

審査報告書

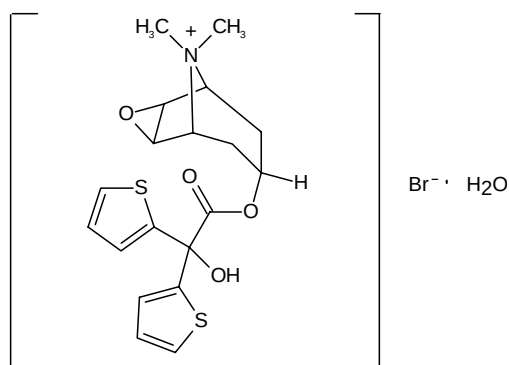
平成 16 年 8 月 3 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

〔販売名〕	スピリーバ吸入用カプセル 18μg
〔一般名〕	臭化チオトロピウム水和物
〔申請者名〕	日本ベーリンガーインゲルハイム（株）
〔申請年月日〕	平成 14 年 6 月 28 日
〔剤型・含量〕	1 カプセル中チオトロピウム 18μg（臭化チオトロピウム水和物として 22.5μg）を含有する硬カプセル剤。
〔申請区分〕	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
〔化学構造〕	



分子式：C₁₉H₂₂BrNO₄S₂・H₂O

分子量：490.43

化学名：

（日本名）臭化-(1α, 2β, 4β, 5α, 7β)-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^{2,4}]ノナン 一水和物

（英名） (1α, 2β, 4β, 5α, 7β)-7-[(Hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo [3.3.1.0^{2,4}]nonane bromide monohydrate

〔特記事項〕 なし

〔審査担当部〕 新薬審査第三部

審査結果

平成 16 年 8 月 3 日

[販売名] スピリーバ吸入用カプセル 18 μ g
[一般名] 臭化チオトロピウム水和物
[申請者名] 日本ベーリンガーインゲルハイム（株）
[申請年月日] 平成 14 年 6 月 28 日
[審査結果]

提出された資料から慢性閉塞性肺疾患に対する本剤の有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、国内外で実施された二重盲検比較試験の結果等から示されたと判断する。安全性については、本剤投与後の抗コリン作用に基づく有害事象の他、心循環系に関する有害事象、腎機能低下患者での安全性、他の気管支拡張薬やステロイドとの併用時における有害事象等についても十分注意すべきであり、当該事項については市販後調査の中で検討すべきであると判断する。

以上、医薬品医療機器審査センター及び医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は下記の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の
緩解

[用法・用量] 通常、成人には 1 回 1 カプセル（チオトロピムとして 18 μ g）を 1 日 1 回本剤専用の吸入用器具（ハンディヘラー[®]）を用いて吸入する。

審査報告（１）

平成 16 年 5 月 6 日作成

1. 品目の概要

〔販売名〕	スピリーバ吸入用カプセル 18 μ g
〔一般名〕	臭化チオトロピウム水和物
〔申請者名〕	日本ベーリンガーインゲルハイム（株）
〔申請年月日〕	平成 14 年 6 月 28 日
〔剤型・含量〕	1 カプセル中チオトロピウム 18 μ g（臭化チオトロピウム水和物として 22.5 μ g）を含有する硬カプセル剤。
〔申請時効能・効果〕	COPD（慢性閉塞性肺疾患：慢性気管支炎、肺気腫）に基づく呼吸困難など諸症状の緩解、COPD の急性増悪の予防及び生活の質（QOL）の改善。
〔申請時用法・用量〕	通常、成人には 1 回 1 カプセル（チオトロピウムとして 18 μ g）を 1 日 1 回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。

2. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター（審査センター）（平成 16 年 3 月末日まで）、若しくは独立行政法人医薬品医療機器総合機構（機構）（平成 16 年 4 月 1 日以降）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤の有効成分である臭化チオトロピウム水和物は、年にドイツ・ベーリンガーインゲルハイム社によって開発されたムスカリン受容体拮抗薬である。海外では年から慢性閉塞性肺疾患（Chronic Obstructive Pulmonary Disease<COPD>）を対象とした臨床試験が開始され、国内では年から臨床試験が開始された。

今般申請者は、ICH（The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use）E5 ガイドラインに基づくブリッジング試験を国内で実施し、海外臨床試験成績の外挿が可能と判断して、COPD を効能・効果とする輸入承認申請を行った。

2004 年 3 月現在、本剤は、フランス及びイタリアを除く EU 各国、オーストラリア、カナダ等 40 カ国以上で承認されており、米国においても、2004 年 1 月に承認された。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

＜提出された資料の概略＞

原薬である臭化チオトロピウム水和物は、その構造を合成法、赤外吸収スペクトル、紫外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル、質量スペクトル、示差走査熱量測定、元素分析等により決定された。物理化学的性質としては、性状が白色から帯黄白色の結晶性粉末であった。吸湿性について、本原薬

は

となり、

などから、吸湿性を有する化合物ではないと考えられることが説明された。結晶多形について、
が確認されたことから、原薬は合成の段階で工程が必要であった。から再結晶させたものについては、種々の検討結果から結晶多形は混在せず、また保存中も結晶形は安定であることが示された。類縁物質について、薄層クロマトグラフ法及び液体クロマトグラフ法において数種類が確認された。残留溶媒について、原薬の純度試験の規格としてアセトンが設定されたが、合成過程で用いる他の溶媒（ジクロロメタン等）については、検出量が微量であった等の理由により設定されていない。

製剤の規格としては、通常の規格の他、本剤が吸入カプセル剤であることから送達量均一性試験及び動力学的微粒子投与量が設定された。

その他の事項として、製造工程において、原薬を工程で一部がため、可能性があった。そのため、原薬の一部をため、工程)を行うことが必要であった。さらに、吸入器具について、欧米における第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験で用いたもの（FO2デバイス）と、新たに開発し、それ以降の試験で用いたもの（ハンディヘラー）との比較において、空気抵抗値は同等になるよう設計し、また吸入特性（送達量及び動力学的微粒子投与量）は異なる空気流速で測定した結果、違いはなかった。空気流速が遅くなることによって動力学的微粒子投与量が低下傾向が見られたが、COPD 患者を含む成人の吸入空気流速の範囲では問題となる低下量ではないと申請者は説明した。

<審査の概略>

審査センターは、主に以下の点について検討した。

審査センターは、申請書について、記載をする必要のない事項（例えば試験で用いる液体クロマトグラフィーの流路図等）が記載されており、また外国での申請に用いた試験方法や用語が説明のないまま記載されている例等が多数見受けられたため、日本薬局方（日局）等を参考に記載を全面的に整備するよう申請者に指示した。

申請者からは、記載整備についての案が提示されたが、詳細を確認したうえで判断することとした。

審査センターは、製剤の規格及び試験方法に設定された送達量均一性試験及び動力学的微粒子投与量について、規格への設定意義と規格値の妥当性について詳細に説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

送達量均一性試験については、1) 一回噴射量あたりに放出される薬物量の均一性を評価する目的で設定したが、本試験法は粉末吸入製剤の一般試験法として USP (US Pharmacopeia) 及び EP (European Pharmacopeia) に記載されている。2) その規格の妥当性について基準値は EP の試験方法での本剤の試験結果に基づいて設定した。3) 規格幅に関しては、ヨーロッパ規制当局の粉末吸入剤におけるガイドライン (CPMP/QWP/158/96) の要求に従って、平均値の規格幅を± %に設定した。4) 個々の測定値の基準値からの幅±25 %及び±35 %は EP 及び USP の要求に沿って設定した。一方、動力学的微粒子投与量試験については、1) 本剤の呼吸器系への到達量は粒子径に依存し、到達量を理化学的に試験する方法として設定したが、本試験法は USP 及び EP に記載されているアンダーセンカ

スケードインパクト法である。2) 規格値として、9 ロットの実測値の平均値及び標準偏差 (± μg) を考慮して規格 (～ μg) を設定した。

審査センターは、動力学的微粒子投与量試験の規格値の上限と下限では3 倍の開きがあり、有効性及び安全性の点から問題はないか再度申請者に説明を求めた。

申請者は、1) 下限値である μg の有効性の担保として、本剤の4 週間投与による用量反応試験 (ト-13: 205.108) の終了時期、すなわち保存期間9 ヶ月及び12 ヶ月の時点で、臨床用18 μg 製剤の動力学的微粒子投与量は、それぞれ μg 及び μg であり、この製剤を用いた場合にも本剤の有効性が確認されていること、2) 同様に、上限値である μg の安全性の担保として、臨床用36 μg 製剤の動力学的微粒子投与量は、保存期間9 ヶ月及び12 ヶ月の時点で、それぞれ μg 及び μg であり、この用量で安全性上特に問題は認められなかったことを説明した。

審査センターは、原薬を再結晶させる溶媒により結晶形が異なることが確認されたことについて、結晶多形を規格に設定する必要があるか申請者に検討を求めた。

申請者は、 から再結晶させた場合には、同一の結晶形が安定して製造されると判断しており、規格として設定する必要はないと考える旨を回答したが、審査センターから再結晶溶媒変更時の対応等について見解を求めたところ、申請者から、将来、溶媒変更を行う場合には、結晶多形について十分に事前検討を実施したうえで変更する旨が回答された。

審査センターは、原薬の水分含量と加水分解反応の関係について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、製剤のゼラチンカプセルに水分が含まれているため、その影響を除くことはできないが、その水分含量を ～ %にコントロールすれば、長期保存試験の結果等から、安定性試験ガイドラインに記載のある「明確な品質の変化 (試験開始時から含量が5 %以上変化した場合)」は起こらないことを確認したと説明した。

審査センターは、類縁物質に関して、資料概要中に「安定性試験で検出されたピークの構造は未知だが、検出のための操作条件が複雑であるので規格として設定しなかった」との記載があることについて、このような理由で規格を設定しないことは認められず、設定を検討すること、及びその他の類縁物質の安全性についても考察することを申請者に求めた。

申請者は、未知ピーク等について実測値に基づいて新たに限度値を設定すること、本剤の最大投与量を考慮すると安全性に問題はないと考えることを説明した。その他の各類縁物質についても実施した毒性試験等の結果からそれぞれの安全性に対する考察を行い、いずれも問題ない旨が説明された。

機構は、以上について了承するが、申請書記載事項の整備については、最終案を確認した上で判断することとしたい。

ハ. 安定性に関する資料

<提出された資料の概略>

安定性について、原薬に対して長期保存試験、加速試験、苛酷試験 (温度、湿度、光) が実施された。苛酷試験の温度に対する安定性において、水分含量の低下など高温で結晶水の損失が認められた。湿度に対する安定性では、粉碎時に水分含量の低下が認められた原薬を用いた場合、高湿度下で元に戻る現象が認められたが、申請者は、この現象について、結晶水の取り込みにより元の結晶状態に戻るためであると説明した。また、乾燥剤 (シリカゲル) とともに保存した場合、水分含量は低下したが、それ以外の測定項目に大きな変化は認められなかった。光に対する安定性では、曝光条件下で、

性状が帯黄色に変化し、未知類縁物質が若干認められた。一方、長期安定性試験、加速試験においては、変化は認められなかった。以上より、原薬は通常保存条件下では4年間安定であり、リテスト期間は4年と設定された。

製剤に対しては長期保存試験が行われ、18ヶ月（後に提出された結果は24ヶ月）で変化は認められなかった。加速試験においては40℃、75 % RHで6ヶ月保存した結果、類縁物質が大きく増加し定量値が低下したため、中間的な試験（30℃、70 % RH）を12ヶ月行った。類縁物質の増加と定量値の低下は、やはり認められたが、変化幅は減少した。苛酷試験において、開封状態で25℃、60 %RH条件下で24時間保存したところ、水分含量の増加は見られたが、それ以外は規格の範囲内であり、本剤の粉末吸入剤としての特性は、24時間は維持できると申請者は説明した。一方で、申請者は、25℃、75 %RH条件下では水分含量の他、送達量均一性試験、動力的微粒子投与量とも規格を逸脱したため、24時間安定性は担保できないと考えることを説明した。光に対しては比較的安定であった。その他、ブリスターシートより毎日1カプセルずつ取り出す部分開封についての試験を行い、9日目に測定を行った結果、水分含量以外は規格範囲内であり、日常の使用において問題はないと申請者は説明した。

以上より申請者は、製剤について、暫定的に18ヶ月（後、資料提出に伴い24ヶ月に延長）の有効期間を設定した。

＜審査の概略＞

審査センターは、湿度に対する苛酷試験において、有効成分の加水分解は認められなかったのか申請者に説明を求めた。

申請者は、分解は温度及び時間にも依存するため、今回試験を行った25℃、60 %RH及び25℃、75 %RH条件下で24時間保存の場合には、原薬の分解は認められなかったと回答した。

機構は了承した。

二．毒性に関する資料

＜提出された資料の概略＞

（１） 単回投与毒性

マウス及びイヌのエロゾル吸入並びにラットのパウダー吸入投与により検討された。散瞳、体重増加抑制、心拍数増加（イヌ）等が認められ、概略の致死量はマウスで131 mg/kg、ラットで334.5 mg/kg超、イヌで3.6 mg/kg超であった。

（２） 反復投与毒性

ラット及びイヌの13週間及び52週間エロゾル吸入投与試験の他、ラクトース添加パウダー剤が最終剤型となったことから、ブリッジング試験としてラット及びイヌの13週間パウダー吸入投与試験が実施された。なお、ラットの試験の投与量算出にあたって、分時呼吸量はMcMahon式（ $4.19 \times \text{体重}^{0.66}$ ）又はGuyton式（ $2.1 \times \text{体重}^{0.75}$ ）により算出された。（用量は原則的にGuyton式で算出されているが、比較が容易となるよう、McMahon式で算出された試験についてはGuyton式を併記）

ラット13週間エロゾル吸入投与試験（70、600、5,000 µg/kg/日）では、70 µg/kg/日以上で散瞳、体重増加抑制、膀胱内蛋白様沈殿物、600 µg/kg/日以上で立毛、心拍数増加、分葉核好中球比増加、リ

ンパ球比減少、 γ -グロブリン増加、5,000 $\mu\text{g/kg/日}$ で水晶体 Y 字型縫線様変化等が認められ、無毒性量は 70 $\mu\text{g/kg/日}$ 未満と判断された。ラット 13 週間パウダー吸入投与試験（90、600、5,600 $\mu\text{g/kg/日}$ ：Guyton 式 70、500、4,600 $\mu\text{g/kg/日}$ ）では、エロゾル吸入投与試験と同様の所見の他、90 $\mu\text{g/kg/日}$ 以上でトリグリセリド値減少、前極白内障増加、ハーダー腺分泌物貯留、下顎腺細胞分泌顆粒増加、5,600 $\mu\text{g/kg/日}$ で肝細胞脂肪滴減少等が認められ、無毒性量は 90 $\mu\text{g/kg/日}$ 未満と判断された。ラット 52 週間エロゾル吸入投与試験（13、96、641 $\mu\text{g/kg/日}$ ：Guyton 式 11、80、534 $\mu\text{g/kg/日}$ ）では、13 週間パウダー吸入試験と同様の所見の他、13 $\mu\text{g/kg/日}$ 以上で肺重量増加等が認められ、無毒性量は 13 $\mu\text{g/kg/日}$ 未満と判断された。白内障については、吸入装置の構造により薬剤曝露時に角膜に薬物が付着する可能性があり、角膜に付着した薬剤が眼房を経由し水晶体に達し、この曝露が長期間反復されたために白内障が誘発されたと考えられ、ラットの経口及び静脈内投与、イヌの吸入投与並びにウサギ眼刺激性試験において影響が認められなかったことから、外因性薬剤曝露によるラットの特異的な所見であると考えられている。また、膀胱内蛋白様沈殿物は精囊あるいは凝固腺からの分泌物など、雄ラット特有の副性腺からの生産物の一部が抗コリン作用により排尿筋が弛緩した際に膀胱内に逆流したことにより生じたと考えられ、マウス、イヌ及びウサギにおいてもこれらに類似する所見は認められないことから、ヒトで生じる可能性は低いと考えられている。

イヌ 13 週間エロゾル吸入投与試験（10、112、1,307 $\mu\text{g/kg/日}$ ）では、10 $\mu\text{g/kg/日}$ 以上で口腔・鼻腔粘膜乾燥、乾性角結膜炎、体重増加抑制、112 $\mu\text{g/kg/日}$ 以上で散瞳、心拍数増加、眼粘膜・瞬膜充血、眼漏等が認められ、無毒性量は 10 $\mu\text{g/kg/日}$ 未満と判断された。イヌ 13 週間パウダー吸入投与試験（12、142、1,328 $\mu\text{g/kg/日}$ ）では、12 $\mu\text{g/kg/日}$ 以上で体重増加抑制、142 $\mu\text{g/kg/日}$ 以上でエロゾル吸入投与試験で認められた所見の他、副腎重量減少、副腎束状帯及び胸腺萎縮、1,328 $\mu\text{g/kg/日}$ で心臓重量減少等が認められ、無毒性量は 12 $\mu\text{g/kg/日}$ 未満と判断された。イヌ 52 週間エロゾル吸入投与試験（5、45、448 $\mu\text{g/kg/日}$ ）では、45 $\mu\text{g/kg/日}$ 以上で 13 週間エロゾル投与試験と同様の所見等が認められ、無毒性量は 5 $\mu\text{g/kg/日}$ と判断された。乾性角結膜炎については、本薬の抗コリン作用に基づく涙液量減少が眼球乾燥を招き、瞬きにより角膜及び結膜に機械的刺激が加わることにより二次的に炎症が発生したと考えられている。

（３）生殖発生毒性

生殖発生毒性はラット及びウサギのエロゾル吸入投与試験により検討された。

ラット受胎能及び一般生殖能試験（11、97、1,980 $\mu\text{g/kg/日}$ ：Guyton 式 9、82、1,670 $\mu\text{g/kg/日}$ ）では、雄親動物の 97 $\mu\text{g/kg/日}$ 以上、雌親動物の 1,980 $\mu\text{g/kg/日}$ で死亡及び眼球乾燥が、雌雄親動物ともに 11 $\mu\text{g/kg/日}$ 以上で散瞳、摂餌量減少が、97 $\mu\text{g/kg/日}$ 以上で体重増加抑制が、雌親動物の 97 $\mu\text{g/kg/日}$ 以上に全胚吸収並びに黄体数及び着床数減少等が、F₁ 胎児の 97 $\mu\text{g/kg/日}$ 以上で生存胎児数減少が、F₁ 出生児の 1,980 $\mu\text{g/kg/日}$ で体重増加抑制並びに驚愕反射及び空中正向反射の遅延等が認められ、無毒性量は雌雄親動物の一般毒性に対して 11 $\mu\text{g/kg/日}$ 未満、雄親動物の生殖能に対して 1,980 $\mu\text{g/kg/日}$ 、雌親動物の生殖能に対して 11 $\mu\text{g/kg/日}$ 、胎児に対して 11 $\mu\text{g/kg/日}$ 、出生児に対して 97 $\mu\text{g/kg/日}$ と判断された。

ラット胎児器官形成期投与試験（11、100、1,838 $\mu\text{g/kg/日}$ ：Guyton 式 9、83、1,528 $\mu\text{g/kg/日}$ ）では、母動物の 11 $\mu\text{g/kg/日}$ 以上で散瞳、体重増加抑制が、1,838 $\mu\text{g/kg/日}$ で眼球乾燥、難産による切迫屠殺、全胚吸収が、F₁ 出生児の 1,838 $\mu\text{g/kg/日}$ で受動回避の減少等が認められたが、胎児には投薬の影響は

認められず、無毒性量は母動物の一般毒性に対して 11 µg/kg/日未満、生殖能に対して 1,838 µg/kg/日、胎児に対して 1,838 µg/kg/日、出生児に対して 100 µg/kg/日と判断された。

ウサギ胎児器官形成期投与試験（9、110、500 µg/kg/日：Guyton 式 9、110、520 µg/kg/日）では、母動物の 9 µg/kg/日以上で散瞳、肛門・性器周囲の汚れ、糞量減少、110 µg/kg/日以上で体重増加抑制が、胎児の 110 µg/kg/日以上で 13 肋骨の発生率増加が、500 µg/kg/日で体重増加抑制等が認められ、無毒性量は母動物の一般毒性に対して 9 µg/kg/日未満、生殖能に対して 500 µg/kg/日、胎児に対して 9 µg/kg/日と判断された。

ラット周産期及び授乳期投与試験（10、100、2,111 µg/kg/日：Guyton 式 9、85、1,770 µg/kg/日）では、母動物の 10 µg/kg/日以上で散瞳、体重増加抑制が、100 µg/kg/日以上で全児死亡増加、出生児の 100 µg/kg/日以上で死亡率増加、体重増加抑制、驚愕反射及び空中正向反射遅延並びに性成熟遅延等が認められ、無毒性量は母動物の一般毒性に対して 10 µg/kg/日未満、生殖能及び次世代児に対して 10 µg/kg/日と判断された。

（４） 遺伝毒性

細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞（V79）を用いた遺伝子突然変異試験、哺乳類培養細胞（ヒトリリンパ球培養細胞）を用いた染色体異常試験、哺乳類培養細胞を用いた不定期 DNA 合成（UDS）試験及びマウスを用いた小核試験により検討され、いずれの試験の結果も陰性であった。なお、マウス小核試験は OECD ガイドライン（1983）に基づき一用量のみで実施されており、少なくとも 3 段階以上の用量設定を求めている遺伝毒性試験ガイドライン（平成 11 年医薬審第 1604 号通知）に準拠していないが、本試験結果を陰性と判断することは妥当と申請者は考えている。

（５） がん原性

ラット 24 ヶ月間（9.3、21.7、74.1 µg/kg/日）、マウス（雌）84 週間（54.2、96.1、180.6 µg/kg/日）及びマウス（雄）94～101 週間（0.4→0.3、1.9→0.7、8.6→2.5 µg/kg/日）（再試験）エロゾル吸入投与試験により検討された。

ラットでは、体重増加抑制の他、非腫瘍性変化としてハーダー腺、喉頭、鼻腔及び前立腺の炎症、胃及び鼻腔の腺腔拡張、顎下リンパ節形質細胞増多、膀胱移行上皮過形成、喉頭及び鼻腔扁平上皮化生等が認められた。

マウスでは、投与 20 週以降から腹部膨満を呈して死亡する動物が増加し、51 週で高用量群の雄の死亡数が 25/60 匹となったことから、雄は投与を中止し再試験を行った。雌は生存数が 25 匹となった 84 週で投与を中止し試験の評価を行った。雌では、180.6 µg/kg/日で死亡率の有意な増加が、非腫瘍性変化として 54.2 µg/kg/日以上で腸管拡張に伴う腹部膨満が、96.1 µg/kg/日以上で腸管の管腔拡張、炎症等が認められた。雄（再試験）では、死亡数の増加により 63 週より投与量を減量した。雄では、雌と同様の変化が中用量群以上で認められた。

ラット、マウスとも本薬の薬理作用に基づくと考えられる非腫瘍性変化が認められたが、腫瘍性変化については本薬投与より発現したと考えられるものはなく、がん原性は認められなかった。

（６） その他の毒性

1) 局所刺激性

ウサギ単回及び 14 日間反復点眼投与刺激性試験により検討され、刺激性は認められなかった。

2) 依存性

反復投与試験において依存性を示唆する所見は認められなかったこと、一般薬理試験において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並びにラットの組織内分布の検討により脳への移行はわずかであったことから実施されていない。

3) 抗原性

反復投与試験において、抗原性を示唆する所見は認められなかったことから、実施されていない。

4) 類縁物質の安全性

原薬では、副生成物 BEA2108BR が % 以上存在し、規格における限度値は % と設定されていることから、ラット 13 週間エロゾル吸入投与試験及び遺伝毒性試験が実施され BEA2108BR の安全性が検討された。

反復吸入投与試験 (1.3、76.6、3,024 µg/kg/日 : Guyton 式 1.1、64.0、2,517 µg/kg/日) において、76.6 µg/kg/日以上で散瞳及び体重増加抑制、心拍数増加、雄膀胱内に蛋白様沈殿物、舌下腺細胞分泌顆粒増加が、3,024 µg/kg/日で前極白内障増加、雄胸腺重量減少等が認められ、無毒性量は 1.3 µg/kg/日と判断された。なお、臨床用量において規格限度値の BEA2108BR の曝露量は ng/kg/日と算定され、臨床使用で BEA2108BR の安全性が問題となる可能性は極めて低いと考えられている。

遺伝毒性試験は、細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウス小核試験が実施され、いずれの結果も陰性であった。

<審査の概略>

審査センターは、マウス小核試験が OECD ガイドラインに従って実施された点について、*in vitro* 試験結果も踏まえ本薬の遺伝毒性が陰性であるという点については了承するものの、今後は遺伝毒性試験ガイドラインに従って実施するよう申請者に求めた。

また審査センターは、ラット反復投与毒性試験において無毒性量が得られていないが、申請者は低用量群から抗コリン作用に基づく体重増加抑制等の薬理作用が発現し、これらの所見は可逆的な変化であり、臨床使用上の安全性に重大な影響はないとの見解を示しているのに対して、抗コリン作用との関連性が不明な分葉核好中球増加、リンパ球減少、トリグリセリド減少、γグロブリン増加、肺重量増加が認められていることから、これらの発生機序、類薬との比較及び臨床における安全性について説明を求めた。

申請者は、これらの血液学的変化及び肺相対重量増加は低栄養時に認められることが報告 (Seki M et al, *J Toxicol Sci*, 22: 427-437, 1997) されていることも踏まえ、低栄養はラットの摂餌形態に関連することからヒトで生じる可能性は低く、加えて分葉核好中球及びリンパ球比上昇については吸入試験時の拘束に起因するストレスの影響の可能性も考えられることを説明した。また肺への影響については、高用量群では肺機能の低下が認められており、これは高濃度の薬物曝露により生じたと考えられるが、病理組織学的変化等は認められず、イヌの反復吸入投与毒性試験並びにラット及びマウスのがん原性試験においても肺の変化が認められていないことから、肺は本薬の毒性学的標的器官ではないと考えたことを説明した。これらのことから申請者は、本薬の毒性試験の低用量群で認められた所見は、一般的な抗コリン作用に基づくものであり、その他についても、臨床において対応可能な副作用であり特段問題となることはないとする旨を回答した。

機構は、臨床試験において抗コリン作用によるものと考えられる副作用が報告されていることから、本薬の安全域は広くないことが想定されるが、例えばラット 13 週間投与試験では臨床用量上限の 100 倍近い用量が投与されていることから、試験の用量設定を適切に行い、無毒性量が得られるよう試験を設定すべきであったと考える。

審査センターは、申請者は、エロゾルとパウダー吸入試験の結果に差異が認められないことから、両剤型のブリッジングが成立すると判断しているが、イヌのパウダー吸入投与試験では、エロゾル試験で認められなかった副腎束状帯及び胸腺萎縮が確認されており、パウダー剤特有の毒性である可能性について説明を求めた。

申請者は、血漿中薬物濃度の差異はなかったこと及び副腎及び胸腺の変化に関連する臨床検査値等のパラメータに異常は認められなかったことから、これらはストレスに起因する変化と推察している旨を回答した。

機構はパウダー投与試験の対照群においても胸腺の萎縮が認められていることから、本試験において要因は特定できていないが、動物に何らかのストレスが負荷された可能性が推察されること、ラットでは当該所見は認められず、パウダー投与試験において抗コリン作用が強く発現した可能性が示唆されるものの特異な毒性所見は認められなかったことを踏まえ、パウダー剤の臨床使用で問題となる可能性は低いと判断した。

審査センターは、申請者がラットで認められた水晶体縫線化及び前極白内障の発生機序について、薬剤の吸入噴霧時に眼に直接曝露し、長期間にわたり角膜の付着が反復されたことに起因するものとする旨を説明していることについて、発生機序及び局所的な薬物濃度等も踏まえ、ヒトにおける発現の可能性がないか説明するよう求めた。

申請者は、発生機序及び眼局所薬物濃度の検討は実施していないことから明らかではないが、経口又は静脈内投与では発現していないことから外因性薬剤曝露に起因すると推測しており、臨床では、吸入器具を用いて本剤を経口吸入することから、ヒトで白内障が発生する可能性は極めて低いと考えることを説明した。また申請者は、誤使用等により本薬が眼に直接曝露した場合の安全性については、ウサギ眼刺激性試験で病理学的変化は認められていないこと、ドイツで実施した噴霧液点眼投与試験（ト-6）では、プラセボ群も含め眼の軽度の灼熱感のみが副作用として認められていることから、本剤の臨床使用において問題となる可能性はほとんどないと判断していることを回答した。

機構は、本所見が角膜の付着により発現したとの申請者の見解は、推定の範疇であるが、ヒトの点眼投与試験及びラット経口及び静脈内投与試験結果から、臨床使用時に本薬により白内障が発現する可能性は低いと判断した。

ホ. 薬理に関する資料

＜提出された資料の概略＞

（１）効力を裏付ける試験

１）気管及び気管支収縮抑制作用

摘出モルモット気管標本において、本薬はメサコリンによる収縮反応を濃度依存的に抑制し、見かけ上の pA_2 値は 9.51 であった（Schild plot の傾き: 2.53、機構注：Schild plot の傾きが 1 と差がある状況で pA_2 値を求めることは適切ではないと考える。）。また、類薬である臭化イプラトロピウム及び硫酸アトロピンの pA_2 値は 9.37 及び 9.17 であった（Schild plot の傾き: 1.32 及び 1.16）。

ペントバルビタール麻酔ウサギにおいて、本薬（0.3～3 $\mu\text{g/kg}$ ）及び臭化イプラトロピウム（1、3 $\mu\text{g/kg}$ ）の静脈内投与では、ACh（20 $\mu\text{g/kg}$, i.v.）誘発気管支収縮に基づく呼吸圧上昇反応を抑制した（本薬: 47～97 %、臭化イプラトロピウム: 48、88 %）。

覚醒モルモットにおいて、本薬（0.3、1 mg/mL ）及び臭化イプラトロピウム（1～10 mg/mL ）の吸入投与では、1 % ACh 溶液噴霧による気管支収縮発現までの時間（虚脱状態発現までの時間）を溶媒投与群に比べて有意に延長した。また麻酔イヌにおいて、本薬（0.1～1 mg/mL < 0.03～0.3 $\mu\text{g/kg}$ ）及び臭化イプラトロピウム（0.1～10 mg/mL < 0.03～3.0 $\mu\text{g/kg}$ ）の吸入投与では、1 % ACh 噴霧による気道抵抗上昇（Konzett-Rössler 法）を抑制した（抑制率: 52～100 %及び 28～100 %）。

なお、モルモット及びヒト気管支標本で、本薬がフィールド刺激による攣縮反応を抑制した結果（ IC_{50} 値: 0.17 nM 及び 0.24 nM）についても参考資料（Takahashi T et al, *Am J Crit Care Med*, 150: 1640-1645, 1994）として提出された。

以上から、本薬は抗コリン作用による気管支収縮抑制作用を有することが示唆された。

2) 作用持続時間について

ペントバルビタール麻酔イヌにおいて、本薬（0.1 mg/mL ）の1分間吸入投与では、ACh 噴霧による気道抵抗上昇（Konzett-Rössler 法）を抑制したが、その抑制作用は投与4時間後に消失した。本薬 0.3、1 mg/mL （0.09、0.30 $\mu\text{g/kg}$ ）投与では投与6時間後まで作用が持続したが、臭化イプラトロピウム（10 mg/mL < 3.0 $\mu\text{g/kg}$ ）では投与3時間後に作用が消失した。

覚醒モルモットにおいて、本薬（0.3、1 mg/mL ）の1分間吸入投与では、1 % ACh 溶液噴霧による気管支収縮発現までの時間（虚脱状態発現までの時間）を、対照群と比較して投与約24時間後まで延長したが、臭化イプラトロピウム（10 mg/mL ）での作用持続時間は約9時間であった。

覚醒モルモットにおいて、本薬 1 mg/mL （2.0 $\mu\text{g/kg}$ ）の吸入投与は、投与12時間後まで1 % ACh 噴霧によるもがき行動を抑制し、24時間後でも作用が持続した。臭化オキシトロピウム（10 mg/mL < 20 $\mu\text{g/kg}$ ）の作用は、12時間後まで持続したものの24時間後には消失していた。

なお、参考資料として、摘出モルモット及び摘出ヒト気管支標本での結果が提出され、本薬によるフィールド刺激誘発収縮反応抑制作用が発現するまでの時間は、臭化イプラトロピウム及び硫酸アトロピンに比べて遅く、本薬の作用持続時間は両薬物と比較して持続的であることが示唆された（Takahashi T et al, *Am J Crit Care Med*, 150: 1640-1645, 1994）。

3) 反復投与

覚醒イヌにおいて、本薬（2.3 $\mu\text{g/動物}$ ）の1日1回28日間反復吸入投与では、ACh（10～20 $\mu\text{g/kg}$, i.v.）による気道抵抗上昇を投与初日の1時間後では59.6 %抑制したが、その抑制作用は24時間後に消失した。本薬反復投与最終日には、投与24時間後でも抑制作用が持続していたが（55.0 %）、本薬投与終了後14日目には消失した。

覚醒モルモットにおいて、本薬の1日1回14日間反復吸入投与では、1 % ACh 噴霧による気管支収縮（虚脱状態発現までの時間が対照群に比べて3倍以上になった動物を有効と判定）を抑制した（ EC_{50} 値：初回吸入時は0.34 mg/mL 、5日間吸入時は0.045 mg/mL 、14日間吸入時は< 0.1 mg/mL ）。

4) 他剤併用時の相互作用

ペントバルビタール麻酔イヌで、本薬（2.5 μg /動物: 0.09 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）と硫酸サルブタモール（200 μg /動物: 7.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）を併用吸入した場合、ACh による気管支収縮は相加的に抑制されたが、作用持続時間に変化は認められなかった。また、本薬単独吸入では心臓血管系に作用を示さず、本薬との併用により硫酸サルブタモールの収縮期血圧の増加作用は減弱したが、拡張期血圧、心拍数及び心収縮力に対する作用に影響は認められなかった。

またペントバルビタール麻酔イヌで、本薬（3 μg /動物: 0.12 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、吸入投与）とステロイド（メチルプレドニゾロン<1 日 1 回 2 日間、2 mg/kg, i.v.>）＋ベクロメタゾン（本薬投与 1 時間前に 1 mg/動物<0.04 mg/kg>、吸入投与）を併用した場合、心拍数への影響（増加→減少）がわずかに認められたが、気管支収縮抑制作用及びその持続時間、血圧等に影響は認められなかった。

ペントバルビタール麻酔イヌで、本薬（BINEB、2.5 μg /動物<0.10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ >、吸入投与）とアミノフィリン（10 mg/kg<i.v.>、1 時間前処理）を併用した場合、気管支収縮抑制作用はわずかに増強され、心拍数への影響（減少→増加）がわずかに認められたが、その他血圧等に対して、併用による影響は認められなかった。

ペントバルビタール麻酔モルモットで、本薬（100 $\mu\text{g}/\text{kg}$, i.v.）と抗ヒスタミン薬（塩酸セチリジン<63 $\mu\text{g}/\text{kg}$, i.v.>あるいは塩酸エピナスチン<3 $\mu\text{g}/\text{kg}$, i.v.>）とを併用した場合、ヒスタミン誘発気道抵抗上昇の抑制作用に対して影響は認められなかった。

（２）作用機序

ヒトムスカリン受容体サブタイプ（Hm1、Hm2、Hm3、Hm4、Hm5）を発現させた CHO 細胞において、本薬（ K_D 値: それぞれ 0.041、0.021、0.014、0.005 (n=1)、0.012 (n=2) nM）は、イプラトロピウム（ K_D 値: 0.183、0.195、0.204、0.089、0.815 nM）や臭化オキシトロピウム（ K_i 値: 1.5、1.0、1.1、1.3、3.2 nM）よりヒトムスカリン受容体に対する親和性が高かったが、受容体サブタイプに対する選択性は認められなかった。

解離時間について、Hm1、Hm2、Hm3、Hm4、Hm5 を発現させた CHO 細胞膜分画において、本薬は M_2 受容体（3.6 時間）に比べ、 M_1 （14.6 時間）及び M_3 受容体（34.7 時間）からの解離速度は遅かった。イプラトロピウムの場合にも、 M_2 受容体からの解離が他に比べ速やかであった。本薬の M_3 受容体からの解離速度（34.8 時間）は、臭化オキシトロピウム（0.07 時間）や臭化イプラトロピウム（0.21 時間）に比べ、100 倍以上遅かった。

ヒト肺細胞膜分画において、 $[^3\text{H}]$ -チオトロピウムの結合は 30 分以内に平衡に達したが（ K_D 値: 0.039 ± 0.01 nM、 B_{max} : 48 ± 7 fmol/mg protein）、硫酸アトロピン添加による $[^3\text{H}]$ -チオトロピウムの膜分画からの解離半減時間は 212 ± 11 分と遅かった。 $[^3\text{H}]$ -N-メチルスコポラミンを用いた受容体置換試験より、本薬のヒト肺細胞膜分画におけるムスカリン受容体親和性（ K_i 値: 0.026 ± 0.011 nM）は、臭化イプラトロピウム（ K_i 値: 0.51 ± 0.11 nM）より高かった。

その他の受容体等に対する作用として、ラット及びモルモット細胞膜分画、ラット海馬スライス、視床下部スライス及び線条体スライスを用いた試験から、本薬の H_1 受容体に対する親和性は低いものの（ K_i 値: 81 nM）、その他の受容体（ α_1 、 α_2 、 β_1 、 β_2 、 D_1 、 D_2 、5-HT_{1A}、5-HT₂、 H_2 、Nc、ベンゾジアゼピン、 A_1 、NMDA）にはほとんど親和性を示さなかった。また、本薬（10 μM ）は、ノルアドレナリン（NA）、ドパミン、セロトニン及びコリン取り込みに対して影響を及ぼさなかった。本薬（ 10^{-8} M）は ACh 遊離増強作用を示し、電気刺激による NA の遊離も高濃度（ EC_{50} 値: 36,000 nM）で増強

したが、ドパミン及びセロトニンの遊離に対する作用はなく、Monoamine Oxidase (MAO)-A 及び MAO-B の活性を阻害しなかった。

ペントバルビタール麻酔モルモットで、ヒスタミンによる気道抵抗上昇に対して、本薬 30 µg/kg (i.v.)では作用は認められなかったが、100 µg/kg 以上 (i.v.)の用量では抑制作用を示し、本薬は ACh による気管支収縮を抑制する 100 倍の用量を投与しても抗ヒスタミン作用を発現しないことが示唆された。また、3 µg/kg の静脈内投与では、LTC₄、LTD₄ 及びブラジキニンによる気道抵抗上昇に影響を及ぼさなかった。

本薬の代謝物 (Ba338BR, BIIH27SE のナトリウム塩<BIIH27NA>) 及び分解物 (SCH731BR, BIIH28XX) の受容体結合能について、[³H]-N-メチルスコポラミンに対する置換試験を行ったところ、いずれも本薬と比べてヒトムスカリン受容体サブタイプに対する親和性は 10,000 倍以上低かった。

なお、摘出モルモット気管標本において、本薬は M₂ 受容体を介して、フィールド刺激による ACh 遊離を増強 (本薬の作用は洗浄 2 時間後に完全消失) させることが示唆され、参考資料として提出された (Takahashi T et al, *Am J Crit Care Med*, 150: 1640-1645, 1994)。

(3) 一般薬理試験

一般症状・中枢神経系に対する作用として、マウスに本薬を皮下投与した時、0.003 mg/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、また 10 mg/kg 以上で運動量の減少、呼吸抑制、立毛がみられた。さらに、10 mg/kg 以上でエタノール誘発、100 mg/kg でヘキソバルビタール誘発性の睡眠時間を延長し、0.1 mg/kg の静脈内投与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は影響を及ぼさなかった。

呼吸・循環器系に対する作用として、イヌに本薬 0.0001~0.03 mg/kg を静脈内投与すると、血圧、心拍数が増加したが、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は認められなかった。また、イヌに本薬を吸入投与した場合にも、心拍数、心収縮力、血圧、心電図に影響は認められなかった。本薬のモルモットへの吸入投与においても、心拍数、心収縮力に影響は認められなかった。

消化器系に対する作用として、マウスに本薬 10 mg/kg を経口投与あるいは 10 mg/kg 以上を皮下投与した時、腸管内輸送能を抑制した。また、ラットの胃液分泌量を用量依存的に抑制した (ED₅₀=0.0032 mg/kg, s.c.)。これらの作用は、本薬の抗コリン作用に基づく薬理作用であると考えられている。

自律神経系及び平滑筋に対する作用について、摘出モルモット直腸において、本薬は 10~100 nM でカルバコール収縮を抑制し、100~1,000 nM ではヒスタミン収縮を抑制したが、バリウム収縮に対する影響は認められなかった。

水及び電解質代謝に対する作用について、ラットの尿量及び尿中 Na⁺、K⁺、Cl⁻濃度に本薬の影響は認められなかった。

その他の薬理作用として、本薬はマウス、ラット及びイヌにおいて、ピロカルピン誘発あるいは食誘発唾液分泌に対する抑制作用、イヌの涙液分泌に対する抑制作用、マウス、ラット及びイヌでの散瞳作用を示し、抗コリン作用に基づくものであると考えられている。

本薬を 12 日間及び 14 日間反復投与すると、単回投与に比べピロカルピン誘発唾液分泌に対する抑制作用は増強したが、その程度は気管支収縮抑制作用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。

以上、中枢神経系、一般行動に影響が認められた用量 (≥ 10 mg/kg, s.c.あるいは ≥ 0.1 mg/kg, i.v.) は、薬効用量(気管支収縮抑制作用の $ED_{100}=0.003$ mg/kg, i.v.) と比較して高用量であった。

その他、特記すべき事項は認められていない。

<審査の概略>

審査センターは、主に以下の点について検討した。

審査センターは、 M_3 受容体と同様に M_2 受容体からの解離も類薬と比較して本薬の方が遅く、投与後初期には、ACh 遊離を変化させる可能性があることから、ACh 遊離を経時的に測定し、類薬と比較した試験成績があれば提示して説明すること、投与初期の ACh 遊離増加と副作用発現との関連性を臨床での有害事象発現時期等も踏まえて説明することを申請者に求めた。

申請者は、電気刺激による ACh 遊離に及ぼす影響を経時的に類薬と比較検討した試験成績はないが、本薬はムスカリン受容体サブタイプに対して選択性がないことから、本薬の投与初期には副交感神経節後線維の終末に存在する M_2 受容体を阻害することにより ACh 遊離が増加し、気管支、気管の収縮が増強する可能性も考えられるが、本薬は M_1 及び M_3 受容体に対しても拮抗作用を示すことから、これら受容体サブタイプが同時に抑制されることにより、モルモット及びヒトの気管支標本で、本薬が電気刺激誘発収縮反応を経時的に抑制し、投与初期(最大反応に達するまでの2時間以内)でも収縮増強作用が認められなかったと考えられることを説明した。また申請者は、臨床試験(ト-11<205.120>及びト-12<205.139>)において、本薬は投与後 24 時間以上 FEV_{1.0} の増加作用を示し、投与初期から気管支収縮抑制作用が認められ、収縮増強作用は認められなかったこと、投与初期の ACh 遊離増強によって引き起こされる可能性のある唾液分泌増加作用に関連する有害事象も報告されていないことから、本薬により投与初期に副交感神経節後線維終末からの ACh の遊離増加作用はあると考えられるが、ACh 遊離増加によって副作用が発現する可能性は低いと考えていることを説明した。

審査センターは、本薬を長時間適用した際に抗ヒスタミン作用が認められる可能性がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、覚醒モルモットでの ACh 誘発気管支収縮において、本薬の作用は5日間反復投与時に初回投与時の7.6倍に増強され(EC_{50} 値での比較)、14日間反復投与では単回投与時の1/10の用量で同様の反応を示したこと(最大反応での比較)、イヌで28日間まで観察した試験では、投与14日間投与後の抑制作用($63.9 \pm 6.2\%$)と28日間投与後の抑制作用($55.0 \pm 7.9\%$)はほぼ同程度であったこと(24時間後の抑制作用での比較)から、本薬を反復投与した場合には低用量から作用が認められるが、少なくとも14日以降で増加することはないと考えていることを説明した。その上で申請者は、本薬のヒスタミン受容体からの解離時間については検討しておらず、反復投与時に抗ヒスタミン作用が増強されるかについては明らかではないが、本薬の H_1 受容体に対する K_i 値は81 nM(抗コリン作用の K_i 値: 0.1 nM)で、*in vivo* での抗ヒスタミン作用が100 μ g/kg (i.v.) (抗コリン作用の ED_{50} 値: 0.3 μ g/kg, i.v.) で認められていることから、本薬の抗ヒスタミン作用は、薬効発現濃度に比べ800及び300倍以上の高濃度、高用量でしか発現していないと考えられ、本薬を長期間使用した際に、抗ヒスタミン作用が認められる可能性は低いと考えることを説明した。

審査センターは、本薬の反復投与により受容体親和性、受容体数及び本薬の反応性に影響を及ぼす可能性がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬の反復投与により受容体親和性や受容体数に影響を及ぼす可能性については検討していないが、本薬を覚醒イヌに 28 日間投与した時、投与 14 日及び 28 日後においても ACh 誘発収縮抑制作用は投与初日と比べて減弱しなかったこと、覚醒モルモットに反復投与しても、反応性の減弱は認められなかったこと、さらに、一般薬理試験において観察された唾液分泌及び腸管内輸送能等についても反復投与による反応の減弱は認められなかったことを説明した。また申請者は、プラセボを対照とした 1 年間投与による臨床試験（ト-14<205.117>及びト-15<205.128>）で、FEV1.0 のトラフ値、最大値及び投与後 3 時間までの平均値について、8 日目以降、反応性の減弱は認められていないことを説明し、本薬の反復投与による受容体親和性及び受容体数の変化について明らかではないが、作用の減弱が起こるような反応性の変化は起こらないと考えていることを回答した。

審査センターは、イヌにおける ACh 誘発気管支収縮試験で、反復投与後に作用の持続がみられていることについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、イヌでの試験で、本薬の ACh による気管支収縮に対する抑制作用は、投与初日 24 時間後では抑制率 $1.4 \pm 13.1\%$ であったが、反復投与 14 日後（投与 24 時間後）では $63.9 \pm 6.2\%$ 、28 日後（投与 24 時間後）では $55.0 \pm 7.9\%$ であったことについて、本薬の M_3 受容体からの解離が遅いために 24 時間後の受容体占有率が徐々に増加し、定常状態に達するまで 14 日間程度の反復投与を必要としたが、28 日後には既に受容体占有率が定常状態になっているため、14 日後と同様の作用を示したと考えていることを説明した。また申請者は、本薬を 1 年間投与し、FEV1.0 に対する影響を検討した臨床試験（ト-14<205.117>及びト-15<205.128>）においても、投与開始 8 日目までは作用が増加したが、投薬開始後 92 日目及び 344 日目では作用の増加は認められなかったことを説明した。

審査センターは、本薬が血液やリンパ球等に直接影響を及ぼす可能性がないか考察するよう申請者に求めた。

申請者は、 $5 \mu\text{g/mL}$ の高濃度で血小板活性化因子（PAF）による血小板凝集に対して抑制作用がみられたが、同濃度でアラキドン酸及びホルボールエステルによる血小板凝集に対して抑制作用は認められなかったこと、その他の血液及びリンパ球に及ぼす影響は検討していないものの、ラット及びイヌの単回及び反復吸入毒性試験で、血液凝固系に関係する血小板数及びプロトロンビン時間等は、52 週間投与試験でも影響は認められなかったこと、一方、ラットでリンパ球の減少及び分葉核好中球の増加が認められ、免疫関連細胞に関係する臓器（脾臓、胸腺、骨髄）が本薬により影響を受けた可能性が考えられるが、病理組織学的検査ではこれら臓器に影響は認められなかったことを説明し、本薬が血液、リンパ球及びその関連臓器に直接影響を及ぼす可能性は少ないと考えていることを回答した。

審査センターは、摘出気管及び摘出気管支標本以外の標本で検討する必要があるか、申請効能に係る病態の成因を説明して考察するよう申請者に求めた。また、感受性に影響を与える可能性がないかについても併せて説明を求めた。

申請者は、COPD のリスクの 80～90 %は喫煙であると考えられており、その機序はタバコ等の刺激物質を吸入すると肺胞マクロファージが活性化され、IL-8 等のケモカインや LTB_4 等のケミカルメディエーターが放出され、好中球が活性化されて、肺胞マクロファージや好中球によりプロテアーゼが産生、放出されることによると考えられていること、通常は、 α_1 -アンチトリプシンの様な蛋白分解酵素阻害蛋白群が生成されプロテアーゼの作用を打ち消し、肺の組織損傷を防ぐが、長い年月の喫煙によりプロテアーゼが優位となると細胞の破壊が進行し、慢性気管支炎や肺胞実質系の領域に不可逆的な変化を起こして気道閉塞に至ることを説明した。また申請者は、閉塞が不可逆的である点が気

管支喘息と異なっており、気管支喘息モデルを用いて COPD の薬効評価を行うのは不適切であること、現在、COPD の病態モデル動物の作製が試みられているが、不可逆的な閉塞を引き起こす慢性疾患モデルについては確立されていないことを説明した。その上で申請者は、GOLD ガイドライン (Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease, National Heart Lung and Blood Institute, 2003) では、抗コリン薬等の気管支拡張薬が COPD 治療薬の症状管理の中心となっていること、ムスカリン受容体の感受性については健康人と患者で差はないと報告されていること (Van Koppen CJ et al, *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 295: 238-244, 1988) から、COPD に基づく呼吸困難などの症状の緩解については、正常動物で ACh 誘発気道収縮に対する作用を検討し、その作用持続を明らかにすることで、長時間作用型である本薬の COPD に対する有効性の評価は可能と考えたことを回答した。

審査センターは、粘液分泌に及ぼす影響についての薬理学的な考察及び本薬の唾液分泌抑制作用が安全性上問題となることはないかについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、外来の刺激物質が気道に入るといった一過性の刺激による粘液分泌は、迷走神経反射により、粘膜下腺や杯細胞、気道上皮細胞の周辺に存在する副交感神経終末から ACh が遊離することによって生ずるが、この過程が COPD で認められる持続的な粘液分泌にも関与しているか否かは明らかとなっていないこと、気道分泌に対するムスカリン受容体拮抗薬の作用を検討したところ (宮田健他, *呼吸*, 8: 120-132, 1989)、臭化イプラトロピウムや臭化オキシトロピウムでは有意な作用が認められず、アトロピンでも完全に抑制されなかったことから、持続的な気道分泌亢進に副交感神経系の関与は少ないと考えていることを説明した。その上で申請者は、反復投与時でのマウスにおける唾液分泌抑制作用の ED₅₀ 値 (0.31~3.5 µg/kg) を、ヒトの体重を 60 kg として換算すると 19~210 µg となり、臨床用量との差は 1~9 倍程度であることなどから、唾液分泌抑制作用は薬効用量において認められると考えること、臨床試験では、国内外とも単回投与で口渇は認められなかったが、本薬を 3~6 週投与した際の口渇は、本薬 18 µg 投与時で 1.5 % (国内) 及び 3.0 % (海外)、36 µg 投与時で 27.3 % (国内) 及び 8.8 % (海外)、1 年間投与した際の口渇は本薬 18 µg 投与時で 17.3 % (国内) 及び 12.1 ~16.0 % (海外) であったことから、口渇は本薬の薬効発現用量で認められ、用量に依存してその発現率は高くなることが示唆されたが、臨床試験では国内外ともに口渇は比較的早期 (180 日以内) に発現し、ほとんどの症例が投与開始から 90 日以内に発現しており (国内長期投与試験<ト-19>: 19 例中 14 例)、その程度も軽症または中等症で、多くは投与期間中に消失していることから、うがいの励行や適度な水分補給などにより対処可能であり、臨床上問題となる可能性は低いと考えることを回答した。

機構は、以上の回答を了承するが、本薬投与による副作用の発現には十分注意する必要があると考える (ト項参照)。なお、本薬はムスカリン受容体サブタイプに選択性を示さず、M₂ 受容体に対する Ki 値は 0.02 nM であったことから (M₃ 受容体に対する Ki 値: 0.1 nM)、心臓に及ぼす影響については、専門協議を踏まえてさらに検討する必要があると考える。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

<提出された資料の概略>

薬物動態の検討には、非標識体及び ¹⁴C 標識体が用いられた。

(1) 動物における成績

動物における検討では、投与量及び定量値は臭化チオトロピウム水和物換算値として示された。

1) 吸収

ラットに本薬 10 mg/kg を単回気管内投与した時の血漿中未変化体濃度は、投与 5 分後で C_{max} (雄: 5290 ng/mL、雌: 5980 ng/mL) に達し、 $t_{1/2}$ は 6～8 時間であった。気管内投与における血漿中未変化体濃度の時間推移は静脈内投与とほぼ同様であった。また、血漿中未変化体濃度の時間推移に雌雄差はみられなかった。

ラットに本薬 10、25、及び 75 µg/kg/日を 1 日 1 回 24 カ月間反復吸入投与した時の血漿中未変化体濃度について、投与 23 カ月目までの成績から顕著な蓄積性はないと考えられている。また、投与 15 分後の血漿中未変化体濃度は、投与量の増加に伴い直線的に増加することが示された。

ラットに ¹⁴C 標識体(本薬) 10 mg/kg を単回気管内投与した時、尿中排泄率から算出した吸収率は、約 76 %であった (雄: 73 %、雌: 79 %)。

ラットに本薬 10 mg/kg を単回経口投与した時の生物学的利用率は、1 %以下であった。

2) 分布

ラットに ¹⁴C 標識体(本薬) 10 mg/kg を単回気管内投与した時、投与 15 分後には肺(419.445µg eq./g)、肝臓(18.662µg eq./g)、及び腎臓(33.526µg eq./g) で高い放射能が認められたが、これらの臓器での放射能の消失は、血漿からの消失と同様に推移した。肺には投与 24 時間後でも投与量の約 0.6 % (11.088 µg eq./g) が存在し、特定組織への蓄積性はないと考えられている。

ラットに ¹⁴C 標識体(本薬) 10 mg/kg を単回静脈内投与した時、肝臓、腎臓、及び消化管内への分布が観察された。また、脳への放射能の移行性は低かった。

有色ラットに ¹⁴C 標識体(本薬) 10 mg/kg を単回静脈内投与した時、メラニン含有組織(皮膚及び眼) への移行性が認められたが、投与 24 時間後では当該組織に放射能は認められず、残留性はないと考えられている。

妊娠 12 日目及び 18 日目のラットに ¹⁴C 標識体(本薬) 10 mg/kg を単回静脈内投与した時、胎児への放射能の移行は認められたが、その後は母獣の血漿中放射能濃度と同様に消失し、胎児への蓄積性はないと考えられている。

ラット、ウサギ、及びイヌに ¹⁴C 標識体(本薬) を単回投与(ラット: 気管内投与、ウサギ: 静脈内投与及び経口投与、イヌ: 静脈内投与) した時、血球移行性は低いと考えられている。

¹⁴C 標識体(本薬) を 1.8～45.0 ng/mL になるよう添加した *in vitro* でのマウス、ラット、ウサギ、及びイヌにおける血漿蛋白結合率は、いずれも約 20 %であった。また、¹⁴C 標識体を 1.8 ng/mL 又は ³H 標識体を 10 pg/mL になるよう添加した *in vitro* でのヒトにおける血漿蛋白結合率は、約 65～73 %であった。

3) 代謝

In vivo における ¹⁴C 標識体(本薬) の代謝に動物種差は認められず、ラットに単回気管内投与した時の肺ホモジネート中、血漿中、及び尿中には、主に未変化体が検出された。血漿中には未変化体の他に主代謝物である Ba338BR がわずかに検出された。尿中には未変化体の他に主代謝物である

Ba338BR、及びわずかにグルタチオン抱合体類が検出された。

各種動物及びヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* において、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。主代謝物である Ba338BR の生成には、エステル結合の非酵素的加水分解による場合と、CYP を介してチオフェン環が酸化された後にエステル結合が加水分解されて生成する場合の 2 通りの代謝経路があると考えられている（CYP 分子種については特定されていない）。

ラットに本薬 10 mg/kg を 1 日 1 回 5 日間反復静脈内投与した時、酵素誘導は認められなかった。

4) 排泄

雌雄ラットに ^{14}C 標識体（本薬）10 mg/kg を単回気管内投与した時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。尿中及び糞中排泄率に雌雄差はみられなかった。

ラットに ^{14}C 標識体（本薬）10 mg/kg を単回静脈内投与した時の放射能の胆汁中排泄率は、投与量の約 42 % であった。また、 ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回静脈内投与したラットの胆汁を別のラットの十二指腸内に投与した検討から、ラットにおける腸肝循環は低いと考えられている。

出産後 13～14 日目の授乳中ラットに ^{14}C 標識体（本薬）の 10 mg/kg を単回静脈内投与した時、乳汁中への放射能の移行が認められたが、母獣の血漿中放射能濃度の $t_{1/2}$ （17.1 時間）と乳汁中放射能濃度の $t_{1/2}$ （19.5 時間）は同程度であり、乳汁中の放射能の残留性は低いと考えられている。

ラットに本薬 10 mg/kg を単回静脈内投与した時の腎クリアランス（雄：25.0 mL/min/kg、雌：31.3 mL/min/kg）は、糸球体ろ過速度の文献値（約 9.4 mL/min/kg）（Harvey AM et al, *Am J Physiol*, 209: 849-852, 1965）より約 3 倍大きいことから、能動輸送による尿細管分泌の関与が示唆された。また、イヌに本薬 156.25 $\mu\text{g/kg/hr}$ を 6 時間持続静脈内投与した時の腎クリアランス（3.6 mL/min/kg）は、同じイヌに ^{14}C -イヌリン 40 $\mu\text{g/kg/hr}$ を 6 時間持続静脈内投与した時の糸球体ろ過速度（3.2 mL/min/kg）と同程度であり、イヌでは能動輸送による尿細管分泌がほとんど関与していないと考えられている。

（2）ヒトにおける成績

ヒトにおける検討では、投与量及び定量値は全てチオトロピウム換算値として示された。

＜外国人での検討＞

1) 外国人健康成人男子における検討

外国人（ドイツ）健康成人男子 24 例に本剤（カプセル）35.2、70.4、141、及び 282 μg を単回吸入投与した時の血漿中未変化体濃度は、ほとんどが定量下限（ ng/mL ）未満であった。また、投与 8 時間後までの尿中未変化体排泄率（ $\text{Ae}_{0-8\text{hr}}$ ）は、投与量の 2.35～4.83 % であった（添付資料ト-1: 205.102）。

外国人（ドイツ）健康成人男子 16 例に本剤（溶液）2.4、4.8、9.6、及び 14.4 μg を 15 分間持続静脈内投与した時の血漿中未変化体濃度の消失は速く、投与終了後 5 分以内に最大値（ $\text{C}_{15\text{min}}$ 、2.4 μg : 53.8 pg/mL、4.8 μg : 125 pg/mL、9.6 μg : 204 pg/mL、及び 14.4 μg : 390 pg/mL）の約 30～50 % の値を示した。 $\text{AUC}_{0-2\text{hr}}$ は 2.4 μg 投与時で 19.9 pg $\cdot$ hr/mL、4.8 μg 投与時で 40.0 pg $\cdot$ hr/mL、9.6 μg 投与時で 78.2 pg $\cdot$ hr/mL、及び 14.4 μg 投与時で 158 pg $\cdot$ hr/mL であった。また、投与 24 時間後までの尿中未変化体排泄率（ $\text{Ae}_{0-24\text{hr}}$ ）は、投与量の 39.3～54.3 % であった（添付資料ト-5: 205.107）。

外国人（ドイツ）健康成人男子 16 例に本剤（溶液）8、16、32、及び 64 μg を単回経口投与した時の血漿中未変化体濃度は、ほとんどが定量下限（ pg/mL ）未満であった。また、投与 24 時間後までの尿中未変化体排泄率（ $\text{Ae}_{0-24\text{hr}}$ ）は、いずれの投与量においても投与量の 1 % 以下であった（添付資料ト-4: 205.106）。

外国人（ドイツ）健康成人男子 12 例に本剤（カプセル）70.4、及び 141 μg を 1 日 1 回 7 日間反復吸入投与した時の血漿中未変化体濃度は、いずれの投与量においても吸入直後（ $\text{C}_{5\text{min}}$ ）に最も高い値（70.4 μg 投与の 1 日目: 33.7 pg/mL 及び 7 日目: 64.2 pg/mL 、141 μg 投与の 1 日目: 108 pg/mL 及び 7 日目: 199 pg/mL ）を示し、その後は速やかに消失して 2 時間後には $\text{C}_{5\text{min}}$ の約 20～30 % まで低下した。 $\text{AUC}_{0-2\text{hr}}$ は 70.4 μg 投与時の 1 日目で 25.2 $\text{pg} \cdot \text{hr/mL}$ 、7 日目で 43.6 $\text{pg} \cdot \text{hr/mL}$ 、141 μg 投与時の 1 日目で 73.9 $\text{pg} \cdot \text{hr/mL}$ 、7 日目で 86.8 $\text{pg} \cdot \text{hr/mL}$ ）であった。また、投与 8 時間後までの尿中未変化体排泄率（ $\text{Ae}_{0-8\text{hr}}$ ）は、投与 1 日目で 1.99～2.92 %、及び投与 7 日目では 5.57～5.82 % であった（添付資料ト-2: 205.103）。

外国人（ドイツ）健康成人男子 15 例に本剤（カプセル）8.8、17.6、及び 35.2 μg を 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与した時の血漿中未変化体濃度は、いずれの投与量においても吸入直後（ $\text{C}_{5\text{min}}$ ）に最も高い値を示した（8.8 μg 投与の 1 日目: 11.4 pg/mL 及び 14 日目: 7.91 pg/mL 、17.6 μg 投与の 1 日目: 14.8 pg/mL 及び 14 日目: 24.6 pg/mL 、及び 35.2 μg 投与の 1 日目: 13.4 pg/mL 及び 14 日目: 32.3 pg/mL ）。8.8 及び 17.6 μg 投与では投与 1 時間後には定量下限（ pg/mL ）未満を示したため、 AUC は算出されていない。また、投与 8 時間後までの尿中未変化体排泄率（ $\text{Ae}_{0-8\text{hr}}$ ）は、投与後 1 日目で 1.87～2.60 %、及び投与後 14 日目では 5.13～6.83 % であった。尿中未変化体排泄速度から算出した消失半減期は、約 6～8 日であった（添付資料ト-3: 205.104）。

外国人（ドイツ）健康成人男子 36 例に本剤（カプセル）108 μg を単回吸入投与、及び本剤溶液 14.4 μg を 15 分間持続静脈内投与した時の総尿中未変化体排泄率（ $\text{Ae}_{0-\infty}$ ）は、それぞれ投与量の 14.4 % 及び 73.6 % であった。また、本剤（溶液）64 μg を単回経口投与した時の投与 96 時間後までの尿中未変化体排泄率（ $\text{Ae}_{0-96\text{hr}}$ ）は、投与量の 1.60 % であった。尿中未変化体排泄率から算出した生物学的利用率は、吸入投与において 19.5 %、及び経口投与において 2.6 % であった（添付資料ト-7: 205.105）。

また、本剤の吸収性については、Caco-2 培養細胞を用いた検討において膜透過性は低いが、P-糖蛋白質はほとんど関与しないことが示唆されたこと、及び本薬が 4 級アンモニウム化合物であることから、本薬のヒトにおける消化管からの吸収率は低いと考えられている。

2) 血球への移行、及び代謝

^{14}C 標識体（本薬）を 2 $\mu\text{g/mL}$ になるよう添加した *in vitro* におけるヒト血球への移行性は、低いと考えられている（血球中放射能濃度/血漿中放射能濃度 = 0.004～0.065）。

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* において、本薬の代謝は、ラット及びマウスと比較して非常に遅く、ほとんどが非酵素的加水分解と考えられている。また、健康成人男子に単回静脈内投与において、尿中にほとんど未変化体として排泄された（投与量の約 74 %）。これらより、ヒトにおける本薬の代謝はごくわずかと考えられている。

本薬は CYP 分子種（CYP1A1/1A2、2B6、2C9、2C19、2D6、2E1、及び 3A）の代謝活性に対して影響を及ぼさないと考えられている。

3) 外国人慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者における検討

外国人 COPD 患者に本剤（カプセル）8.8、17.6、35.2、及び 70.4 μg を単回吸入投与した時の投与 5 分後の血漿中未変化体濃度 ($C_{5\text{min}}$) は、8.8 及び 17.6 μg 投与では半数以上が定量下限（ pg/mL ）未満を示し、35.2 及び 70.4 μg 投与では、それぞれ 14.7 pg/mL 及び 33.5 pg/mL であった。また、投与 8 時間後までの尿中未変化体排泄率 ($Ae_{0-8\text{hr}}$) は、投与量の 1.44~2.83 % であった。外国人 COPD 患者における血漿中未変化体濃度及び尿中未変化体排泄率は、外国人健康成人男子に単回吸入投与した場合とほぼ同程度であった（添付資料ト-11: 205.120）。

外国人 COPD 患者に本剤（カプセル）18 μg を 1 日 1 回 1 年間反復吸入投与した時、投与後 50 日目及び 92 日目の血漿中未変化体濃度 ($C_{5\text{min}}$ 及び $C_{2\text{hr}}$) は、男性に比べ女性の方が約 10~40 % 高い値（50 日目の $C_{5\text{min}}$ 男性: 16.7 pg/mL 、女性: 18.6 pg/mL 、及び 92 日目の $C_{5\text{min}}$ 男性: 17.6 pg/mL 、女性: 21.4 pg/mL ）（50 日目の $C_{2\text{hr}}$ 男性: 7.65 pg/mL 、女性: 10.7 pg/mL 、及び 92 日目の $C_{2\text{hr}}$ 男性: 7.41 pg/mL 、女性: 9.45 pg/mL ）を示したが、体重差（男性: 78.2 kg 、女性: 65.3 kg ）によるものと考えられている。また、投与後 50 日目、92 日目、及び 175 日目の投与 24 時間後までの尿中未変化体排泄率 ($Ae_{0-24\text{hr}}$) は、男性で 7.12~7.57 %、及び女性で 6.19~7.01 % であった。以上から、本剤の薬物動態に明確な性差はないと考えられている。また、男女共に投与日数に関わらず血漿中未変化体濃度及び尿中未変化体排泄率がほぼ同程度であったため、長期投与による蓄積性はないと考えられている（添付資料ト-14: 205.117）。

4) 腎機能低下の外国人患者における検討

外国人 COPD 患者に本剤（カプセル）18 μg を 1 日 1 回 1 年間反復吸入投与した時、血漿中未変化体濃度 ($C_{5\text{min}}$ 及び $C_{2\text{hr}}$) 及び投与 24 時間後までの尿中未変化体排泄率 ($Ae_{0-24\text{hr}}$) をクレアチニンクリアランス (CLcr) の値 (30~50 mL/min 、50~80 mL/min 、及び 80 mL/min 以上) で分類し比較したところ、投与後 92 日目の $C_{5\text{min}}$ 及び $C_{2\text{hr}}$ は、 CLcr が 80 mL/min 以上の患者 ($C_{5\text{min}}$: 14.3 pg/mL 、 $C_{2\text{hr}}$: 7.10 pg/mL) に比べ、50~80 mL/min の患者 ($C_{5\text{min}}$: 23.7 pg/mL 、 $C_{2\text{hr}}$: 9.01 pg/mL) 及び 30~50 mL/min の患者 ($C_{5\text{min}}$: 37.1 pg/mL 、 $C_{2\text{hr}}$: 10.4 pg/mL) では、約 1.3~2.6 倍高値であった。また、投与後 50 日目、92 日目、及び 175 日目の投与 24 時間後までの尿中未変化体排泄率 ($Ae_{0-24\text{hr}}$) は、 CLcr が 80 mL/min 以上の患者 (7.14~8.52 %) に比べ、50~80 mL/min の患者ではわずかな低下 (6.41~7.12 %) が認められ、30~50 mL/min の患者では約 20~50 % の低下 (4.23~6.47 %) が認められた（添付資料ト-14: 205.117）。

腎機能が軽度 (CLcr : 50~80 mL/min)、中等度 (CLcr : 30~50 mL/min)、高度 (CLcr : 30 mL/min 未満) に低下した外国人患者、及び外国人健康成人 (CLcr : 80 mL/min 以上) に本剤（溶液）4.8 μg を 15 分間持続静脈内投与した時、血漿中未変化体の C_{max} （健康成人: 147 pg/mL 、 CLcr 50~80 mL/min の患者: 200 pg/mL 、 CLcr 30~50 mL/min の患者: 223 pg/mL 、及び CLcr 30 mL/min 未満の患者: 223 pg/mL ）は、腎機能の低下に伴い約 1.4~1.5 倍上昇し、 $\text{AUC}_{0-4\text{hr}}$ （健康成人: 55.5 $\text{pg} \cdot \text{hr/mL}$ 、 CLcr 50~80 mL/min の患者: 77.1 $\text{pg} \cdot \text{hr/mL}$ 、 CLcr 30~50 mL/min の患者: 101 $\text{pg} \cdot \text{hr/mL}$ 、及び CLcr 30 mL/min 未満の患者: 108 $\text{pg} \cdot \text{hr/mL}$ ）は、腎機能の低下に伴い約 1.4~1.9 倍上昇した。また、尿中未変化体排泄率 ($Ae_{0-\infty}$) は、健康成人で 60.1 %、 CLcr 50~80 mL/min の患者で 59.3 %、 CLcr 30~50 mL/min の患者で 39.9 %、及び CLcr 30 mL/min 未満の患者で 37.4 % と腎機能低下に伴い約 1~38 % 低下した。本剤の薬物動態は、腎機能の低下により影響を受けることが示唆されたが、本試験での有害事象は健

健康成人の2例で頭痛が認められたのみであった。また、本薬の血漿蛋白結合率は、腎機能低下によって変化しなかった（健康成人：74.7 %、腎機能の中等度～高度低下患者：73.7 %）（添付資料ト-9: 205.134）。

5) 外国人 COPD 患者における加齢の影響に関する検討

外国人 COPD 患者（高齢者：平均 74 歳、非高齢者：平均 53 歳）に本剤（カプセル）18 μg を 1 日 1 回 2 週間反復吸入投与した時、血漿中未変化体濃度の時間推移は、非高齢者に比べ高齢者で高く推移し、投与 14 日後の血漿中未変化体濃度 ($C_{5\text{min}}$) は、非高齢者 (9.63 pg/mL) に比べ高齢者 (15.3 pg/mL) で約 60 % 高く、 $\text{AUC}_{0-4\text{hr}}$ は非高齢者 (18.2 $\text{pg} \cdot \text{hr/mL}$) に比べ高齢者 (26.1 $\text{pg} \cdot \text{hr/mL}$) で約 40 % 高値を示した。一方、投与 14 日後の投与 4 時間後までの尿中未変化体排泄率 ($\text{Ae}_{0-4\text{hr}}$) は、非高齢者 (1.97 %) に比べ高齢者 (1.42 %) では約 30 % 低値を示した。尿中未変化体排泄速度から算出した消失半減期は、高齢者 (6.5 日) 及び非高齢者 (5.5 日) で同様であった（添付資料ト-8: 205.133）。

本剤の薬物動態は加齢による影響を受けることが示されたが、安全性に関して臨床的に問題となる影響はみられなかったと考えられている。

6) 肺機能低下の外国人 COPD 患者における検討

外国人 COPD 患者に本剤（カプセル）18 μg を 1 日 1 回 1 年間反復吸入投与した時、投与後 50 日目の血漿中未変化体濃度 ($C_{5\text{min}}$ 及び $C_{2\text{hr}}$) 及び投与 24 時間後までの尿中未変化体排泄率 ($\text{Ae}_{0-24\text{hr}}$) を FEV1.0 (0.80 L 未満、0.80～1.25 L、1.25～1.50 L、及び 1.50 L 以上) により分類し比較したところ、肺機能の低下 (FEV1.0 の低下) による $C_{5\text{min}}$ (FEV1.0 が 0.80L 未満: 16.6 pg/mL 、0.80～1.25L: 18.9 pg/mL 、1.25～1.50L: 16.3 pg/mL 、及び 1.50 L 以上: 15.6 pg/mL)、 $C_{2\text{hr}}$ (FEV1.0 が 0.80L 未満: 8.46 pg/mL 、0.80～1.25 L: 9.75 pg/mL 、1.25～1.50 L: 7.80 pg/mL 、及び 1.50 L 以上: 7.79 pg/mL)、及び $\text{Ae}_{0-24\text{hr}}$ (FEV1.0 が 0.80 L 未満: 7.75 %、0.80～1.25 L: 6.66 %、1.25～1.50L: 6.49 %、及び 1.50 L 以上: 7.71 %) に差はみられなかった（添付資料ト-14: 205.117）。したがって、本剤の薬物動態は肺機能の低下による影響を受けないと考えられている。

7) 外国人における薬物相互作用に関する検討

本剤 1 回 18 μg (臨床用量) 吸入投与後の定常状態における血漿中未変化体濃度は、約 0.02～0.05 nM (7～21 pg/mL) と低く、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* の試験で、本薬 1 μM は各 CYP 分子種 (CYP1A1/1A2、2B6、2C9、2C19、2D6、2E1、及び 3A) の活性を阻害しなかったことから、本薬の臨床使用において、CYP が関与する薬物相互作用が惹起される可能性は低いと考えられている。

外国人健康成人に本剤（溶液）14.4 μg を 15 分間持続静脈内投与し、シメチジン (400 mg) と併用した時、本薬未変化体の C_{max} に変化は認められなかったが（単独: 635 pg/mL 、併用: 664 pg/mL ）、 $\text{AUC}_{0-4\text{hr}}$ は約 20 % 上昇した（単独: 253 $\text{pg} \cdot \text{hr/mL}$ 、併用: 304 $\text{pg} \cdot \text{hr/mL}$ ）。なお、 $\text{AUC}_{0-4\text{hr}}$ 上昇に伴う有害事象の発現はみられなかった。投与 4 時間後までの尿中未変化体排泄率 ($\text{Ae}_{0-4\text{hr}}$) に、シメチジン併用による影響はみられなかったが（単独: 34.5 %、併用: 33.0 %）、腎クリアランス (CL_r) は約 20 % 低下した（単独: 355 mL/min 、併用: 277 mL/min ）。しかしながら、併用投与におけるクレアチニンクリアランス値 (93.5 mL/min) より腎クリアランス値 (277 mL/min) の方が高いことから、シメチジンによる本剤の尿細管分泌への影響は小さいと考えられている。以上から、シメチジンは本剤の

薬物動態に対してわずかに影響をおよぼすが、尿中排泄において臨床上問題となる薬物相互作用を惹起する可能性は低いと考えられている（添付資料ト-10: 205.222）。

外国人健康成人に本剤（溶液）14.4 μg を15分間持続静脈内投与し、ラニチジン（300 mg）と併用した時、本薬未変化体の C_{max} は約13%低下したが（単独: 683 pg/mL、併用: 596 pg/mL）、 $AUC_{0-4\text{hr}}$ には変化はみられなかった（単独: 256 pg $\cdot$ hr/mL、併用: 254 pg $\cdot$ hr/mL）。投与4時間後までの尿中未変化体排泄率（ $Ae_{0-4\text{hr}}$ ）（単独: 36.1%、併用: 36.3%）、及び腎クリアランス（ CL_r ）（単独: 342 mL/min、併用: 343 mL/min）には、ラニチジン併用による影響はみられなかった。以上から、ラニチジンによる本薬の薬物動態におよぼす影響は小さく、尿中排泄において臨床上問題となる薬物相互作用を惹起しないと考えられている（添付資料ト-10: 205.222）。

<日本人での検討>

日本人慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者における検討

外国人 COPD 患者に本剤 17.6 μg を単回吸入投与した時、血漿中未変化体濃度は、投与後1時間目以降はほとんどが定量下限（ pg/mL）未満を示していたことから、日本人患者での血漿中未変化体濃度の測定は行われていない。

日本人 COPD 患者に本剤（カプセル）の9、18、及び36 μg を単回吸入投与における投与8時間後及び24時間後までの尿中未変化体排泄率（ $Ae_{0-8\text{hr}}$ 及び $Ae_{0-24\text{hr}}$ ）は、それぞれ $Ae_{0-8\text{hr}}$ で2.2～4.2%、及び $Ae_{0-24\text{hr}}$ で3.7～6.7%であった（添付資料ト-12: 205.139）。

<審査の概略>

審査センターは、ラットに本薬 10 mg/kg を投与したときの未変化体の $AUC_{0-\infty}$ が、単回静脈内投与の場合（1717～1962 ng $\cdot$ hr/ml）よりも、単回気管内投与の場合（2027～2872 ng $\cdot$ hr/ml）で高くなる理由、その時間推移についても単回気管内投与の場合に高く推移する理由について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、 $AUC_{0-\infty}$ は投与0分値として投与5分後値を用いて算出したが、静脈内投与における血漿中未変化体濃度の低下は速やかなため $AUC_{0-\infty}$ が過小評価されたと考えられ、外挿して新たに算出した投与0分値を用いた場合には、 $AUC_{0-\infty}$ は、気管内投与時で2306～3032 ng $\cdot$ hr/ml、静脈内投与時で2364～2854 ng $\cdot$ hr/mlと同程度になることを回答した。また申請者は、血漿中未変化体濃度の時間推移が静脈内投与に比べ気管内投与で上回る理由として、肺に未変化体として存在している間は代謝及び非酵素的加水分解が遅れるため、血漿中未変化体濃度の時間推移が高くなる可能性があることを説明した。

審査センターは、雄ラットに ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回気管内投与した時の分布特性について、小腸及び大腸では他の組織と異なり投与15分後でなく4時間後（小腸）及び24時間後（大腸）に最高濃度を示す理由、及び小腸及び大腸における消失半減期について申請者に説明を求めた。

申請者は、気管内投与15分後の肺組織には投与量の約33%の放射能が分布しており、一部は肺に分布後に吸収されるため、胆汁中への排泄が遅れて小腸で投与4時間後に最高濃度を示し、大腸では投与4時間までに排泄された胆汁が小腸から移行したため、投与24時間後に最高濃度を示したと考えられることを説明した。また、小腸及び大腸における消失半減期は算出していないが、投与24時間後～72時間後の放射能濃度から算出すると、小腸で14.1時間及び大腸で14.7時間と算定されるこ

とを回答した。

また審査センターは、雄ラットに ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回静脈内投与した時の分布特性について、胃及び小腸では他の組織と異なり投与 48 時間後に濃度が再上昇する理由、及び大腸では他の組織と異なり投与 15 分後でなく 4 時間後に最高濃度を示す理由、及び胃、小腸、及び大腸における消失半減期について申請者に説明を求めた。

申請者は、静脈内投与 48 時間後の胃及び小腸では理由は不明であるが 1 例で高い放射能濃度を示したために、投与 48 時間後の値が再上昇したと考えられることを説明した。また、静脈内投与では胆汁中排泄が速いため、早い時間に小腸に排泄された胆汁が時間経過と共に大腸に移行したため、大腸では投与 4 時間後に最高濃度を示したと考えられること、胃、小腸、及び大腸における消失半減期は算出していないが、投与 24 時間後～72 時間後の放射能濃度から算出すると、胃で 17.7 時間、小腸で 30.0 時間、及び大腸で 8.3 時間と算定されることを回答した。

審査センターは、ラットに ^{14}C 標識体（本薬）10 mg/kg を単回気管内投与した時の血球移行性について、血球中放射能濃度／血漿中放射能濃度の比が経時的に上昇する理由、ウサギに ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与及び単回経口投与した時の血球移行性について、血球中放射能濃度／血漿中放射能濃度の比が 1 を上回る時点（単回静脈内投与では 24 時間後、及び単回経口投与では 2 時間後）が生ずる理由、及びこれらの成績から、本薬の血球移行性は低いと判断することの妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は、まず、ラットに気管内投与した時の血球移行性について、血漿中に経時的に生成された代謝物（Ba338BR もしくは BIIIH27SE）が血球中に緩やかに移行したため、血球中放射能濃度／血漿中放射能濃度の比が経時的に上昇したと考えられることを説明した。次に申請者は、ウサギに静脈内投与及び経口投与した時の血球移行性について、静脈内投与では投与 24 時間後の血液中にはほとんどが代謝物として存在するため、血球中放射能濃度／血漿中放射能濃度の比が 1 を上回ると考えられること、また経口投与では吸収性が悪く、血液中及び血漿中放射能濃度の多くは検出限界（20 dpm）に近い値を示していること、及び投与 2 時間後の血液中放射能濃度のばらつきにより、血球中放射能濃度／血漿中放射能濃度の比が 1 を上回ると考えられることを説明した。さらに申請者は、ラットに気管内投与時の血球中放射能濃度／血漿中放射能濃度の比は、血漿中に占める未変化体の割合が高いと考えられる投与 5 分後で 0.034、15 分後で 0.031 であり、*in vitro* での血球中放射能濃度／血漿中放射能濃度の比も 0.053 であったことから、未変化体の血球移行性は低いと判断したことを回答した。

審査センターは、*in vitro* における血漿蛋白結合性について、結合する血漿蛋白質の種類を示した上で、ヒト（65.3 %）と動物（15.5～21.7 %）で血漿蛋白結合率が大きく異なる理由を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬と結合する血漿蛋白質の種類は同定していないが、塩基性薬物であることから α_1 酸性糖蛋白質と結合する可能性が高いこと、 α_1 酸性糖蛋白質濃度は種により異なっておりヒトで多いこと（ヒト：0.55～1.40 mg/mL<Israili ZH et al, *Drug Metab Rev*, 33: 161-235, 2001>、ラット 0.064<Ricca GA et al, *J Biol Chem*, 256: 10362-10368, 1981>、ラット 0.17<Nagashima M et al, *J Biol Chem*, 255: 4951-4956, 1980>、イヌ 0.31<Ogilvie GK et al, *J Am Vet Med Assoc*, 203: 1144-1146, 1993>、イヌ 0.48<Zeineh RA et al, *Am J Physiol*, 222: 1326-1332, 1972>）、*in vitro*（平衡透析法）においては、ヒト及び動物のいずれにおいても血漿中及び緩衝液中に非酵素的な加水分解により Ba338BR が生成するが、血漿蛋白結合率は非常に低いこと、インキュベーション後における血漿中未変化体の残存率はヒト

(42.4 %) に比べ動物 (16.3～24.3 %) では低いこと、及び酸性もしくは塩基性薬物の血漿蛋白結合率には種差が存在することが報告 (Jusko WJ et al, *Drug Metab Rev*, 5: 43-140, 1976) されていることから、血漿中の α_1 酸性糖蛋白質濃度の違い及び結合蛋白質への結合定数の違いなどが寄与しているものと考えたことを回答した。

機構は以上の回答について了承した。

審査センターは、反復投与した時の本剤の蓄積性について、健康成人及び患者の試験結果から説明するよう申請者に求めた。

申請者は、外国人健康成人に本剤 70.4 μg もしくは 141 μg を 1 日 1 回 7 日間反復吸入投与した時、吸入直後の血漿中未変化体濃度 ($C_{5\text{min}}$) の投与後 7 日目/1 日目の比は約 2、及び投与 8 時間後までの尿中未変化体排泄率 ($Ae_{0-8\text{hr}}$) の投与後 7 日目/1 日目の比は 2.0～2.8 であること、外国人健康成人に本剤 8.8 μg 、17.6 μg 、及び 35.2 μg を 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与した時、 $C_{5\text{min}}$ の投与後 14 日目/1 日目の比は約 2～3、及び $Ae_{0-8\text{hr}}$ の投与後 14 日目/1 日目の比は 2.2～3.3 であること、及び外国人 COPD 患者に本剤 18 μg を反復吸入投与した時、投与 1 日目の採血及び採尿は行っていないため、反復投与/初回投与における $C_{5\text{min}}$ 及び尿中未変化体排泄率の比は算出していないが、これらの成績から本剤反復投与時には、血漿中未変化体濃度及び尿中未変化体排泄率は約 2～3 倍に上昇すると考える旨を回答した。

審査センターは、日本人と外国人の COPD 患者における本剤 (カプセル) 吸入投与 8 時間後までの尿中未変化体排泄率の比較から、申請者は、日本人と外国人患者の尿中未変化体排泄率は類似すると主張しているが、外国人 COPD 患者に反復吸入投与した時の尿中未変化体排泄速度から算出した未変化体の消失半減期は非高齢者で 5.5 日であり、薬物動態の類似性を吸入投与 8 時間後までの尿中未変化体排泄率の比較で主張することの妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は、日本人 COPD 患者での単回吸入投与試験では、採血を行わず採尿のみを行ったが、投与 8 時間後までの尿中未変化体排泄率 ($Ae_{0-8\text{hr}}$) (2.2～4.2 %) と外国人 COPD 患者での単回吸入投与における $Ae_{0-8\text{hr}}$ (1.44～2.83 %) は類似すること、投与 8 時間後までに尿中未変化体排泄率の 35～82 % が排泄されていること、個体間変動はあるものの投与 4 時間後と 8 時間後での推移は、日本人と外国人で類似していたこと、及び本薬は非酵素的にわずかに代謝されるのみ (74 % が未変化体として尿中へ排泄) で、代謝過程において日本人と外国人との差が生じる可能性は低いことなどから、本薬の薬物動態は日本人と外国人で大きな違いはないと考えていることを説明した。

機構は、以上の回答を了承した。

審査センターは、外国人の健康成人及び腎機能低下患者に本剤 (溶液) 4.8 μg を 15 分間持続静脈内投与した時、健康成人 (クレアチニンクリアランス (CL_{Cr}) が 80 mL 以上) での腎クリアランス (CL_r) は 435 mL/min であるが、腎機能低下患者での腎クリアランスはクレアチニンクリアランス低下に伴い減少することから (CL_{Cr} が 50～80 mL/min の場合: 246 mL/min、CL_{Cr} が 30～50 mL の場合: 124 mL/min、及び CL_{Cr} が 30 mL 未満の場合: 85.7 mL/min)、添付文書等において、クレアチニンクリアランスを考慮した用量を設定する必要はないか説明を求めた。

申請者は、高度腎機能低下患者 (CL_{Cr}: 30 mL 未満) の C_{max} (176～269 pg/mL) は健康成人 (C_{max} : 103～186 pg/mL) に比べて高いものの、腎機能低下による有害事象の発現率は増加していないこと、外国人腎機能低下 COPD 患者に本剤 (カプセル) 18 μg を長期間反復吸入投与した時、軽度腎機能低

下患者（CLcr: 50～80 mL/min）の血漿中末変化体濃度（ C_{5min} 及び C_{2hr} ）及び尿中末変化体排泄率（ Ae_{0-24hr} ）は、正常腎機能患者（CLcr: 80 mL/min 以上）と比べて大きな差はなく、有害事象の発現率もプラセボ群とほぼ同程度であったことから、腎機能低下に伴う血漿中末変化体濃度の上昇もしくは尿中末変化体排泄率の低下と、有害事象発現には明確な相関はなく、クレアチニークリアランスを考慮した用量設定は必要ないとする旨を回答した。

審査センターは、外国人 COPD 患者に本剤（カプセル）を反復吸入投与した時、投与後 14 日目の尿中末変化体濃度から算出した高齢者の腎クリアランス（CLr）は 163 mL/min で、非高齢者（CLr: 326 mL/min）の 1/2 であること、反復投与時（7 日目及び 14 日目）の高齢者の C_{5min} 及び AUC_{0-4hr} は非高齢者に比べ約 10～60 %上昇し、逆に高齢者の尿中末変化体排泄率（ Ae_{0-4hr} ）は非高齢者に比べ約 10～30 %低下することから、薬物動態は加齢による影響を受けることが示されているため、年齢を考慮した用量を設定する必要があるか申請者に説明を求めた。

申請者は、 C_{5min} 、 AUC_{0-4hr} 、及び Ae_{0-4hr} は、個人間変動が大きく、高齢者及び非高齢者の各患者での値は同じ範囲に分布しており、大きな差はないと考えられたこと、有害事象発現率は、非高齢者（59 歳未満: 17 % <2/12>）よりも高齢者（70 歳以上: 59 % <10/17>）で高かったものの、因果関係が否定できない事象は非高齢者での頭痛 1 例のみであったこと、COPD 急性増悪が高齢者群で 5 例（非高齢者 1 例）認められたが、投与前%FEV1.0 は高齢群で 10 %程度低く、COPD 重症度とともに、急性増悪頻度が高くなると報告されていることから（Fletcher C & Pete R, *Br Med J*, 1: 1645-1648, 1977）、予想の範囲内であると考え、外国人 COPD 患者に本剤（カプセル）18 µg を 1 年間反復吸入投与した時（ト-14<205.117>、ト-15<205.128>、ト-16<205.126A>及びト-17<205.126B>）のデータから、60 歳以下、61～70 歳、及び 71 歳以上の層別に解析を実施すると、有害事象が発現した症例の割合に差はなく、大部分の有害事象においても対照群と差はみられなかったことなどから、加齢に伴う薬物動態の変化と有害事象発現に明確な相関はないと考えており、年齢を考慮した用量設定は必要ないとする旨を回答した。

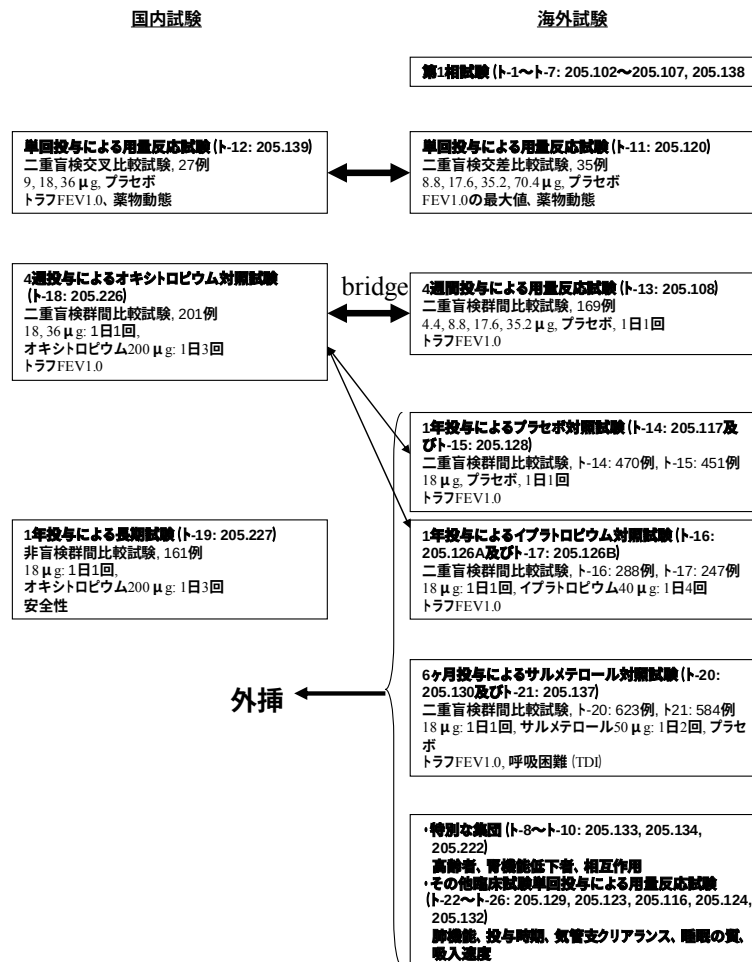
機構は、ヒトにおける本剤の薬物動態特性として、尿中末変化体排泄速度から算出された消失半減期は長いこと（外国人健康成人: 約 6～8 日、外国人高齢 COPD 患者: 6.5 日、及び外国人非高齢 COPD 患者: 5.5 日）、外国人患者で薬物動態は腎機能による影響を受けることが示されていること、及び外国人高齢 COPD 患者における有害事象の発現率は非高齢 COPD 患者に比べて高いと考えられることから、クレアチニークリアランスあるいは年齢を考慮した用量設定、注意喚起等の必要性については、専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

<提出された臨床試験成績の概略>

（Complete clinical data package について）

審査センター及び機構は、Complete clinical data package の構成を以下の図のように評価を行い、国内外で実施された慢性閉塞性肺疾患（Chronic Obstructive Pulmonary Disease<COPD>）患者での試験を中心として本剤の有効性及び安全性を検討した。なお、ヒトにおける検討では、投与量及び定量値は全てチオトロピウム換算値として示され、海外試験の有害事象の因果関係については、添付資料ト-11（後述）を除いて、「あり」、又は「なし」の 2 区分でのみ調査されており、国内単回投与試験以外の試験においては個々の臨床検査値異常について因果関係は判定されていない。



申請者は、本剤は吸入薬剤であり、血中濃度が直接薬効を示すものではなく、薬物動態の線形性が伺われ、代謝がわずかであること等から、内因性民族的要因による影響を受けにくく、COPD の定義、診断基準、治療方針及び重症度分類等の外因性民族的要因もほぼ国内外で類似していることから、ICH E5 ガイドライン（平成 10 年 8 月 11 日付医薬発第 739 号通知及び同日付医薬審第 672 号）に基づき、ブリッジング試験を国内で実施することで、海外臨床試験の外挿が可能であると判断したことを説明した。

（１）第Ⅰ相試験・特別な集団を対象とした試験

１）海外（ドイツ）単回投与試験（添付資料ト-1 <205.102>及び参考資料ト-1<205.101>）

健康成人男子 24 例（各群 6 例になるように複数の群に割付）を対象に、本剤（吸入液）0.8、4、8、20、40、80、160 μg 又はプラセボを Piezoelectric デバイス（最初に開発された脱フロンの定量噴霧式吸入器具）で単回投与した無作為化単盲検試験（添付資料参考ト-1）及び健康成人男子 16 例（各群 8 例＜うちプラセボ投与が 2 例＞となるよう複数の群に割付）を対象に、本剤（粉末吸入剤）35.2、70.4、140.8、281.6 μg 又はプラセボを FO2 デバイス（欧米の第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験で使用された吸入器具であり、その後の欧米及び国内臨床試験では FO2 デバイスの外観及び使用性を改善したハンディヘラーを使用）で単回投与した無作為化単盲検試験（添付資料ト-1）が実施された（薬物動態はへ項参照）。

いずれの試験においても本剤 8 µg 以上では投与 90 分後から 24 時間後まで気道抵抗の軽度減少が認められ、薬剤に関連する唾液分泌、瞳孔径、心電図、血圧・脈拍数、臨床検査値の変動は認められなかった。

以上より申請者は、本剤を Piezoelectric デバイスで 160 µg まで、本剤を FO2 デバイスで 281.6 µg まで投与した際の安全性に問題はないと考えることを説明した。

2) 海外（ドイツ）連続投与試験（添付資料ト-2<205.103>及びト-3<205.104>）

健康成人男子 12 例を対象に、本剤（粉末吸入剤）70.4、140.8 µg 又はプラセボを 1 日 1 回 FO2 デバイスで各 7 日間投与する無作為化二重盲検 3 処置 3 期クロスオーバー試験（休薬期間: 7 日以上）

（添付資料ト-2）及び健康成人男子 15 例（各群 5 例）を対象に、本剤（粉末吸入剤）8.8、17.6、35.2 µg を 1 日 1 回 FO2 デバイスで 14 日間投与する無作為化二重盲検群間比較試験（添付資料ト-3）が実施された（薬物動態はへ項参照）。なお 70.4 µg 及び 140.8 µg の試験で抗コリン性の有害事象が多く認められたことから、より低用量について検討する必要があると判断され、投与量 8.8、17.6、35.2 µg の試験が実施された。

いずれの用量でも気道抵抗の軽度減少が認められ（添付資料ト-2 では最終投与の 72 時間後でも 15 %の減少が認められ、添付資料ト-3 では最終投与の 4 日以内には投与前値に戻った）、薬剤に関連する瞳孔径、心電図、血圧・脈拍数、臨床検査値の変動は認められなかったが、70.4 µg 以上では有意な唾液分泌の減少が認められた。口渇は 17.6 µg 群で 20 %（1/5 例）、35.2 µg 群で 60 %（3/5 例）、70.4 µg 群で 64 %（7/11 例）、140.8 µg 群で 100 %（12/12 例）に認められた。

以上より申請者は、本剤 35.2 µg までの用量で 14 日間投与した際の安全性に問題はないと考えることを説明した。

3) 海外（ドイツ）経口投与試験（添付資料ト-4<205.106>）

健康成人男子 16 例（各群 8 例＜うちプラセボ投与 2 例＞となるよう複数の群に割付：休薬期間 4 日以上）を対象に、本剤（内服液）8、16、32、64 µg 又はプラセボを単回経口投与した無作為化二重盲検試験が実施された（薬物動態はへ項参照）。

薬剤に関連する血圧・脈拍数、心電図、唾液分泌、臨床検査値の変動は認められなかった。なおプラセボ 1 例に軽度疲労が認められた。

以上より申請者は、本剤 8～64 µg を単回経口投与した際の安全性に問題はないと考えることを説明した。

4) 海外（ドイツ）静脈内投与試験（添付資料ト-5<205.107>）

健康成人男子 16 例（各群 8 例＜うちプラセボ投与 2 例＞となるよう複数の群に割付）を対象に、本剤（注射液）2.4、14.4 µg を 1 回及び 4.8、9.6 µg を 24 時間の間隔をあけて 2 回又はプラセボを静脈内投与した無作為化二重盲検試験が実施された（薬物動態はへ項参照）。

薬剤に関連する血圧・脈拍数、心電図、唾液分泌、臨床検査値の変動は認められなかった。なお頭痛が 4.8 µg 群 1 例、9.6 µg 群 2 例、プラセボ群 1 例に認められたが、治験薬との関連は否定された。

以上より申請者は、本剤を単回（2.4、14.4 µg）あるいは 2 日間（4.8、9.6 µg を 24 時間の間隔で 2 回）静脈内投与した際の安全性に問題はないと考えることを説明した。

5) 海外（ドイツ）点眼投与試験（添付資料ト-6<205.138>）

健康成人男子 48 例（各群 8 例＜うちプラセボ投与 2 例＞）を対象に、本剤（点眼液）0.02、0.04、0.08、0.16、0.28、0.40 μg 又はプラセボを単回点眼投与した無作為化二重盲検群間比較試験が実施された。

本剤は瞳孔径、瞳孔反射、眼圧、眼の調節機能に影響しなかった。薬剤に関連する血圧・脈拍数、心電図、臨床検査値の変動は認められなかった。なお有害事象として、一時的な眼の灼熱感（結膜炎）、眼圧が高くなった感じ（緑内障）などが報告されたが、因果関係が否定できない事象は眼の灼熱感のみであった。

以上より申請者は、本剤 0.02～0.4 μg を単回点眼投与した際の安全性に問題はないと考えることを説明した。

6) 海外（ドイツ）生物学的利用率の検討試験（添付資料ト-7<205.105>）

健康成人男子 36 例（各群 12 例）を対象に、本剤 14.4 μg （注射液）を静脈内に、64 μg （内服液）を経口で、108 μg （粉末吸入剤）を吸入で、それぞれ単回投与した無作為化非盲検試験が実施された（薬物動態はへ項参照）。

薬剤に関連する血圧・脈拍数、心電図、臨床検査値の変動は認められなかった。なお有害事象として、軽度疲労が報告されたが、因果関係は否定された。

以上より申請者は、本剤 14.4 μg を静脈内に、64 μg を経口で、108 μg を吸入で単回投与した際の安全性に問題はないと考えることを説明した。

7) 海外（カナダ）高齢 COPD 患者における薬物動態試験（添付資料ト-8<205.133>）

高齢及び非高齢 COPD 患者 29 例（高齢者＜70 歳以上：平均 74 歳＞：17 例、非高齢者＜平均 53 歳＞：12 例）を対象に、本剤（粉末吸入剤）18 μg を 1 日 1 回ハンディヘラーで 14 日間連続投与した非盲検非対照試験が実施された。

血圧・脈拍数、身体検査、臨床検査、心電図において高齢者と非高齢者間に臨床的に意味のある差は認められず、安全性では、死亡例が心筋梗塞の 1 例で報告されたが因果関係は否定された。

また、重篤な有害事象として、高齢者群で心筋梗塞 1 例、COPD 急性増悪 2 例が報告されたが、治療薬との因果関係は否定された。

その他の有害事象として、COPD 急性増悪は高齢者 5 例、非高齢者 1 例に認められたが、いずれも因果関係は否定された。因果関係が否定できなかった有害事象は、非高齢者の軽度頭痛のみであった。

以上より申請者は、高齢者あるいは非高齢者 COPD 患者への本剤の吸入は、安全性上問題ないと考えられることを説明した。

8) 海外（ドイツ）腎機能低下者における薬物動態試験（添付資料ト-9<205.134>）

腎機能低下 18 例及び健康成人 6 例を対象に、本剤（注射液）4.8 μg を単回静脈内投与する非盲検非対照試験が実施された（薬物動態はへ項参照）。腎機能低下の程度はクレアチニンクリアランスにより分類され、軽度は 50-80 mL/min: 5 例、中等度は 30-50 mL/min: 7 例、重度は＜30 mL/min: 6 例であった。

有害事象として健康成人 2 例に軽度頭痛が認められたが、因果関係は否定された。薬剤に関連した血圧・脈拍数、心電図、臨床検査値の変動等は認められなかった。

以上より申請者は、腎機能低下時には、本剤投与時に血中濃度が上昇するものの（へ項参照）、有害事象発現率が増加することはなかったことを説明した。

9) 海外（ドイツ）薬物相互作用検討試験（添付資料ト-10<205.222>）

健康成人 19 例（シメチジン併用試験 6 例、ラニチジン併用試験 13 例）を対象に、本剤（注射液）の単回静脈内投与に対するシメチジンあるいはラニチジン連続経口投与の影響を検討する無作為化非盲検、各試験内でのクロスオーバー試験が実施された（薬物動態、相互作用についてはへ項参照）。

シメチジン 400 mg を 1 日 3 回 5 日間経口投与あるいはラニチジン 300 mg を 1 日 1 回 5 日間経口投与し、2 日目の朝経口投与 2 時間後に本剤 14.4 µg を静脈内投与し、その後 21 日間の休薬期間において、本剤のみを静脈内投与した（先に本剤のみ静脈内投与し、休薬期間後経口投与した場合もある）。

有害事象として中等度偏頭痛が報告されたが、因果関係は否定された。因果関係が否定できない有害事象は、ラニチジン併用時 3 例 5 件（眼球乾燥 2 件、結膜炎、多幸症及び注射部反応各 1 件）に認められたが軽度であった。

薬剤に関連する血圧・脈拍数、心電図、臨床検査値の変動等は認められなかった。

以上より申請者は、経口シメチジン又は経口ラニチジンと本剤を併用した場合に、臨床的に問題となる薬物相互作用を起こす可能性は低いと考えることを説明した（へ項参照）。

（2）第Ⅱ相試験—単回投与による用量反応試験

1) 海外（オランダ）単回投与による用量反応試験

（添付資料ト-11<205.120>、 年 月～ 年 月）

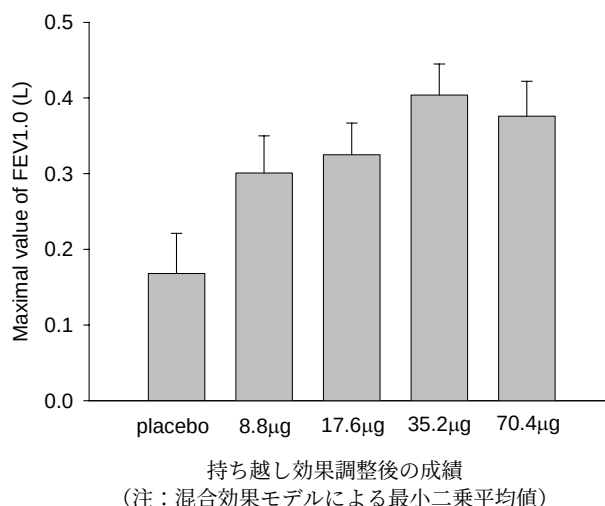
COPD 患者（1 秒量<forced expiratory volume in one second; 以下 FEV1.0>の予測値に対する割合（% FEV1.0）が 65 %未満かつ 1 秒率<FEV1.0/FVC, 以下 FEV1.0%: FVC<forced vital capacity: 努力性肺活量>>が 70 %未満の軽症から重症の症状の安定した患者、イプラトロピウム吸入 30 分後に FEV1.0 が 15 %以上改善（目標症例数 35 例）を対象に、本剤の無作為化二重盲検プラセボ対照 5 処置 5 期クロスオーバー単回投与試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤（粉末吸入剤）8.8、17.6、35.2、70.4 µg を FO2 デバイスにより単回吸入投与、休薬期間は 3 日と設定された。

総症例数 35 例（32 例が男性）全例が安全性解析対象であり、中止 2 例を除く 33 例が有効性解析対象であった（プラセボ群: 35 例、本剤 8.8 µg 群: 34 例、17.6 µg 群: 33 例、35.2 µg 群: 33 例、70.4 µg 群: 34 例）。なお、本試験では持ち越し効果がみられたことから、追加解析として、本剤 17.6、35.2、70.4 µg を投与した次の観察日のデータを除外した持ち越し効果調整後の解析等が実施された。

主要評価項目である FEV1.0 最大値の前値からの変化量はプラセボ群: 0.237 ± 0.035 、本剤 8.8 µg 群: 0.280 ± 0.035 、17.6 µg 群: 0.325 ± 0.035 、35.2 µg 群: 0.347 ± 0.035 、70.4 µg 群: 0.380 ± 0.035 であり（被験者、時期、用量を要因とした分散分析により調整した平均値±標準誤差）、用量間に有意差が認められた（ $p=0.0007$ ）。

なお、持ち越し効果調整後（分散分析〔被験者を変量効果とし、用量、1期目の投薬と2期目以降の投薬の区別を固定効果としてモデルに含めた混合効果モデル〕による最小二乗平均値）も用量間に有意差が見られ（ $p=0.0033$ ）下記のように35.2 μg まで用量依存的に上昇した（なお、参考として多重性の調整を行った検定結果が提示されており、プラセボ群に対して 8.8 μg : $p=0.1184$ 、17.6 μg : $p=0.0354$ 、35.2 μg : $p=0.0006$ 、70.4 μg : $p=0.0054$ （Dunnett 検定）であった）。



有害事象は、プラセボ群で42.9%（15/35例17件）、8.8 μg 群で23.5%（8/34例10件）、17.6 μg 群で26.5%（9/34例8件）、35.2 μg 群で20.6%（7/34例7件）、70.4 μg 群で17.6%（6/34例7件）に認められ、死亡例が1例報告された。本症例は69歳女性で、5期クロスオーバー法で吸入する2週間の試験終了108日後に非ホジキンリンパ腫により死亡したもので、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、1回目の投与（プラセボ）当日に、重度の呼吸困難が1例で認められたのみで、本剤投与期では認められなかった。

主な有害事象は、呼吸困難で、本剤投与期に15～24%認められたが、用量依存的なものではなく、プラセボ投与時に42.9%と最も多く認められ、因果関係は否定（doubtful）された。その他、因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

臨床検査値異常については、本剤投与後で、赤血球沈降速度上昇3例等が認められた。

以上より申請者は、本剤単回吸入投与は、安全かつ長時間作用する抗コリン性気管支拡張薬であることが確認されたと考えることを説明した。

2) 国内単回投与による用量反応試験（添付資料ト-12<205.139>、 年 月～ 年 月）

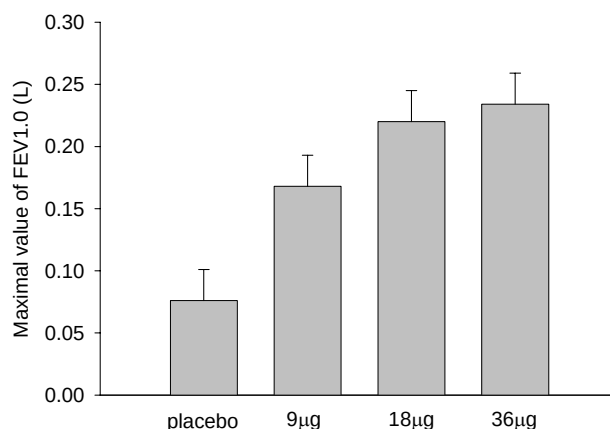
COPD患者（FEV1.0の予測値に対する割合（% FEV1.0）が70%以下かつFEV1.0%が70%以下、オキシトロピウム吸入1時間後にFEV1.0が10%以上改善）（目標症例数28例）を対象に、本剤のプラセボ対照無作為化二重盲検4処置4期クロスオーバー単回投与試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤（粉末吸入剤）9、18、36 μg をハンディヘラーにより単回吸入投与、休薬期間は7日間以上と設定された。

総症例数27例（全例が男性）がFull Analysis Set（FAS）解析対象であり、肺機能検査値欠測等3例を除く24例がPer Protocol Set（PPS）解析対象であった（プラセボ群: 26例、本剤9 μg : 26例、18 μg :

27 例、36 µg: 26 例)。本試験で持ち越し効果は認められなかった。

主要評価項目である FEV1.0 最大値の前値からの変化量 (FAS) は、プラセボ群: 0.076 ± 0.025 、本剤 9 µg 群: 0.168 ± 0.025 、18 µg 群: 0.220 ± 0.025 、36 µg 群: 0.234 ± 0.025 であり (分散分析 [被験者を用量効果とし、時期、用量を固定効果とした混合効果モデル] により調整した平均値 $\pm$ 標準誤差)、用量間に有意差が認められ ($p=0.0001$) いずれの用量でもプラセボ群に比し有意に高い値を示した (Dunnett 検定: 9 µg: $p=0.0034$ 、18 µg: $p<0.0001$ 、36 µg: $p<0.0001$)。また本剤 3 群間で有意な直線的な用量反応性が認められた ($p=0.0191$; プラセボ、9µg、18µg、36µg に関する対比 (0, -1, 0, 1))。



(注: 混合効果モデルにより調整した平均値)

有害事象は、プラセボ群で 19.2 % (5/26 例)、9 µg 群で 7.7 % (2/26 例)、18 µg 群で 7.4 % (2/27 例)、36 µg 群で 15.4 % (4/26 例) に認められたが、死亡例はなく、主な事象は呼吸困難、頭痛であり因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、スクリーニング検査以降 1 回目の治験薬投与前までの肺炎 (疑) 1 例が報告されたが、以降の試験には参加しなかった。

その他因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

臨床検査値異常については、赤血球沈降速度上昇 3 例、CPK アイソザイム異常 2 例が認められたが、因果関係は否定された。

以上より申請者は、本剤単回吸入投与は海外と同様に安全でかつ長時間作用する抗コリン性気管支拡張薬であることが確認されたと考えることを説明した。

(3) 第Ⅱ/Ⅲ相試験—4 週間投与による二重盲検比較試験

1) 海外 (米国) 4 週間投与による用量反応試験

(添付資料ト-13<205.108>、 年 月～ 年 月)

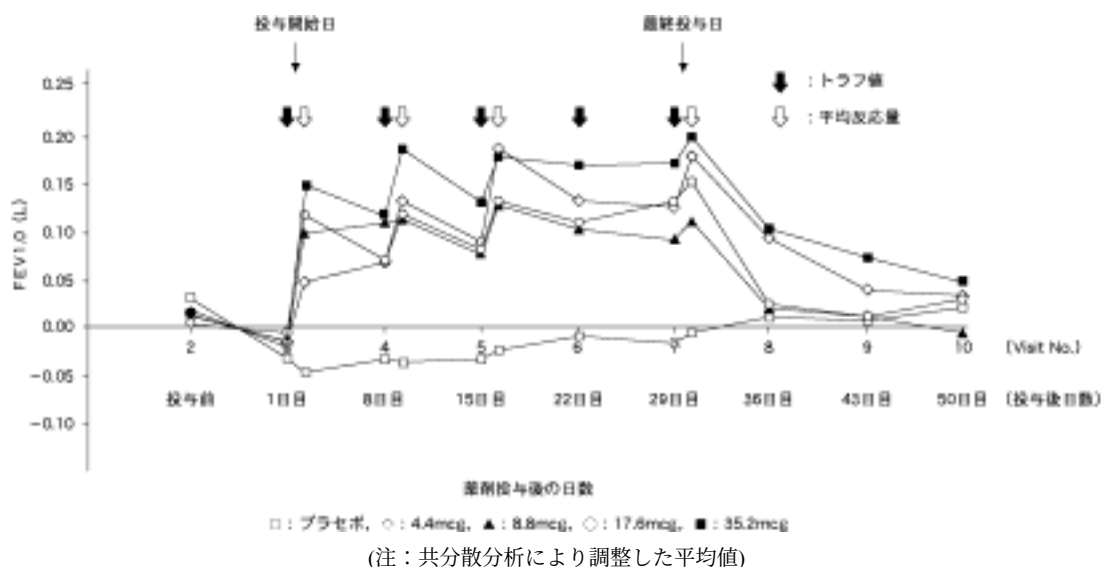
COPD 患者 (FEV1.0 の予測値に対する割合 (% FEV1.0) が 30～65 %かつ FEV1.0 %が 70 %未満の中等症から重症の症状の安定した患者) (目標症例数 160 例) を対象に、本剤のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

投与前観察期間は 2 週間で、用法・用量は、プラセボ又は本剤 (粉末吸入剤) 4.4、8.8、17.6、35.2 µg を FO2 デバイスで 1 日 1 回 4 週間吸入投与と設定された。

総症例数 169 例 (プラセボ群 35 例、本剤 4.4 µg 群 34 例、8.8 µg 群 33 例、17.6 µg 群 33 例、35.2 µg 群 34 例) (57 %が男性) 全例が安全性解析対象であり、選択基準違反、プロトコル不遵守等 4 例を

除く 165 例（各群 33 例）が有効性解析対象であった。

主要評価項目であるトラフ FEV1.0（吸入 4、2 時間前と直前の平均値）は、下記のように上昇し、その後最終投与である 4 週目までその値が維持された。最終投与日まで、いずれの時点、用量においてもトラフ FEV1.0 はプラセボに比し有意に高い値を示したが、本剤群間には明らかな用量反応性は認められなかった（投与前値、薬剤、施設、施設と薬剤の交互作用を因子とした共分散分析による。なお、最終投与日のプラセボ群との比較は、4.4 μ g: $p=0.0071$ 、8.8 μ g: $p=0.0315$ 、17.6 μ g: $p=0.0060$ 、35.2 μ g: $p=0.0004$ であった）。



有害事象は、プラセボ群で 37.1 % (13/35 例)、4.4 μ g 群で 29.4 % (10/34 例)、8.8 μ g 群で 18.2 % (6/33 例)、17.6 μ g 群で 30.3 % (10/33 例)、35.2 μ g 群で 50.0 % (17/34 例) に認められ、死亡例はなく、主な事象は口渴、COPD 急性増悪であった。

本剤群での重篤な有害事象は、8.8 μ g 群の投与終了後 22 日目に COPD 急性増悪と呼吸困難で入院した 1 症例が報告されたが、因果関係は否定された。

因果関係が否定できなかった有害事象は、プラセボ群で 2.9 % (1/35 例)、4.4 μ g 群で 8.8 % (3/34 例)、8.8 μ g 群で 3.0 % (1/33 例)、17.6 μ g 群で 9.1 % (3/33 例)、35.2 μ g 群で 14.7 % (5/34 例) に認められ、主な事象は口渴 6 件 (4.4 μ g 群: 1 件、17.6 μ g 群: 2 件、35.2 μ g 群: 3 件) であり、用量依存的であった。

臨床検査値異常については、本剤群で血糖値減少 4 例、血糖値上昇 3 例、白血球数上昇 2 例、Al-p 上昇 2 例等が認められた。

以上より申請者は、本剤 4 週間投与によりトラフ FEV1.0 の改善が認められたが、明らかな用量相関性は認められず、安全性については、抗コリン作用による口渴が用量依存的に認められたことを説明した。

2) 国内 4 週間投与によるオキシトロピウムとの二重盲検比較試験 (添付資料ト-18<205.226>、 年 月～ 年 月)

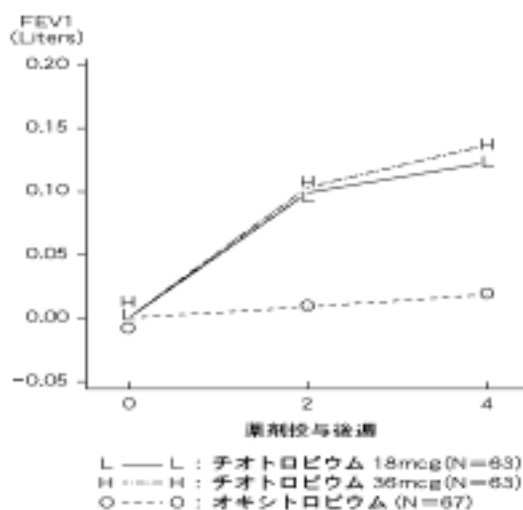
COPD 患者 (FEV1.0 の予測値に対する割合 (% FEV1.0) が 70 % 以下で、かつ FEV1.0 % が 70 % 以下の患者) (目標症例数 180 例) を対象に、本剤のオキシトロピウム対照無作為化二重盲検群間比較

試験が実施された。

投与前観察期間は2～4週間で、用法・用量は、本剤（粉末吸入剤）18、36 µg をハンディヘラーで1日1回又はオキシトロピウム定量噴霧式エロゾル剤 200 µg を1日3回4週間吸入投与と設定された。

総症例数 201 例（本剤 18 µg 群 67 例、36 µg 群 66 例、オキシトロピウム群 68 例）（95 %が男性）全例が FAS 解析対象であり、選択基準違反、併用禁止薬使用等 28 例を除いた 173 例（本剤 18 µg 群 56 例、36 µg 群 56 例、オキシトロピウム群 61 例）が PPS 解析対象であった。

主要評価項目である投与4週後の FEV1.0 トラフ値（吸入直前）変化量のオキシトロピウム群との差は、以下のように 18 µg 群 0.10 ± 0.02 、36 µg 群 0.12 ± 0.02 （前値を共変量とした共分散分析により調整した平均値±標準誤差）オキシトロピウム群に比して本剤群で有意に上昇した（Dunnett 検定: 18 µg 群 $p=0.0001$ 、36 µg 群 $p<0.0001$ ）。なお、投与2週間についても同様に本剤群で有意に上昇していた（Dunnett 検定: 2 週間 18 µg 群 $p=0.0003$ 、36 µg 群 $p=0.0002$ ）。



（注：共分散分析により調整した平均値）

有害事象は、本剤 18 µg 群で 28.4 %（19/67 例）、36 µg 群で 42.4 %（28/66 例）、オキシトロピウム群で 23.5 %（16/68 例）に認められ、死亡例はなく、主な事象は、口渇、上気道感染、便秘などであった。

重篤な有害事象は、本剤 36 µg 群での排尿後失神 1 例が報告されたが因果関係は否定された。

因果関係が否定できない有害事象は、本剤 18 µg 群で 7.5 %（5/67 例）、36 µg 群で 30.3 %（20/66 例）、オキシトロピウム群で 8.8 %（6/68 例）であり、主な事象は口渇 21 件（本剤 18 µg 群: 1 件、36 µg 群: 18 件、オキシトロピウム群: 2 件）であり、本剤 36 µg 群で明らかに多かった。その他本剤 18 µg 群で呼吸困難、クレアチニン値上昇（コーディングでは NPN 上昇）、好酸球増多各 1 件などが、本剤 36 µg 群では便秘、排尿困難各 3 件などが認められた。

臨床検査値異常については、本剤群で血糖値上昇 6 例、総ビリルビン上昇 6 例、BUN 上昇 6 例、LDH 上昇 4 例、尿酸上昇 4 例等が認められた。

以上より申請者は、本剤 1 日 1 回投与はオキシトロピウムよりも有効であるが、口渇等の発現頻度から、本剤 1 回用量としては 18 µg が適切であると考えられたことを説明した。

（４）第Ⅲ相試験－１年投与による長期投与試験

1) 海外(米国) 1 年投与によるプラセボとの二重盲検比較試験(添付資料ト-14 及び 15<205.117/205.128>、 年 月～ 年 月)

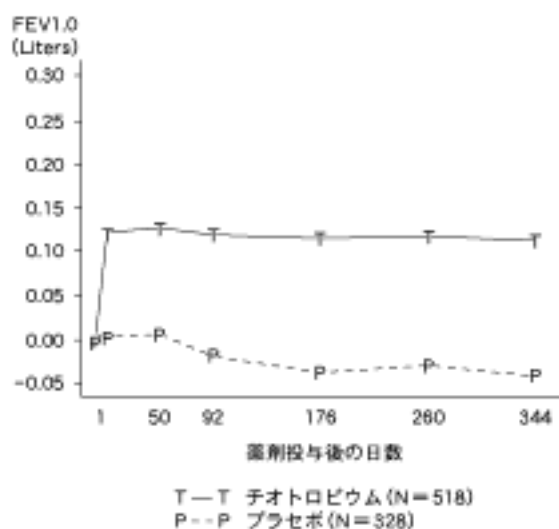
2 つのプラセボ対照試験(添付資料ト-14 及び 15)は、同じプロトコルで実施されたことから、2 試験のデータを併合して解析された。

COPD 患者(FEV1.0 の予測値に対する割合(% FEV1.0) が 65 %以下で、かつ FEV1.0 %が 70 %以下の中等症から重症の症状の安定した患者)(目標症例数 各試験で本剤群 240 例、プラセボ群 160 例)を対象に、本剤のプラセボ対照無作為化二重盲検群間比較長期試験が実施された。

投与前観察期間は 2 週間で、プラセボ又は本剤(粉末吸入剤) 18 µg をハンディヘラーで 1 日 1 回 1 年間吸入投与と設定された。

総症例数 921 例(プラセボ群 371 例<ト-14: 191、ト-15: 180>、本剤群 550 例<ト-14: 279、ト-15: 271>)(65 %が男性)全例が安全性解析対象であり、投与後データ欠測、来院せず等 75 例を除く 846 例(プラセボ群 328 例<ト-14: 174、ト-15: 154>、本剤群 518 例<ト-14: 268、ト-15: 250>)が有効性解析対象であった。

主要評価項目であるトラフ FEV1.0 (吸入 1 時間前と直前の平均値)の変化量は、以下のように投与 1 週後で定常状態に達し、1 年間にわたって投与前値の 11～13 % (プラセボ群に比し 0.12～0.15 L) 高い値を維持し、プラセボ群と投与後のいずれの時点においても有意差が認められた(投与前値、薬剤、施設を因子とした共分散分析: $p<0.01$)。



(注: 共分散分析により調整した平均値)

有害事象は、プラセボ群で 91.1 % (338/371 例)、本剤群で 90.0 % (495/550 例)に認められ、死亡例は 14 例報告され、そのうち本剤群での死亡例は 7 例(突然死、心不全及び心筋症、不整脈、心停止、冠状動脈疾患、心筋梗塞、自殺)であったが、いずれも因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、プラセボ群 21.0 % (78/371 例)、本剤群 18.0 % (99/550 例)に認められ、主な事象は COPD 急性増悪 62 例(プラセボ群 30 例、本剤群 32 例)、肺炎 27 例(プラセボ群 14 例、本剤群 13 例)、胸痛 12 例(プラセボ群 4 例、本剤群 8 例)、冠動脈疾患 7 例(プラセボ群 3 例、本剤群 4 例)、脱水症 5 例(プラセボ群 0 例、本剤群 5 例)、悪性腫瘍 4 例(プラセボ群 0 例、本剤群 4 例)、失神 3 例(プラセボ群 0 例、本剤群 3 例)などであったが、いずれも因果関係は否定された。

主な有害事象は、COPD 急性増悪、呼吸困難であり、本剤群に多く認められた有害事象は、胸痛、口渇、咽頭炎、副鼻腔炎、モニリア症、上気道感染、尿路感染、便秘及び発疹等であった。

因果関係が否定できなかった有害事象は、本剤群で 18.9 % (104/550 例)、プラセボ群で 9.2 % (34/371 例) に認められ、主な事象は以下のようであった。

	本剤群 18.9 % (104/550)		プラセボ群 9.2 % (34/371 例)	
	N	%	N	%
口渇	79	14.4	8	2.2
音声障害	8	1.5	1	0.3
めまい	6	1.1	2	0.5
咽頭炎	6	1.1	3	0.8
味覚倒錯	5	0.9	4	1.1
鼻炎	4	0.7	0	0.0
疲労	3	0.5	1	0.3
口内炎	3	0.5	1	0.3
モリブ症	3	0.5	1	0.3
咳	3	0.5	1	0.3
COPD 急性増悪	2	0.4	2	0.5
鼻出血	2	0.4	1	0.3
頭痛	2	0.4	2	0.5
潰瘍性口内炎	2	0.4	0	0.0

臨床検査値異常については、本剤群で、尿酸低下 16 例、血糖値上昇 15 例、BUN 上昇 7 例、ALT(GPT) 上昇 7 例、総ビリルビン上昇 6 例、AST(GOT) 上昇 5 例などが認められた。

以上より申請者は、本剤 1 日 1 回投与による長期有効性が示され、口渇についてはプラセボ群よりも発現率が高かったものの、安全性上問題はないと考える旨を説明した。

2) 海外（オランダ、ベルギー）1 年投与によるイプラトロピウムとの二重盲検比較試験

（添付資料ト-16 及び 17<205.126A/205.126B>、 年 月～ 年 月）

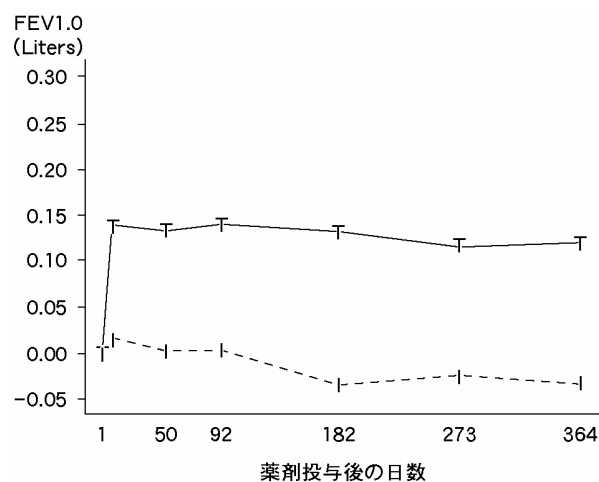
2 つのイプラトロピウム対照試験（添付資料ト-16 及び 17）は、同じプロトコルで実施されたことから、2 試験のデータを併合して解析された。

COPD 患者（FEV1.0 の予測値に対する割合（% FEV1.0）が 65 %以下で、かつ FEV1.0 %が 70 %以下の中重症から重症の症状の安定した患者）（目標症例数 各試験で本剤群 160 例、イプラトロピウム群 80 例）を対象に、本剤のイプラトロピウム対照無作為化二重盲検並行群間比較長期試験が実施された。

投与前観察期間は 2 週間で、本剤（粉末吸入剤）18 µg をハンディヘラーにより 1 日 1 回又はイプラトロピウム定量噴霧式エロゾル剤 1 回 40 µg を 1 日 4 回 1 年間吸入投与と設定された。

総症例数 535 例（本剤群 356 例<ト-16: 191、ト-17: 165>、イプラトロピウム群 179 例<ト-16: 97、ト-17: 82>）全例が安全性解析対象であり、投与後データ欠測、原疾患悪化、同意撤回等 45 例を除く 490 例（本剤群 329 例<ト-16: 176、ト-17: 153>、イプラトロピウム群 161 例<ト-16: 89、ト-17: 72>）が有効性解析対象であった。なお本試験の対象は、プラセボ対照試験（ト-14 及びト-15）に比して COPD 罹患期間が長く、喫煙歴は短かった。

主要評価項目であるトラフ FEV1.0（吸入 1 時間前と直前の平均値）の変化量は、以下のように投与 1 週後で定常状態に達し、1 年間にわたって投与前値の 10～12 %（イプラトロピウム群に比し 0.13～0.17 L）高い値を維持し、イプラトロピウム群と投与後いずれの時点でも有意差が認められた（投与前値、薬剤、施設を因子とした共分散分析: $p<0.01$ ）。



— チオトロピウム (N=329)
 --- イプラトロピウム (N=161)

(注：共分散分析により調整した平均値)

有害事象は、本剤群で 89.3 % (318/356 例)、イプラトロピウム群で 90.5 % (162/179 例) に認められ、死亡例は 12 例 (本剤群: 9 例<肺がん 2 例、心筋梗塞、呼吸不全、心筋梗塞及び腎不全、胃がん、肺塞栓症、髄膜炎、心筋梗塞及び脳出血が各 1 例>、プラトロピウム群: 3 例<動脈瘤及び背部痛、肺炎、白血球減少症が各 1 例>) 報告されたが、いずれも因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、本剤群 16.0 % (57/356 例)、イプラトロピウム群 25.7 % (46/179 例) に認められ、主な事象は COPD 急性増悪 44 例 (本剤群 23 例、イプラトロピウム群 21 例)、肺炎 10 例 (本剤群 6 例、イプラトロピウム群 4 例)、狭心症 6 例 (本剤群 3 例、イプラトロピウム群 3 例)、肺がん 5 例 (本剤群 4 例、イプラトロピウム群 1 例)、心筋梗塞 3 例 (本剤群 3 例、イプラトロピウム群 0 例)、乗り物事故 3 例 (本剤群 3 例、イプラトロピウム群 0 例)、失神 3 例 (本剤群 2 例、イプラトロピウム群 1 例) などであったが、いずれも因果関係は否定された。

主な有害事象は、COPD 急性増悪、呼吸困難であり、本剤群に多く認められた有害事象は、胸痛、口渇、咽頭炎、副鼻腔炎、モニリア症、上気道感染及び尿路感染等であった。

因果関係が否定できなかった有害事象は、本剤群で 20.5 % (73/356 例 91 件)、イプラトロピウム群で 12.3 % (22/179 例 32 件) に認められ、主な事象は以下のものであった。

	本剤群 20.5% (73/356)		イプラトロピウム群 12.3% (22/179)	
	N	%	N	%
口渇	38	10.7	10	5.6
頭痛	5	1.4	1	0.6
咳	5	1.4	1	0.6
咽頭炎	4	1.1	0	0.0
上気道感染	2	0.6	1	0.6
めまい	2	0.6	1	0.6
音声障害	2	0.6	1	0.6
神経過敏(症)	2	0.6	0	0.0
インポテンス	2	0.6	0	0.0
前立腺疾患	2	0.6	2	1.1
COPD 急性増悪	2	0.6	2	1.1

臨床検査値異常については、本剤群で、LDH 上昇 41 例、血糖値上昇 32 例、リン上昇 18 例、BUN 上昇 16 例、尿酸上昇 12 例、白血球数上昇 12 例、ALT(GPT)上昇 7 例等が認められた。

以上より申請者は、本剤 1 日 1 回長期投与の有効性が示され、口渇については本剤群での発現率が高いものの、安全性についてもイプラトロピウムと同様であると考えることを説明した。

3) 国内 1 年投与による長期投与試験（添付資料ト-19<205.227>、 年 月～ 年 月）

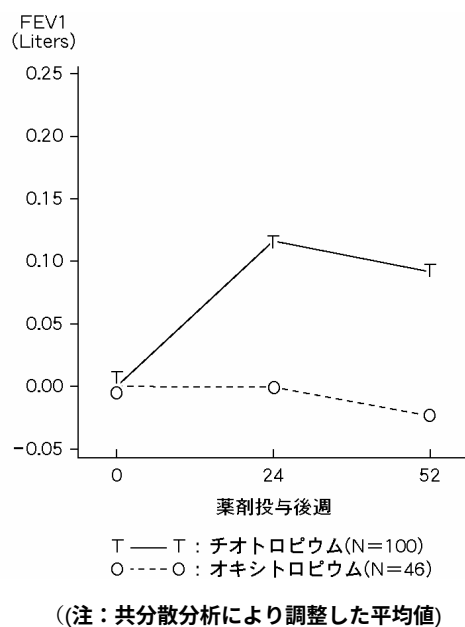
COPD 患者（FEV1.0 の予測値に対する割合（% FEV1.0）が 70 %以下で、かつ FEV1.0 %が 70 %以下の患者）（目標症例数 150 例）を対象に、本剤のオキシトロピウム対照（封筒法による）無作為化非盲検群間比較長期試験が実施された。なお、申請時には 24 週間までの結果のみが提出されていたが、審査の過程で 52 週までの結果が提出された。

投与前観察期間は 1-5 週間で、用法・用量は、本剤（粉末吸入剤）18 μ g が 1 日 1 回ハンディヘラーで又はオキシトロピウム定量噴霧式エロゾル剤 1 回 200 μ g（100 μ g $\times$ 2 吸入）を 1 日 3 回 1 年間吸入投与と設定された。対象の基準は国内単回投与による用量反応試験（添付資料ト-12）と同様であった。

総症例数 161 例（本剤群 110 例、オキシトロピウム群 51 例）（97 %男性）全例が FAS 解析対象であり、選択基準違反、併用禁止薬使用、有害事象による中止等 29 例を除く 132 例（本剤群 92 例、オキシトロピウム群 40 例）が PPS 解析対象であった。

本試験における主要評価項目は、有害事象、血圧・心拍数、心電図、臨床検査と設定され、安全性の検討が主目的であった。

FEV1.0 トラフ値の変化量は、以下のように推移し、24 週及び 52 週の各時点で、本剤群での FEV1.0 トラフ値は、オキシトロピウム群に比して有意に上昇した（投与前値、薬剤を因子とした共分散分析：それぞれ $p=0.0003$ 、 $p=0.0005$ ）。



有害事象は、本剤群で 90.0 %（99/110 例）、オキシトロピウム群で 74.5 %（38/51 例）に認められ、本剤群で死亡例が 1 例報告された。本症例は 78 歳男性で本剤投与中止から約 1.5 カ月後呼吸不全により死亡したもので、本剤との因果関係は否定された（なお有害事象の集計は治験薬投与終了 1 カ月以内の事象を集計するため、本症例は有害事象には含まれていない）。

重篤な有害事象は、本剤群で 18.2 %（20/110 例）、オキシトロピウム群で 27.5 %（14/51 例）に認

められ、主な事象は COPD 急性増悪 8 例（本剤群 5 例、オキシトロピウム群 3 例）、肺炎 7 例（本剤群 3 例、オキシトロピウム群 4 例）などであり、本剤群で因果関係が否定できなかった事象は、心不全及び心房細動 1 例であった。

主な有害事象は、上気道感染、口渇、COPD 急性増悪、背部痛、便秘等であり。本剤群で多く認められた有害事象は、口渇、アレルギー反応、痛風、高尿酸血症、背部痛、頭痛及び上気道感染等であった。

因果関係が否定できなかった有害事象は、本剤群で 27.3 % (30/110 例)、オキシトロピウム群 17.6 % (9/51 例) で認められ、主な事象は以下のようであった。

	本剤		オキシトロピウム	
	27.3%(30/110)		17.6%(9/51)	
	N	%	N	%
口渇	17	15.5	2	3.9
アレルギー反応	3	2.7	0	0.0
便秘	2	1.8	1	2.0
消化不良	2	1.8	0	0.0
心房細動	2	1.8	0	0.0
心不全	1	0.9	0	0.0
音声障害	1	0.9	0	0.0
不眠(症)	1	0.9	0	0.0
口内炎	1	0.9	0	0.0
期外収縮	1	0.9	1	2.0
高尿酸血症	1	0.9	0	0.0
脱毛(症)	1	0.9	0	0.0
そう痒(症)	1	0.9	0	0.0
味覚倒錯	1	0.9	0	0.0
排尿障害	1	0.9	0	0.0
腎機能異常	1	0.9	0	0.0
白血球減少症	1	0.9	0	0.0

臨床検査値異常については、本剤群で BUN 上昇 5 例、血糖値上昇 5 例、白血球数上昇 5 例、Al-p 上昇 5 例、総ビリルビン上昇 4 例等が認められた。なお、本剤群の 3 例で心電図異常が認められている。

以上より申請者は、本剤 1 日 1 回吸入投与は、海外の場合と同様に有効であり、安全性についても、主な有害事象は口渇で海外と同様であると考えることを説明した。

(5) 海外（欧州）6 カ月投与によるサルメテロールとの二重盲検比較試験

（添付資料ト-20 及びト-21<205.130/205.137>、 年 月～ 年 月）

2 つのプラセボ・サルメテロール対照試験（添付資料ト-20 及び 21）は、同じプロトコルで実施されたことから、2 試験のデータを併合して解析された。

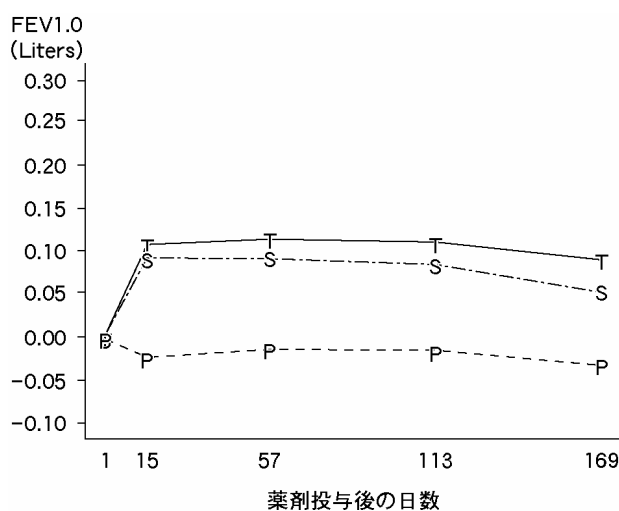
COPD 患者（FEV1.0 の予測値に対する割合（% FEV1.0）が 60 %以下で、かつ FEV1.0 %が 70 %以下の中等症から重症の症状の安定した患者）（目標症例数 各試験で本剤群 150 例、サルメテロール群 150 例、プラセボ群 150 例）を対象に、本剤のプラセボ・サルメテロール対照無作為化二重盲検並行群間比較長期試験が実施された。

投与前観察期間は 2 週間で、本剤（粉末吸入剤）18 µg をハンディヘラーで 1 日 1 回又はサルメテロール定量噴霧式エロゾル剤 1 回 50 µg を 1 日 2 回 6 ヶ月間吸入投与と設定された。

総症例数 1207 例（プラセボ群 400 例<ト-20: 201、ト-21: 199>、本剤群 402 例<ト-20: 209、ト-21: 193>、

サルメテロール群 405 例<ト-20: 213、ト-21: 192>) 全例が安全性解析対象であり、原疾患悪化、同意撤回等 71 例を除く 1136 例 (プラセボ群 362 例<ト-20: 179、ト-21: 183>、本剤群 386 例<ト-20: 202、ト-21: 184>、サルメテロール群 388 例<ト-20: 203、ト-21: 185>) が有効性 (トラフ FEV1.0) 解析対象であった。

主要評価項目の一つであるトラフ FEV1.0 (吸入 1 時間前と直前) の変化量は、以下のように、いずれの時点においても、本剤群でプラセボ群に比し有意な改善を示した (投与前値、薬剤、施設を因子とした共分散分析: $p<0.01$)。6 カ月目 (169 日目) の時点では、本剤群 0.09 ± 0.01 、サルメテロール群 0.05 ± 0.01 であり、群間に有意差が認められた (投与前値、薬剤、施設を因子とした共分散分析により調整した平均値 $\pm$ 標準誤差: $p=0.0125$)。



T—T チオトロピウム (N=386)
S---S サルメテロール (N=388)
P---P プラセボ (N=362)

(注: 共分散分析により調整した平均値)

さらに、プロトコルの変更に伴い主要評価項目として追加された Transitional Dyspnea Index (TDI) の総スコアが 1 以上改善した患者 (レスポnder) の割合は本剤群 42~43 %、サルメテロール群 40~41 %、プラセボ群 28~30 %であり、いずれの時点においても本剤群でプラセボ群に比し有意に高かった (投与前の Baseline Dyspnea Index (BDI)、薬剤、施設を因子としたロジスティック回帰分析: $p<0.004$)。なお、本剤群とサルメテロール群との間に差は認められなかった。

有害事象は、プラセボ群で 76.8 % (307/400 例)、本剤群で 74.1 % (298/402 例)、サルメテロール群で 75.3 % (305/405 例) に認められ、死亡例は 12 例 (プラセボ群: 5 例<心停止 2 例、全身障害、気管支癌、呼吸不全 各 1 例>、本剤群: 1 例<動脈瘤>、サルメテロール群: 6 例<突然死、心不全、肺塞栓症、COPD 急性増悪及び胃潰瘍 各 1 例、呼吸不全 2 例>) 報告されたが、サルメテロール群での突然死 1 例を除いて、因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、プラセボ群で 13.8 % (55/400 例)、本剤群で 9.2 % (37/402 例)、サルメテロール群で 12.3 % (50/405 例) に認められ、主な事象は、COPD 急性増悪 61 例 (プラセボ群 23 例、本剤群 14 例、サルメテロール群 24 例)、肺炎 11 例 (プラセボ群 2 例、本剤群 4 例、サルメテロール群 5 例) などであったが、本剤群での事象は全て因果関係が否定された。

主な有害事象は、COPD 急性増悪、上気道感染、口渇、呼吸困難、インフルエンザ症候群、頭痛などであり、本剤群に多く認められた有害事象は、口渇、インフルエンザ様症候群、咽頭炎、上気道感

染であった。

因果関係が否定できない有害事象は、プラセボ群で 7.8 % (31/400 例)、本剤群で 10.9 % (44/402 例)、サルメテロール群で 8.1 % (33/405 例) に認められ、主な事象は以下のものであった。

	本剤		サルメテロール		プラセボ	
	10.9%(44/402)		8.1%(33/405)		7.8%(31/400)	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
口渇	26	6.5	4	1.0	4	1.0
頭痛	5	1.2	2	0.5	4	1.0
咳	4	1.0	8	2.0	1	0.3
呼吸困難	4	1.0	3	0.7	1	0.3
COPD急性増悪	3	0.7	6	1.5	12	3.0
モニタ症	2	0.5	0	0	0	0
味覚倒錯	2	0.5	0	0	1	0.3
筋(肉)痛	1	0.2	2	0.5	0	0
胸痛	1	0.2	1	0.2	0	0
鼻炎	1	0.2	0	0	2	0.5

臨床検査値異常については、本剤群で血糖値上昇 16 例、白血球数上昇 9 例、尿酸減少 5 例、総ビリルビン上昇 4 例。尿酸上昇 4 例等が認められた。

以上より申請者は、本剤 1 日 1 回長期投与の有効性及び安全性が示され、サルメテロールと比較しても、臨床的に優れていると考える旨を説明した（機構注：本剤のサルメテロールに対する優越性については、明確には示されていないと考える）。

（６）その他の臨床試験

１）海外（オランダ）肺機能が定常状態に達する時間の検討試験

（添付資料ト-22<205.129A の一部として実施>）

本剤粉末吸入剤 18 µg 又はイプラトロピウム 1 回 40 µg を 1 日 4 回吸入投与した場合（計 31 例：本剤群 20 例及びイプラトロピウム群 11 例）、本剤群でのトラフ FEV1.0 は、投与 2、3、8、50 日目それぞれ 0.17、0.14、0.19、0.19L 上昇し、投与開始 1 週間以内に定常状態に達し、FEV1.0 の平均反応量、最大値もトラフ値と同じ傾向を示した。

２）海外（英国、オランダ）朝投与と夜投与が肺機能に及ぼす影響の検討試験

（添付資料ト-23<205.123>）

本剤粉末吸入剤 18 µg は 1 日 1 回、朝（9 時）又は夜（21 時）に 6 週間吸入投与した場合（計 121 例：本剤朝投与群 43 例、夜投与群 38 例及びプラセボ群 40 例）、投与 6 週後の 24 時間の平均 FEV1.0 変化量に有意差は認められなかった。なお夜投与群の 1 例に QT 延長が認められ、関連ありと判断されたが、臨床的には重大なものではないと申請者は説明した。

３）海外（英国）気管・気管支クリアランスに及ぼす作用の検討試験（添付資料ト-24<205.116>）

プラセボ又は本剤粉末吸入剤 18 µg を 1 日 1 回 3 週間投与した試験で（計 38 例：本剤群 19 例及びプラセボ群 19 例）、⁹⁹Tc^m でラベルしたポリスチレン粒子を用いて、放射性粒子の肺末梢への移動を penetration index (PI) を指標にして測定すると、本剤群での PI はプラセボに比して有意に大きく、また FEV1.0 も有意に改善した。

4) 海外(欧州) 睡眠時の酸素飽和度と睡眠の質に及ぼす作用の検討試験(添付資料ト-25<205.124>)

プラセボ又は本剤粉末吸入剤 18 µg の 1 日 1 回 4 週間投与した場合(計 95 例: 本剤朝投与群 33 例、夜投与群 32 例及びプラセボ群 30 例)、本剤群での REM 睡眠中の動脈血酸素飽和度 (SaO₂) は、朝投与時に高値を示し、朝投与群とプラセボ群との差は 2.38 %で有意差が認められたが、本剤群全体(朝及び夜)とプラセボ群との差は 1.92 %で有意差は認められなかった。睡眠の質に関しても、群間に差は認められなかった。なお、重篤な有害事象が、本剤夜投与群で 3 例(肺性心、COPD 急性増悪、深在性血栓性静脈炎)報告されたが因果関係は否定された。

5) 海外(米国) ハンディヘラー吸入時の吸入速度の検討試験(添付資料ト-26<205.132>)

%FEV1.0 が 16~65 %の COPD 患者 26 例において、本剤のプラセボ粉末吸入剤をハンディヘラーで吸入する時の吸入速度を測定すると 20.4~45.6 L/min であった。送達量及び動力学的微粒子投与量は、空気流速が下がるにつれて低下するが、20-60 L/min の範囲では使用上問題なく(口項参照)、COPD 重症患者でも本剤吸入に必要な 20 L/min 以上の吸入速度を有しており、臨床での使用において、本剤が問題なく使用できると申請者は説明した。

<審査の概略>

(1) 本剤の臨床的位置付けについて

審査センターは、本剤の臨床的位置付けについて、国内外での医療環境の差異も踏まえて説明するように申請者に求めた。

申請者は、GOLD ガイドライン (Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease, National Heart Lung and Blood Institute, 2003) では、1) 安定期 COPD で、軽症 (FEV1 ≥ 80 %予測値) の患者には必要時短時間作用型気管支拡張薬の使用、中等症以上 (FEV1 < 80 %予測値) の患者には長時間作用型気管支拡張薬による定期的治療 (regular treatment) が推奨されていること、2) 長時間作用型気管支拡張薬による定期的治療は、より有効で利便性が高く (エビデンス A)、長時間作用型 β₂ 刺激薬又は長時間作用型抗コリン薬の定期的使用 (regular use) は健康状態 (health status) を改善すると記載されていること、3) 長時間作用型気管支拡張薬のうち、β₂ 刺激薬はフォルモテロール (吸入剤は日本未発売)、サルメテロール、抗コリン薬については本剤が記載されており、短時間作用型とは区別されていることを述べ、本剤は、長時間作用型気管支拡張薬として COPD の薬物治療の中心に位置付けられていることを説明した。

また申請者は、国内でも 2004 年 4 月に日本呼吸器学会より「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 2 版」(メディカルレビュー社) が公表され、GOLD と同様の考え方が提唱されていることから、本剤は今後国内においても長時間作用型気管支拡張薬として COPD 治療の中心的位置付けになるものとする旨を説明した。

機構は、GOLD ガイドラインの改定及び日本呼吸器学会が作成したガイドラインでは、長時間作用型吸入気管支拡張薬は、COPD の増悪時ではなく、慢性安定期に使用する薬剤の一つとして位置付けられており、本剤は、長時間作用型吸入気管支拡張薬の一つとして、今後国内での COPD 治療において、重要な役割を担うことになるものとする。

（２）ブリッジング試験における国内外の選択・除外基準の相違について

審査センターは、ブリッジング試験における国内外の選択・除外基準の相違について計画段階でどのような検討がなされたのか、またこれらの違いが結果に影響していないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内単回投与試験（添付資料ト-12）では、国内でのプロトコル検討委員と相談の結果、日本のガイドラインにおける重症度判定基準に基づき FEV1.0 の予測値に対する割合（%FEV1.0）を 70 %以下と設定したこと、また、抗コリン薬吸入後の FEV1.0 改善率を 15 %以上と設定すると、症例数の確保が困難であり、FEV1.0 改善率を 10 %以上としても肺機能の反応性の評価は可能と考えたことから、選択・除外基準の相違点は、%FEV1.0 は国内 $\leq$ 70 %、海外 $<$ 65 %となり、抗コリン薬吸入後の FEV1.0 改善率は国内 $\geq$ 10 %、海外 $\geq$ 15 %と設定されたこと、ブリッジング対象試験でも、%FEV1.0 は日本や ERS（European Respiratory Society）のガイドラインで 70 %以下を中等症としており、海外 4 週間投与による用量反応試験（添付資料ト-13）で 30 % $<$ %FEV1.0 $<$ 65 %と下限値も設定されたのは、これが海外で最初の連続投与試験であったことから、最重症例を除くためであり、%FEV1.0 は国内 4 週間投与によるオキシトロピウム対照試験（添付資料ト-18）で $\leq$ 70 %、海外 4 週間投与による用量反応試験（添付資料ト-13）で 30 % $<$ %FEV1.0 $<$ 65 %、海外 1 年投与によるプラセボ対照（添付資料ト-14/15）及びイプラトロピウム対照試験（添付資料ト-16/17）で $\leq$ 65 %と設定されたことを説明した。

さらに申請者は、国内外での比較試験（添付資料ト-18、ト-14/15 及びト-16/17）について、トラフ FEV1.0 と背景因子（年齢、身長、体重、喫煙歴、罹病期間、投与前 FEV1.0、投与前%FEV1.0、投与前の FEV1.0/FVC、投与前の FVC）との関連を検討したところ、明らかな相関性は認められなかったと考えることを説明した。なお、海外試験（添付資料ト-14/15、ト-16/17）の結果では、投与前 FEV1.0 とトラフ FEV1.0 との間で有意な交互作用が認められているが、これについて申請者は、投与前の FEV1.0 によるサブグループ毎のトラフ FEV1.0 値を示し、プラセボ群のばらつき（添付資料ト-14/15）あるいはイプラトロピウム群において投与前の FEV1.0 が高いほどトラフ FEV1.0 が悪化する傾向が認められたこと（添付資料ト-16/17）に起因したものであり、本剤の効果と関連するものではないと考えることを説明した。

以上より申請者は、国内外で選択基準がわずかに異なっていたが、これらの因子が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響は少なく、国内と海外の臨床試験成績を比較して評価することは妥当と考える旨を回答した。

審査センターは、国内外で共通する患者集団での本剤の有効性について検討し、考察するよう申請者に求めた。

申請者は、国内の単回投与試験（添付資料ト-12）及び 4 週投与試験（添付資料ト-18）で選択された患者のうち、海外の基準に合致する患者（単回投与試験：%FEV1.0 が 65 %未満、抗コリン薬吸入後の FEV1.0 改善率が 15 %以上、4 週投与試験：%FEV1.0 が 30 %を超えかつ 65 %未満）は、それぞれ 27 例中 16 例及び 193 例中（主要評価項目解析対象者）116 例であり、FEV1.0 最大値及びトラフ FEV1.0 の値は全例とサブグループで同様の結果であったことを説明した。

審査センターは、海外の基準に合致する患者を選択しても、国内単回投与試験（ト-12）での FEV1.0 最大値は海外単回投与試験（ト-11）での値よりも低値であることから、これらの相違が生じる要因について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、国内単回投与試験で、投与前の FEV1.0、%FEV1.0、FEV1.0/FVC は、海外単回投与試験での結果よりも低値であったが、他の海外試験（ト-13）での結果などと比較すると大きな差はなく、海外単回投与試験での患者が、より軽症であったため FEV1.0 最大値が高値を示したと考えられることを説明し、国内外の試験で投与前 FEV1.0 が同程度の患者（例えば FEV1.0 投与前値が 1.00 以上 1.50 未満）を選択した場合には、FEV1.0 最大値及びトラフ FEV1.0 値での差は小さくなり、本剤の反応性に国内外で大きな差はないと考える旨を回答した。

機構は、以上の回答を了承した。

（3）COPD の診断について

1）COPD と気管支喘息との鑑別について

審査センターは、COPD 患者を対象とした試験で、喘息因子をどのように除外していたか説明するように申請者に求めた。

申請者は、現在 COPD と気管支喘息は、ステロイドに対する反応性の違いから、概念として区別すべき疾患であるとされており、その他呼吸困難、喫煙歴、家族歴、理学所見、末梢血好酸球増多、肺気量、肺拡散能、胸部 X 線所見、CT、気管支拡張薬及び非特異的刺激に対する気道反応性の対比からも多くの場合は区別可能であること、国内二重盲検比較試験（ト-18）では、COPD 患者と気管支喘息との鑑別をより正確に行うため、気管支喘息の既往や合併がない、アレルギー性鼻炎等のアトピー性疾患の既往や合併がない、血中好酸球数が 600/μL 未満、抗アレルギー剤や抗ヒスタミン剤を使用していないといった除外基準に抵触しない患者を組み入れてもらうよう治験時に注意喚起していたこと、プロトコルや治験の手順として規定していなかったものの、多くの症例では X 線検査や CT 検査がほぼ全例で実施され、COPD 診断の一つの根拠として利用されていたことを説明し、臨床試験において気管支喘息合併例がエントリーされていた可能性は非常に少ないと考えていることを回答した。

審査センターは、国内 1 年投与による長期投与試験（添付資料ト-19）で、気管支喘息を合併している患者も選択されていることから、評価に及ぼす影響を考察するよう申請者に求めた。

申請者は、長期試験では安全性を主要評価項目と設定しており、気管支喘息の既往又は合併があっても COPD に対する薬効評価が可能な場合、試験への参加は可能と設定していたこと、本試験で気管支喘息を合併している患者は、本剤群で 14.5 %（16/110 例）、オキシトロピウム群で 13.7 %（7/51 例）であり、本剤群でのトラフ FEV1.0 を気管支喘息合併の有無で層別すると、24 週時点で 0.09（合併あり）及び 0.12 L（合併なし）、52 週時点で 0.10（合併あり）及び 0.12 L（合併なし）であり、差は認められなかったことを説明した。

機構は、結果的には COPD と気管支喘息の合併の有無で本剤の有効性に差は認められていないものの、COPD に対する薬剤の有効性を評価するためには、可能な限り気管支喘息合併例を除外することが望ましいと考えており、今回の取り扱い等の妥当性については、専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

2）COPD における慢性気管支炎タイプと肺気腫タイプについて

審査センターは、慢性気管支炎と肺気腫との相違が評価に及ぼす影響について考察し、ブリッジングによる評価を行う上で問題となることはないか申請者の見解を求めた。

申請者は、最近の病理的検討(泉 孝英, *日本臨床*, 57(9): 1937-1944, 1999、西村浩一 & 伊藤春海, *臨床床医*, 23(6): 839-842, 1999、三嶋理晃, *医学のあゆみ*, 196(9) : 601-607, 2001) によれば、慢性気管支炎と肺気腫は、程度の差はあるものの、両疾患は合併していること、海外の ATS (American Thoracic Society) や ERS (European Respiratory Society) ガイドラインでは、CT は推奨されておらず、胸部 X 線が COPD の必須の診断法となっているが、胸部 X 線では中等度の肺気腫でもその約半数しか診断できないこと、日本のように CT が頻用される国では肺気腫の診断率が高くなることを述べ、GOLD ガイドラインでも、COPD における慢性の気流制限は末梢気道病変(慢性気管支炎)と肺実質の破壊(肺気腫)の両者によって生じると記載されており、慢性気管支炎と肺気腫を COPD と一括して捉え区別しておらず、国内と海外で実際の COPD の病態に大きな差はないことから、国内外の成績をブリッジングにより評価することは可能と判断した旨を回答した。

機構は、以上の回答を了承した。

(4) 効能・効果について

審査センターは、COPD の急性増悪及び生活の質(QOL)に対する検討は、本剤の有効性を評価する上で参考になると考えるが、副次的な評価であり、国内外で QOL に関する環境の相違等も存在すると考えることから、効能・効果として含めることは適切ではないと判断し、申請者に再考するよう求めた。

申請者は、了承し本剤の効能・効果を以下のように変更すると回答した。

<申請時>

COPD (慢性閉塞性肺疾患：慢性気管支炎、肺気腫) に基づく呼吸困難など諸症状の緩解、
COPD の急性増悪の予防及び生活の質(QOL) の改善

<改訂後>

COPD (慢性閉塞性肺疾患：慢性気管支炎、肺気腫) に基づく呼吸困難など諸症状の緩解

この後、申請者は GOLD ガイドラインが改訂され、長時間作用型と短時間作用型の気管支拡張薬が明確に区別されたことから、長時間作用型による定期的治療即ち維持療法が推奨され、海外の効能・効果でも維持療法が明記され、症状が一時的に軽減あるいは消失しても長時間作用型気管支拡張薬による治療を続行する意義があることを広く認識し、正しい治療を継続するため、効能・効果の記載を以下のように変更したいと申し出た。

<再改訂後>

COPD (慢性閉塞性肺疾患：慢性気管支炎、肺気腫) に基づく呼吸困難など諸症状の緩解ならびに
COPD の維持療法

機構は、GOLD の改訂については認識しているものの、国内でのブリッジング試験はあくまでも最長 4 週間で実施されており、最近 COPD に対して承認された長時間作用型 β_2 刺激薬(サルメテロール)での効能・効果の記載を踏まえると、現時点で、維持療法を効能・効果に含めることは適切ではないと考えており、詳細については専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。なお、症

状が一時的に軽減又は消失した際にも治療を続行する意義があるとの申請者の主張については、添付文書、使用上の注意等で適切に記載できないか検討することとしたい。

(5) 用法・用量の設定について

審査センターは、海外の第Ⅲ相試験の用量として 35.2 µg が選択されなかった理由について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外で本剤 8.8、17.6、35.2、70.4 µg を単回投与した試験（添付資料ト-11）では、35.2 µg まで FEV1.0 の最大値は用量依存的に増加したものの、海外で本剤 4.4、8.8、17.6、35.2 µg を 4 週間投与した試験（添付資料ト-13）では、トラフ FEV1.0 の反応は平坦で、用量間に有意差はみられなかったこと、4 週間投与試験での定常状態時、即ち投与 2、3、4 週時点のトラフ FEV1.0 と FEV1.0 の AUC0-3hr を指標として、投与量との関係を Emax モデルにより解析したところ、本剤 4.4、8.8、17.6 及び 35.2 µg 投与時に、トラフ FEV1.0 では最大効果は 0.138 L（95 %信頼区間は 0.075～0.201）で、各用量でそれぞれ 60、75、86 及び 92 %が、AUC0-3hr の最大効果は 0.188 L で、各用量で 70、80、90 及び 90 %の効果が得られると算定されたことを説明した。また申請者は、海外 4 週間投与試験（ト-13）での口渇発現頻度は、本剤 4.4、8.8、17.6、35.2 µg で、それぞれ 5.9、0、6.1、8.8 %と用量依存性が示唆され、健康成人での連続投与試験（ト-2、3）でも明らかな用量依存性がみられたことを説明し、本剤 17.6 µg で有効性はほぼプラトーに達し、口渇の発現率を加味すると 35.2 µg でのベネフィットは 17.6 µg よりも劣ると判断され、海外第Ⅲ相試験での投与量は 18 µg と設定されたことを説明した。

さらに審査センターは、国内での 36 µg 群での口渇が多く認められた理由について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外連続投与試験（添付資料ト-2、3）での口渇は、用量依存的に認められ、発現日も 36 µg で 12.0 日、70.4 µg で 5.9 日、140.8 µg で 3.2 日と用量依存的に早くなること、国内 4 週間投与によるオキシトロピウム対照試験（添付資料ト-18）で、口渇発現率及び発現日は、18 µg で 1.5 %（1/67 例）及び 21 日、36 µg で 27.3 %（18/66 例）及び 9 日であったことから、用量が増加するに伴い口渇の発現率が増加し、発現までの時間も短縮されるため、4 週間の試験期間中に本来発現する口渇がほぼ発現したため、多く認められたと考えることを説明した。

審査センターは、「4 週間の試験期間中に本来発現する口渇がほぼ発現した」ことを 36 µg 群において発現率が高かった理由とする申請者の主張は適切ではないと考える。日本での発現率（36 µg で 27.3 %（18/66 例））は、海外 4 週間投与試験（ト-13）の 35.2 µg 群における口渇発現率（8.8 %（3/34 例））よりも高いと考えられることについて、さらに説明するよう申請者に求めた。

申請者は、理由については明確でないものの、18 µg 群での口渇発現率は、むしろ国内で低いこと（国内: 1.5 %（1/67 例）、海外: 6.1 %（2/33 例））、海外試験での症例数が 1 群 33～35 例と少ないこと、国内試験では患者日記を採用していたため、有害事象がより確実に収集された可能性もあることなどを説明し、試験間でのばらつきによる可能性もあり、18 µg が投与された長期試験（ト-19、ト-14/15、ト-16/17）の結果では、口渇発現率に国内外で大きな差はなく（国内: 17.3 %、海外 16.0 %又は 12.1 %）、多くの事象は軽度から中等度で、本剤投与を中止する必要性もなかったことから、当該事象が臨床的に問題となる可能性はほとんどないと考えることを説明した。

機構は、国内試験（添付資料ト-18）の 36 µg 群で口渇の発現率が高い理由については明確でなく、

試験間のばらつきによる可能性についても否定し得ないと考えるもの、用量依存的に発現率が高くなることについては明らかであり、用量選択に関する申請者の主張については了承した。

（６）死亡及び重篤な有害事象発現例について

１）死亡例について

審査センターは、死亡例について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、次のように説明した。死亡例は、国内長期投与試験（添付資料ト-19）で本剤投与終了後 1.5 カ月の呼吸不全による死亡 1 例の他、海外で報告された 19 例があること、計 20 例で 23 件の死亡原因（心筋梗塞 5 件、肺癌 2 件、呼吸不全 2 件、突然死、心不全、不整脈、心停止、心筋症、冠状動脈疾患、動脈瘤、胃癌、非ホジキン型リンパ種、自殺、肺梗塞症、髄膜炎、腎不全及び脳出血が各 1 件）が報告されていること、国内長期投与試験での呼吸不全について担当医師は、長期入院による全身衰弱によるものと考え、本剤との関連はないと判断したこと、海外試験ではすべての症例で判定理由が記載されていたわけではないが、本剤との関連はいずれも担当医師により否定されていることを説明した。

機構は、海外臨床試験での死亡例については、より詳細に検討すべきであったと考える。死亡例及び重篤な症例も含めた本剤の安全性については、専門協議でさらに検討することとしたい。

２）狭心症、心筋梗塞、右心不全等心臓系の副作用について

審査センターは、重篤な有害事象として報告された狭心症、心筋梗塞及び右心不全に関して、本剤との因果関係及び考え得る作用機序について説明し、これら有害事象に対する注意喚起が必要でないか申請者に検討を求めた。

申請者は、国内試験ではこれらの重篤な有害事象は発現しておらず、海外では、1 年間又は 6 ヶ月投与試験（添付資料ト-14/15、16/17、20/21）の本剤群で右心不全 1 例、狭心症 6 例及び心筋梗塞 6 例が認められたが、担当医により因果関係は否定されており、狭心症、心筋梗塞及び右心不全等心臓系の副作用に対する注意喚起は特に必要ないと考えることを説明した。

更に審査センターは、朝投与と夜投与が肺機能に及ぼす影響の検討試験（添付資料ト-23）で認められた QT 延長の 1 例（治験担当医師は治験薬と関連ありと判断した）について、いくつかの方法による QTc 及び心拍数を示した上で、本剤との関連性を考察するよう申請者に求めた。

申請者は、本症例の心電図について、QTcB（Bazett の補正式）は投与前 443 ms から投与後 466 ms に延長しているが、補正前の QT 間隔は投与前 436 ms から投与後 412 ms へ減少しており、QTcF（Fridericia の補正式）では投与前 441 ms から 447 ms（投与後）と延長しているが、その差は僅かであることから、臨床的に有意な変化ではないと考えていること、本剤の薬理作用及び臨床試験データに基づき、本剤が QT 延長を引き起こす可能性は少ないと考えていることを回答した。

機構は、本剤と心臓系の有害事象については、さらに専門協議で検討することとしたい。

（７）抗コリン作用に関連する有害事象について

審査センターは、本剤の抗コリン作用に関連すると思われる有害事象（口渇、頻脈、尿閉、便秘、嚥下困難、緑内障、霧視等）について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の国内外臨床試験で、口渇、頻脈、尿閉、便秘、嚥下障害、緑内障、霧視等の有害

事象が報告されており、本剤、オキシトロピウム、イプラトロピウムのような吸入抗コリン薬の全身性の抗コリン作用に起因する事象と考えられること、本剤による口渇発現率は、オキシトロピウムやイプラトロピウムよりも高かったが、多くは軽度から中等度で、国内外の試験で口渇により本剤の投与を中止した症例も少なく、本事象が患者にとって大きなリスクとなる可能性は低いと考えられたことを説明した。また、口渇以外の有害事象の発現率は低く、オキシトロピウムやイプラトロピウムと同程度であると考えられたことなどを説明した。

審査センターは、尿失禁等の合併症に対して他の抗コリン薬を併用する可能性はないかについて検討し、本剤の安全性を評価する上で問題はないか申請者に見解を求めた。

申請者は、国内外の臨床試験（添付資料ト-14～21）で使用されていた抗コリン作用を有する薬剤は、抗うつ剤（アモキサピン、塩酸アミトリプチリン、塩酸イミプラミン、塩酸ドスレピン及び塩酸ノルトリプチリン）、抗パーキンソン病薬（塩酸トリヘキシフェニジル及び塩酸ピペリドン）、鎮痙薬（臭化ブチルスコポラミン、臭化プロパンテリン、硫酸アトロピン、塩酸ジシクロベリン及びパパベリン系薬剤）、抗不整脈薬（ジソピラミド）及び泌尿器官用薬（塩酸オキシブチニン）であったこと、抗コリン作用を有する薬剤を併用していた症例数は、国内4週間投与試験（添付資料ト-18）で1例、国内1年投与試験（添付資料ト-19）で4例、海外プラセボ対照1年投与試験（添付資料ト-14/15）で63例、海外イプラトロピウム対照1年投与試験（添付資料ト-16/17）で10例、海外サルメテロール対照6カ月投与試験（添付資料ト-20/21）で13例と少なかったこと、有害事象の発現率を併用の有無で層別した場合、海外プラセボ対照1年投与試験（添付資料ト-14/15）や海外イプラトロピウム対照1年投与試験（添付資料ト-16/17）では、口渇や便秘の発現率が併用群で高かったが、他の試験では明らかな差は認められておらず、併用により発現率が増加したものではないと考えていることを説明し、合併症に対して他の抗コリン薬を併用する可能性はあっても、併用によって発現率が明らかに高くなる有害事象はなく、注意喚起は必要ないと考えたことを説明した。

機構は、本剤は1日1回投与を目的として開発されており、既存の抗コリン薬よりも長時間にわたって作用することから、従来の吸入抗コリン薬以上に副作用の発現については留意する必要があること、抗コリン作用を有する薬剤と本剤を併用した場合に、申請者は、併用により増加する有害事象はないと説明しているが、海外プラセボ対照1年投与試験（添付資料ト-14/15）での本剤群における口渇発現率は、併用なし群で15.5%（80/515例）、併用あり群で22.9%（8/35例）と併用あり群で高いこと、市販後には抗コリン作用を有する薬剤との併用も想定されることから、他の抗コリン薬と本剤を併用する場合には、注意が必要ではないか考えており、詳細については専門協議で検討することとしたい。

また機構は、仮に本剤が承認された場合には、本剤の安全性について、市販後調査で十分に検討する必要があると考える。

（8）COPD 急性増悪について

審査センターは、COPD 急性増悪が有害事象として報告されているが、本剤無効により COPD が悪化した可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、トラフ FEV1.0 の改善度と COPD 急性増悪の関係を検討するため、最終観察日のトラフ FEV1.0 の反応量を「50 mL 未満」、「50 mL 以上 100 mL 未満」、「100 mL 以上」で層別したところ、海外プラセボ対照試験（添付資料ト-14/15）では、本剤群のトラフ FEV1.0 「50 mL 未満」の COPD

急性増悪は 45.5 % (86/189 例) と、プラセボ群全体での割合 43.3 % (142/328 例) と同程度であったこと、イプラトロピウム対照試験 (添付資料ト-16/17) では、本剤群のトラフ FEV1.0 「50 mL 未満」の COPD 急性増悪は 40.0 % (44/110 例) であり、イプラトロピウム群全体の 50.9 % (82/161 例) より低かったこと、海外サルメテロール対照試験 (添付資料ト-20/21) では、本剤群のトラフ FEV1.0 「50 mL 未満」の COPD 急性増悪は 36.5 % (61/167 例) であり、プラセボ群全体の 42.0 % (152/362 例) より低く、サルメテロール群全体の 36.6 % (142/388 例) と同程度であったこと、国内長期投与試験 (添付資料ト-19) では、本剤群のトラフ FEV1.0 「50 mL 未満」の COPD 急性増悪は 14.3 % (5/35 例) であり、オキシトロピウム群全体の 19.6 % (9/46 例) より低かったことを説明し、本剤群ではトラフ FEV1.0 の改善に伴い、COPD 急性増悪が少なくなる傾向が認められたことを回答した。

審査センターは、本剤と呼吸困難との関連性についても整理して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、呼吸困難は、国内 4 週間投与試験 (添付資料ト-18) 及び長期投与試験 (添付資料ト-19) で各 1 例認められていること、海外の臨床試験での本剤群における呼吸困難発現率は、対照群よりも低く、ほとんどは担当医により因果関係は否定されていること、因果関係が否定できなかった呼吸困難の発現率については、本剤群と対照群で差はなかったことを説明した。

以上から申請者は、本剤は COPD 急性増悪を減少させ、呼吸困難を改善すること、副作用として COPD 急性増悪や呼吸困難が発現したとしても、その発現率は従来の吸入薬 (イプラトロピウムやオキシトロピウム、サルメテロール) と差はないと考えられることから、これらの事象について注意喚起は必要ないと考えている旨を回答した。

審査センターは、COPD の急性増悪の予防との関連で、治験時における併用薬の使用状況について整理し、併用薬に関する国内外での差異を比較考察するよう申請者に求めた。

申請者は、国内長期投与試験 (添付資料ト-19) でマクロライド系抗菌薬、吸入ステロイド薬あるいはテオフィリン製剤を使用していた患者の COPD 急性増悪について調査したところ、本剤群で、マクロライド系抗菌薬併用者は 10.0 % (11/110 例) で、COPD 急性増悪は併用者で 9.1 % (1/11 例)、非併用者で 13.3 % (13/99 例) と違いはなかったこと、吸入ステロイド薬併用者は、18.2 % (20/110 例) で COPD 急性増悪は、併用者で 20.0 % (4/20 例)、非併用者で 11.1 % (10/90 例) であったこと、テオフィリン製剤併用者は、67.3 % (74/110 例) で、COPD 急性増悪は併用者で 14.9 % (11/74 例)、非併用者で 8.3 % (3/36 例) であったことを説明した。また申請者は、海外ではマクロライド系抗菌薬はほとんど併用されておらず、吸入ステロイド、テオフィリン併用例では国内と同様の結果であったことを説明した。

以上から申請者は、マクロライド系抗菌薬の併用が COPD 急性増悪の発現率の差に影響した可能性はなく、国内外とも吸入ステロイド薬、テオフィリン製剤を併用している患者で COPD 急性増悪が多く認められたものの、これら薬剤を併用している患者はより重症であったことが影響していると考えている旨を説明した。

機構は、COPD の急性増悪の定義について、国内では明確なものではなく治験担当医師の判断によるものであり、COPD の急性増悪の発現率を国内外で比較することは困難であると考える。また、マクロライド系抗菌薬のように、併用薬剤が国内外で異なっている場合があることも明らかとなっていることから、仮に本剤が承認された場合には、これら薬剤をはじめとする他製剤と本剤を併用した場合の COPD 急性増悪の発現状況等について、市販後調査で十分に検討する必要があると考える。

（９）本剤の投与期間について

審査センターは、本剤長期投与時の有効性及び安全性について、有効性の減弱や有害事象発現頻度の増加、有害事象の種類の変化等を、データに基づき説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内１年投与試験（添付資料ト-19）、海外プラセボ及びイプラトロピウム対照１年投与試験（添付資料ト-14/15、16/17）及び海外サルメテロール対照６カ月投与試験（添付資料ト-20/21）において、効果の減弱は認められておらず、本剤のような抗コリン薬では効果の減弱はみられないことが示唆されていること（*Respiratory Medicine* 97: 1014-1020, 2003）、安全性についても、本剤投与期間が長くなるにつれて、有害事象発現率が増加するといったことはなく、有害事象の種類が変化することはないと考えていることを説明した。

機構は、現時点で回答を了承するが、本剤はより長期に使用される可能性が高いことから、仮に本剤が承認された場合には、本剤の長期投与時の安全性について、市販後調査で十分に検討する必要があると考える。

３．資料適合性調査結果及び機構の判断

（１）適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法第１４条第４項後段に規定する書面による調査が実施され、その結果、一部に不適合があった（一部臨床試験での治験実施計画書からの逸脱等）が、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと判断した。

（２）GCP 実地調査結果に対する機構の判断

提出された資料（添付資料ト-12、13、15、18 及び 19）に対して GCP 実地調査が行われ、一部で逸脱等が認められたが特に重大な事項はなく GCP 適合と判断した。

４．機構の総合評価

提出された資料から、本剤の COPD に対する有効性は示されていると判断するが、効能・効果については、さらに検討が必要である。

安全性については、本剤投与時の口渇等の抗コリン作用に基づく事象、QT 延長や狭心症、COPD 急性増悪等に対する注意が必要であり、仮に本剤が承認された場合には、市販後調査において、本剤の安全性を十分に検討すべきであると考ええる。また、腎機能低下患者及び高齢者に対する注意喚起等も含め、添付文書の記載については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえ、特に問題がないと判断できる場合には、本剤の輸入を承認して差し支えないと考える

審査報告（２）

平成 16 年 8 月 2 日作成

専門協議における検討を踏まえ、以下の点が確認され、必要な対応が行われた。

ロ．物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

機構は、申請書記載事項の詳細について確認し、適切に改めるよう申請者に指示し、変更点について確認したところ、問題はないと判断した。

ホ．薬理に関する資料

（１）心臓に及ぼす影響について

専門協議の議論を踏まえ機構は、本薬が M_1 （14.6 時間）及び M_3 受容体（34.7 時間）からの解離速度に比べ M_2 受容体（3.6 時間）からの解離速度の方が速いため、*in vitro* での検討結果からは本薬の心臓に対する M_2 受容体拮抗作用が問題となる可能性は低いと考えられるものの、ヒトで本薬との因果関係が否定できない心循環系の有害事象が認められていること、動物を用いた *in vivo* 試験では、臨床用量を超える用量で M_2 受容体拮抗作用による頻脈等の心悸亢進作用が認められていることから、本薬による心臓への影響については注意が必要と考える。

また機構は、本薬の QT 間隔に対する影響について、*in vitro* のデータがあれば提示するなどして考察するよう申請者に求めた。

申請者は、既存の試験結果（追加参考資料ホ-3）を提示し、HERG cDNA を導入したヒト胎児腎臓（HEK293）細胞において、アステミゾール、シサプリド、ドフェチリド、キニジン、ソタロール、テルフェナジン及びベラパミルは濃度依存的に HERG 電流を抑制したが、本薬（0.1～100 μ M）による影響を認められなかったこと、摘出モルモット乳頭筋標本において、シサプリドは 90 %再分極活動電位持続時間（APD90）を有意に延長したが、本薬（0.1～10 μ M）による影響を認められなかったことを説明し、また、イヌによる試験（添付資料ホ-24）で心電図 QT 間隔に影響を及ぼさなかったこと及び *in vitro* 試験の結果を踏まえると、本薬が QT 間隔に影響を及ぼすことはないとする旨を説明した。

以上から機構は、本薬の心臓に対する影響については、何らかの注意喚起が必要ではないかと考えるが、臨床的な事項も踏まえて対応する必要があると考える（ト項参照）。

ヘ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

機構は、専門協議での検討を踏まえ、高齢者、腎クリアランス低下患者での血中濃度上昇と有害事象発現との間には、現時点で明確な関連性はないものの、注意喚起が必要ではないかと考えており、専門委員からも機構の考えは支持され、添付文書、「高齢者への投与」の項で、腎クリアランスが低下し、血中濃度が上昇するおそれがある旨、「重要な基本的注意」の項で、腎クリアランスが低下している高齢者等への本剤の投与については、リスクとベネフィットを勘案して慎重に投与し、有害事象の発現に注意する旨を記載し、「薬物動態」の項で高齢者に関する具体的な薬物動態パラメータを追記するよう申請者に指示した。

申請者は同意し、添付文書での記載が改訂された。

機構は、これらの情報が医療現場に適切に提供されることが重要であり、血中濃度が上昇する可能性のある患者群に本剤を投与した場合の安全性については、市販後調査の中でさらに検討すべきであると考え。 (なお、腎クリアランスが低下している患者への本剤の投与については、既に添付文書、「慎重投与」の項で記載されている。)

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

(1) COPD と気管支喘息との鑑別について

本剤は気管支喘息を対象とした臨床試験の結果、有効性が示されておらず、市販後においても、気管支喘息患者を出来る限り除外した上で使用することが、本剤を適正に使用する上で必要と考えられる。専門協議での検討の結果、臨床的に両者を鑑別することが非常に難しい症例も存在するが、今回治験に参加した施設では、おおむね鑑別に必要な検査は行われていたと考えられ、今回のブリッジング試験 (添付資料ト-18) の結果から、本剤の COPD に対する効果を評価することは可能と考えられた。

機構は臨床試験での取り組みも参考に、本邦での市販後において、本剤を適正に使用するため、気管支喘息と COPD をどのように区別するのか、医師への情報提供も含め検討し説明するよう申請者に求めた。

申請者は、市販後においても気管支喘息と COPD とを区別するために、①COPD のガイドライン (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2版, 日本呼吸器学会, メディカルレビュー社, 2004) の普及を通じて、診断・治療の適正化を徹底すること、②専門医の監修による気管支喘息と COPD の鑑別診断のポイントに関する対比表を作成し、医薬情報担当者 (MR) を通じて情報提供を行うこと、③医療関係者への製品説明会を実施し、本剤の適正使用のための鑑別診断の重要性及び気管支喘息に使用しない旨の説明を実施すること、④関連学会においても鑑別診断の啓発資料を配布し、適正使用の普及に努めることを説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤を使用する医師、薬剤師等が、本事項について正しく理解し、本剤の適正使用を徹底することが重要であると考え。

(2) 効能・効果について

国内でのブリッジング試験はあくまでも最長4週間で実施されており、最近承認された長時間作用型 β_2 刺激薬 (サルメテロール) での効能・効果の記載も参考とすると、現時点で、効能・効果において維持療法を効能・効果に含めることは適切ではないと判断し、機構の考えについては専門委員からも支持され、本剤の効能・効果を以下のように変更するよう申請者に指示した。

[改訂前]

[効能・効果]

COPD (慢性閉塞性肺疾患: 慢性気管支炎、肺気腫) に基づく呼吸困難など諸症状の緩解ならびに COPD の維持療法

<効能・効果に関する使用上の注意>

本剤は COPD の維持療法であり、急性増悪の治療を目的として使用する薬剤でない。

[改訂後]

[効能・効果]

慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解

<効能・効果に関する使用上の注意>

本剤は急性増悪の治療を目的として使用する薬剤でない。

また機構は、症状が一時的に軽減又は消失した際にも本剤による治療を続行する意義があるとの申請者の主張についても考慮し、添付文書の「重要な基本的注意」の項に、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旨及び効果が認められない場合には漫然と本剤の投与を継続せず中止する旨を追記するよう指示した。

申請者は同意し、添付文書の記載が改訂された。

（３）死亡及び心循環系等の重篤な有害事象の発現について

機構は、これまでに報告された死亡例について、申請時に提出された臨床試験における症例だけでなく、最新の市販後状況を含む死亡症例について詳細に説明するように申請者に求めた。

申請者は、申請時に提出した臨床試験結果では 20 例の死亡例が認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定されていること、海外で実施された 7 つの市販後臨床試験（プロトコル番号 205.223、205.230、205.234、205.243、205.257、205.264 及び 205.266）において、本剤を投与した症例は 2803 例であったが、そのうち死亡例は 48 例であり、因果関係が否定できなかった症例は 1 例であったこと、この症例（75 歳、男性）は、本剤吸入開始から 1 ヶ月後に心室細動を発現して死亡しており、高血圧症及び高コレステロール血症を合併しており、併用薬（トラセミド）に起因して電解質異常、血液量減少、低カリウム血症が引き起こされ、心室細動等の不整脈を誘発しやすい状態であった可能性も考えられたが、因果関係については担当医師により「あり」と判定されていること、海外市販後（2001 年 10 月 9 日～2003 年 10 月 9 日）では、457,475 人・年に本剤が使用され、そのうち死亡例は 179 例であり、因果関係が否定できなかった症例は市販後臨床試験での 1 例の他に 2 例認められ、1 例（67 歳、男性）は再発性心室細動（発現日不明）を発現し、低酸素脳症により死亡した症例、もう 1 例（71 歳、男性）は本剤吸入開始 1 ヶ月後に呼吸困難 NOS、浮動性めまい（回転性眩暈を除く）、疲労を発現し、肺気腫により死亡した症例で、いずれの症例も本剤との因果関係は担当医又は報告者（家族）によって「あり」と判定されていることを説明した（申請者は、後者の症例については、情報不足で因果関係の判定は困難と判断している。）。

また機構は、国内外で認められた心循環系に対する有害事象について、本剤特有の事象等が発現する可能性及び本剤が心疾患を悪化させる可能性について、申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は、申請時に提出した臨床試験結果から、本剤群では、心拍数・心リズム障害に分類される有害事象発現率がプラセボ群よりわずかに高かったが（本剤群 4.4 %、プラセボ群 2.2 %: 海外試験: 添付資料ト-14: 205.117 及びト-15: 205.128: 本剤群 550 例、プラセボ群 371 例）、イプラトロピウム（本剤群 3.9 %、イプラトロピウム群 5.0 %: 海外試験: 添付資料ト-16: 205.126A 及びト-17: 205.126B: 本剤群 356 例、イプラトロピウム群 179 例）やオキシトロピウム（本剤群 8.2 %、オキシトロピウム群 9.2 %: 国内試験: 添付資料ト-19: 205.227: 本剤群 110 例、オキシトロピウム群 51 例）との間に差はないと考えられ、心・血管障害及び心筋・心内膜・心膜・弁膜障害に分類される有害事象の発現と本剤には、明らかな関連性はないと考えられたことを説明した。

また申請者は、海外で実施された7つの市販後臨床試験で、心臓障害に分類される有害事象は、本剤群で1.0 % (28/2803 例)、イプラトロピウム群で1.8 % (2/112 例)、サルメテロール群で0.6 % (2/361 例)、プラセボ群で0.5 % (7/1501 例) で認められ、頻脈(心房性、心室性頻脈を含む)は本剤群で4 例(0.1 %)、サルメテロール群で1 例(0.3 %)、プラセボ群で1 例(0.1 %)報告され、心不全はプラセボ群での1 例(0.1 %)においてのみ報告されたこと、本剤群で、3 例以上認められた事象は、狭心症、不整脈、心房細動、肺性心、心筋梗塞であったが、その発現率は低く(0.1 %)、本剤投与による心臓系障害に分類される有害事象が安全性上、大きな問題となることはないと考える旨を説明した。

さらに申請者は、海外市販後報告(2001 年 10 月 9 日～2003 年 10 月 9 日: 457,475 人・年)においては、頻脈が多い傾向にあるものの、本剤に関連する新たな心循環系の有害事象が発現している可能性はなかったことを説明した。

機構は、さらに臨床試験においては本剤群でのみ、期外収縮、心房細動が認められたことから、これらのリスクについて、より詳細に説明するよう申請者に求めた。

申請者は、まず期外収縮について、抗コリン薬は、心臓のムスカリン受容体を抑制することにより心拍数を増加し、その結果として期外収縮の発現率を増加させる可能性はあること、しかしながら、申請時に提出した臨床試験でのチオトロピウム群における期外収縮発現率は、国内オキシトロピウム対照試験(添付資料ト-18: 205.226: 本剤群133例、オキシトロピウム群68例)で0 % (オキシトロピウム群0 %)、国内長期投与試験(添付資料ト-19: 205.227: 本剤群110例、オキシトロピウム群51例)で5.5 % (オキシトロピウム群7.8 %)、海外プラセボ対照試験(添付資料ト-14: 205.117及び添付資料ト-15: 205.128: 本剤群550例、プラセボ群371例)で0.4 % (プラセボ群0 %)、海外イプラトロピウム対照試験(添付資料ト-16: 205.126A及び添付資料ト-17: 205.126B: 本剤群356例、イプラトロピウム群179例)で0 % (イプラトロピウム群0 %)、海外サルメテロール対照比較試験(添付資料ト-20: 205.130及び添付資料ト-21: 205.137: 本剤群402例、サルメテロール群405例、プラセボ群400例)で0.4 % (サルメテロール群0.2 %、プラセボ群0.5 %)であり、その他の臨床試験では認められておらず、本剤群での発現率はプラセボ群を含む対照薬と差はないと考えられたこと、海外市販後臨床試験では期外収縮(期外収縮と心室性期外収縮)は認められていないこと、海外市販後報告では、これまでに期外収縮1件、心室性期外収縮3件が報告されているのみであることを説明した。また申請者は心房細動についても同様に、臨床試験で本剤群での発現率はプラセボを含む対照薬と差はないと考えられ、海外市販後では心房細動11件が報告されているのみであることを説明し、本剤投与による期外収縮あるいは心房細動の発現について、高いリスクがあるとは考えていないことを説明した。

機構は、本剤の投与対象患者は、高齢である場合が多く、合併症を有する症例も多いことから、心循環系の有害事象について、添付文書上でさらに注意喚起すべきではないかと考え申請者の見解を求めた。

申請者は、上記のように本剤の投与により、特有の心循環系の有害事象が発現する可能性あるいは心疾患を明らかに悪化させる可能性は現時点でないと考えており、心循環系の副作用に対するさらなる注意喚起は必要ないとする旨を説明し、市販後調査において、当該事象を注意深く調査し、海外安全性情報を含めて適宜検討し、必要に応じ添付文書を改訂し注意を喚起していく予定であると回答した。

機構は、本剤との因果関係が否定できない心循環系の有害事象(心不全、心房細動、期外収縮等)が認められており、非臨床での検討を踏まえると、本剤によるリスクを否定することは出来ず、類薬でも注意喚起がなされていることから、これらの副作用を重大な副作用として記載し、当該患者を慎重投与として設定するよう申請者に対応を求めた。

申請者は、同意し添付文書での記載が改訂された。

機構は、以上について了承するが、本剤による心循環系の有害事象発現については、今後も市販後調査の中で慎重に検討していく必要があると考える。

（４）本剤と併用して使用される薬剤について

機構は、本邦での COPD において汎用されている薬剤を上げ、本剤と併用する可能性について説明するとともに、併用した場合の安全性及び有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本邦での COPD 治療において汎用されている薬剤は、吸入抗コリン薬、 β_2 刺激薬（吸入、内服、経皮）、テオフィリン製剤、吸入ステロイド薬、去痰薬などがあること、臨床試験においては、吸入抗コリン薬は併用禁止のため、それ以外の薬剤について、臨床試験（国内のオキシトロピウム対照試験＜添付資料ト-18: 205.226＞、長期投与試験＜添付資料ト-19: 205.227＞、海外のプラセボ対照試験＜添付資料ト-14: 205.117 及び添付資料ト-15: 205.128＞、イプラトロピウム対照試験＜添付資料ト-16: 205.126A 及び添付資料ト-17: 205.126B＞、サルメテロール対照試験＜添付資料ト-20: 205.130 及び添付資料ト-21: 205.137＞）でのデータを基に、併用薬の有無で有害事象を層別した結果、 β_2 刺激薬（吸入）の併用の有無では影響は認められず、 β_2 刺激薬（経口と経皮）については、併用例が少なかったものの明らかな差は認められなかったこと、テオフィリン製剤の併用においても影響は認められなかったこと、吸入ステロイド薬との併用については、併用あり群で COPD 急性増悪、上気道感染等の発現率が高かったものの、対照薬群（プラセボ、オキシトロピウム、イプラトロピウム又はサルメテロール）でも高く、本剤との併用が発現率に影響している可能性は低かったこと、去痰薬については、海外では併用例は少なく、国内では併用の有無による影響は認められなかったことを説明し、本剤とこれら薬剤を併用することで、安全性上問題が生じる可能性は低いと考える旨を説明した。

また申請者は、有効性の観点からトラフ FEV1.0 を薬剤併用の有無により層別解析を実施し、交互作用を検討したところ、 β_2 刺激薬（吸入）及びテオフィリン製剤について、一部の試験（ β_2 刺激薬（吸入）：海外のイプラトロピウム対照試験、国内長期投与試験、テオフィリン：海外サルメテロール対照試験）の併用あり群で、トラフ FEV1.0 が低くなる統計学的に有意な交互作用が認められたが、対照薬との関係は層を通じて本剤群で高く、質的な交互作用とは考えられず、他の試験で有意な交互作用は認められなかったこと、吸入ステロイド薬、 β_2 刺激薬（経皮）、去痰薬については、いずれの試験においても試験薬と有意な交互作用は認められなかったことなどを説明し、併用薬の有無が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明した。

さらに申請者は、GOLD ガイドラインや日本の COPD ガイドラインでは、効果不十分な症例に対して単剤の用量増加よりも多剤の併用を推奨していることから、本剤の効果が不十分な場合には、 β_2 刺激薬など他の気管支拡張薬の併用を考慮すべきであるが、短時間型吸入抗コリン薬を継続使用した場合の成績はなく、本剤と短時間型吸入抗コリン薬との併用使用を推奨することは出来ないことを説明した。

機構は、吸入ステロイド剤と本剤を併用した場合に、口内炎、口腔カンジダ症等の発現が高くなる可能性があり、併用時の安全性について問題はないか申請者に見解を求めた。

申請者は、申請時に提出した臨床試験結果では、吸入ステロイド薬併用例で、潰瘍性口内炎（海外プラセボ対照試験：本剤群 1.9 % vs プラセボ群 0.6 %）、口腔カンジダ症（海外プラセボ対照試験：本剤群 5.6 % vs プラセボ群 4.0 %、海外イプラトロピウム対照試験：本剤群 3.5 % vs イプラトロピウム群 2.0 %）が高くなるといった結果も認められたが、他の試験で差は認められず、口内炎の発現率については、いずれの試

験でも差は認められなかったこと、海外市販後臨床試験では、吸入ステロイド薬併用例で、口腔カンジダ症発現率が本剤群でわずかに多かった（本剤群 0.5 % vs プラセボ群 0.3 %）が、口内炎の発現率に差は認められなかったこと、海外市販後報告では、本剤と吸入ステロイド薬の併用により口内炎、口腔カンジダ症の発現率が高くなる可能性は示唆されていないことを説明し、本剤と吸入ステロイド薬の併用で、口腔カンジダ症等が多く発現する可能性もあるが、特に安全性上問題はないと考える旨を説明した。

機構は、本剤と他剤を併用した場合の安全性については、市販後調査の中で十分に検討していく必要があると考える。また、短時間作用型抗コリン薬と本剤との併用についてはデータがなく、申請者自身も推奨すべきではないと説明していることから、添付文書において注意喚起すべきであると考え、申請者に対応を求めた。

申請者は、添付文書の「その他の注意」の項に以下を追記し、注意喚起すると回答した。

[9.その他の注意]

以下を追記

- (3) 本剤と短時間作用型抗コリン性気管支拡張剤（臭化イプラトロピウム、臭化オキシトロピウム等）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。

機構は、以上について了承した。

(5) 呼吸器系障害、咽頭炎、上気道感染等の有害事象について

機構は、本剤を反復投与した場合だけでなく単回投与した場合においても有害事象として呼吸器系障害、咽頭炎、上気道感染等が認められているため、本剤の安全性について市販後の状況等も含めて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、申請時に提出された臨床試験では、本剤群での咽頭炎、副鼻腔炎、上気道感染の発現率が、プラセボあるいは対照薬群と比較して高かったこと、しかしながら、因果関係が否定できなかった副鼻腔炎は国内外で認められず、因果関係が否定できなかった咽頭炎については、国内で認められず、海外では、プラセボ対照試験（添付資料ト-14: 205.117 及び添付資料ト-15: 205.128）で 1.1 %（プラセボ群 0.8 %）、イプラトロピウム対照試験（添付資料ト-16: 205.126A 及び添付資料ト-17: 205.126B）で 1.1 %（イプラトロピウム群 0 %）、海外サルメテロール対照試験（添付資料ト-20: 205.130 及び添付資料ト-21: 205.137）で 0.2 %（サルメテロール群 0 %）と本剤群での発現率が対照群よりもやや高かったこと、因果関係が否定できなかった上気道感染は、海外イプラトロピウム対照試験でのみ認められ、本剤群での発現率（0.6 %）は、イプラトロピウム群での発現率（0.6 %）と同様であったことを説明した。また申請者は、海外市販後臨床試験では当該有害事象の本剤群での発現率が高いといった傾向は認められず、海外市販後報告では、咽頭炎 2 例、副鼻腔炎 7 例（アレルギー性鼻炎等合併例が 3 例）が報告されているが、いずれも因果関係は否定されていることを説明した。

その上で申請者は、咽頭炎と副鼻腔炎が本剤群で多く認められた理由として、本剤の抗コリン作用による粘膜の乾燥が考えられることを説明し、認められた事象の多くは軽度～中等度で、重篤なものはプラセボ対照試験での副鼻腔炎 1 例であったが因果関係は否定されており、安全性上特に問題はないと考えることを説明した。また申請者は、上気道感染が本剤群で多く認められたことについて、本剤は COPD 急性増

悪の頻度を低下させることから、本剤が呼吸器感染症を誘発する可能性は低く、ウイルス感染で COPD 急性増悪と上気道感染を発症した患者が、本剤を吸入することで、上気道感染のみを発症した可能性もあることなどが推察され、本剤の安全性に問題があり、上気道感染の発現率が高くなったとは考えていないことを説明した。

機構は、本剤と咽頭炎、副鼻腔炎、上気道感染との関連性については現時点で明らかになっていないものとするが、ほとんどの臨床試験で本剤群での発現率が対照群よりも高値を示していたことから、市販後調査の中でさらに検討する必要があると考える。

（６）本剤の適切な使用について

本剤は、ブリスター内にカプセルの形状で包装されており、誤って内服する可能性があること、専用の吸入器具の使用法を熟知しないと、本剤を適正に吸入できないことなどから、機構は、本剤の使用法について、正確かつ適正な情報を医療現場へ提供することはもとより患者に対しても伝える必要があると考え、①本剤の使用法、リスク等について、医師、薬剤師など医療関係者に対して十分な教育を実施すること、②患者向けの教育資料を作成し、患者に対しても本剤の使用法を具体的に十分な時間をかけて教育することなどについて申請者に検討を求めた。

申請者は、吸入指導ガイドビデオ、吸入方法の練習用キット、吸入指導用下敷き及び吸入指導用リーフレットを用いて、本剤処方前に、医療関係者に対する教育を実施すること、また、これらの資料の他、患者用使用説明書を作成する予定であり、本剤の使用法、誤飲防止等について、薬剤交付時に患者に対して、医療関係者から説明を実施する予定であること、上記以外にもスピネット（本剤に関する患者および医療関係者向け Website）等の作成を予定しており、本剤の使用法等について情報を提供する予定であることなどを説明した。

また機構は、本剤のブリスターに、専用の器具を必ず使用し、カプセルのまま飲まない旨などを具体的に表示するよう求めたところ、申請者は了承した。

さらに機構は、本剤を誤飲した場合の消化管等への影響について考察し、海外市販後での症例と踏まえて、本剤誤飲時の安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の経口投与時の生物学的利用率は 2.6 % ときわめて低く、18 µg を経口投与した場合の全身曝露量は $18\mu\text{g} \times 0.026 = \text{約 } 0.5\mu\text{g}$ となること、臨床試験では健康成人を対象として、281.6 µg までの吸入投与が実施されており、この用量でも抗コリン作用による症状は認められず、安全性に問題はなかったこと、この用量は約 110 カプセルを経口投与した場合の全身曝露量に相当し、誤飲によりカプセルを経口摂取した場合においても、全身曝露による有害作用が引き起こされる可能性は低いと考えること、海外市販後の報告では、カプセルを誤飲又は誤飲した可能性のある症例が 20 例報告されているが、そのうち 5 例では誤飲による有害事象は報告されておらず、悪心（3 件）、下痢（2 件）などの消化器症状が 5 例で報告されており、本剤は消化管からほとんど吸収されないものの、消化管への直接の影響により有害事象が発現する可能性は否定できないことなどを説明した。

機構は、適正使用を推進するため、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に、専用の吸入器具（ハンディヘラー[®]）を使用する旨、また、本剤は吸入製剤であり、内服しても期待する効果は得られず、内服しないよう患者に注意を与える旨を記載するよう指示し、申請者は同意した。

（７）市販後調査について

機構は、併用薬の影響、心循環系の有害事象、腎機能低下等を合併した患者での安全性等について検討するため、市販後調査を計画し、一般的な使用成績調査の他、長期投与時の安全性、特別な背景を有する患者での安全性等については、別途特別調査を計画するよう申請者に求めた。

申請者は、使用成績調査及び長期使用に関する特別調査を実施すること、腎機能低下を合併した特別な背景を有する患者については、使用成績調査及び長期使用に関する特別調査から該当症例を抽出し、特別調査として、安全性評価のための必要事項に関する詳細調査を実施し、安全性に関する検討を行うこと、これら調査の中で、抗コリン剤、 β_2 刺激薬、キサンチン（テオフィリン）製剤、ステロイド等他の製剤との併用状況、併用薬の影響、急性増悪と背景との関連について検討すること、心臓系の有害事象、QT 延長を含む催不整脈作用に関する有害事象、眼内圧上昇、尿路障害の発現、口内炎、口腔カンジダ症、呼吸器系障害、咽頭炎、上気道感染及び呼吸困難の発現については、使用成績調査及び長期使用に関する特別調査での重点調査項目として設定し、該当事象に関する情報を収集して検討することなどを説明した。

機構は、市販後調査を可能な限り速やかに開始し、得られた結果を基に、本剤の安全性について詳細に検討し、更なる注意喚起の必要性等を判断していく必要があると考える。

（８）長期投与時の安全性について

本剤は、効果が認められれば、生涯にわたり投与される可能性があるが、本剤長期投与時の安全性について、海外市販後での情報も踏まえて考察するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の臨床試験での最長投与期間は 1 年であり、海外で本剤が発売されたのは 2002 年 6 月であり、市販後の報告データも限られており、現時点で 1 年を超える長期投与時の安全性については十分なデータはないこと、しかしながら、海外プラセボ対照試験（添付資料ト-14: 205.117 及び添付資料ト-15: 205.128）及びイプラトロピウム対照試験（添付資料ト-16: 205.126A 及び添付資料ト-17: 205.126B）において、Kaplan-Meier 法により有害事象の累積発現率を推定したところ、半年以降は累積発現率が大きく上昇することではなく、投与 1 年以降に問題となる有害事象が発現する可能性は少ないと考えられること、また、6,000 例の COPD 患者を対象とした 4 年間にわたる大規模臨床試験（UPLIFT 試験＜Understanding the Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium: 205.235＞）を 年 月から開始しており、第 1 回独立安全性データモニタリング委員会が 年 月に開催されたが、安全性上問題は認められず、予定通り試験は継続されていることなどを説明し、海外での市販後安全性情報の入手を的確に行い、国内での市販後を含む本剤の長期投与時の安全性データの集積・評価を実施していく旨を説明した。

機構は、現時点で、特に問題はないと考え、以上について了承するが、本剤の長期投与時の安全性については、引き続き検討していく必要があると考える。

その他機構は、類薬では禁忌となっている緑内障の患者、前立腺肥大等による排尿障害のある患者について、本剤投与時のリスクが、類薬よりも小さいことを実証できない限り、本剤でも禁忌として設定すべきであると考え申請者に対応を求めたところ、申請者は同意し、当該患者を禁忌として設定する旨を回答した。

また、機構は、本剤の気管支平滑筋弛緩作用により、呼気時に気管支が虚脱しやすくなることが、症状の増悪の引き金となる場合もあり、臨床現場で患者に対して呼吸方法を指導するなどの対策が予防につながる場合もあると考えられることから、情報提供等申請者として対応できることがないか検討するよう求めたところ、申請者から臨床現場において患者に対する呼吸方法の指導などの日常生活の管理の重要性を

説く資料として、患者用の日常生活に関する指導箋を作成する予定である旨が回答され、機構は了承した。

以上の審査を踏まえ、機構は、本剤の効能・効果を以下のようにした上で、本剤の輸入を承認して差し支えないと判断する。原体は劇薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、本剤の再審査期間は6年とすることが適当と判断する。また、本剤は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと考える。

[効能・効果]

慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解