘出標本を用いた検討により、気管支収縮に対する抑制作用（ $M_3$  受容体拮抗作用）はアセチルコリン遊離増強作用（ $M_2$  受容体拮抗作用）に比べ持続することが明らかとなっている。このことから、 $M_3$  受容体からの解離は  $M_2$  受容体からの解離に比べて遅いと考えられ<sup>31)</sup>、レセプターの解離速度の面からは  $M_3$  受容体に対する選択性が高いと考えられる。

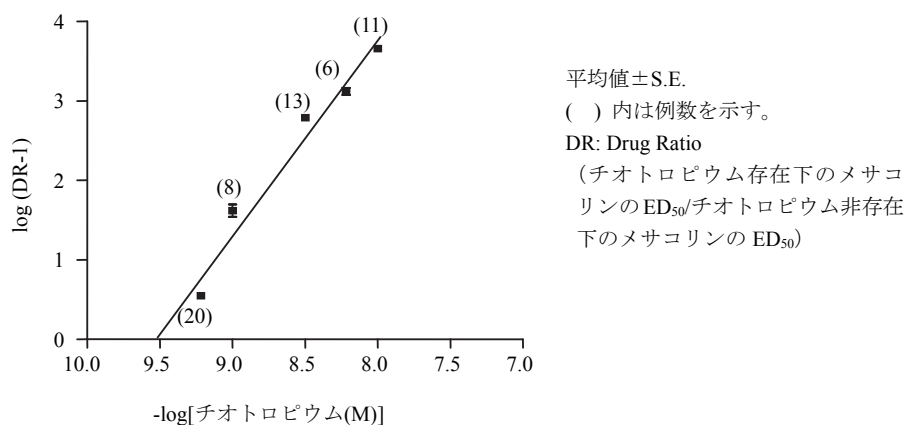


チオトロピウムの作用機序<sup>32)</sup>

(2) 薬効を裏付ける試験成績

気管支収縮抑制作用

摘出標本（モルモット<sup>28, 31</sup>，ヒト<sup>31</sup>）において，メサコリンあるいはフィールド電気刺激による収縮反応に対して，抗コリン作用によると考えられる用量依存的な気管支収縮抑制作用を示す。また，生体位（モルモット<sup>33</sup>，ウサギ<sup>28</sup>，イヌ<sup>28</sup>）においても，アセチルコリンにより誘発した気管支収縮に対して抗コリン作用によると考えられる用量依存的な収縮抑制作用を示す。



摘出モルモット気管平滑筋のメサコリン誘発収縮に対するチオトロピウムの作用 (Schild plot)

(3) 作用発現時間・持続時間

1) 作用発現時間

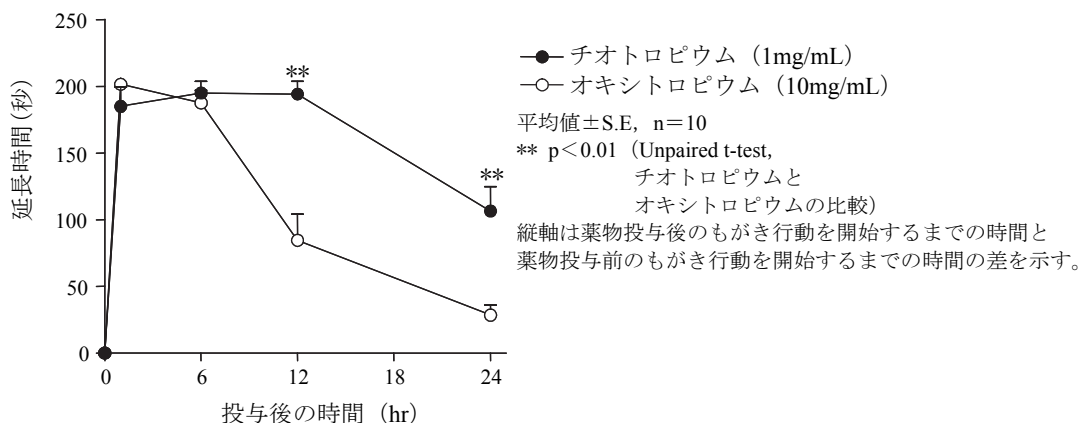
該当資料なし

《参考》

チオトロピウム粉末吸入剤 18μg でのデータ  
 15分後より FEV<sub>1</sub> をプラセボに比較して有意に上昇<sup>21)</sup>

## 2) 作用持続時間

摘出標本（モルモット<sup>29, 31)</sup>）におけるフィールド電気刺激による収縮に対する抑制作用及び生体位（モルモット<sup>29, 33)</sup>）におけるアセチルコリンによる気管収縮に対する抑制作用はイプラトロピウム臭化物水和物及びオキシトロピウム臭化物よりも持続的である。また、摘出標本（ヒト<sup>31)</sup>）及び生体位（イヌ<sup>28)</sup>）においても、気管支収縮抑制作用は持続的である。



覚醒モルモットのアセチルコリン誘発気管支収縮に対するチオトロピウムとオキシトロピウムの作用

## 3) ムスカリン受容体サブタイプからの解離時間

ヒトムスカリン受容体サブタイプ (Hm1, Hm2, Hm3) を発現させた CHO 細胞より作製した膜分画標本を用いて、各受容体サブタイプからの解離半減時間を測定した。Hm2 受容体に比べ、Hm1 及び Hm3 受容体からのチオトロピウム及びイプラトロピウム臭化物水和物の解離は遅かった。<sup>27)</sup> Hm3 からの解離を比較すると、チオトロピウムは、オキシトロピウム臭化物及びイプラトロピウム臭化物水和物に比べ 100 倍以上遅かった。<sup>30)</sup>

以上より、M<sub>2</sub> 受容体に比較し、M<sub>1</sub> 及び M<sub>3</sub> 受容体からのチオトロピウムの解離速度は非常に遅く（特に、M<sub>3</sub> 受容体）、解離速度の面からは M<sub>3</sub> 受容体を選択性が高いことが示された。

ヒトムスカリン受容体サブタイプからの解離（半減時間：hr）

標識体	Hm1	Hm2	Hm3
[ <sup>3</sup> H]-チオトロピウム	14.6±2.2 (5)	3.6±0.5 (4)	34.7±2.9 (4)
[ <sup>3</sup> H]-イプラトロピウム	0.11±0.005 (3)	0.035±0.005 (4)	0.26±0.02 (3)

平均値±S.D., ( ) 内は例数を示す。

ヒトムスカリン受容体サブタイプ (Hm3) からの解離

薬物	半減時間 (hr)
チオトロピウム	34.8±2.02
イプラトロピウム	0.21±0.01
オキシトロピウム	0.07±0.01

平均値±S.D., n=3

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

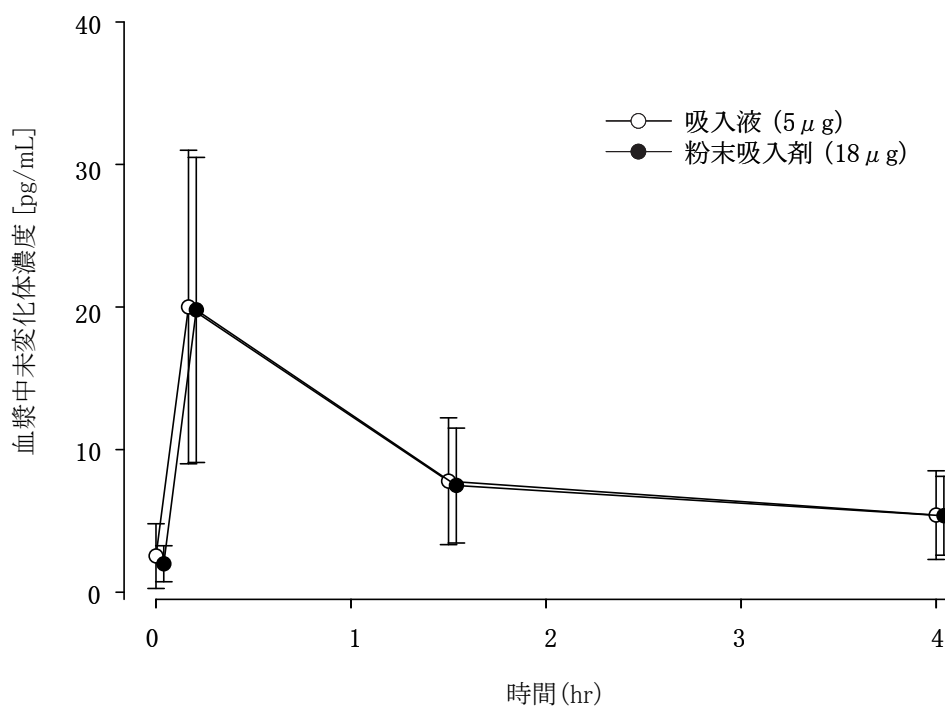
(2) 最高血中濃度到達時間

5分<sup>1)</sup> (外国人のデータ)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

#### COPD (慢性気管支炎, 肺気腫) 患者への投与 (反復投与 4 週後)

日本人の COPD 患者 128 例において, チオトロピウム吸入液 5 $\mu$ g をレスピマット<sup>®</sup>により 1 日 1 回 4 週間反復吸入投与後と, チオトロピウム粉末吸入剤 18 $\mu$ g をハンディヘラー<sup>®</sup>により 1 日 1 回 4 週間反復吸入投与後とで, 平均血中チオトロピウム濃度は同程度であった。また,  $AUC_{\tau,ss}$ ,  $AUC_{0-4hr,ss}$ , 尿中未変化体排泄量 ( $Ae_{0-4hr,ss}$ ) についても製剤間で同程度であり, 生物学的同等性の基準を満たした。<sup>7, 8)</sup>



COPD 患者における血漿中濃度推移 (反復投与 4 週後)

チオトロピウム吸入液 5 $\mu$ g 及びチオトロピウム粉末吸入剤 18 $\mu$ g 吸入後の定常状態での薬物動態パラメータ値<sup>7, 8)</sup>

	例数	吸入液 5 $\mu$ g	粉末吸入剤 18 $\mu$ g
AUC <sub><math>\tau</math>,ss</sub> (pg $\cdot$ hr/mL)	128	94.4 (57.7)	89.6 (52.6)
AUC <sub>0-4hr,ss</sub> (pg $\cdot$ hr/mL)	128	30.2 (61.5)	29.4 (65.0)
Ae <sub>0-4hr,ss</sub> ( $\mu$ g)	122	0.342 (57.1)	0.341 (69.1)

表中の値は、幾何平均値 (変動係数 (幾何) (%))

チオトロピウム粉末吸入剤 18 $\mu$ g 吸入後に対するチオトロピウム吸入液 5 $\mu$ g 吸入後の定常状態での薬物動態パラメータの比とその 90%信頼区間<sup>7, 8)</sup>

	吸入液/粉末吸入剤比 [%]	90%信頼区間 (%)	
		下限	上限
AUC <sub><math>\tau</math>,ss</sub>	105.60	98.004	113.778
AUC <sub>0-4hr,ss</sub>	102.90	93.936	112.711
Ae <sub>0-4hr,ss</sub>	102.22	92.499	112.959

$\tau$  : 投与間隔 (1日1回投与 : 24時間), ss : 定常状態時, Ae : 尿中排泄率

#### 気管支喘息患者への投与 (併合解析, 反復投与)

定常状態において, 気管支喘息患者 (日本人患者を含む) に本剤 5 $\mu$ g を吸入投与したとき, チオトロピウムは吸入投与 5 分後に最高血漿中濃度 5.15pg/mL に到達した。<sup>34)</sup>

#### COPD (慢性気管支炎, 肺気腫) 患者及び気管支喘息患者への投与 (外国人のデータ及び併合解析, 反復投与)

慢性閉塞性肺疾患患者及び気管支喘息患者 (日本人患者を含む) に 1日1回本剤を連続投与すると, 7日目に定常状態に達し, 蓄積はみられなかった。<sup>2, 34)</sup>

#### 《参考》

##### 1) 高齢者への投与

#### COPD (慢性気管支炎, 肺気腫) 患者への投与 (チオトロピウム粉末吸入剤 18 $\mu$ g, 外国人のデータ, 反復投与)

外国人の慢性閉塞性肺疾患患者の高齢者 13 例 (平均 74 歳, 範囲 69~80 歳) 及び慢性閉塞性肺疾患患者の非高齢者 12 例 (平均 53 歳, 範囲 45~58 歳) に, チオトロピウム粉末吸入剤 18 $\mu$ g を 1日1回 14 日間反復吸入投与した結果, 投与後 1日, 7日及び 14 日目の血漿中未変化体濃度はそれぞれ高齢者の方が高く, 腎クリアランスは高齢者及び非高齢者でそれぞれ 163mL/min, 326mL/min であり, 高齢者において低下し, これは加齢に伴う腎機能の低下によるものと考えられた。投与後 14 日目の高齢者及び非高齢者の AUC<sub>0-4hr</sub> 値はそれぞれ 26.1pg $\cdot$  hr/mL 及び 18.2pg $\cdot$  hr/mL と, 高齢者において非高齢者に比較して 43%高い値を示したが, 個体間変動を考慮すると, 血漿中未変化体濃度に加齢による大きな差はないと考えられた。<sup>35)</sup>

VII. 薬物動態に関する項目

高齢及び非高齢慢性閉塞性肺疾患患者にチオトロピウム粉末吸入剤 18 $\mu$ g を 1 日 1 回 2 週間  
反復吸入投与したときの薬物動態パラメータ値の比較

	投与 日数	高齢者 (n=13)		非高齢者 (n=12)		高齢者/ 非高齢者比
		平均値	95%信頼区間	平均値	95%信頼区間	
C <sub>5min</sub> (pg/mL) AUC <sub>0-4hr</sub> (pg·hr/mL)	1	7.06 (13.7)	3.68~13.6 10.4~18.0	(4.87) (11.2)	2.71~8.74 9.34~13.4	(1.45) (1.22)
C <sub>5min</sub> (pg/mL) AUC <sub>0-4hr</sub> (pg·hr/mL)	7	13.2 21.8	6.76~25.8 14.3~33.3	11.6 17.9	4.86~27.7 10.7~29.9	1.14 1.22
C <sub>5min</sub> (pg/mL) AUC <sub>0-4hr</sub> (pg·hr/mL)	14	15.3 26.1	9.27~25.3 15.5~43.9	9.63 18.2	3.58~25.9 10.1~32.8	1.59 1.43
T <sub>1/2</sub> (days)		6.5	4.98~8.48	5.5	4.18~7.29	1.18

表中括弧内の値は、定量下限を示した値を定量下限の半分の値に置き換えて計算したときの値を示す。

喘息患者への投与（併合解析，反復投与）

気管支喘息患者（日本人患者を含む）では、本剤吸入投与後のチオトロピウムの曝露量に  
年齢による差は認められなかった。<sup>34)</sup>

（区分：18～65 歳未満，65～75 歳未満）

2) 腎機能低下患者への投与

**COPD（慢性気管支炎，肺気腫）患者への投与**

①単回投与の場合（チオトロピウム注射液 4.8 $\mu$ g，外国人のデータ）

外国人の、腎機能が軽度（CL<sub>cr</sub> 値：50～80mL/min）、中等度（CL<sub>cr</sub> 値：30～50mL/min）、高  
度（CL<sub>cr</sub> 値：30mL/min 未満）に低下した患者 18 例と健康成人（CL<sub>cr</sub> 値：80mL/min 以上）  
6 例にチオトロピウム注射液 4.8 $\mu$ g を単回静脈内持続投与（15 分間）した試験において、  
C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-4hr</sub> 値は、腎機能の低下に伴ってそれぞれ約 1.4～1.5 倍及び約 1.4～1.9 倍増  
加した。<sup>36)</sup>

健康成人及び腎機能低下患者にチオトロピウム静脈内投与後の  
クレアチニンクリアランス値別の薬物動態パラメータ値

	健康成人	腎機能低下患者		
		軽度低下 50～80	中等度低下 30～50	高度低下 <30
CL <sub>cr</sub> 基準値 (mL/min)	>80			
C <sub>max</sub> (pg/mL)	147 (103~186, 6)	200 (129~287, 5)	223 (162~314, 7)	223 (176~269, 6)
AUC <sub>0-4hr</sub> (pg·hr/mL)	55.5 (43.2~69.4, 6)	77.1 (60.9~105, 5)	101 (69.4~156, 7)	108 (76.3~145, 6)

表中括弧内の数値は、範囲及び定量下限以上を示した例数を示す。

注) 本剤の承認された用法・用量：慢性閉塞性肺疾患では、通常、成人にはチオトロピウムとし  
て 5 $\mu$ g，気管支喘息では、通常、成人にはチオトロピウムとして 2.5 $\mu$ g，症状・重症度に応  
じてチオトロピウムとして 5 $\mu$ g を 1 日 1 回吸入投与である。



②反復投与の場合（チオトロピウム粉末吸入剤 18 $\mu$ g, 外国人のデータ）

外国人の慢性閉塞性肺疾患患者 118 例にチオトロピウム粉末吸入剤 18 $\mu$ g を 1 日 1 回 1 年間反復吸入投与した試験において、投与 92 日目に血漿中未変化体濃度を測定した結果、クレアチニンクリアランス値の低下に伴って 5 分後及び 2 時間後の血漿中未変化体濃度の増加がみられた。

CL<sub>cr</sub> 値が 50~80mL/min の患者の尿中未変化体排泄率は、CL<sub>cr</sub> 値が 80mL/min 以上の患者とほぼ同じか約 20%の低下であったが、CL<sub>cr</sub> 値が 30~50mL/min の患者では尿中未変化体排泄率が約 20~50%低下する傾向がみられた。<sup>37)</sup>

慢性閉塞性肺疾患患者にチオトロピウム吸入投与後の  
クレアチニンクリアランス値別の薬物動態パラメータ値

	投与 日数	CL <sub>cr</sub> (mL/min)		
		30~50	50~80	80 以上
C <sub>5min</sub> (pg/mL)	92	37.1 (28.7~47.8, 4)	23.7 (6.23~56.6, 40)	14.3 (4.28~36.0, 39)
C <sub>2hr</sub> (pg/mL)		10.4 (4.61~23.7, 7)	9.01 (4.66~25.1, 44)	7.10 (2.51~32.8, 49)

表中括弧内の数値は、範囲及び定量下限以上を示した例数を示す。

## 気管支喘息患者への投与（併合解析，反復投与）

気管支喘息患者（日本人患者を含む）において、腎機能が軽度低下している患者（クレアチニンクリアランスが 50~80mL/min）では、腎機能が正常な喘息患者と比較して、チオトロピウムの曝露量の増加は認められなかった。<sup>34)</sup>

## 3) 呼吸機能低下患者への投与

## COPD（慢性気管支炎，肺気腫）患者への投与（外国人のデータ，反復投与）

外国人の慢性閉塞性肺疾患患者 118 例に、チオトロピウム粉末吸入剤 18 $\mu$ g を 1 日 1 回 1 年間反復吸入投与した試験において、投与後 50 日目の血漿中未変化体濃度は呼吸機能（FEV<sub>1</sub> 値）によって違いはみられなかった。チオトロピウムの体内動態は呼吸機能低下の影響を受けないものと推察された。<sup>37)</sup>

慢性閉塞性肺疾患患者にチオトロピウム吸入投与後の FEV<sub>1</sub> 値別の薬物動態パラメータ値

	投与 日数	FEV <sub>1</sub> (L)			
		0.80 未満	0.80~1.25	1.25~1.50	1.50 以上
C <sub>5min</sub> (pg/mL)	50	16.6 (6.29~30.3, 15)	18.9 (3.47~54.9, 38)	16.3 (6.19~49.9, 14)	15.6 (6.44~36.8, 17)
C <sub>2hr</sub> (pg/mL)		8.46 (5.25~24.6, 19)	9.75 (2.86~32.7, 41)	7.80 (3.70~17.5, 16)	7.79 (3.10~15.5, 20)

表中括弧内の数値は、範囲及び定量下限以上を示した例数を示す。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

**COPD（慢性気管支炎，肺気腫）患者**

該当資料なし

**気管支喘息患者**

気管支喘息患者に使われる治療薬（ICS, LABA, ICS と LABA の配合剤, 経口ステロイド薬, ロイコトリエン受容体拮抗薬）を併用しても, チオトロピウムの曝露量に影響は認められなかった。<sup>34)</sup>

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

**2. 薬物速度論的パラメータ**

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

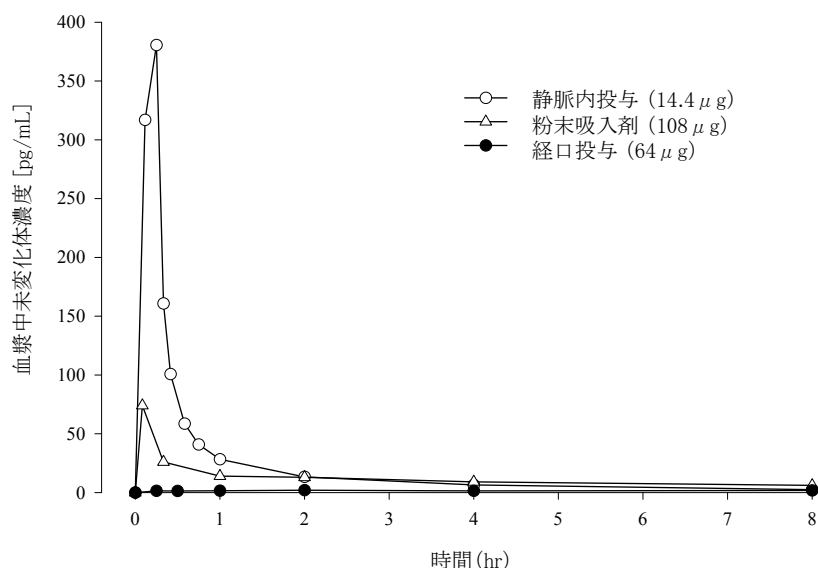
(3) バイオアベイラビリティ

33%

外国人の健康成人男子 36 例にチオトロピウム吸入液 8 $\mu$ g, 16 $\mu$ g, 32 $\mu$ g を反復吸入投与, 外国人の健康成人男子 12 例にチオトロピウム溶液 14.4 $\mu$ g を 15 分間単回静脈内持続投与後の尿中未変化体排泄率の比から生物学的利用率を求めた。<sup>1, 38)</sup>

<参考：チオトロピウム粉末吸入剤及び経口投与のデータ>

外国人の健康成人男子 12 例にチオトロピウム粉末吸入剤 108 $\mu$ g を単回吸入投与, チオトロピウム溶液 64 $\mu$ g を単回経口投与及びチオトロピウム溶液 14.4 $\mu$ g を 15 分間単回静脈内持続投与後の尿中未変化体排泄率の比から生物学的利用率を求めた結果, 吸入投与時では 19.5%, 経口投与時では 2.6%であった。<sup>38)</sup>



健康成人男子における血漿中未変化体濃度推移 (単回投与)

## (4) 消失速度定数

該当資料なし

## (5) クリアランス

880mL/min

外国人の健康成人男子 12 例にチオトロピウム溶液 14.4μg を 15 分間単回静脈内持続投与し、クリアランスを求めた。<sup>38)</sup>

## (6) 分布容積

32L/kg

外国人の健康成人男子 12 例にチオトロピウム溶液 14.4μg を 15 分間単回静脈内持続投与し、分布容積を求めた。<sup>38)</sup>

## (7) 血漿蛋白結合率

71.4~73.0% (*in vitro*)

ヒト血漿に <sup>3</sup>H-チオトロピウムを濃度 10, 50 及び 300pg/mL (チオトロピウム換算値) となるように添加し、限外ろ過法により血漿蛋白結合率を求めた。<sup>39)</sup>

注) 本剤の承認された用法・用量：慢性閉塞性肺疾患では、通常、成人にはチオトロピウムとして 5μg、気管支喘息では、通常、成人にはチオトロピウムとして 2.5μg、症状・重症度に応じてチオトロピウムとして 5μg を 1 日 1 回吸入投与である。

### 3. 吸収

吸収部位：肺・気道

吸収率：該当資料なし（ヒト）

<参考：ラット>

吸収率：約 76%

$^{14}\text{C}$ -チオトロピウムをラットに単回気管内及び静脈内投与後の尿中排泄率から吸収率を求めた。<sup>40)</sup>

腸肝循環：該当資料なし（ヒト）

<参考：ラット>

胆管カニューレを施した雄ラットに、 $^{14}\text{C}$ -チオトロピウム 10mg/kg を単回静脈内投与後 2 時間までに排泄された胆汁を、胆管カニューレを施した別の雄ラットの十二指腸内に投与したときの投与後 6 時間までの胆汁中排泄率は、投与した胆汁放射能の約 0.5%であった。<sup>40)</sup>

### 4. 分布

該当資料なし（ヒト）

<参考：ラット>

ラットに  $^{14}\text{C}$ -チオトロピウム 10mg/kg を単回気管内投与したとき、気管及び肺における放射能濃度は最初の試料採取時点である投与後 15 分で最高値を示した。肺、消化管のほかに肝臓及び腎臓で高い放射能が認められ、これらの臓器での放射能濃度の減衰は、血漿からの減衰と同様に推移し、投与後 24 時間後の体内総残存量は、投与量の 1%未満であった。肺には投与後 24 時間でも投与量の約 0.6%が存在した。また、特定組織への蓄積性はないものと考えられた。<sup>41)</sup>

#### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし（ヒト）

<参考：ラット>

中枢神経系へはほとんど移行しない。

$^{14}\text{C}$ -チオトロピウム 8.75mg/kg を単回静脈内投与したとき、脳への放射能の移行は認められなかった。<sup>42)</sup>

#### (2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし（ヒト）

<参考：ラット>

胎児へ移行する。

妊娠 12 日目及び 18 日目のラットに  $^{14}\text{C}$ -チオトロピウム 10mg/kg を単回静脈内投与したとき、胎児への放射能の移行は認められた。<sup>43)</sup>

## (3) 乳汁への移行性

該当資料なし（ヒト）

<参考：ラット>

乳汁中へ移行する。

出産後 13～14 日目の授乳中ラットに  $^{14}\text{C}$ -チオトロピウム 10mg/kg を単回静脈内投与したとき、乳汁中への放射能の移行が認められた。<sup>44)</sup>

## (4) 髄液への移行性

該当資料なし

## (5) その他の組織への移行性

該当資料なし（ヒト）

<参考：ラット>

有色ラットに  $^{14}\text{C}$ -チオトロピウムを 10mg/kg 静脈内投与したとき、メラニン含有組織（皮膚及び眼）への移行性が認められた。<sup>45)</sup>

## 5. 代謝

## (1) 代謝部位及び代謝経路

外国人の健康成人にチオトロピウム 14.4 $\mu\text{g}$  を 15 分間単回静脈内持続投与したとき、尿中未変化体排泄率は投与量の 74%であり、チオトロピウムの代謝はわずかであった（参考：外国人でのデータ）。<sup>38)</sup>

各種動物及びヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験より、本薬はラット及びマウスで速やかに代謝されたが、ヒト及びイヌではほとんど代謝されなかった。ヒト及びイヌでの代謝は非酵素的なものであるが、ラット及びマウスでは酵素的な代謝がその大部分を占めると考えられた。<sup>46)</sup> 主要代謝物として、血漿中において非酵素的にエステル結合が加水分解され、N-メチルスコピン及びジチニールグリコール酸の生成がみられた。<sup>46)</sup>

注) 本剤の承認された用法・用量：慢性閉塞性肺疾患では、通常、成人にはチオトロピウムとして 5 $\mu\text{g}$ 、気管支喘息では、通常、成人にはチオトロピウムとして 2.5 $\mu\text{g}$ 、症状・重症度に応じてチオトロピウムとして 5 $\mu\text{g}$  を 1 日 1 回吸入投与である。

## (2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

CYP2D6 及び CYP3A4 がごくわずかに関与する。<sup>47)</sup>

ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞を用いた試験でチトクローム P-450 によって酸化された代謝物及びそのグルタチオン抱合体がわずかにみられた。<sup>47, 48)</sup> この代謝は CYP2D6 及び 3A4 の阻害薬により抑制されたことから、チオトロピウムの消失のごく一部に CYP2D6 及び 3A4 が関与していると考えられた。<sup>47)</sup>

*in vitro* 試験におけるチトクローム P 450 代謝酵素の阻害試験より、CYP1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 及び 3A に対してチオトロピウム 1 $\mu\text{M}$  の濃度においても阻害反応はみられなかった。<sup>49)</sup>

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

チオトロピウムの主要代謝物である N-メチルスコピン、ジチニールグリコール酸のナトリウム塩及び分解物のムスカリン受容体サブタイプに対する親和性は、チオトロピウムに比べ約 10,000 倍低かった。<sup>26)</sup>

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

外国人の健康成人にチオトロピウム 14.4 $\mu$ g を 15 分間単回静脈内持続投与したとき、尿中未変化体排泄率は 74%であった。<sup>38)</sup>

腎クリアランス値がクレアチニンクリアランス値より大きいことから<sup>35, 38)</sup>、チオトロピウム臭化物の尿中への分泌が示唆された。

(2) 排泄率

**健康成人への投与**（外国人のデータ）

外国人の健康成人男子 36 例にチオトロピウム吸入液 8 $\mu$ g, 16 $\mu$ g, 32 $\mu$ g を反復吸入投与した試験において、投与後 7 日目以降の投与後 24 時間までの尿中排泄率は 20.1~29.4%であった。<sup>1)</sup>

**気管支喘息患者への投与**（併合解析）

本剤 5 $\mu$ g 投与後の定常状態時の投与 24 時間までの尿中未変化体排泄率は 11.9%であった。<sup>34)</sup>

<参考：ラット>

尿中：約 40~46%

糞中：約 54~60%

雌雄ラットに<sup>14</sup>C-チオトロピウム 10mg/kg 単回気管内投与後の 120 時間までの放射能の尿中及び糞中排泄率は、それぞれ投与放射能の約 40~46%及び約 54~60%であった。<sup>40)</sup>

注) 本剤の承認された用法・用量：慢性閉塞性肺疾患では、通常、成人にはチオトロピウムとして 5 $\mu$ g、気管支喘息では、通常、成人にはチオトロピウムとして 2.5 $\mu$ g、症状・重症度に応じてチオトロピウムとして 5 $\mu$ g を 1 日 1 回吸入投与である。

## (3) 排泄速度

**健康成人及び COPD（慢性気管支炎，肺気腫）患者への投与（外国人のデータ）**

外国人の健康成人及び慢性閉塞性肺疾患患者にチオトロピウム粉末吸入剤吸入投与後の終末相における尿中未変化体排泄速度から算出した消失半減期は 5～6 日であった。<sup>35, 38)</sup>

**気管支喘息患者への投与（併合解析）**

気管支喘息患者（日本人患者を含む）での累積係数から算出した半減期は 34 時間であった。<sup>34)</sup>

**7. トランスポーターに関する情報**

該当資料なし

**8. 透析等による除去率**

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

#### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 閉塞隅角緑内障の患者  
[眼内圧を高め、症状を悪化させるおそれがある。]
- (2) 前立腺肥大等による排尿障害のある患者  
[更に尿を出にくくすることがある。]
- (3) アトロピン及びその類縁物質あるいは本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

(解説)

- (1) の解説：本剤の抗コリン作用により散瞳と共に房水通路が狭くなり、眼内圧を高め、症状を悪化させるおそれがある。
- (2) の解説：本剤の抗コリン作用による膀胱括約筋の収縮と排尿筋の弛緩により、さらに尿を出にくくするおそれがある。
- (3) の解説：薬物療法の一般原則として設定した。チオトロピウムはアトロピンと類似の構造をもつため、アトロピン及びその類縁物質に過敏症のある患者には、本剤を投与すべきでない。また、本剤の成分にはチオトロピウムのほかに添加物としてベンザルコニウム塩化物、エデト酸ナトリウム水和物、精製水、塩酸を含有しているため、これらの成分に対し過敏症の既往歴のある患者には、本剤を投与すべきでない。

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

#### <効能・効果に関連する使用上の注意>

本剤は慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）及び気管支喘息の維持療法に用いること。  
本剤は急性症状の軽減を目的とした薬剤ではない。

(解説)

「V. 治療に関する項目 1. 効能又は効果 (2) 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由」を参照すること。



## 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

## ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 気管支喘息に対しては、吸入ステロイド剤等により症状の改善が得られない場合、あるいは患者の重症度から吸入ステロイド剤等との併用による治療が適切と判断された場合にのみ、本剤と吸入ステロイド剤等を併用して使用すること。
- (2) 本剤は1回2吸入で投与する製剤である。1回1吸入では1日の投与量を担保できない。したがって、チオトロピウムとして2.5 $\mu$ gを投与する場合には、スピリーバ1.25 $\mu$ gレスピマットを使用すること。また、チオトロピウムとして5 $\mu$ gを投与する場合には、スピリーバ2.5 $\mu$ gレスピマットを使用すること。
- (3) 重症度の高い喘息患者には、スピリーバ2.5 $\mu$ gレスピマット1回2吸入（チオトロピウムとして5 $\mu$ g）を1日1回吸入投与する。（「臨床成績」の項参照）

（解説）

「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量 (2) 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由」を参照すること。

## 5. 慎重投与内容とその理由

## 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 心不全、心房細動、期外収縮の患者、又はそれらの既往歴のある患者  
[心不全、心房細動、期外収縮が発現することがある。「重大な副作用」の項参照]
- (2) 腎機能が高度あるいは中等度低下している患者（クレアチンクリアランス値が50mL/min以下の患者）  
[本剤は腎排泄型であり、腎機能低下患者では血中濃度の上昇がみられる。「薬物動態」の項参照]
- (3) 前立腺肥大のある患者  
[排尿障害が発現するおそれがある。]

（解説）

- (1) の解説：国内の臨床試験において、副作用として期外収縮が認められ、またチオトロピウム粉末吸入剤18 $\mu$ gの国内の臨床試験において、副作用として心不全、心房細動が認められたことから、注意を喚起するために設定した。
- (2) の解説：「VII. 薬物動態に関する項目」を参照すること。  
本剤は腎排泄型の薬剤であり、中等度～高度の腎機能低下のある患者では血漿中未変化体濃度の増加がみられたことから、慎重投与とした。
- (3) の解説：チオトロピウム粉末吸入剤18 $\mu$ gの国内で報告された「尿閉」及び「排尿障害」の症例を評価した結果、前立腺肥大を有している患者が認められたことから、「前立腺肥大のある患者」についても「慎重投与」の項に追記し、注意喚起を行なうこととした。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤は慢性閉塞性肺疾患及び気管支喘息の急性症状の治療を目的としていない。慢性閉塞性肺疾患及び気管支喘息に基づく症状を安定させるためには、本剤を継続して投与する必要がある。ただし、用法・用量どおり正しく使用しても効果が認められない場合には、本剤が適当ではないと考えられるので、漫然と投与を継続せず中止すること。
- (2) 急性症状を緩和するためには、短時間作用性吸入 $\beta_2$ 刺激薬等の他の適切な薬剤を使用するよう患者に注意を与えること。  
また、その薬剤の使用量が増加したり、効果が十分でなくなってきた場合には、喘息の管理が十分でないことが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受診し治療を受けるよう患者に注意を与えると共に、そのような状態がみられた場合には、生命を脅かす可能性があるため、吸入ステロイド剤等の増量等の抗炎症療法の強化を行うこと。
- (3) 気管支喘息治療の基本は、吸入ステロイド剤等の抗炎症剤であり、本剤は抗炎症剤ではないため、患者が本剤の使用により症状改善を感じた場合であっても、医師の指示なく吸入ステロイド剤等を減量又は中止し、本剤を単独で用いることのないよう、患者に注意を与えること。
- (4) 本剤の吸入後、即時型過敏症（血管浮腫を含む）が発現することがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (5) 吸入薬の場合、薬剤の吸入により気管支痙攣が誘発される可能性があるため、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (6) 本剤の投与時に、本剤が眼に入らないように患者に注意を与えること。また、結膜の充血及び角膜浮腫に伴う赤色眼とともに眼痛、眼の不快感、霧視、視覚暈輪あるいは虹輪が発現した場合、急性閉塞隅角緑内障の徴候の可能性がある。これらの症状が発現した場合には、可及的速やかに医療機関を受診するように患者に注意を与えること。
- (7) 腎機能が低下している高齢者に対して本剤を投与する場合には、治療上の有益性と危険性を勘案して慎重に投与し、有害事象の発現に注意すること。[「慎重投与」、「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照]

(解説)

- (1) の解説：本剤の目的は定期的使用による「慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）及び気管支喘息（重症持続型の患者に限る）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解」であり、いずれの疾患でも急性症状の治療を目的としていないため、日々の適切な定期的・継続的使用について設定した。  
なお、用法・用量どおり正しく使用しても効果が認められない場合には、本剤が適当ではないことが考えられるため、本剤を中止し、他の治療法を検討する必要がある。
- (2) の解説：本剤は慢性閉塞性肺疾患及び気管支喘息の急性症状を軽減させる薬剤ではない。本剤投与中に発現した急性症状に対しては、短時間作用性吸入 $\beta_2$ 刺激薬などの発作治療薬を使用するよう患者に注意を与えること。また、短時間作用性吸入 $\beta_2$ 刺激薬などの発作治療薬の使用量が増加したり、患者が発作治療薬の効果を不十分と感じるようになった場合には、気道炎症の治療等の喘息管理が十分でないことによる喘息悪化の徴候であることが考えられるので、以下のような対応を取ることが必要である。

喘息悪化の徴候がみられた場合の対応：

1. 可及的速やかに医療機関を受診するよう患者に注意を与えること。
2. 適切な処置が行われない場合には喘息が重症化し、生命を脅かす危険性が考えられる。患者の症状に応じて、吸入ステロイド剤の増量や全身性ステロイド薬の投与開始による抗炎症療法の強化を考慮すること。

(3) の解説：気管支喘息治療の基本は吸入ステロイド薬等の抗炎症剤の使用であり、本剤は吸入ステロイド剤等と併用しなければならない。

(4) の解説：本剤の吸入後、即時型過敏症である I 型アレルギー反応（皮疹などの皮膚症状、血管浮腫など）が発現することがある。

(5) の解説：吸入剤使用時の気管支への刺激を考慮して設定した。吸入剤使用時に薬剤を吸入することで気管支痙攣、咳などが一時的に起こることが報告されている<sup>注)</sup>。本剤においても吸入治療に関連した有害事象として薬剤の吸入による気管支痙攣及び咳の発現が報告されている。

(6) の解説：本剤使用時に本剤が眼に入ると、抗コリン作用により視覚障害等の症状が発現する可能性がある。したがって、誤って眼に入れないように注意するとともに、このような症状が発現した場合には、専門医による速やかな診察が必要である。なお、他の国内の抗コリン性気管支拡張剤においても「適用上の注意」として、眼に入ると散瞳作用があるので眼に向けて噴射しないことが注意喚起されている。

(7) の解説：本剤は高齢者に投与される場合が多い。腎機能が低下している高齢者に対して注意を喚起するために設定した。

注) Roche N, et al. Respiration. 1997 ; 64(2) : 121-130.

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

### (2) 併用注意とその理由

該当しない

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

#### 慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）

国内第Ⅱ相臨床試験が慢性閉塞性肺疾患患者 157 例を対象に実施され、このうち、147 例に本剤 5 $\mu$ g が投与された。147 例中、副作用が報告された症例は 4 例 (2.72%) で、口渇は 1 例 (0.68%) であった。<sup>7)</sup>

海外で実施されたプラセボあるいは実薬を対照とした比較試験において 849 例の慢性閉塞性肺疾患患者に本剤 5 $\mu$ g が投与された。主な副作用は、口渇であった。試験の投与期間は異なるが、全体の集計では、口渇の頻度は 6.01% (51 例) であった (承認時)。<sup>3~6)</sup>

#### 気管支喘息

第Ⅲ相国際共同試験が中等症持続型喘息患者 2,100 例 (日本人 240 例を含む) を対象に実施され、本剤投与群 1,036 例中 74 例 (7.14%) に副作用が認められ、主な副作用は口渇 19 例 (1.83%) 等であった。<sup>17~19)</sup> 日本人患者では、本剤投与群 120 例中 14 例 (11.67%) に副作用が認められ、主な副作用は嘔声 3 例 (2.50%) 等であった。

第Ⅲ相国際共同試験が重症持続型喘息患者 912 例 (日本人 65 例を含む) を対象に実施され、本剤投与群 456 例中 26 例 (5.70%) に副作用が認められ、主な副作用は口渇 8 例 (1.75%) 等であった。<sup>14~16)</sup> 日本人患者では、36 例中 5 例 (13.89%) に副作用が認められ、主な副作用は口渇 3 例 (8.33%) 等であった。

国内長期投与試験が中等症～重症持続型喘息患者 285 例を対象に実施され、本剤投与群 228 例中 16 例 (7.02%) に副作用が認められ、主な副作用は口渇 4 例 (1.75%) 等であった (承認時)。<sup>20)</sup>

(解説)

国内で実施された臨床試験において認められた副作用については、「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用 (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」に示した。

### (2) 重大な副作用と初期症状

- 1) **心不全、心房細動、期外収縮**：心不全（頻度不明<sup>註)</sup>）、心房細動（頻度不明<sup>註)</sup>）、期外収縮（1%未満）が発現することがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[「慎重投与」の項参照]
- 2) **イレウス**：イレウス（頻度不明<sup>註)</sup>）が発現することがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) **閉塞隅角緑内障（頻度不明）**：閉塞隅角緑内障を誘発することがあるので、視力低下、眼痛、頭痛、眼の充血等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) **アナフィラキシー（頻度不明）**：アナフィラキシー（蕁麻疹、血管浮腫、呼吸困難等）が発現することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注) チオトロピウム粉末吸入剤の投与による事象、又は本剤の海外のみでみられた事象を頻度不明とした。

(解説)

- 1) の解説：心不全及び心房細動については、本剤の慢性閉塞性肺疾患患者あるいは気管支喘息患者を対象とした国内臨床試験では報告されていないが、チオトロピウム粉末吸入剤 18 $\mu$ g の慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした国内臨床試験においては、心不全 1 件並びに心房細動 2 件が報告されている。

期外収縮については、本剤の慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした国内臨床試験で心室性期外収縮が 1 件、本剤の気管支喘息患者を対象とした国内臨床試験で心室性期外収縮と上室性期外収縮、期外収縮が各 1 件、計 4 件報告されている。

#### 【心不全】

心不全とは、先天的あるいは後天的な心臓の構造的、機能的異常により息切れ、疲労感といった臨床症状、浮腫やラ音などの臨床徴候が生じ、入院を繰り返し、QOL の低下、余命の短縮をきたす症候群である。心不全が進行すると呼吸困難はそれほど強くない活動でも起こるようになり、最終的には安静にしているにもかかわらず起こるようになる（ハリソン内科学 第 4 版 2013 年）。

急速な体重増加は体液貯留のサインと考えられるため、毎日の体重測定でのモニタリングが重要となる。7g/日以下程度の減塩食の塩分制限をする。

これらの症状がみられた場合には本剤の投与を中止し適切な処置を行うこと。

#### 【心房細動】

無症状で、血行動態にも明らかな変化はみられない場合もあるが、頻拍に伴う動悸や胸部圧迫感などを認める場合もある。

血行動態への影響もさまざまであり、正常な心房収縮の必要性和心室応答に依存する。高度の低血圧、肺うっ血、狭心症状が出現することもある。高血圧、肥大型心筋症、大動脈弁狭窄などの左室拡張機能障害があると、特に心拍数が速く心室充満が不十分なときには、症状が強くなりやすい。運動耐容能低下や易疲労感は、運動時の心拍数コントロールが不良であることを示唆する。心房細動停止時の洞停止に伴う強いめまい、あるいは失神が唯一の症状となることもある（ハリソン内科学 第 4 版 2013 年）。

心房細動は、脳梗塞などの動脈塞栓を引き起こす原因となるので注意が必要である。

これらの症状がみられた場合には本剤の投与を中止し適切な処置を行うこと。

#### 【期外収縮】

無自覚例から動悸、結滞、前胸部不快、胸痛などがあり、連発性ではめまいの訴えもありうる（内科診断学 第 2 版 2008 年）。

これらの症状がみられた場合には本剤の投与を中止し適切な処置を行うこと。

- 2) の解説：本剤の慢性閉塞性肺疾患患者あるいは気管支喘息患者を対象とした国内臨床試験では報告されていないが、慢性閉塞性肺疾患患者で、チオトロピウム粉末吸入剤 18 $\mu$ g の使用により、イレウスが認められている。

イレウスは、様々な原因によって腸管内容の運行が途絶されて、腸管内容が肛門方向に運ばれていかないことによって生じる病態をいう 1 つの症候群である。臨床的

には腹痛，嘔吐，ガス及び大便の排出停止，腹部膨満などの腹部症状と重篤な全身症状が起きてきて急激に経過する。従って直ちに胃・腸管内容の吸引減圧が必要で，本症の種類によっては早期に外科手術により原因を除去する必要がある（医学書院医学大辞典 第2版 2009年）。

これらの症状がみられた場合には本剤の投与を中止し適切な処置を行うこと。

- 3) の解説：本剤の慢性閉塞性肺疾患患者あるいは気管支喘息患者を対象とした国内臨床試験では報告されていないが，慢性閉塞性肺疾患患者で，本剤の使用により閉塞隅角緑内障が認められている。閉塞隅角緑内障には急性・慢性のほか，続発性などがある。急性の閉塞隅角緑内障では，房水の流出部である前房隅角が周辺部虹彩の接触により閉塞し，房水の流出が障害されて眼圧が急激に上昇する。失明に至ることもある。自覚症状として，「霧の中で物を見るような」視力障害（霧視），裸電球の回りに虹が見える虹輪視に加え，激しい眼痛，頭痛を伴い，悪心・嘔吐などの症状をきたす。眼圧は40～70mmHgと著しい高眼圧を呈する。慢性の閉塞隅角緑内障は，眼圧上昇が緩徐で，急性緑内障のような激しい自覚症状を示さない。初期には自覚症状はほとんどなく，進行例で視野障害，視力障害を訴える（臨床と研究 88巻9号 2011年）。閉塞隅角緑内障が疑われる場合には，投与を直ちに中止し，適切な処置を行うこと。
- 4) の解説：本剤の慢性閉塞性肺疾患患者あるいは気管支喘息患者を対象とした国内臨床試験では報告されていないが，慢性閉塞性肺疾患患者で，本剤の使用により，アナフィラキシーが認められている。アナフィラキシーの症状として，咽頭浮腫や重篤な気管支攣縮による呼吸困難が起こり，血管虚脱や先行する呼吸困難の前兆なしに，ショックが起こることもある。そう痒や蕁麻疹などの皮膚症状は全身性アナフィラキシー反応の特徴であり，ときに血管性浮腫を伴う（ハリソン内科学 第4版 2013年）。これらの症状がみられた場合には本剤の投与を中止し適切な処置を行うこと。

## (3) その他の副作用

以下のような副作用が現れた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	副作用の頻度		
	1%以上	1%未満	頻度不明 <sup>注)</sup>
眼			霧視、眼圧上昇
皮膚		発疹、瘙痒、蕁麻疹	脱毛
中枢神経系		浮動性めまい	不眠
感覚器			味覚倒錯、嗅覚錯誤
消化器	口渇（1.88%）		便秘、消化不良、口内炎、舌炎
代謝			高尿酸血症
循環器		動悸、上室性頻脈	頻脈
血液			好酸球増多、白血球減少
呼吸器		咽喉刺激感、嘔声	咳嗽、呼吸困難、喘鳴、鼻出血、咽頭炎
泌尿器			血尿、排尿障害、夜間頻尿、クレアチニン上昇、腎機能異常、尿閉
一般的全身障害			過敏症（血管浮腫を含む）

注) チオトロピウム粉末吸入剤の投与による事象、又は本剤の海外のみでみられた事象を頻度不明とした。

(解説)

慢性閉塞性肺疾患患者を対象として実施された国内臨床試験のデータ、気管支喘息患者を対象として実施された国内臨床試験のデータ、CCDS（企業中核データシート）\*、チオトロピウム粉末吸入剤 18 $\mu$ g の国内添付文書の記載に基づき記載した。

\* CCDS（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）

## (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

表 1. COPD（慢性気管支炎，肺気腫）（国内臨床試験<sup>7)</sup>）

安全性評価対象例数	147 例
副作用発現例数	4 例
副作用発現率（%）	2.72%
副作用発現件数	4 件

副作用の種類	件数	%
心室性期外収縮	1	0.68
咽喉頭疼痛	1	0.68
口渇	1	0.68
末梢性浮腫	1	0.68

表 2. 気管支喘息

安全性評価対象例数	384 例
副作用発現例数 (%)	35 例 (9.11%)
副作用発現件数	52 件

副作用の種類		件数	(%)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	発声障害	5	(1.30)
	喘息	2	(0.52)
	咽喉乾燥	1	(0.26)
	口腔咽頭痛	1	(0.26)
	口腔咽頭不快感	1	(0.26)
心臓障害	期外収縮	1	(0.26)
	動悸	3	(0.78)
	心室性期外収縮	1	(0.26)
	狭心症	1	(0.26)
	第一度房室ブロック	1	(0.26)
	上室性期外収縮	1	(0.26)
	上室性頻脈	1	(0.26)
洞性頻脈	1	(0.26)	
胃腸障害	口内乾燥	4	(1.04)
	下痢	1	(0.26)
	血便排泄	1	(0.26)
	腹部不快感	1	(0.26)
	上腹部痛	1	(0.26)
	口唇炎	1	(0.26)
	顎下腺腫大	1	(0.26)
皮膚および皮下組織障害	アトピー性皮膚炎	1	(0.26)
	紅斑	1	(0.26)
	そう痒症	1	(0.26)
	発疹	1	(0.26)
	蕁麻疹	1	(0.26)
血管障害	高血圧	1	(0.26)
一般・全身障害および 投与部位の状態	口渇	4	(1.04)
神経系障害	頭痛	3	(0.78)
	浮動性めまい	2	(0.52)
	感覚鈍麻	1	(0.26)
筋骨格系および結合組織障害	筋痙縮	1	(0.26)
	関節痛	1	(0.26)
感染症および寄生虫症	膀胱炎	1	(0.26)
臨床検査	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.26)
	肝機能検査異常	1	(0.26)
	血小板減少	1	(0.26)

国際共同試験を含む 5 試験 (205.416, 205.417, 205.418, 205.419, 205.464) の日本人データ



## (5) 基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

## (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

**【禁忌（次の患者には投与しないこと）】**

- (3) アトロピン及びその類縁物質あるいは本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

(解説)

「2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」を参照すること。

**重要な基本的注意**

- (4) 本剤の吸入後、即時型過敏症（血管浮腫を含む）が発現することがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(解説)

「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」を参照すること。

**9. 高齢者への投与**

一般に高齢者では腎クリアランス等の生理機能が低下しており、血中濃度が上昇するおそれがあるので、副作用の発現に注意すること。また、チオトロピウム粉末吸入剤の臨床試験で口渇は高齢者でより高い発現率が認められている。[「重要な基本的注意」、「薬物動態」の項参照]

(解説)

「VII. 薬物動態に関する項目」を参照すること。

海外のチオトロピウム粉末吸入剤の臨床試験（プラセボ対照試験，イプラトロピウム臭化物水和物対照試験）における有害事象を60歳以下，61～70歳，71歳以上で層別した場合の各試験での口渇発現率は本剤治療群で年齢に比例して増加した。

年齢別「口渇」有害事象発現率（%）

試験名	群	60歳以下	61～70歳	71歳以上
プラセボ対照試験	チオトロピウム治療群	11.3	16.1	20.5
	プラセボ群	3.0	1.9	3.5
イプラトロピウム対照試験	チオトロピウム治療群	7.7	14.5	13.7
	イプラトロピウム群	8.2	6.1	4.2

**10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与**

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット）で胎児に移行することが認められている。]
- (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。[動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが認められている。]

（解説）

「VII. 薬物動態に関する項目」を参照すること。

妊婦・授乳婦に対する臨床試験成績はなく、安全性は確立していない。動物実験（ラット）では胎児及び乳汁へ移行が認められている。

## 11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない]

（解説）

これまでに小児等（低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児）を対象とした試験は実施していないことから記載した。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

## 13. 過量投与

本剤を高用量投与した場合、抗コリン作動性の徴候及び症状が発現する可能性がある。健康成人（海外）に本剤 10、20 及び 40 $\mu$ g を 1 日 1 回、14 日間吸入投与したとき、用量依存的に口内、咽喉及び鼻粘膜の乾燥がみられ、40 $\mu$ g 群で 7 日目以降に唾液分泌の顕著な減少がみられた。

本剤の経口投与後の生物学的利用率は低いので、経口摂取による急性中毒の発現の可能性は低いと考えられる。

（解説）

海外で実施された健康成人及び慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした試験にて得られた成績を基に設定した。

本剤は消化管からほとんど吸収されず、健康成人の経口投与時の生物学的利用率は 2～3%と低い。

## 14. 適用上の注意

「重要な基本的注意」より抜粋

- (1) 本剤は慢性閉塞性肺疾患及び気管支喘息の急性症状の治療を目的としていない。慢性閉塞性肺疾患及び気管支喘息に基づく症状を安定させるためには、本剤を継続して投与する必要がある。ただし、用法・用量どおり正しく使用しても効果が認められない場合には、本剤が適当ではないと考えられるので、漫然と投与を継続せず中止すること。
- (6) 本剤の投与時に、本剤が眼に入らないように患者に注意を与えること。

（解説）

(1) の解説

本剤の目的は定期的使用により、症状の軽減、QOL の改善、運動能力の向上である。そのため、日々の適切な定期的・継続使用について設定した。

**(6) の解説**

本剤使用時に本剤が眼に入ると、抗コリン作用により視覚障害等の症状が発現する可能性がある。したがって、誤って眼に入れないように注意するとともに、このような症状が発現した場合には、専門医による速やかな診察が必要である。

**適用上の注意**

本剤を患者に交付する際には、正しい使用方法を必ず交付前に説明すること。

**(解説)**

吸入療法の基本は、正しい吸入方法によってもたらされるため、本剤の正しい使用方法を周知徹底し、本剤を正しく吸入させるために、設定した。

**15. 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（イプラトロピウム臭化物水和物、オキシトロピウム臭化物等）との併用に関しては、臨床試験成績はなく、併用による有効性及び安全性は確立していないことから、併用は推奨できない。

**(解説)**

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ついてはデータがなく、併用による有効性、安全性は確立していないことから、設定した。

**16. その他**

特になし

## IX. 非臨床試験に関する項目

この項目は、チオトロピウム粉末吸入剤 18 $\mu$ g 承認時の内容に基づく

## 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

チオトロピウムの一般薬理作用を各種動物を用いて検討した。

1) 一般症状，中枢神経系に対する作用

チオトロピウムは、0.003mg/kg（皮下）以上で抗コリン作用による汗腺分泌減少と考えられる foot hold の低下，10mg/kg（皮下）以上で運動量の減少，呼吸抑制，立毛がみられた。10mg/kg（皮下）以上でエタノール誘発性の睡眠時間を延長した。0.1mg/kg（静脈内）で正常体温をわずかに低下させた。ウサギの脳波，マウスの自発運動量及び痙攣に影響を及ぼさなかった。

試験項目	動物	適用経路 (n)	投与量 (mg/kg)	試験成績	
一般症状・ 中枢神経系 に対する作用	一般症状・行動に対する作用	マウス	皮下 (5~10)	0.001~100	0.003mg/kg 以上で抗コリン作用による汗腺分泌減少と考えられる foot hold*の低下が認められた。 10mg/kg 以上で運動量の減少，呼吸抑制，立毛が認められた。
	自発運動量(夜間運動量)に対する作用	マウス	皮下 (5)	0.6, 2.5	影響を及ぼさなかった。
	エタノール誘発睡眠に対する作用	マウス	皮下 (10)	3~100	10mg/kg 以上で睡眠時間を延長した。
	ヘキサバルビタール誘発睡眠に対する作用	マウス	皮下 (10)	3~300	100mg/kg で睡眠時間を延長した。
	ペンテトラゾール痙攣に対する作用	マウス	静脈内 (12~22)	0.01	影響を及ぼさなかった。
	正常体温に対する作用	マウス	静脈内 (10)	0.01, 0.1	0.1mg/kg で有意に下降した。
	脳波に対する作用	ウサギ	静脈内 (4)	0.01~0.1	影響を及ぼさなかった。

\* マウスを金属板の上に載せて傾けたときの体位保持能。

2) 呼吸，循環器系に対する作用

チオトロピウムは、0.0001~0.03mg/kg（静脈内）で血圧，心拍数をわずかに増加させたが，呼吸機能，血液ガスパラメーター，血流量，心収縮力及び心電図に影響を及ぼさなかった。吸入投与においても，心拍数，心収縮力，血圧，心電図に影響を及ぼさなかった。また，心筋活動電位持続時間並びに HERG 電流に影響を及ぼさなかった。

試験項目	動物	適用経路 (n)	投与量 (mg/kg)	試験成績	
呼吸器・循環器系に対する作用	呼吸パラメーターに対する作用	イヌ (麻酔)	静脈内 (4)	0.0001~0.03	影響を及ぼさなかった。
	血液ガスパラメーターに対する作用	イヌ (麻酔)	静脈内 (4)	0.0001~0.03	影響を及ぼさなかった。
	血中電解質及び血糖値に対する作用	イヌ (麻酔)	静脈内 (4)	0.0001~0.03	影響を及ぼさなかった。
	血流量に対する作用	イヌ (麻酔)	静脈内 (4)	0.0001~0.03	影響を及ぼさなかった。
	血圧に対する作用	イヌ (麻酔)	吸入 (6)	10µg/15µL	影響を及ぼさなかった。
		イヌ (麻酔)	静脈内 (4)	0.0001~0.03	わずかに増加させた。
	心拍数に対する作用	イヌ (麻酔)	吸入 (6)	10µg/15µL	影響を及ぼさなかった。
		イヌ (麻酔)	静脈内 (4)	0.0001~0.03	増加傾向を示した。
	心収縮力に対する作用	イヌ (麻酔)	吸入 (6)	10µg/15µL	影響を及ぼさなかった。
			静脈内 (4)	0.0001~0.03	影響を及ぼさなかった。
	心電図に対する作用	イヌ (麻酔)	静脈内 (4)	0.0001~0.03	影響を及ぼさなかった。
	活動電位持続時間 (APD 10, 30, 90) に対する作用	モルモット	<i>in vitro</i> (5)	100~10,000 nM	影響を及ぼさなかった。
HERG 電流に対する作用	HEK293 細胞	<i>in vitro</i> (3)	100~100,000 nM	影響を及ぼさなかった。	

## 3) 消化器系に対する作用

チオトロピウムは、10mg/kg（経口あるいは皮下）以上で腸管内輸送能を抑制した。胃液分泌量を用量依存的に抑制した（ED<sub>50</sub>=0.0032mg/kg, 皮下）。これらの作用は、チオトロピウムの持つ抗コリン作用に基づく薬理作用であると考えられる。

試験項目	動物	適用経路 (n)	投与量 (mg/kg)	試験成績
消化器系に対する作用	マウス	経口 (6)	0.1~100	10mg/kg 以上で抑制した。
		皮下 (9~10)	10~300	用量依存的に抑制した。
	ラット	皮下 (7~20)	0.00001~0.1	用量依存的に抑制した。 ED <sub>50</sub> =0.0032mg/kg

## 4) 自律神経系及び平滑筋に対する作用

チオトロピウムは、摘出直腸に対して、抗コリン作用によると考えられるカルバコール収縮及びヒスタミン収縮をそれぞれ用量依存的に抑制した。この結果は受容体結合実験で認められた結果と一致するものであった。一方、バリウム収縮に影響を及ぼさなかった。

試験項目		動物	適用経路 (n)	投与量 (nM)	試験成績
自律神経系・平滑筋 に対する作用	摘出直腸に対する作用 (カルバコール収縮)	モルモット	<i>in vitro</i> (8)	10~100	用量依存的に抑制した。
	摘出直腸に対する作用 (ヒスタミン収縮)	モルモット	<i>in vitro</i> (8)	100~ 1,000	用量依存的に抑制した。
	摘出直腸に対する作用 (塩化バリウム収縮)	モルモット	<i>in vitro</i> (8)	100~ 1,000	影響を及ぼさなかった。

## 5) 水及び電解質代謝に及ぼす影響

チオトロピウムは、尿量及び尿中  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Cl}^-$  濃度に影響を及ぼさなかった。

試験項目		動物	適用経路 (n)	投与量 (mg/kg)	試験成績
水・電解質代謝 に対する作用	尿量, $\text{Na}^+$ クリアランス, $\text{Cl}^-$ クリアランス, $\text{K}^+$ クリアランス	ラット	経口 (4~5)	0.3~10	影響を及ぼさなかった。

## (4) その他の薬理試験

チオトロピウムは、唾液分泌を用量依存的に抑制した。0.1mg/kg（経口）以上で、涙液分泌を抑制した。また、用量依存的に散瞳作用を示した。これらの作用はいずれも抗コリン作用に基づくものであると考えられた。

また、反復投与による作用については、ピロカルピン誘発唾液分泌に対する作用において、12日間及び14日間反復投与では、単回投与に比べ抑制作用は増強したが、同時に観察した薬効の増強に比べて弱かった。一方、腸管内輸送能に対する作用は、単回投与と比べ変化は認められなかった。

試験項目		動物	適用経路 (n)	投与量 (mg/kg)	試験成績
単回投与での作用	唾液分泌に対する作用 (ピロカルピン誘発)	マウス	吸入 (4~10)	0.00023~ 0.0031	用量依存的に抑制した。
	唾液分泌に対する作用 (食反射による誘発)	イヌ	静脈内 (3~4)	0.001~0.03	用量依存的に抑制した。
	涙液分泌に対する作用	イヌ	経口 (6)	0.01~0.4	0.1mg/kg 以上で抑制した。
	瞳孔径に対する作用	イヌ	点眼 (4)	0.005 mg/site	散瞳作用がみられた。
反復投与での作用	ピロカルピン誘発唾液 分泌に対する作用	モルモット	吸入 (3~24)	0.1~10 (mg/mL/day)	14日間反復投与では、単回投与に 比べて抑制作用は増強したが、同 時に観察した気管支収縮抑制作用 の増強に比べて弱かった。
	腸管内輸送能に対する 作用	マウス	皮下 (9~11)	0.1~10 (mg/kg/day)	単回投与と比べ変化は認められな かった。

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験

チオトロピウム概略の致死量はマウスのエロゾル吸入投与では131mg/kg、ラットのパウダー吸入投与では334.5mg/kg超、さらに、イヌのエロゾル吸入投与では3.6mg/kgを超える量であった。

試験項目	動物種	投与経路あるいは 処置, 期間	投与量	試験結果
単回投与 毒性	マウス	エロゾル吸入	131mg/kg	概略の致死量 ♂♀131mg/kg
	ラット	パウダー吸入	334.5mg/kg	概略の致死量 ♂♀>334.5mg/kg
	イヌ	エロゾル吸入	0.7, 3.6mg/kg	概略の致死量 ♂♀>3.6mg/kg

## (2) 反復投与毒性試験

ラットにおける 13 及び 52 週間吸入投与毒性試験で、抗コリン薬に共通してみられる唾液分泌抑制に起因した摂餌量減少に伴う体重増加抑制が現れ、無毒性量は、13 週間エロゾル吸入試験で 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 未満、13 週間パウダー吸入試験では 90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 未満、52 週間エロゾル吸入試験では 13 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 未満となった。これらのほかに散瞳、心拍数増加などがみられたが、いずれも本薬の薬理作用に関連した変化と判断した。

イヌにおける 13 及び 52 週間投与毒性試験においても、本薬の抗コリン作用によると考えられる散瞳、口腔・鼻腔粘膜乾燥、乾性角結膜炎及び摂餌量減少に伴う体重増加抑制がみられた。その結果、無毒性量は多くの試験で低用量未満の量であった。イヌの反復投与毒性試験での無毒性量は、13 週間エロゾル吸入試験で 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 未満、13 週間パウダー吸入試験では 12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 未満、52 週間エロゾル吸入試験では 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と判断した。

試験項目	動物種	投与経路あるいは処置, 期間	投与量	試験結果
反復投与 毒性	ラット	エロゾル吸入・13 週間	70, 600, 5000 $\mu\text{g}/\text{kg}$	無毒性量：<70 $\mu\text{g}/\text{kg}$
	ラット	パウダー吸入・13 週間	90, 600, 5600 $\mu\text{g}/\text{kg}$	無毒性量：<90 $\mu\text{g}/\text{kg}$
	ラット	エロゾル吸入・52 週間	13, 96, 641 $\mu\text{g}/\text{kg}$	無毒性量：<13 $\mu\text{g}/\text{kg}$
	イヌ	エロゾル吸入・13 週間	10, 112, 1307 $\mu\text{g}/\text{kg}$	無毒性量：<10 $\mu\text{g}/\text{kg}$
	イヌ	パウダー吸入・13 週間	12, 142, 1328 $\mu\text{g}/\text{kg}$	無毒性量：<12 $\mu\text{g}/\text{kg}$
	イヌ	エロゾル吸入・52 週間	5, 45, 448 $\mu\text{g}/\text{kg}$	無毒性量：5 $\mu\text{g}/\text{kg}$

## (3) 生殖発生毒性試験

ラットの受胎能及び一般生殖能試験では、11 $\mu\text{g}/\text{kg}$  以上で摂餌量の減少がみられた。また、97 $\mu\text{g}/\text{kg}$  以上で黄体数、着床数及び生存胎児数の減少が認められたが、交尾能、受胎能あるいは妊娠、分娩、哺育に影響はなかった。1980 $\mu\text{g}/\text{kg}$  群では出生児の体重増加量が減少し、次々世代の出生率がわずかに低かった。雌雄親動物の一般毒性学的無毒性量は 11 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 未満、親動物の生殖能に対する無毒性量は雄で 1980 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、雌では 11 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、胎児に対する無毒性量は 11 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、出生児に対する無毒性量は 97 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と判断した。

ラット胎児の器官形成期投与試験では、母動物に体重増加抑制や摂餌量の減少が用量依存的にみられたが、胎児及び出生児の生存に影響はみられず、催奇形性も認められなかった。母動物に対する一般毒性学的無毒性量は 11 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 未満、生殖毒性学的無毒性量は 1838 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、胎児に対する無毒性量は 1838 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、出生児に対する無毒性量は 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と判断した。

ウサギ胎児の器官形成期投与試験では、9 $\mu\text{g}/\text{kg}$  以上で肛門・性器周囲の汚れ及び糞量の減少がみられた。胎児では、110 $\mu\text{g}/\text{kg}$  以上で 13 肋骨の発生率が有意に増加し、500 $\mu\text{g}/\text{kg}$  群で胎児体重の低下がみられたが、催奇形性は認められなかった。母動物に対する一般毒性学的無毒性量は 9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 未満、生殖毒性学的無毒性量は 500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、胎児に対する無毒性量は 9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と判断した。

ラットの周産期及び授乳期投与試験では、10 $\mu\text{g}/\text{kg}$  以上で母動物の体重増加抑制及び摂餌量が用量依存的に減少した。出生児の死亡率が 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$  以上で増加し、出生児の体重発達も停滞して反射機能の発達及び性成熟に遅れがみられたが、機能・行動及び生殖能に影響は認められなかった。母動物に対する一般毒性学的無毒性量は 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 未満、生殖毒性学的無毒性量は 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、次世代児に対する無毒性量は 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と判断した。



試験項目	動物種	投与経路あるいは処置, 期間	投与量	試験結果
生殖発生毒性	受胎能 生殖能	ラット	エロゾル吸入 ♂ 交配前9週間 ～交配期間 ♀ 交配前2週間 ～分娩後20日	11, 97, 1980µg/kg  無毒性量 (µg/kg) 親動物： 一般毒性：♂♀ < 11 生殖能：♂1980, ♀11 胎児：11, 出生児：97
	器 官 形 成 期	ラット	エロゾル吸入 妊娠6～17日	11, 100, 1838µg/kg  無毒性量 (µg/kg) 母動物： 一般毒性：< 11 生殖毒性：1838 胎児：1838, 出生児：100
		ウサギ	エロゾル吸入 妊娠6～18日	9, 110, 500µg/kg  無毒性量 (µg/kg) 母動物： 一般毒性：< 9 生殖毒性：500 胎児：9
	周産期 授乳期	ラット	エロゾル吸入 妊娠17日～離乳	10, 100, 2111µg/kg  無毒性量 (µg/kg) 母動物： 一般毒性：< 10 生殖毒性：10 次世代児：10

## (4) その他の特殊毒性

## 1) 遺伝毒性試験

細菌あるいは哺乳類の培養細胞を用いた *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験の結果はいずれも陰性であり、本薬に遺伝毒性は認められなかった。

試験項目	動物種	投与経路あるいは処置, 期間	投与量又は処理濃度	試験結果	
遺 伝 毒 性	復帰突然 変異	ネズミチフス菌 大腸菌	直接法	10～5000µg/プレート	陰性
			代謝活性化法	10～5000µg/プレート	
	前進突然 変異	チャイニーズハムスター 肺培養細胞	直接法	100～5000µg/mL	陰性
			代謝活性化法	100～5000µg/mL	
	<i>in vitro</i> 染色体異常	ヒトリンパ球 培養細胞	直接法	625～5000µg/mL	陰性
			代謝活性化法	625～5000µg/mL	
	不定期DNA 合成	ラット 肝培養細胞	灌流法	20～5000µg/mL	陰性
	小核	マウス骨髄細胞	静脈内, 単回	8mg/kg	陰性

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 2) がん原性試験

ラット及びマウスのいずれにおいても、がん原性は認められなかった。

試験項目	動物種	投与経路あるいは 処置, 期間	投与量	試験結果
がん原性	ラット	エロゾル吸入 104週	9.3, 21.7, 74.1µg/kg	がん原性なし
	マウス	エロゾル吸入 ♀ : 84週	54.2, 96.1, 180.6µg/kg	がん原性なし
		エロゾル吸入 ♂ : 94~101週	0.4→0.3µg/kg* 1.9→0.7µg/kg* 8.6→2.5µg/kg*	がん原性なし

\* 投与63週で投与量を変更

### 3) その他の毒性

#### ・局所刺激性

ウサギを用いて単回及び14日間反復点眼投与による眼刺激性試験を実施したが、刺激性は認められなかった。

試験項目	動物種	投与経路あるいは 処置, 期間	投与量又は 処理濃度	試験結果
局所刺激性	ウサギ	点眼, 単回	20mg	刺激性なし
	ウサギ	点眼, 14日間	0.001%, 0.003%	刺激性なし

#### ・依存性

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験で依存性を示唆するような異常行動は観察されなかったこと、一般薬理試験で中枢神経系及び一般行動に影響が認められた用量は薬効用量と比較して極めて高用量であったこと、さらに、組織内分布の検討では脳への移行はわずかであったことなどから、本薬に依存性形成作用はないと判断し、依存性試験は実施しなかった。

#### ・抗原性

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験では抗原性を示唆するような毒性変化は認められなかったことから、抗原性試験は実施しなかった。

#### ・類縁物質の安全性

原薬及び製剤における類縁物質について実施した単回投与毒性、反復投与毒性及び遺伝毒性試験では、各種の類縁物質についてヒトへの曝露以上のレベルにおける安全性が確認された。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品 注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

有効成分：劇薬

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限 3年（安定性試験結果に基づく）

外箱，容器に使用期限を表示

### 3. 貯法・保存条件

冷凍しないこと。（次項を参照）

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取扱い上の留意点について

本剤は処方箋医薬品に指定されている。

（注意一医師等の処方箋により使用すること）

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

1) 患者には専用の吸入器具レスピマット®及び使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。

2) 本剤は冷凍しないこと。

3) 地方自治体により定められた廃棄処理方法にしたがうこと。

4) 急性症状を緩和するためには、短時間作用性吸入 $\beta_2$ 刺激薬等の他の適切な薬剤を使用するよう患者に注意を与えること。

また、その薬剤の使用量が増加したり、効果が十分でなくなってきた場合には、喘息の管理が十分でないことが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受診し治療を受けるよう患者に注意を与えると共に、そのような状態がみられた場合には、生命を脅かす可能性があるため、吸入ステロイド剤等の増量等の抗炎症療法の強化を行うこと。

5) 気管支喘息治療の基本は、吸入ステロイド剤等の抗炎症剤であり、本剤は抗炎症剤ではないため、患者が本剤の使用により症状改善を感じた場合であっても、医師の指示なく吸入ステロイド剤等を減量又は中止し、本剤を単独で用いることのないよう、患者に注意を与えること。

6) 本剤の投与時に、本剤が眼に入らないように患者に注意を与えること。

また、結膜の充血及び角膜浮腫に伴う赤色眼とともに眼痛、眼の不快感、霧視、視覚暈輪あるいは虹輪が発現した場合、急性閉塞隅角緑内障の徴候の可能性がある。これらの症状が発現した場合には、可及的速やかに医療機関を受診するように患者に注意を与えること。

患者向医薬品ガイド：有り，くすりのしおり：有り

#### (3) 調剤時の留意点について

該当しない

## 5. 承認条件等

〈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。

〈医薬品リスク管理計画について〉

本剤の「医薬品リスク管理計画」は下記 URL に公表されている。

医薬品医療機器情報提供ホームページ「RMP 提出品目一覧」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html>

## 6. 包装

スピリーバ<sup>®</sup>1.25 $\mu$ g レスピマット<sup>®</sup>60 吸入

スピリーバ<sup>®</sup>2.5 $\mu$ g レスピマット<sup>®</sup>60 吸入：

吸入用器具レスピマット<sup>®</sup>1 個及びカートリッジ1 本（1mL：60 噴霧 [30 回投与分]）

## 7. 容器の材質

カートリッジ：アルミニウム，プラスチック（ポリエチレン，ポリプロピレン）

（アルミニウム製シリンダーの中は，プラスチック製容器の入った二重構造となっている。）

吸入用器具レスピマット<sup>®</sup>：ステンレス，プラスチック（ポリエチレン，ポリプロピレン，ABS 樹脂）

\* どちらも金属部分とプラスチック部分を分別できない。

## 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：スピリーバ<sup>®</sup>吸入用カプセル 18 $\mu$ g

同 効 薬：イプラトロピウム，オキシトロピウム

## 9. 国際誕生年月日

2001 年 10 月 9 日

## 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

スピリーバ<sup>®</sup>1.25 $\mu$ g レスピマット<sup>®</sup>60 吸入

製造販売承認年月日：2016 年 8 月 26 日

承認番号：22800AMX00666000

スピリーバ<sup>®</sup>2.5 $\mu$ g レスピマット<sup>®</sup>60 吸入

製造販売承認年月日：2010 年 1 月 20 日

承認番号：22200AMX00227000

製造販売一部変更承認年月日：2014 年 11 月 18 日（効能・効果の追加による）

製造販売一部変更承認年月日：2016 年 8 月 26 日（効能・効果，用法・用量の変更による）

## 11. 薬価基準収載年月日

スピリーバ<sup>®</sup>1.25 $\mu$ g レスピマット<sup>®</sup>60 吸入  
薬価基準収載年月日：2016年11月18日  
スピリーバ<sup>®</sup>2.5 $\mu$ g レスピマット<sup>®</sup>60 吸入  
薬価基準収載年月日：2010年4月23日

## 12. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

スピリーバ<sup>®</sup>2.5 $\mu$ g レスピマット<sup>®</sup>60 吸入  
効能・効果の追加：2014年11月18日  
下記疾患の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解  
気管支喘息（重症持続型の患者に限る）  
効能・効果，用法・用量の変更：2016年8月26日  
<効能・効果>  
下記疾患の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解  
気管支喘息  
〔（重症持続型の患者に限る）を削除〕  
<用法・用量>  
通常，成人にはスピリーバ 1.25 $\mu$ g レスピマット 1回2吸入（チオトロピウムとして 2.5 $\mu$ g）を1日1回吸入投与する。  
なお，症状・重症度に応じて，スピリーバ 2.5 $\mu$ g レスピマット 1回2吸入（チオトロピウムとして 5 $\mu$ g）を1日1回吸入投与する。  
〔スピリーバ 1.25 $\mu$ g レスピマット 60吸入の製造販売承認により追加，変更〕

## 13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

現時点で公開できる結果のデータなし

## 14. 再審査期間

### COPD（慢性気管支炎，肺気腫）

スピリーバ<sup>®</sup>吸入用カプセル 18 $\mu$ g の再審査期間（2004年10月22日～2012年10月21日）の  
残余期間：終了

### 気管支喘息

スピリーバ<sup>®</sup>2.5 $\mu$ g レスピマット<sup>®</sup>60 吸入  
4年間：2014年11月18日～2018年11月17日  
スピリーバ<sup>®</sup>1.25 $\mu$ g レスピマット<sup>®</sup>60 吸入  
上記の残余期間：2016年8月26日～2018年11月17日

## 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）による投与期間の制限は設けられていない。

X. 管理的事項に関する項目

---

16. 各種コード

	HOT番号 (9桁)	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算処理コード
スピリーバ <sup>®</sup> 1.25μg レスピマット <sup>®</sup> 60 吸入	125078701	2259709G3020	622507801
スピリーバ <sup>®</sup> 2.5μg レスピマット <sup>®</sup> 60 吸入	119842301	2259709G2023	621984201

17. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文献

## 1. 引用文献

- 1) Feifel U, et al. 社内資料：健康成人での反復投与薬物動態試験（205.112 試験）[0004028607]
- 2) Puyal C, et al. 社内資料：用量反応試験（205.127 試験）[0004028608]
- 3) Van Andel AE, et al. 社内資料：海外 12 週間投与二重盲検比較試験（205.251 試験）[0004028609]
- 4) Van Andel AE, et al. 社内資料：海外 12 週間投与二重盲検比較試験（205.252 試験）[0004028610]
- 5) Towse LJ, et al. 社内資料：海外 1 年間投与二重盲検比較試験（205.254 試験）[0004028611]
- 6) Towse LJ, et al. 社内資料：海外 1 年間投与二重盲検比較試験（205.255 試験）[0004028612]
- 7) Ichinose M, et al. *Respir Med.* 2010 ; 104(2) : 228-236. [0004028503]
- 8) Fukuchi Y, et al. 社内資料：国内クロスオーバー試験（205.291 試験）の薬物動態 [0004028657]
- 9) Gahlemann M, et al. 社内資料：概念実証試験（205.341 試験）[0004037951]
- 10) Schmidt P, et al. 社内資料：概念実証試験（205.342 試験）[0004037952]
- 11) Holländerova Z, et al. 社内資料：用量反応試験（205.380 試験）[0004037953]
- 12) Gahlemann M, et al. 社内資料：用法検討試験（205.420 試験）[0004037954]
- 13) Blahova Z, et al. 社内資料：海外 12 週間投与二重盲検比較試験（205.442 試験）[0004037955]
- 14) Seibold W, et al. 社内資料：48 週間投与国際共同二重盲検比較試験（205.416 試験）[0004037947]
- 15) Seibold W, et al. 社内資料：48 週間投与国際共同二重盲検比較試験（205.417 試験）[0004037948]
- 16) Seibold W, et al. 社内資料：48 週間投与国際共同二重盲検比較試験（205.416/205.417 試験）  
[0004037945]
- 17) Holländerova Z, et al. 社内資料：24 週間検証試験（205.418 試験）[0004037956]
- 18) Holländerova Z, et al. 社内資料：24 週間検証試験（205.419 試験）[0004037957]
- 19) Holländerova Z, et al. 社内資料：24 週間投与国際共同二重盲検比較試験（205.418/205.419 試験）  
[0004037958]
- 20) 國光 聡子 ほか. 社内資料：国内長期投与試験（205.464 試験）[0004037946]
- 21) 平田 一人 ほか. *臨床医薬.* 2004 ; 20(9) : 25-39. [0004012309]
- 22) 福地 義之助 ほか. *臨床医薬.* 2004 ; 20(9) : 41-60. [0004012310]
- 23) 福地 義之助 ほか. *臨床医薬.* 2004 ; 20(9) : 61-75. [0004012311]
- 24) Towse LJ, et al. 社内資料：海外 1 年間投与二重盲検比較試験（205.254 試験/205.255 試験）の併合  
データ [0004028655]
- 25) Voshaar T, et al. *Respir Med.* 2008 ; 102(1) : 32-41. [0004028453]
- 26) Speck GA, et al. 社内資料：薬効薬理試験（ヒトムスカリン受容体への親和性）[0004012218]
- 27) Disse B, et al. *Life Sci.* 1993 ; 52(5) : 537-544. [0002995752]
- 28) Reichl R, et al. 社内資料：薬効薬理試験（抗コリン作用（ウサギ、イヌ）など）[0004012201]
- 29) 大村 剛史 ほか. *医学と薬学.* 2004 ; 51(5) : 711-716. [0004009832]
- 30) Speck GA, et al. 社内資料：薬効薬理試験（ヒトムスカリン受容体サブタイプからの解離）  
[0004012220]
- 31) Takahashi T, et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994 ; 150(6) : 1640-1645. [0002995812]
- 32) Barnes PJ, *Eur Res Rev.* 1996 ; 6(39) : 290-294. [0003007216]
- 33) Reichl R, et al. 社内資料：薬効薬理試験（抗コリン作用（モルモット））[0004012202]
- 34) Sharma A, 社内資料：薬物動態試験併合解析 [0004037950]
- 35) Hamilton A, et al. 社内資料：高齢者における薬物動態試験 [0004012205]
- 36) Türck D, et al. *J Clin Pharmacol.* 2004 ; 44(2) : 163-172. [0004008838]
- 37) Serby CW, et al. 社内資料：海外 1 年間投与二重盲検比較試験（205.117 試験）[0004012206]
- 38) Feifel U, et al. 社内資料：健康成人でのバイオアベイラビリティ試験 [0004012204]
- 39) Sauer A, 社内資料：薬物動態試験（分布：血漿蛋白結合）[0004012207]
- 40) Leusch A, et al. 社内資料：非臨床薬物動態試験（吸収、排泄（ラット））[0004012208]

- 41) Oiwa Y, et al. 社内資料：非臨床薬物動態試験（分布（ラット））[0004012209]
- 42) Richter I, et al. 社内資料：非臨床薬物動態試験（分布：全身オートラジオグラフィ（ラット））  
[0004012210]
- 43) Oiwa Y, et al. 社内資料：非臨床薬物動態試験（分布：胎児への移行（ラット））[0004012211]
- 44) Oiwa Y, et al. 社内資料：非臨床薬物動態試験（排泄：乳汁中移行（ラット））[0004012212]
- 45) Imanishi R, et al. 社内資料：非臨床薬物動態試験（分布：その他の組織への移行（ラット））  
[0004012213]
- 46) Ludwig E, et al. 社内資料：非臨床薬物動態試験（代謝：血漿中加水分解）[0004012214]
- 47) Ludwig E, et al. 社内資料：薬物動態試験（代謝：肝ミクロソーム）[0004012215]
- 48) Ludwig E, et al. 社内資料：薬物動態試験（代謝：肝細胞）[0004012216]
- 49) Ebner T, et al. 社内資料：薬物動態試験（代謝：チトクローム P450 阻害）[0004012217]

\* 社内資料：日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社社内資料

## 2. その他の参考文献

特になし



## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤はEUにおいて2007年7月に慢性閉塞性肺疾患（COPD）への適応にて承認され、2014年9月に気管支喘息の追加維持療法薬として承認された。

本剤は米国において2014年9月にCOPDの適応にて承認され、2015年9月に気管支喘息の適応にて承認された。

#### 外国における発売状況

国名	EU（2014年9月時点）
販売名	Spiriva® Respimat® 2.5 microgram, solution for inhalation
剤形・含量	吸入剤・1噴霧中、チオトロピウム2.5µg（チオトロピウム臭化物水和物として3.124µg）
効能・効果	<u>COPD</u> 慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者の諸症状を緩解する気管支拡張の維持療法 <u>喘息</u> 現在、吸入ステロイド剤（ブデソニド800µg/日以上）の投与又は等力価）及び長時間作用性β <sub>2</sub> 刺激薬の併用維持療法を受けており、前年に1回以上の喘息増悪が発現した成人の気管支喘息患者への気管支拡張薬としての追加維持療法
用法・用量	本剤は吸入用のみである。カートリッジをレスピマット®吸入器に挿入して使用する。レスピマット®吸入器からの2回の噴霧が1投与量となる。 成人に対する推奨用量はチオトロピウム5µgであり、レスピマット®吸入器を用いて1回2吸入を1日1回、同時刻に吸入投与する。 推奨用量を超えないこと。 喘息の治療では、十分な効果を得るには、継続して投与する必要がある。

国名	米国（2016年6月時点）
販売名	Spiriva® Respimat® Inhalation Spray
剤形・含量	吸入剤・1噴霧中、チオトロピウム1.25µg（チオトロピウム臭化物水和物として1.562µg） 吸入剤・1噴霧中、チオトロピウム2.5µg（チオトロピウム臭化物水和物として3.124µg）
効能・効果	<u>慢性閉塞性肺疾患（COPD）</u> 慢性気管支炎及び肺気腫を含むCOPDに基づく気管支痙攣に対する1日1回投与による長期間維持療法と、COPD増悪の抑制 <u>喘息</u> 12歳以上の喘息患者に対する1日1回投与による長期間維持療法
用法・用量	<u>COPD</u> レスピマット®吸入器を用いて1日1回2吸入（2.5µgを2吸入）する。 24時間以内に2吸入を超えて吸入しないこと。 <u>喘息</u> レスピマット®吸入器を用いて1日1回2吸入（1.25µgを2吸入）する。 24時間以内に2吸入を超えて吸入しないこと。 喘息治療の場合、呼吸機能に対する最大の効果を得るには4～8週間の投与を要する。  高齢者、肝機能障害患者及び腎機能低下患者に対して用量調節は必要としない。しかし、高度あるいは中等度の腎機能低下患者では、抗コリン作用に注意し患者の状態を慎重に観察すること。

日本を含む世界90カ国以上で承認されている（2016年12月時点）。

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦に関する海外情報

本邦における使用上の注意「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり，米国 FDA 分類，オーストラリアの分類とは異なる。

#### 【使用上の注意】「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット）で胎児に移行することが認められている。]
- (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。[動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが認められている。]

出典	記載内容
米国の添付文書 (2016年6月)	<b>Pregnancy Category:C</b> Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus, there are no adequate and well-controlled studies in humans, and the benefits from the use of the drug in pregnant women may be acceptable despite its potential risks.
オーストラリアの分類： An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy (2016年9月)	<b>Category : B1</b> Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

## (2) 小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及びEUの添付文書とは異なる。

## 【使用上の注意】「小児等への投与」

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない]

出典	記載内容
米国の添付文書 (2016年6月)	The safety and efficacy of SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg have been established in adolescents (aged 12 to 17 years) with asthma in 3 clinical trials up to 1 year in duration. In the 3 clinical trials, 327 patients aged 12 to 17 years with asthma were treated with SPIRIVA RESPIMAT 2.5 mcg. Patients in this age group demonstrated efficacy results similar to those observed in patients aged 18 years and older with asthma. The adverse drug reactions profile for this age group was comparable to that observed for patients aged 18 years and older with asthma. Based on available data, no adjustment of dosage of SPIRIVA RESPIMAT in adolescent patients with asthma is warranted. The safety and efficacy of SPIRIVA RESPIMAT have not been established in pediatric patients less than 12 years of age.
EUの添付文書 (2014年9月)	<u>COPD</u> There is no relevant use of Spiriva Respimat in children and adolescents below 18 years <u>Cystic fibrosis</u> The efficacy and safety of Spiriva Respimat has not been established. <u>Asthma</u> The efficacy and safety of Spiriva Respimat in children and adolescents has not yet been established.

**XIII. 備考**

**その他の関連資料**

特になし

2010年 1月作成  
2010年 5月改訂  
2011年 3月改訂  
2012年 7月改訂  
2013年 4月改訂  
2014年 9月改訂  
2014年11月改訂  
2015年 7月改訂  
2016年 8月改訂  
2016年11月改訂  
2017年 1月改訂



---

## 日本ベ-リンガー-インゲルハイム株式会社

(文献請求先)

DI センター

〒141-6017 東京都品川区大崎 2-1-1

ThinkPark Tower

TEL:0120-189-779, FAX:0120-189-255

<受付時間>9:00~18:00(土・日・祝日・弊社休業日を除く)

005585