

	1.25 μ g	2.5 μ g
承認番号	22800AMX00666000	22200AMX00227000
販売開始	2017年1月	2010年5月

長時間作用性吸入気管支拡張剤

チオトロピウム臭化物水和物製剤

処方箋医薬品^{注)}

スピリーバ®1.25 μ gレスピマット®60吸入

スピリーバ®2.5 μ gレスピマット®60吸入

Spiriva®1.25 μ gRespimat®60puffs

Spiriva®2.5 μ gRespimat®60puffs



**Boehringer
Ingelheim**

® = 登録商標

貯法：冷凍しないこと。

有効期間：3年

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 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。][8.3、11.1.3参照]

2.2 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。][9.1.2参照]

2.3 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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	スピリーバ1.25 μ g レスピマット60吸入	スピリーバ2.5 μ g レスピマット60吸入
有効成分	1噴霧中チオトロピウム 1.25 μ g(チオトロピウム臭化物水和物として 1.562 μ g)	1噴霧中チオトロピウム 2.5 μ g(チオトロピウム臭化物水和物として 3.124 μ g)
添加剤	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	

3.2 製剤の性状

販売名	スピリーバ1.25 μ g レスピマット60吸入	スピリーバ2.5 μ g レスピマット60吸入
内容物	カートリッジの内容物は無色澄明の液である。	

4. 効能又は効果

〈スピリーバ1.25 μ g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2.5 μ g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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

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。

〈気管支喘息〉

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。

6. 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2.5 μ gレスピマット1回2吸入(チオトロピウムとして5 μ g)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1.25 μ gレスピマット1回2吸入(チオトロピウムとして2.5 μ 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 μ gレスピマット1回2吸入(チオトロピウムとして5 μ g)を1日1回吸入投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 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 μ gを投与する場合には、スピリーバ1.25 μ 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 μ gを投与する場合には、スピリーバ2.5 μ gレスピマットを使用すること。

〈気管支喘息〉

7.2 重症度の高い喘息患者には、スピリーバ2.5 μ gレスピマット1回2吸入(チオトロピウムとして5 μ g)を1日1回吸入投与する。
[17.1.6-17.1.11参照]

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 用法及び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。

8.2 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。

8.3 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ので、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。[2.1、11.1.3参照]

8.4 急性症状を緩和するためには、短時間作用性吸入 β_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、あるいは効果が十分でなくなってきた場合には、疾患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医師の治療を求めよう患者に注意を与えること。

〈気管支喘息〉

8.5 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。

8.6 短時間作用性吸入 β_2 刺激薬等の急性症状を緩和するため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、患者の生命が脅かされる可能性があるため、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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。[11.1.1参照]

9.1.2 前立腺肥大(排尿障害がある場合を除く)のある患者

排尿障害が発現するおそれがある。[2.2参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎機能が高度あるいは中等度低下している患者(クレアチニンクリアランス値が50mL/min以下の患者)

血中濃度の上昇がみられる。本剤は腎排泄型である。[16.6.1参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

副作用の発現に注意すること。一般に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。また、チオトロビウム粉末吸入剤の臨床試験で口渴は高齢者でより高い発現率が認められている。[16.6.2参照]

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、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するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 心不全(頻度不明)、心房細動(頻度不明)、期外収縮(1%未満)[9.1.1参照]

11.1.2 イレウス(頻度不明)

11.1.3 閉塞隅角緑内障(頻度不明)

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。[2.1、8.3参照]

* 11.1.4 アナフィラキシー(頻度不明)

アナフィラキシー(じん麻疹、血管性浮腫、呼吸困難等)が発現することがある。

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
眼			霧視、眼圧上昇
皮膚		発疹、そう痒、じん麻疹	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	口渴(1.9%)		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(血管性浮腫を含む)

13. 過量投与

13.1 症状

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。なお、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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤と短時間作用型抗コリン性気管支拡張剤(イプラトロビウム臭化物水和物、オキシトロビウム臭化物等)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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

チオトロビウム臭化物は本剤を吸入投与後5分で最高血漿中濃度に到達した¹⁾(外国人データ)。定常状態における、日本人慢性閉塞性肺疾患患者の本剤5μg吸入投与10分後の血漿中濃度は17.1pg/mLであり、トラフ濃度は2.00pg/mL、AUC_{0-10h}は94.3pg・h/mL、AUC_{0-4h}は30.4pg・h/mLであった²⁾。定常状態において、喘息患者に本剤5μgを吸入投与したとき、チオトロビウムは吸入投与5分後に最高血漿中濃度5.15pg/mLに到達した⁴⁾(外国人データ)。

16.2 吸収

健康成人に本剤を吸入投与したとき、投与量の33%が全身循環血中に吸収されることが尿中排泄データから示された^{1)、3)}。チオトロビウムは4級アンモニウム化合物のため経口投与後に消化管からはほとんど吸収されず、溶液で経口投与されたチオトロビウムのバイオアベイラビリティは2-3%であった³⁾。なお、AUC及び尿中排泄量のチオトロビウム粉末吸入剤18μg投与時に対する本剤5μg投与時の比の90%信頼区間は生物学的同等性の基準の80-125%の範囲内であった²⁾。

16.3 分布

血漿蛋白との結合率(in vitro試験)は72%で⁵⁾、分布容積は32L/kgであった³⁾(外国人データ)。¹⁴C-チオトロビウム10mg/kgを気管内投与^(注)した場合、肺、消化管のほかに肝臓、腎臓、脾臓に高い放射能濃度が認められたが、脳には移行しなかった^{6)、7)}(ラット)。また、乳汁中に移行した⁸⁾(ラット)。注)本剤の承認された用法及び用量は、慢性閉塞性肺疾患では、通常、成人にはチオトロビウムとして5μg、気管支喘息では、通常、成人にはチオトロビウムとして2.5μg、症状・重症度に応じてチオトロビウムとして5μgを1日1回吸入投与である。

16.4 代謝

健康成人にチオトロビウム14.4μgを静脈内投与^(注)したとき、尿中未変化体排泄率は投与量の74%であり、チオトロビウムの代謝はわずかであった³⁾。エステル化合物であるチオトロビウム臭化物は、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⁹⁾。これらの代謝物はムスカリン受容体に親和性を示さなかった¹⁰⁾。また、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^{11)、12)}。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、チオトロビ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¹¹⁾。チオトロビウムは治療濃度以上であっても、CYP1A1、1A2、2B6、2C9、2C19、2D6、2E1及び3Aのいずれの活性に対しても影響を与えなかった¹³⁾(外国人データ)。注)本剤の承認された用法及び用量は、慢性閉塞性肺疾患では、通常、成人にはチオトロビウムとして5μg、気管支喘息では、通常、成人にはチオトロビウムとして2.5μg、症状・重症度に応じてチオトロビウムとして5μgを1日1回吸入投与である。

16.5 排泄

定常状態における、日本人慢性閉塞性肺疾患患者の本剤5μg吸入投与後4時間までの尿中排泄量は0.342μg、尿中未変化体排泄率は6.84%であった²⁾。健康成人及び慢性閉塞性肺疾患患者に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^{3)、14)}(外国人データ)。健康成人にチオトロビウムを静脈内投与^(注)したとき、全身クリアランスは880mL/minで³⁾、尿中未変化体排泄率は74%であった³⁾(外国人データ)。本剤吸入投与後の尿中排泄率は20.1-29.4%であった¹⁾(外国人データ)。喘息患者での累積係数から算出した半減期は34時間であった⁴⁾。また、本剤5μg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⁴⁾(外国人データ)。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^{3)、14)}、チオトロビウム臭化物の尿中への分泌が示唆された。慢性閉塞性肺疾患患者及び喘息患者に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^{4)、15)}(外国人データ)。注)本剤の承認された用法及び用量は、慢性閉塞性肺疾患では、通常、成人にはチオトロビウムとして5μg、気管支喘息では、通常、成人にはチオトロビウムとして2.5μg、症状・重症度に応じてチオトロビウムとして5μgを1日1回吸入投与である。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能低下患者

他の腎排泄型の薬剤と同様、腎機能低下患者においては、チオトロビウムの静脈内投与^(注)¹⁶⁾及び粉末吸入剤吸入投与^(注)¹⁷⁾後の血漿中未変化体濃度は上昇し、腎クリアランスは低下した(外国人データ)。軽度の腎機能低下患者(クレアチニンクリアランスが50〜80mL/minの患者)において、チオトロビウム4.8μgを静脈内投与^(注)後のAUC_{0-4h}は健康成人に比較して39%高い値を示した¹⁶⁾(外国人データ)。また、高度あるいは中等度の腎機能低下患者(クレアチニンクリアランスが50mL/min未満の患者)においては血漿中未変化体濃度は約2倍高い値を示した(AUC_{0-4h}は82%高かった)¹⁶⁾(外国人データ)。健康成人及び腎機能低下患者における薬物動態パラメータは以下のとおりであった¹⁶⁾(外国人データ)。^[9.2.1参照]

チオトロピウム単回静脈内投与後の薬物動態パラメータ¹⁶⁾

	例数	クレアチニン クリアランス (mL/min)	Cmax (pg/mL)	AUC _{0-4h} (pg・hr/mL)	総尿中未変化 体排泄率 (% of dose)	腎クリアランス (mL/min)
健康成人	6	>80	147 (103~186)	55.5 (43.2~69.4)	60.1 (44.8~76.5)	435 (348~497)
腎機能低下患者	5	50~80	200 (129~287)	77.1 (60.9~105)	59.3 (49.7~74.0)	246 (150~341)
	7	30~50	223 (162~314)	101 (69.4~156)	39.9 (25.9~65.3)	124 (98.3~171)
	6	<30	223 (176~269)	108 (76.3~145)	37.4 (34.2~41.7)	85.7 (68.4~128)

幾何平均値
表中括弧内の数値は範囲を示す。

腎機能が軽度低下している喘息患者(クレアチニンクリアランスが50~80mL/minの患者、海外)においては、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⁴⁾(外国人データ)。注)本剤の承認された用法及び用量は、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。

16.6.2 高齢者

高齢者に粉末吸入剤を吸入投与したとき、チオトロピウムの腎クリアランスは低下した(腎クリアランスは58歳以下の慢性閉塞性肺疾患患者で326mL/min、69歳以上の慢性閉塞性肺疾患患者で163mL/min)が、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¹⁴⁾(外国人データ)。若年健康成人(平均年齢32.1歳)にチオトロピウム粉末吸入剤を吸入投与したときの尿中未変化体排泄率は14%であった²⁾が、慢性閉塞性肺疾患患者(平均年齢63.8歳)にチオトロピウム粉末吸入剤を吸入投与したときの尿中未変化体排泄率は7%であり¹⁷⁾、若年健康成人に比較して低い値であった(外国人データ)。

一方、高齢者にチオトロピウム粉末吸入剤を1日1回反復吸入投与後のAUC_{0-4h}は非高齢者(海外)に比較して43%高い値を示した。非高齢者及び高齢者における薬物動態パラメータは以下のとおりであり、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¹⁴⁾(外国人データ)。^[9.8参照]

チオトロピウム粉末吸入剤の反復吸入投与後の薬物動態パラメータ¹⁴⁾

	例数	投与後5分の 血漿中未変化体濃度 (pg/mL)	AUC _{0-4h} (pg・hr/mL)	投与後4時間までの 尿中未変化体排泄率 (% of dose)	腎クリアランス (mL/min)
非高齢者 (45~58歳)	12	9.63 (2.50~47.5)	18.2 (10.0~61.7)	1.97 (0.45~5.67)	326 (117~724)
高齢者 (69~80歳)	13	15.3 (5.60~34.8)	26.1 (10.5~56.0)	1.42 (0.215~4.51)	163 (20.5~477)

幾何平均値
表中括弧内の数値は範囲を示す。

喘息患者では、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⁴⁾(外国人データ)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎、肺気腫)〉

17.1.1 国内第Ⅱ相臨床試験

慢性閉塞性肺疾患患者147例を対象に本剤5μgとチオトロピウム粉末吸入剤18μg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5μgのチオトロピウム粉末吸入剤18μgに対する非劣性が検証された(p<0.001)¹⁸⁾。

本剤5μg(Tio R 5)とチオトロピウム粉末吸入剤(Tio HH)の
トラフFEV₁(変化量)に対する成績

薬剤	症例数	平均値(SE)	95% CI	P値(非劣性)
Tio R 5	134	0.109(0.006)	0.097-0.120	
Tio HH 18	134	0.101(0.006)	0.089-0.113	
Tio R 5-Tio HH 18	134	0.008(0.009)	-0.009-0.024	<0.001

注)第1期と第2期のFEV₁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。

副作用は147例中4例(2.7%)に認められ、口渇、心室性期外収縮、咽喉頭疼痛、末梢性浮腫が各1例(各0.7%)であった。

17.1.2 海外第Ⅲ相臨床試験(1年投与1)

慢性閉塞性肺疾患患者983例(本剤1日1回5μg吸入投与332例)を対象とした1年投与二重盲検比較試験により、肺機能検査値及び生活の質(QOL)について検討した¹⁹⁾。

(1)肺機能検査値に対する成績

本剤5μgはプラセボ及びイプラトロピウム臭化物水和物に比し、肺機能検査値(トラフFEV₁)を有意に改善した¹⁹⁾。

本剤5μg(Tio R 5)のトラフFEV₁に対する成績

薬剤	症例数	FEV ₁ 投与前値(L) 平均値±SD	トラフFEV ₁ 変化量(L) 平均値±SE	P値 (分散分析)
Tio R 5	326	1.049±0.370	0.097±0.013	P<0.0001
プラセボ	296	1.085±0.373	-0.046±0.014	

(2)生活の質(QOL)に関する成績

St.George's Respiratory QuestionnaireによるQOLに関する調査において、本剤5μgはプラセボに比し、QOLを有意に改善した¹⁹⁾。

(3)安全性

本剤5μgが投与された332例において副作用は27例(8.1%)に認められ、主な副作用は口渇18例(5.4%)であった¹⁹⁾。

17.1.3 海外第Ⅲ相臨床試験(1年投与2)

慢性閉塞性肺疾患患者1,007例(本剤1日1回5μg吸入投与338例)を対象とした1年投与二重盲検比較試験により、肺機能検査値及び生活の質(QOL)について検討した²⁰⁾。また、呼吸困難及び急性増悪については、海外第Ⅲ相臨床試験(1年投与)の2試験の併合データで検討した²¹⁾。

(1)肺機能検査値に対する成績

本剤5μgはプラセボ及びイプラトロピウム臭化物水和物に比し、肺機能検査値(トラフFEV₁)を有意に改善した²⁰⁾。

本剤5μg(Tio R 5)のトラフFEV₁に対する成績

薬剤	症例数	FEV ₁ 投与前値(L) 平均値±SD	トラフFEV ₁ 変化量(L) 平均値±SE	P値 (分散分析)
Tio R 5	324	1.087±0.420	0.077±0.012	P<0.0001
プラセボ	307	1.049±0.397	-0.036±0.012	

(2)生活の質(QOL)に関する成績

St.George's Respiratory QuestionnaireによるQOLに関する調査において、本剤5μgはプラセボに比し、QOLを有意に改善した²⁰⁾。

(3)安全性

本剤5μgが投与された338例において副作用は37例(10.9%)に認められ、主な副作用は口渇22例(6.5%)であった²⁰⁾。

(4)呼吸困難に対する成績(1年投与試験併合データ)

本剤5μg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²¹⁾。

(5)急性増悪に対する成績(1年投与試験併合データ)

本剤5μg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²¹⁾。

17.1.4 海外第Ⅲ相臨床試験(12週投与1)

慢性閉塞性肺疾患患者361例(本剤1日1回5μg吸入投与88例)を対象とした12週投与二重盲検比較試験により、肺機能検査値を検討した²²⁾。

(1)肺機能検査値に対する成績

本剤5μgはプラセボ及びイプラトロピウム臭化物水和物に比し、肺機能検査値(トラフFEV₁)を有意に改善した。

本剤5μg(Tio R 5)のトラフFEV₁に対する成績

薬剤	症例数	FEV ₁ 投与前値(L) 平均値±SD	トラフFEV ₁ 変化量(L) 平均値±SE	P値 (分散分析)
プラセボ	87	1.244±0.395	0.003±0.026	P=0.003
Tio R 5	85	1.146±0.367	0.112±0.026	
イプラトロピウム	84	1.248±0.401	0.066±0.026	

(2)安全性

本剤5μgが投与された88例において副作用は10例(11.4%)に認められ、主な副作用は口渇、咳嗽が各2例(2.3%)であった。

17.1.5 海外第Ⅲ相臨床試験(12週投与2)

慢性閉塞性肺疾患患者358例(本剤1日1回5μg吸入投与92例)を対象とした12週投与二重盲検比較試験により、肺機能検査値を検討した²³⁾。

(1)肺機能検査値に対する成績

本剤5μgはプラセボ及びイプラトロピウム臭化物水和物に比し、肺機能検査値(トラフFEV₁)を有意に改善した。

本剤5μg(Tio R 5)のトラフFEV₁に対する成績

薬剤	症例数	FEV ₁ 投与前値(L) 平均値±SD	トラフFEV ₁ 変化量(L) 平均値±SE	P値 (分散分析)
プラセボ	84	1.130±0.426	-0.030±0.021	P<0.0001
Tio R 5	90	0.995±0.417	0.094±0.020	
イプラトロピウム	86	0.957±0.409	0.014±0.020	

(2)安全性

本剤5μgが投与された92例において副作用は14例(15.2%)に認められ、主な副作用は口渇9例(9.8%)であった。

〈気管支喘息〉

17.1.6 国際共同第Ⅲ相試験(重症持続型患者対象1)

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459例(日本人27例)を対象とした国際共同二重盲検比較試験(205.416試験、本剤5μg又はプラセボを1日1回、48週吸入投与)において、237例(日本人13例)に本剤5μgを投与した時の肺機能検査値に対する成績は下表のとおりであった²⁴⁾。

副作用は本剤5μgが投与された237例中13例(5.5%)に認められ、主な副作用は口渇4例(1.7%)であった。^[7.2参照]

本剤5 μ g(Tio R 5)のピークFEV₁(変化量)及び
トラフFEV₁(変化量)に対する成績(全体集団)

	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] ^{a)} 、 p値 ^{a) b)}
ピーク FEV ₁	Tio R 5	1.596 ± 0.546 (237)	2.048 ± 0.663 (217)	0.444 ± 0.426 (217)	0.086 [0.020, 0.152] p=0.0110
	プラセボ	1.558 ± 0.537 (222)	1.899 ± 0.670 (211)	0.351 ± 0.372 (211)	
トラフ FEV ₁	Tio R 5	1.596 ± 0.546 (237)	1.793 ± 0.599 (217)	0.189 ± 0.366 (217)	0.088 [0.027, 0.149] p=0.0050
	プラセボ	1.558 ± 0.537 (222)	1.656 ± 0.613 (211)	0.107 ± 0.333 (211)	

平均値±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FEV₁におけるTio R 5群とプラセボ群、投与24週後のトラフFEV₁におけるTio R 5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 R 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。

17.1.7 国際共同第Ⅲ相試験(重症持続型患者対象2)

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453例(日本人38例)を対象とした国際共同二重盲検比較試験(205.417試験、本剤5 μ g又はプラセボを1日1回、48週吸入投与)において、219例(日本人23例)に本剤5 μ gを投与した時の肺機能検査値に対する成績は下表のとおりであった²⁵⁾。
副作用は本剤5 μ gが投与された219例中13例(5.9%)に認められ、主な副作用は口渇5例(2.3%)であった。[7.2参照]

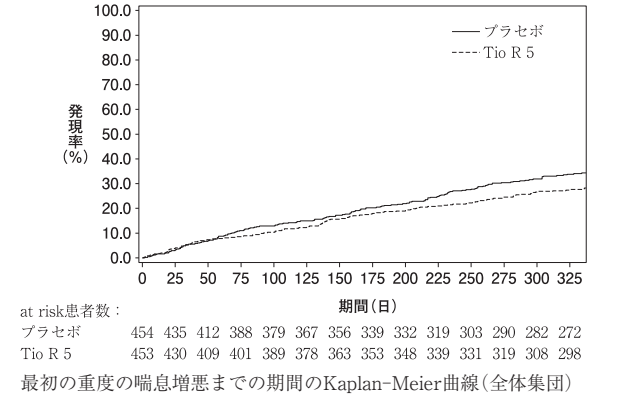
本剤5 μ g(Tio R 5)のピークFEV₁(変化量)及び
トラフFEV₁(変化量)に対する成績(全体集団)

	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] ^{a)} 、 p値 ^{a) b)}
ピーク FEV ₁	Tio R 5	1.659 ± 0.569 (219)	2.043 ± 0.681 (205)	0.388 ± 0.388 (205)	0.154 [0.091, 0.217] p<0.0001
	プラセボ	1.598 ± 0.506 (234)	1.831 ± 0.615 (218)	0.248 ± 0.363 (218)	
トラフ FEV ₁	Tio R 5	1.659 ± 0.569 (219)	1.802 ± 0.624 (204)	0.143 ± 0.355 (204)	0.111 [0.053, 0.169] p=0.0002
	プラセボ	1.598 ± 0.506 (234)	1.631 ± 0.544 (218)	0.048 ± 0.308 (218)	

平均値±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FEV₁におけるTio R 5群とプラセボ群、投与24週後のトラフFEV₁におけるTio R 5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 R 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。

なお、205.416試験及び205.417試験の併合データにおいて、本剤5 μ g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²⁶⁾。



本剤5 μ g(Tio R 5)の喘息増悪に対する成績

	Tio R 5	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] ^{a)}	0.79 [0.62, 1.00]	
未調整p値 ^{a)}	p=0.0535	
調整済みハザード比[95%信頼区間] ^{b)}	0.77 [0.60, 0.98]	
調整済みp値 ^{c)}	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FEV₁におけるTio R 5群とプラセボ群、投与24週後のトラフFEV₁におけるTio R 5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 R 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。

17.1.8 国際共同第Ⅲ相試験(中等症持続型患者対象1)

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1,070例(日本人122例)を対象とした国際共同二重盲検比較試験(205.418試験、本剤2.5 μ g、5 μ gを1日1回、又はサルメテロール50 μ gを1日2回あるいはプラセボ、24週吸入投与)において、262例(日本人28例)に本剤2.5 μ g及び264例(日本人33例)に本剤5 μ gを投与した時の肺機能検査値に対する成績は下表のとおりであった。²⁷⁾ 本剤2.5 μ g及び5 μ gはプラセボに比し、投与24週後の肺機能検査値(ピークFEV₁及びトラフFEV₁)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。
副作用は中等症持続型喘息患者の本剤投与群526例中22例(4.2%)に認められ、主な副作用は口渇7例(1.0%)等であった。[7.2参照]
本剤2.5 μ g(Tio R 2.5)及び5 μ g(Tio R 5)のピークFEV₁(変化量)及びトラフFEV₁(変化量)に対する成績(全体集団)

	薬剤 ^{a)}	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] ^{b)} 、 p値 ^{b) c)}
ピーク FEV ₁	Tio R 2.5	2.247 ± 0.651 (262)	2.527 ± 0.744 (247)	0.291 ± 0.350 (247)	0.236 [0.181, 0.291] p<0.0001
	Tio R 5	2.154 ± 0.610 (264)	2.411 ± 0.749 (242)	0.261 ± 0.379 (241)	0.198 [0.142, 0.253] p<0.0001
	Sal	2.305 ± 0.648 (275)	2.564 ± 0.728 (259)	0.269 ± 0.326 (259)	0.213 [0.158, 0.267]
	プラセボ	2.251 ± 0.650 (269)	2.313 ± 0.739 (250)	0.062 ± 0.345 (250)	
トラフ FEV ₁	Tio R 2.5	2.247 ± 0.651 (262)	2.384 ± 0.743 (247)	0.148 ± 0.375 (247)	0.185 [0.126, 0.244] p<0.0001
	Tio R 5	2.154 ± 0.610 (264)	2.281 ± 0.732 (242)	0.130 ± 0.370 (241)	0.152 [0.092, 0.211] p<0.0001
	Sal	2.305 ± 0.648 (275)	2.381 ± 0.717 (259)	0.085 ± 0.333 (259)	0.123 [0.064, 0.181]
	プラセボ	2.251 ± 0.650 (269)	2.215 ± 0.718 (250)	-0.035 ± 0.339 (250)	

平均値±SD(例数)

- a) Sal：サルメテロール50 μ 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FEV₁におけるTio R 5群とプラセボ群、トラフFEV₁におけるTio R 5群とプラセボ群、ACQ レスポンダーの割合におけるTio R 5群とプラセボ群、ピークFEV₁におけるTio R 2.5群とプラセボ群、トラフFEV₁におけるTio R 2.5群とプラセボ群、ACQ レスポンダーの割合におけるTio R 2.5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。

17.1.9 国際共同第Ⅲ相試験(中等症持続型患者対象2)

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1,030例(日本人118例)を対象とした国際共同二重盲検比較試験(205.419試験、本剤2.5 μ g、5 μ gを1日1回、又はサルメテロール50 μ gを1日2回あるいはプラセボ、24週吸入投与)において、257例(日本人30例)に本剤2.5 μ g及び253例(日本人29例)に本剤5 μ gを投与した時の肺機能検査値に対する成績は下表のとおりであった。²⁸⁾ 本剤2.5 μ g及び5 μ gはプラセボに比し、投与24週後の肺機能検査値(ピークFEV₁及びトラフFEV₁)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。
副作用は中等症持続型喘息患者の本剤投与群510例中52例(10.2%)に認められ、主な副作用は口渇12例(2.4%)等であった。[7.2参照]

	薬剤 ^{a)}	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] ^{b)} 、 p値 ^{b)c)}
ピーク FEV ₁	Tio R 2.5	2.284 ± 0.651 (257)	2.561 ± 0.750 (245)	0.277 ± 0.322 (245)	0.211 [0.159, 0.264] p<0.0001
	Tio R 5	2.257 ± 0.647 (253)	2.488 ± 0.725 (240)	0.239 ± 0.308 (240)	0.169 [0.116, 0.222] p<0.0001
	Sal	2.367 ± 0.665 (266)	2.611 ± 0.760 (252)	0.244 ± 0.344 (251)	0.176 [0.124, 0.229]
	プラセボ	2.268 ± 0.693 (254)	2.330 ± 0.722 (243)	0.063 ± 0.348 (242)	
トラフ FEV ₁	Tio R 2.5	2.284 ± 0.651 (257)	2.440 ± 0.754 (245)	0.156 ± 0.352 (245)	0.176 [0.120, 0.233] p<0.0001
	Tio R 5	2.257 ± 0.647 (253)	2.369 ± 0.707 (240)	0.120 ± 0.301 (240)	0.133 [0.076, 0.190] p<0.0001
	Sal	2.367 ± 0.665 (266)	2.452 ± 0.758 (252)	0.088 ± 0.364 (251)	0.106 [0.050, 0.162]
	プラセボ	2.268 ± 0.693 (254)	2.247 ± 0.720 (243)	-0.019 ± 0.349 (242)	

c) 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FEV₁におけるTio R 5群とプラセボ群、トラフFEV₁におけるTio R 5群とプラセボ群、ACQ レスポンダーの割合におけるTio R 5群とプラセボ群、ピークFEV₁におけるTio R 2.5群とプラセボ群、トラフFEV₁におけるTio R 2.5群とプラセボ群、ACQ レスポンダーの割合におけるTio R 2.5群とプラセボ群との各対比較の順に層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。

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 μ g又は5 μ gがそれぞれ14日間に投与された。その結果、本剤2.5 μ g及び5 μ gはプラセボに比し、トラフFEV₁を改善したが、5 μ gの効果は2.5 μ gに比べて大きく、52週間維持された²⁹⁾。副作用は、本剤投与群228例中16例(7.0%)に認められ、主な副作用は口渇4例(1.8%)等であった。[7.2参照]

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 μ g、5 μ 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 μ g及び155例に本剤5 μ gを投与した。その結果、本剤2.5 μ g及び5 μ gはプラセボに比し、肺機能検査値(ピークFEV₁及びトラフFEV₁)を有意に改善した³⁰⁾。

副作用は、本剤投与群309例中4例(1.3%)に認められ、頭痛、嘔吐、喘息、血尿が各1例(0.3%)であった。[7.2参照]

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、気道においては、気道平滑筋のM₃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。

18.3 氣管支收縮抑制作用

18.4 作用持續時間

ある。摘出標本及び生体位(ウサギ、イヌ)において示された気管支収縮抑制作用は、24時間以上持続する^{34), 35)}。この長時間持続する作用は本剤のM₃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る³²⁾。

$\text{Br}^- \cdot \text{H}_2\text{O}$

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

- 1) 社内資料：健康成人での反復投与薬物動態試験(2014年11月18日承認、CTD 2.7.2 1.2)
- 2) Fukuchi Y et al：社内資料 国内クロスオーバー試験の薬物動態
- 3) 社内資料：健康成人でのバイオアベイラビリティ試験(2014年11月18日承認、CTD 2.7.2 1.2)
- 4) 社内資料：薬物動態試験併合解析(2014年11月18日承認、CTD 2.7.2 1.2)
- 5) 社内資料：薬物動態試験(分布：血漿蛋白結合)(2004年10月22日承認 臭化チオトロピウム水和物
スピリバ吸入用カプセル18 μ g、申請資料概要へ 2.2.5)
- 6) 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)(2004年10月22日承認臭化チオトロピウム水和物
スピリバ吸入用カプセル18 μ g、申請資料概要へ 2.2.1)
- 7) 社内資料：非臨床薬物動態試験(分布：組織内分布)(2004年10月22日承認臭化チオトロピウム水和物
スピリバ吸入用カプセル18 μ g、申請資料概要へ 2.2.2)
- 8) 社内資料：非臨床薬物動態試験(排泄：乳汁中移行)(2004年10月22日承認臭化チオトロピウム水和物
スピリバ吸入用カプセル18 μ g、申請資料概要へ 2.4.3)
- 9) 社内資料：非臨床薬物動態試験(代謝：血漿中加水分解)(2004年10月22日承認臭化チオトロピウム水和物
スピリバ吸入用カプセル18 μ g、申請資料概要へ 2.3.2)
- 10) 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)(2004年10月22日承認臭化チオトロピウム水和物
スピリバ吸入用カプセル18 μ g、申請資料概要へ 1.5.7)
- 11) 社内資料：薬物動態試験(代謝：肝ミクロソーム)(2004年10月22日承認臭化チオトロピウム水和物
スピリバ吸入用カプセル18 μ g、申請資料概要へ 2.3.2)
- 12) 社内資料：薬物動態試験(代謝：肝細胞)(2004年10月22日承認臭化チオトロピウム水和物
スピリバ吸入用カプセル18 μ g、申請資料概要へ 2.3.2)
- 13) 社内資料：薬物動態試験(代謝：チトクロームP450阻害)(2004年10月22日承認臭化チオトロピウム水和物
スピリバ吸入用カプセル18 μ g、申請資料概要へ 3.8.1)
- 14) 社内資料：高齢者における薬物動態試験(2004年10月22日承認臭化チオトロピウム水和物
スピリバ吸入用カプセル18 μ g、申請資料概要へ 3.5)
- 15) Puyal C et al：社内資料 用量反応試験
- 16) Tuerck D et al：J Clin Pharm Pharmacol.2004；44：163-72
- 17) 社内資料：海外1年間投与と二重盲検比較試験(205.117試験)(2014年11月18日承認、CTD 2.7.2 1.2)

- 18) Ichinose M et al : Respir Med.2010 ; 104 : 228-36
- 19) 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)
- 20) 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)
- 21) Towse LJ et al : 社内資料 海外1年間投与二重盲検比較試験の併合データ
- 22) Van Andel A E 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)
- 23) Van Andel A E 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)
- 24) 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) (2014年11月18日承認、CTD 2.7.6 1.5)
- 25) 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) (2014年11月18日承認、CTD 2.7.6.1.6)
- 26) 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) (2014年11月18日承認、CTD 2.7.6 1.7)
- 27) 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) (2014年11月18日承認、CTD 2.7.6 1.8)
- 28) 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) (2014年11月18日承認、CTD 2.7.6 1.9)
- 29) 社内資料 : 国内長期投与試験 (205.464試験) (2014年11月18日承認、CTD 2.7.6 1.12)
- 30) 社内資料 : 海外12週間投与二重盲検比較試験 (205.442試験) (2014年11月18日承認、CTD 2.7.6 1.11)
- 31) Takahashi T et al : Am J Respir Crit Care Med.1994 ; 150(6) : 1640-45
- 32) 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) (2004年10月22日承認臭化チオトロピウム水和物 スピリーバ吸入用カプセル18 μ g、申請資料概要ホ 1.5.2)
- 33) 社内資料 : 薬効薬理試験(抗コリン作用(モルモット)) (2004年10月22日承認臭化チオトロピウム水和物 スピリーバ吸入用カプセル18 μ g、申請資料概要ホ 1.1.4)
- 34) 社内資料 : 薬効薬理試験(抗コリン作用(ウサギ、イヌなど)) (2004年10月22日承認臭化チオトロピウム水和物 スピリーバ吸入用カプセル18 μ g、申請資料概要ホ 1.1.3)
- 35) 大村剛史ほか : 医学と薬学.2004 ; 51(5) : 711-6

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
DIセンター
〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号
ThinkPark Tower
0120-189-779
(受付時間)9:00~18:00
(土・日・祝日・弊社休業日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
東京都品川区大崎2丁目1番1号