

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

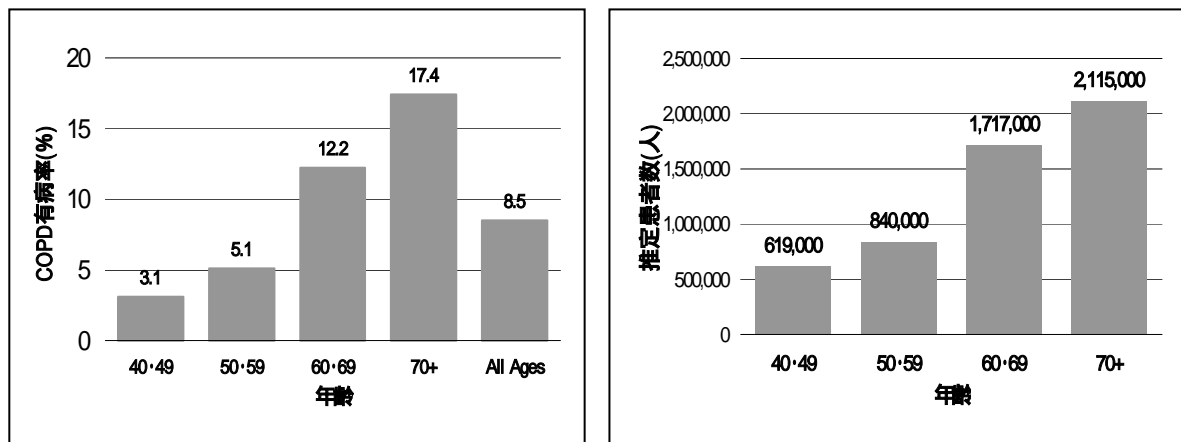
1 起原又は発見の経緯

1.1 COPD の概念

慢性閉塞性肺疾患(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 以下「COPD」)とは、気道閉塞(気流制限)(以下「気道閉塞」)を主徴とする疾患であり¹⁾、慢性気管支炎と肺気腫を併せた疾患名である^{2~4)}。気道、肺実質、肺血管構造にわたる慢性炎症を特徴とし、臨床的には、慢性の咳、痰、呼吸困難を主訴とする疾患である¹⁾。中高年に発症し、呼吸困難や急性増悪のために日常生活が制限されるだけでなく、きわめて長期の経過をたどる予後不良の進行性の疾患である。

WHO(世界保健機関)では、2000年にはCOPDの患者数は全世界で約6億人、約270万人がこの疾患で死亡したと推定している(世界の死亡原因の第4位⁵⁾)。また、身体的苦痛をもたらす疾患の指標であるDALY(Disability-Adjusted Life Year: 早死により失われた年数と障害をもって生きた生存年数を合わせた指標(障害の重症度に応じて調整)の合計)を国際的にみると、COPDは1990年の第12位から2020年には第5位にまで上昇すると予測されている⁶⁾。

国内においては、1999年の患者調査⁷⁾によるとCOPDの患者数は21.2万人である。2000年の人口動態統計⁸⁾によるとCOPD患者の死亡数は12841人、死亡率は人口10万対10.2であり、死因順位では第10位と報告されている。また、肺疾患疫学調査研究会は最近の疫学調査の結果から、40歳以上の8.5%がCOPDを有病しており、その推定患者数は500万人を超えると報告している(図イ-1)^{追参イ-3,4)}。



図イ - 1 . 国内における年齢別 COPD 有病率および推定患者数(追参イ - 3 , 4 から引用)

COPD の診断、治療を普及・浸透させる目的から、90年代後半に日米欧各国でCOPDのガイドラインが発表されている。欧米においては、1995年に米国胸部学会および欧州呼吸器学会がそれぞれCOPDのガイドライン^{2,3)}を発表しており、国内においても、1999年に日本呼吸器学会が「COPD(慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン」⁴⁾を発表している(2004年4月に第2版を発表)。日米欧の各ガイドラインでは、COPDは「不可逆性の気道閉塞を主徴とする疾患で、慢性気管支炎と肺気腫を併せた病名である」と定義している(ト-11頁「3.2.1 海外と国内のCOPDガイドライン(定義、診断基準、治療方法、重症度分類等)の比較」参照)。

日米欧各国ではガイドラインの発表により、COPDへの認識は高まりつつある。さらに、米国国立

心肺血液研究所と WHO が世界共通の COPD ガイドラインの作成を進め、2001 年 4 月に The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease(以下「GOLD」)を、また、2003 年 7 月にその改訂版を発表した¹⁾。今後は GOLD の普及により、世界的に COPD への認識が高まり、その診断・予防・管理のグローバル化が進むものと期待される。

1.2 COPD の病因

COPD の病因には、患者側の因子と環境因子の両者が含まれ、通常これらの因子間の相互作用により発症すると考えられている¹⁾。

患者側の因子はまだ解明されていないが、何らかの感受性のある患者にさまざまな外的刺激(環境因子)が作用して惹起される病態と考えられる。

主要な環境因子は塵埃および化学物質への曝露であり、最大の病因は喫煙である。喫煙をはじめとする有害な物質の刺激による末梢気道の炎症によって気道の癒痕化・狭窄化がもたらされると同時に、肺胞壁の炎症・破壊がもたらされ、気道閉塞を主徴とする COPD の病態が形成される。

1.3 COPD の診断と治療

各ガイドラインにおける COPD の診断基準に大きな違いはない。基本的には、喫煙歴と咳、痰、呼吸困難等の臨床症状の確認、身体検査による胸郭前後径増大や口すぼめ呼吸の確認、胸部 X 線検査や胸部のコンピュータ断層撮影法(CT)による他疾患の除外および気腫病変の確認、肺機能検査による閉塞性障害の検出等が含まれる(ト-11 頁「3.2.1.2 COPD の診断」参照)。GOLD においては、咳、喀痰、呼吸困難、喘鳴、胸部絞扼感等の症状の評価、リスクファクター(喫煙、職業上の塵埃・化学物質)への曝露歴、病歴の評価を行い、スパイロメトリーにより気道閉塞を測定するとしている。スパイロメトリーでは努力肺活量(以下「FVC」)および 1 秒量(以下「FEV1.0」)を測定し、気管支拡張薬投与後に測定された FEV1.0 が予測値の 80%未満であり、かつ、FEV1.0/FVC が 70%未満である場合、気道閉塞の存在が確認される。重症度の判定は FEV1.0 の予測値に対する割合に基づいて行う(ト-14 頁「3.2.1.4 重症度分類」参照)。

各ガイドラインにおける COPD の治療方針もほぼ同様である。第一に、喫煙、職業上の塵埃・化学物質への曝露および屋内外の大気汚染への曝露量を減少させ、COPD の進行を軽減することが重要である。そのため、喫煙者に対しては禁煙が最も効果的な手段となる。次には、COPD の重症度に応じた段階的薬物療法により、症状を予防・コントロールすることが重要になる。気管支拡張薬としては、抗コリン薬、 β_2 刺激薬およびテオフィリン製剤の使用が推奨されている。中でも、抗コリン薬は β_2 刺激薬よりも安全域の広い薬剤であり、かつ、長期連用によってもその効果が減じることがないこと等から、薬物療法の中心的役割を担っている(イ-20 頁「3.4 医療上の有用性」、ト-12 頁「3.2.1.3 COPD の薬物療法」参照)。

1.4 起原又は発見の経緯

ドイツ ベーリンガーインゲルハイム社は抗コリン薬の開発に多くの経験を有しており、過去に臭化イプラトロピウム(国内での販売名:アトロベントエロゾル 20 μ g), 臭化フルトロピウム(国内での販売名:フルブロン)および臭化オキントロピウム(国内での販売名:テルシガンエロゾル)を開発している。これらの抗コリン薬はいずれも気管支喘息・慢性気管支炎・肺気腫に対する regular use の薬剤として汎用されているが、いずれの薬剤も投与回数が1日3~4回に及ぶことから、1日1回投与を可能とする抗コリン薬の開発が望まれていた。このような背景から、同社は既存の抗コリン薬よりも強力、かつ、長時間作用する薬物を見出すべく研究を進め、 年に合成された臭化チオトロピウム水和物に注目し、1989年に特許を出願した。

本薬は薬理学的にムスカリン受容体拮抗薬に分類される。気道には3つのムスカリン受容体サブタイプ(M₁~M₃受容体)が存在し、M₁受容体が興奮伝達の促進、M₂受容体がアセチルコリンの遊離減少、M₃受容体が平滑筋の収縮に関与している(ホー1頁「総括」参照)。抗コリン薬はアセチルコリンと競合的にムスカリン受容体に結合し、アセチルコリンによる気道収縮作用を抑制することにより、気道閉塞を改善する。したがって、アセチルコリンの遊離減少に関与しているM₂受容体よりもM₃受容体に対する選択性が高い薬剤であれば、アセチルコリンの遊離に影響を与えず、気道平滑筋の収縮を抑制する薬剤になり得る。本薬はM₁~M₃受容体にほぼ同程度の親和性を示すが、M₂受容体からの解離に比べてM₃受容体からの解離が遅く、本薬と同じ4級アンモニウム化合物である臭化イプラトロピウムに比べて作用持続時間が長いことが示された。これらのことから、「抗コリン薬で初めての1日1回投与」を開発ターゲットとして、本薬の臨床開発が開始された。

国際的な臨床開発は 年から欧州において開始された。その後、欧米諸国においてその臨床的有用性が検証された結果、2004年7月現在、欧州各国、オーストラリア、カナダ、米国等、世界78ヶ国で承認されている。

2 開発の経緯

ドイツでは 年から薬理試験を始めとする非臨床試験が開始され、 年から欧州において臨床試験が開始された。非臨床試験の大部分の項目は海外で実施されているが、国内においても分析試験、薬理試験および薬物動態試験の一部を追加実施した。

なお、本剤は粉末吸入剤(吸入用カプセル剤)であり、吸入にはハンディヘラーと称する専用の吸入器具を用いる。吸入器具についてはイー14頁に記載した。

[本資料概要中の投与量・濃度の表示]

本薬は臭化物であり、非臨床試験の最終報告書等においては、その投与量・濃度は臭化物換算値(臭化チオトロピウム水和物換算値)を表示している。したがって、本資料概要中においても、これらの非臨床試験における投与量・濃度は臭化チオトロピウム水和物換算値を表示した。しかしながら、へ項の血漿中濃度試験の一部^{11, 15~19)}、組織内濃度^{11, 22)}、胎盤・胎児への移行²³⁾および乳汁中への移行に関する試験^{30, 31)}では、それぞれの最終報告書において、濃度は塩基換算値(チオトロピウム換算値)として表示し、薬物動態パラメータ値は臭化チオトロピウム水和物換算値あるいはチオトロピウム換算値を表示している。血漿中濃度については、動物種間の違いを比較するために、本資料概要において臭化チオトロピウム水和物換算値を表示し、薬物動態パラメータ値も臭化チオトロピウム水和

物換算値として表示した。なお、組織内濃度、胎盤・胎児への移行および乳汁中への移行に関する試験については、本資料概要においてもチオトロピウム換算値を表示した。

臨床試験の総括報告書等においては、海外で実施された第Ⅰ相および第Ⅱ相試験では、その投与量等は臭化チオトロピウム水和物換算値を表示していた。しかしながら、欧州では Commission Directive 91/507/EEC により、本薬のような修飾化合物であっても活性成分としての量を表示することになったため、海外での第Ⅲ相試験から、チオトロピウム換算値を表示することになった。国内で実施した第Ⅱ相試験の総括報告書では、投与量・濃度は臭化チオトロピウム水和物換算値を表示したが、第Ⅲ相試験の総括報告書においては、チオトロピウム換算値を表示した。本資料概要中の臨床試験(ヒトにおける薬物動態試験を含む)の投与量・濃度については、全てチオトロピウム換算値を表示することに統一した。

以上をまとめると、本資料概要中の投与量・濃度等の表示は表イ-1 のようになる。チオトロピウム 18 mcg は臭化チオトロピウム水和物 22.5 mcg に該当する。

表イ - 1 . 本資料概要中の投与量・濃度等の表示方法

資料概要	投与量・濃度等の表示(臭化物/塩基の別)
イ項	各項の記載に準じた。
ロ, ハ項	チオトロピウム換算値を表示した。
ニ～ヘ項(動物における成績)	臭化チオトロピウム水和物換算値を表示した。 但し、ヘ項の組織内濃度、胎盤・胎児への移行および乳汁への移行に関する試験については、チオトロピウム換算値を表示した。
ヘ項(ヒトにおける成績)	チオトロピウム換算値を表示した。
ト項	チオトロピウム換算値を表示した。
設定根拠	ト項の記載に準じた。

表イ-1 のとおり、本資料概要においては、臨床試験の投与量はチオトロピウム換算値を表示したが、同じチオトロピウム換算値であっても、臨床試験によりその数字に違いが生じている(例：海外での第Ⅰ相試験では「17.6 mcg」、第Ⅲ相試験では「18.0 mcg」)。その理由は次のとおりである。

臭化チオトロピウム水和物 20 mcg を例にとると、海外で実施された第Ⅰ相および前期第Ⅱ相試験においては、治験実施計画書等の表示量は臭化チオトロピウム水和物として「20 mcg」であったが、実際には表示量に対して 10%の過量充填を行っていた。後期第Ⅱ相試験においては、過量充填を含めた充填量を用いることになったことから、表示量は臭化チオトロピウム水和物として「22 mcg」となった。第Ⅲ相試験からは、チオトロピウム換算値を表示することになったが、臭化チオトロピウム水和物 22 mcg をチオトロピウムに換算した場合、17.6 mcg と端数を生じることから、0.4 mcg 増量し、「18 mcg」とした。国内においては、チオトロピウム 18 mcg を臭化チオトロピウム水和物に換算し直し、「22.5 mcg」となった。

表イ-2 に各相における投与量の表示を対比して例示した。

表イ - 2 . 臨床試験の各相における投与量表示の例

海 外			日本(第Ⅱ相, 第Ⅲ相)
第Ⅰ相, 前期第Ⅱ相	後期第Ⅱ相	第Ⅲ相	
	臭化チオトロピウム水和物として 5.5 mcg = チオトロピウムとして 4.4 mcg ^{注)}	チオトロピウムとして 4.5 mcg ^{注)}	臭化チオトロピウム水和物として 5.6 mcg = チオトロピウムとして 4.5 mcg ^{注)}
臭化チオトロピウム水和物として 10 mcg (10%過量充填:11.0 mcg = チオトロピウムとして 8.8 mcg ^{注)})	臭化チオトロピウム水和物として 11 mcg = チオトロピウムとして 8.8 mcg ^{注)}	チオトロピウムとして 9 mcg ^{注)}	臭化チオトロピウム水和物として 11.3 mcg = チオトロピウムとして 9 mcg ^{注)}
臭化チオトロピウム水和物として 20 mcg (10%過量充填:22.0 mcg = チオトロピウムとして 17.6 mcg ^{注)})	臭化チオトロピウム水和物として 22 mcg = チオトロピウムとして 17.6 mcg ^{注)}	チオトロピウムとして 18 mcg ^{注)}	臭化チオトロピウム水和物として 22.5 mcg = チオトロピウムとして 18 mcg ^{注)}
臭化チオトロピウム水和物として 40 mcg (10%過量充填:44.0 mcg = チオトロピウムとして 35.2 mcg ^{注)})	臭化チオトロピウム水和物として 44 mcg = チオトロピウムとして 35.2 mcg ^{注)}	チオトロピウムとして 36 mcg ^{注)}	臭化チオトロピウム水和物として 45.0 mcg = チオトロピウムとして 36 mcg ^{注)}

注) : 本資料概要で用いた表示量

2.1 非臨床・臨床試験の経緯

2.1.1 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する試験

物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する試験はドイツにおいて 年 から、国内において 年 から開始された。化学構造の確認および各種物理的・化学的性質の詳細を解明し、原薬並びに製剤の規格及び試験方法を設定した。

2.1.2 安定性試験

原薬については、 年 から苛酷試験、加速試験および長期保存試験が実施された。48 箇月間保存した長期保存試験(25°C, 60%RH)の結果、本薬の安定性が確認できたことから、リテスト期間は 4 年間で設定した。

製剤については、 年 から苛酷試験、加速試験および長期保存試験が実施された。加速試験(6 箇月間保存, 40°C, 75%RH)の結果、6 箇月の測定時点で設定した規格値を逸脱した結果が得られたため、中間的な保存条件(30°C, 70%RH)における加速試験を実施した。その結果、12 箇月間の保存においてすべての試験項目で規格からの逸脱は認められず安定であった。長期保存試験(25°C, 60%RH)については 24 箇月間保存した結果、すべての試験項目で規格からの逸脱は認められず安定であった。このことから、製剤の有効期間は 24 箇月と設定した。なお、加速試験および長期保存試験はアルミ/PVC/アルミブリスター包装(PVC シートの両面をアルミ箔で覆ったブリスター包装)を用いて実施した。

2.1.3 安全性試験

安全性試験はドイツにおいて 年 から開始された。

単回投与毒性試験における吸入投与時の概略致死量はマウスで 131 mg/kg, ラットで 334.5 mg/kg 超、イヌで 3.6 mg/kg を超える量であった。

ラットにおける 13 および 52 週間吸入投与毒性試験では、低用量から抗コリン薬に共通してみられる唾液分泌抑制に起因した摂餌量減少に伴う体重増加抑制が現れ、無毒性量は得られなかった。これらの他に散瞳、心拍数増加などがみられたが、いずれも本薬の薬理作用に関連した変化と判断した。イヌにおける 13 および 52 週間吸入投与毒性試験においても、低用量から本薬の抗コリン作用による

と考えられる散瞳、口腔・鼻腔粘膜乾燥、乾性角結膜炎および摂餌量減少に伴う体重増加抑制がみられ、その結果、無毒性量は52週間吸入投与試験を除いて得られなかった。しかし、これらの変化もラットと同様、薬理効果の延長上の作用によるものと判断した。

生殖発生毒性試験はすべて吸入投与により実施した。ラットの受胎能および一般生殖能試験では、黄体数、着床数および生存胎児数の減少が認められたが、交尾能、受胎能あるいは妊娠、分娩、哺育に影響はなかった。ラット胎児およびウサギ胎児の器官形成期投与試験では、催奇形性は認められなかった。ラットの周産期および授乳期投与試験では、出生児の死亡率が増加し、出生児の体重発達も停滞して反射機能の発達および性成熟に遅れがみられたが、機能・行動および生殖能に影響は認められなかった。

細菌あるいは哺乳類の培養細胞を用いた *in vitro* および *in vivo* 遺伝毒性試験の結果はいずれも陰性であった。

がん原性はラットおよびマウスのいずれにおいても認められなかった。

局所刺激性試験として、ウサギを用いて単回および2週間反復点眼投与による眼刺激性試験を実施したが、刺激性は認められなかった。

類縁物質については、単回投与毒性、反復投与毒性および遺伝毒性試験を実施し、ヒトへの曝露以上のレベルにおける安全性を確認した。

2.1.4 薬理試験

薬理試験はドイツにおいて 年から、国内において 年から開始された。

効力を裏付ける試験として、気管支収縮抑制作用およびその作用持続時間等が検討された。その結果、摘出モルモット気管平滑筋におけるメサコリン誘発収縮に対して濃度依存的な収縮抑制作用を示した。摘出モルモット気管平滑筋および摘出ヒト気管支平滑筋のフィールド電気刺激(以下「EFS」)による収縮反応に対しても収縮抑制作用を示し、*in vivo* においても、モルモット、ウサギ、イヌにおけるアセチルコリン誘発気管支収縮反応に対して収縮抑制作用を示した。また、摘出モルモット気管平滑筋において、EFS による収縮反応に対する抑制作用は臭化イプラトロピウムおよび臭化オキシトロピウムに比べて持続した。

一般薬理試験においては、抗コリン作用に基づく作用が観察されたが、特記すべき所見は認められなかった。

2.1.5 薬物動態試験

2.1.5.1 動物での薬物動態試験

動物での薬物動態試験はドイツにおいて 年から、国内において 年から開始された。

ラットに気管内投与したときの血漿中未変化体濃度は投与後5分で C_{max} に達し、その後6~8時間の半減期で減衰した。血漿中未変化体濃度推移に雌雄差はみられなかった。ラットの反復吸入投与による蓄積性はないものと考えられた。また、血漿中未変化体濃度は投与量の増加に伴って直線的に増加した。ラットにおいて気管内投与時の吸収率は約76%であった。

ラットに ^{14}C 標識体を気管内投与したとき、肺、肝臓、腎臓、消化管で高い放射能が認められた。また、脳への放射能の移行は少なかった。妊娠ラットに ^{14}C 標識体を静脈内投与した時、胎児への放射能の移行が認められた。マウス、ラット、ウサギおよびイヌの血漿蛋白結合率はいずれの動物種にお

いても約 20%であった。

ラットに気管内投与したときの肺ホモジネート、血液および尿中には主に未変化体が検出された。血液には未変化体の他にわずかに主代謝物である Ba 338 BR が検出され、尿中には未変化体の他に Ba 338 BR とわずかなグルタチオン抱合体類がみられた。

ラットに気管内投与したときの尿中および糞中排泄率はそれぞれ約 40~46%および 54~60%であり、雌雄差はみられなかった。授乳中のラットに ¹⁴C 標識体を静脈内投与したとき、乳汁中への放射能の移行が認められた。

2.1.5.2 健康成人(外国人)における薬物動態試験

チオトロピウム 35.2~282 mcg を単回吸入投与したときの血漿中未変化体濃度は 282 mcg の投与量を除いてほとんどが定量下限(ng/mL)未満であった。尿中未変化体排泄率は投与量の約 2~5%であった。

チオトロピウム 8.8, 17.6 および 35.2 mcg を 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与後の血漿中濃度は吸入直後に最高値を示し、その後速やかに消失した。尿中未変化体排泄速度から求めた消失半減期は 6~8 日であった。

チオトロピウム 108 mcg を吸入投与、14.4 mcg を静脈内投与または 64 mcg を経口投与したときの尿中未変化体排泄率から求めた吸入投与時および経口投与時の生物学的利用率はそれぞれ 19.5%および 2.6%であった。

ヒトにおける血漿蛋白結合率は約 65~73%であった。

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、CYP1A1/1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A の各代謝活性に対して影響を及ぼさなかった。

2.1.5.3 COPD 患者(外国人および日本人)における薬物動態試験

COPD 患者(外国人)に 8.8, 17.6, 35.2 および 70.4 mcg のチオトロピウムを単回吸入投与したとき、投与後 5 分における血漿中未変化体濃度(C_{5 min})は 8.8 および 17.6 mcg では半数以上が定量下限(pg/mL)未満を示したが、35.2 および 70.4 mcg ではそれぞれ 14.7 pg/mL および 33.5 pg/mL を示した。また、尿中未変化体排泄率は 1.4~2.8%であった。これらの血漿中未変化体濃度および尿中未変化体排泄率は健康成人に投与した場合とほぼ同じ値であった。

COPD 患者(外国人)にチオトロピウム 18 mcg を 1 日 1 回 1 年間反復吸入投与した試験において、血漿中未変化体濃度は女性の方が高い値を示す傾向がみられたが、体重の違いによるものと考えられた。また、尿中未変化体排泄率は約 6~8%とほぼ一定であった。

COPD 患者(日本人)にチオトロピウム 9, 18, 36 mcg を単回吸入投与したとき、尿中未変化体排泄率は約 2~4%であり、上述の外国人の成績と比較して顕著な差はないものと考えられた。

2.1.5.4 高齢者(外国人)における薬物動態試験

COPD 患者の高齢者(69 歳以上、平均 74 歳)および非高齢者(58 歳以下、平均 53 歳)にチオトロピウム 18 mcg を 1 日 1 回 2 週間反復吸入投与したとき、血漿中未変化体濃度推移は高齢者の方が高く推移した。C_{5 min} 値は高齢者の方が約 60%高い値を示した。尿中未変化体排泄率は高齢者の方が約 30%低い値であった。

本薬の体内動態は加齢によって影響を受けたが、加齢による薬物動態の変化と有害事象の発現には明確な相関性はないものと考えられた。

2.1.5.5 腎機能低下者(外国人)における薬物動態試験

COPD 患者にチオトロピウム 18 mcg を 1 日 1 回 1 年間反復吸入投与した試験において、血漿中未変化体濃度($C_{5\text{min}}$ および $C_{2\text{hr}}$)および尿中未変化体排泄率をそれぞれクレアチニンクリアランス値(CL_{CR} : 30~50 mL/min, 50~80 mL/min, 80 mL/min 以上)別に比較した。 $C_{5\text{min}}$ 値および $C_{2\text{hr}}$ 値は CL_{CR} 値が 80 mL/min 以上の患者と比較して、 CL_{CR} 値の低下に伴って約 1.3~2.6 倍高い値を示した。尿中未変化体排泄率は CL_{CR} 値が 50 mL/min 未満では約 20~50%の低下がみられた。

本薬の体内動態は腎機能の低下によって影響を受けることが示唆されたが、血漿中濃度の増加に伴う有害事象の発生はみられなかった。

2.1.6 臨床試験

海外では 年 月 から第 I 相試験が開始された。国内においては、医薬品機構の治験相談結果を踏まえて、 年 月 から第 II 相試験を実施した(治験相談および吸入器具についてはイ-14 頁に記載した)。

2.1.6.1 海外で実施された臨床試験

2.1.6.1.1 第 相試験・特別な集団を対象とした試験

年 月 から第 I 相試験が開始された。

単回吸入投与試験として試験 205.101 および 205.102 (チオトロピウム 0.8~160 mcg を Piezoelectric デバイスで投与した試験およびチオトロピウム 35.2~281.6 mcg を FO2 で投与した試験)が実施された。その結果、最高用量までの安全性に問題はなかった。連続吸入投与試験である試験 205.103 および 205.104 (チオトロピウム 70.4, 140.8 mcg を FO2 で 7 日間投与した試験および 8.8~35.2 mcg を FO2 で 14 日間投与した試験)の結果、70.4 mcg 以上では唾液分泌の減少がみられたが、35.2 mcg までの安全性に問題はなかった。

その他の第 I 相試験として、試験 205.106 (経口投与試験)、205.107 (静脈内投与試験)、205.138 (点眼投与試験)、205.105 (生物学的利用率の検討試験)が、特別な集団を対象とした試験として、205.133 (高齢 COPD 患者における薬物動態試験)、205.134 (腎機能低下者における薬物動態試験)および 205.222 (薬物相互作用検討試験)が 年 月 ~ 年 月 にかけて実施されたが、いずれの試験においても安全性に問題はなかった。

2.1.6.1.2 第 相試験

年 月 から第 II 相試験が実施された。

初めに単回投与による用量反応試験として試験 205.119 (チオトロピウム 8, 16, 32, 64, 128 mcg を Piezoelectric デバイスでオープンラベル法により COPD 患者に単回投与する試験)が実施され、本剤の有効性と安全性が検討された。その結果、チオトロピウムは主要項目である FEV1.0 (ト-15 頁「3.2.2 臨床試験におけるエンドポイントの比較」参照)を用量依存的に改善し、その作用はいずれの用量でも 24 時間以上持続した。有害事象は 64 mcg の 1 例に潮紅と眩暈が認められた。また、試験 205.120 (チオト

ロピウム 8.8, 17.6, 35.2, 70.4 mcg およびプラセボを二重盲検クロスオーバー法により COPD 患者に単回投与する試験)の結果, 主要評価項目である FEV1.0 の最大値を 35.2 mcg まで用量依存的に改善した。主な有害事象は呼吸困難であったが, 用量依存的なものではなく, プラセボ群に最も多くみられた。

年 月から 4 週投与による用量反応試験として試験 205.108 (チオトロピウム 4.4, 8.8, 17.6, 35.2 mcg およびプラセボを二重盲検群間比較法により COPD 患者に 4 週間投与する試験)が実施された。その結果, 投与 1 日目の FEV1.0 は用量依存的に改善した。主要評価項目であるトラフ FEV1.0(朝の薬剤を吸入する直前に測定した FEV1.0)はいずれの用量においても, 投与 1 週目からプラセボに比し有意に上昇し, 4 週後までその値を維持した。しかし, その改善に明らかな用量反応性はみられなかった。有害事象として, 口渇がプラセボ群 0%(0/35), 4.4 mcg 群 5.9%(2/34), 8.8 mcg 群 0%(0/33), 17.6 mcg 群 6.1%(2/33), 35.2 mcg 群 8.8%(3/34)にみられた。

2.1.6.1.3 第 相試験

年 月から第Ⅲ相試験が実施された。

年 月からイプラトロピウムを対照とした 1 年投与による二重盲検比較試験である試験 205.126A が, また, 年 月から同じプロトコルを用いた試験 205.126B が実施された(以下, 「イプラトロピウム対照試験」)。その結果, 本剤群(18 mcg)はイプラトロピウム群(40 mcg×4 回/日)に比し, 主要評価項目であるトラフ FEV1.0 を有意に改善した。有害事象は本剤群 89.3%(318/356), イプラトロピウム群 90.5%(162/179)にみられた。イプラトロピウム群と比較して本剤群に多くみられた(少なくとも 1%の差があった)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, 尿路感染であった。口渇の発現率は本剤群 12.1%(43/356), イプラトロピウム群 6.1%(11/179)であり, 有意差が認められた。一方, COPD 急性増悪は本剤群 34.8%(124/356)で, イプラトロピウム群 47.5%(85/179)より少なかった。

また, 年 月からプラセボを対照とした 1 年投与による二重盲検比較試験である試験 205.117 および 205.128 が実施された(以下, 「プラセボ対照試験」)。その結果, 本剤群(18 mcg)はプラセボ群に比し, 主要評価項目であるトラフ FEV1.0 を有意に改善した。有害事象は本剤群 90.0%(495/550), プラセボ群 91.1%(338/371)にみられた。本剤群に多くみられた有害事象は上記のイプラトロピウム対照試験と同様であった。口渇の発現率は本剤群 16.0%(88/550), プラセボ群 2.7%(10/371)であり, 有意差が認められた。一方, COPD 急性増悪は本剤群 35.6% (196/550) で, プラセボ群 39.9% (148/371) より少なかった。

年 月からサルメテロールおよびプラセボを対照とした 6 ヶ月投与による二重盲検比較試験である試験 205.130 および 205.137 が実施された(以下, 「サルメテロール対照試験」)。その結果, 主要評価項目であるトラフ FEV1.0 をみると, 本剤群(18mcg)はプラセボ群に比し, 有意な改善を示した。サルメテロール群(50 mcg×2 回/日)と比較すると, 6 ヶ月目で有意な改善を示した。また, もうひとつの主要評価項目である呼吸困難の指標である TDI の総スコアにおいて, 臨床的に意味があるとされる「1」以上改善した患者の割合をみると, 本剤群はプラセボ群に比し, 有意に多かったが, サルメテロール群との間に有意差はなかった。有害事象は本剤群 74.1%(298/402), サルメテロール群 75.3%(305/405), プラセボ群 76.8%(307/400)にみられた。サルメテロール群およびプラセボ群と比較して本剤群に多くみられた(少なくとも 1%の差があった)有害事象はインフルエンザ様症候群, 口渇, 咽頭炎, 上気道感

染であった。口渇の発現率は本剤群 8.2%(33/402), サルメテロール群 1.7%(7/405), プラセボ群 2.3%(9/400)であり, 本剤群はサルメテロール群およびプラセボ群に比して有意に高かった。一方, COPD 急性増悪は本剤群 33.6%(135/402)で, サルメテロール群 36.8%(149/405)より少なかった。

2.1.6.1.4 その他の試験

その他, 年 月～ 年 月にかけて, 試験 205.116 (気管・気管支クリアランスに及ぼす作用の検討), 205.123 (朝投与と夜投与が肺機能に及ぼす影響の検討), 205.129 (肺機能が定常状態に達する時間の検討: 試験 205.129A の一部として実施), 205.124 (睡眠時の酸素飽和度と睡眠の質に及ぼす作用の検討)および 205.132 (ハンディヘラー吸入時の吸入速度の検討)が実施された。

2.1.6.1.5 喘息に対する試験

喘息に対する試験は 年 月から 4 試験が実施された。

プラセボを対照とする試験 205.201 (用量検討試験)において FEV1.0 を評価した結果, 本剤群は全ての用量(4.5, 9, 18 および 36 mcg)でプラセボ群よりも有意に優れた結果を示したが, 用量反応性はみられなかった。また, 試験 205.202 (夜間喘息におけるプラセボおよびサルメテロールを対照とした二重盲検比較試験)を実施したが, サルメテロール群(50 mcg×2 回/日)がプラセボ群に比し, 主要評価項目(朝の最大呼吸量および一晩の目ざめの回数)において有意な改善効果を示したのに対し, 本剤群(4.5, 9, 18 および 36 mcg)は有意な改善効果を示すことができなかった。一方, 運動誘発気管支収縮の予防効果を検討する目的で試験 205.203 (プラセボを対象とした二重盲検比較試験)を実施したが, 本剤群(36 mcg)とプラセボ群の間に有意差は認められなかった。

以上の臨床試験成績および米国の喘息ガイドラインにおいて抗コリン薬は中心的な位置づけになく, 市場性が低いと判断されたこと等を考慮し, 喘息に対する開発は中止することになった。

2.1.6.2 日本で実施された臨床試験

2.1.6.2.1 第 Ⅰ 相試験

国内においては, 年 月から第Ⅰ相試験として試験 205.139 (チオトロピウム 9, 18, 36 mcg とプラセボを二重盲検クロスオーバー法で単回投与する試験)を開始した。試験の目的は海外の単回投与試験である試験 205.120 と同じ主要評価項目である FEV1.0 の最大値を用いて, 単回投与時の用量反応性を確認することであった。その結果, チオトロピウムは海外の成績と同様に 36 mcg まで用量依存的な気管支拡張作用を示した。有害事象の発現頻度に用量間の差はみられなかった。単回投与時の用量反応性は海外の成績と大きな差はないと考えられた。

2.1.6.2.2 第 Ⅱ 相試験

連続投与時の用量反応性, 有効性および安全性を確認するため, 年 月から第Ⅱ相試験として試験 205.226 (チオトロピウム 18, 36 mcg をオキシトロピウムを対照薬として二重盲検法で 4 週間投与する試験, 以下「オキシトロピウム対照試験」)を実施した。主要評価項目は海外の試験と同様, トラフ FEV1.0 とした。その結果, チオトロピウム 18 および 36 mcg 群のトラフ FEV1.0 は投与 2 週目および 4 週目においてオキシトロピウム群(200 mcg×3 回/日)に比し, 有意に上昇した。しかし, チオトロピウム 18 mcg と 36 mcg の間に差はみられなかった。主な有害事象は口渇で, チオトロピウム 18 mcg

群 1.5%(1/67), 36 mcg 群 27.3%(18/66), オキシトロピウム群 4.4%(3/68)にみられ, チオトロピウム 36 mcg 群の発現率が高かった。国内の COPD 患者における連続投与時の用量反応性は海外の試験 205.108 (4 週投与による用量反応性試験)と類似しており, 国内においてもチオトロピウムの推奨用量として 18 mcg が妥当であると考えられた。また, 対照薬と比較したときの有効性も海外の試験 205.126A, 205.126B (イプラトロピウム対照試験), 205.117, 205.128 (プラセボ対照試験)と類似していた。

長期投与時の安全性を確認するため, 年 月から長期投与試験として試験 205.227 (オキシトロピウムを対照薬としてチオトロピウム 18 mcg をオープンラベル法で 1 年投与する試験, 以下「長期投与試験」)を実施した。その結果, 主な有害事象は口渇で, 17.3%(19/110)に報告され, オキシトロピウム群 5.9%(3/51)に比し, 多かった。しかし, 本剤群で発現した口渇の多くは軽度で, 本剤の投与を中止したものはなかった。一方, COPD 急性増悪は本剤群の 10.9%(12/110), オキシトロピウム群の 17.6%(9/51)にみられ, オキシトロピウム群に多かった。また, 有効性についても, トラフ FEV1.0 の有意な上昇と SGRQ の改善がみられた。これらの成績は試験 205.117, 205.128 (プラセボ対照試験)および 205.126A, 205.126B (イプラトロピウム対照試験)と大きな差はないと考えられた。

2.1.6.3 大規模臨床試験

本剤の長期投与時の臨床効果は 1 年投与による試験 205.117, 205.128 (プラセボ対照試験), 205.126A, 205.126B (イプラトロピウム対照試験)および 205.227 (オキシトロピウム対照の長期投与試験, 6 ヶ月の中間成績)により評価されている。これらの臨床試験において, 本剤はトラフ FEV1.0 を上昇させ, 症状および QOL を改善し, COPD 急性増悪を減少させた。さらにプラセボ対照試験およびイプラトロピウム対照試験の 1 年投与時の結果から, 本剤は肺機能低下速度を減少させる可能性が示唆された。これは本剤の COPD 急性増悪に対する予防効果に基づいているのではないかと考えられた。そこで, 本剤の肺機能低下速度に対する減少効果を検討するために, トラフ FEV1.0 の経年的低下速度を主要評価項目として, プラセボを対照にした 4 年投与による試験 205.235 (二重盲検比較試験, 目標症例数: 本剤群 3000 例, プラセボ群 3000 例, 計 6000 例)を実施することになった。

当該試験は大規模臨床試験であり, 米国を中心に欧州, 日本等, 延べ 37 ヶ国において試験を実施中である。本邦においては, 症例数 例(本剤群 例, プラセボ群 例)を目標とし, 年 月から試験を開始した。

以上に述べた本剤の開発経緯を図イー2に示す。

図イ-2. 開発の経緯図

図イ-2. 開発の経緯図（続き）

2.1.7 治験相談

2.1.7.1 初回治験計画届出前相談(対面相談： 年 月 日)

本邦において最初の臨床試験を開始するにあたり、 年 月 日に治験事前面談を行った。その結果、「本剤は であり、 が ではなく、かつ、 の で が ので、 での は し、 COPD 患者を とした による ()から である。」との見解を得た。当該面談結果を踏まえて、第Ⅱ相単回投与試験(試験 205.139)を計画し、 年 月 日に初回治験計画届出前相談を行った。当該治験相談においては、国内で最初の臨床試験となる当該第Ⅱ相試験の の , および の 等を相談事項とした。当該相談結果を考慮して、治験実施計画書等を一部修正し、 年 月から当該試験を開始した。

2.1.7.2 第Ⅱ相試験終了後相談(対面相談： 年 月 日)

上記第Ⅱ相試験の終了後に、今後の臨床試験の進め方について、 年 月 日に治験事前面談を行った。その結果、「 の の が の と類似する結果が得られたことだけで、海外の試験成績とブリッジングすることはできない。 による の についても海外の臨床試験成績と差がないことを証明する必要がある。また、申請時には必要ないが、 による する必要がある。」との見解を得た。当該面談結果を踏まえて、第Ⅲ相試験(試験 205.226 および 205.227)を計画し、第Ⅱ相試験終了後相談(年 月 日)において、当該治験実施計画の妥当性(, 等)を中心に相談した。相談の結果、「二重盲検比較試験の に関しては、 を設定し、この試験結果から を得る必要がある」「長期投与試験においては、 は ではなく、 がある。また、 に関しては、 で を がある」との見解を得た。以上の相談結果を踏まえて、二重盲検比較試験については を設定し、 年 月から試験を開始した。長期投与試験についても、相談結果を踏まえて、 を から に変更し、 ()と とした。

2.1.7.3 申請前相談(対面相談： 年 月 日)

申請前相談(年 月 日)において、海外臨床試験データを外挿可能と判断した理由、臨床データパッケージの考え方を中心に相談した。相談の結果、海外臨床試験データの外挿戦略の考え方については、異論はないことが確認された。

2.2 吸入器具

本剤は粉末吸入剤(吸入用カプセル剤)であり、吸入にはハンディヘラー(英名：HandiHaler)と称する専用の吸入器具を用いる。

欧米における第Ⅰ相および第Ⅱ相試験においては、FO2 という吸入器具が用いられていた。FO2 は 1986 年に欧州で上市された吸入器具である(海外での販売名：Inhalator Ingelheim)。その後、FO2 の外観および使用性を改善したハンディヘラーが開発され、欧米での第Ⅲ相試験以降の臨床試験には、この吸入器具が使用されることになった。

ハンディヘラーと FO2 の外観は異なるが、基本構造、材質および吸入時の空気抵抗値規格は同一であり、使用方法も全く同一である(ロー92 頁「3.5 ハンディヘラーの開発」参照)。

なお、ハンディヘラーは噴射機能を有しておらず、カプセルに収めた粉末を患者が自発的に吸入するものであることから、国内においては、医療用具には該当しない(財団法人 医療機器センター編「医療用具の承認許可 Q & A 2000 年版」薬事日報社 42 頁の Q184)。類似の吸入器具としては、クロモグリク酸ナトリウムの吸入に使用するスピンヘラー、イーヘラー、プロピオン酸フルチカゾンの吸入に使用するロタディスク等が国内において上市されている。

一方、ドイツ ベーリンガーインゲルハイム社では、フロンによるオゾン層破壊の問題に対処するため、粉末吸入剤の他に、フロン等の噴射剤を全く必要としない吸入液用の定量噴霧式吸入器具の開発を進めている。Piezoelectric デバイスは最初に開発された脱フロンの定量噴霧式吸入器具である。しかし、使用には電池を必要とし、サイズも大型であったことから、電池を必要としない小型の吸入器具の開発に注力し、BINEB (Boehringer Ingelheim Nebulizer) と呼ばれる吸入器具を開発した。臭化チオトロピウム水和物の BINEB については、現在、欧米で臨床開発中である。

表イ - 3 . 臨床試験で用いた吸入器具

名 称	粉末吸入剤 (吸入用カプセル剤)		薬 液	
	FO2	ハンディヘラー	Piezoelectric デバイス	BINEB
特 徴	粉末吸入剤(吸入カプセル剤)用に開発された最初の吸入器具。カプセルをセット後、ボタンを押し、針でカプセルに穴を開けて、吸気により患者が自発的に吸入する。	FO2 の外観および使用性を改良した後継品。基本構造、材質、使用方法は FO2 と同一。	フロン等の噴射剤を全く必要としない吸入液用の定量噴霧式吸入器具。超音波により薬液をエロゾル化する携帯型のネブライザーであるが、使用には電池を必要としサイズも大型であった。	電池を必要としない小型の吸入器具。カートリッジに収めた薬物水溶液の一定量をバネの力により微細な霧状にして噴霧する。
当該吸入器具を使用したチオトロピウムの臨床試験	第 I 相および第 II 相試験 (海外)	第 III 相試験(海外), 第 II 相および第 III 相試験 (国内)	第 I 相および第 II 相試験 (海外)	第 I 相～第 III 相試験(海外)
臨床試験におけるチオトロピウム投与量 (mcg)	4.4, 8.8, 17.6, 35.2, 70.4, 140.8, 281.6, placebo	9, 18, 36, placebo	0.8, 4, 8, 16, 20, 32, 40, 64, 80, 128, 160, placebo	1.25, 2.5, 5, 8, 10, 16, 20, 32, placebo
吸入量	ハンディヘラーと同様。	送達量は表示量のおよそ 60%, 微粒子投与量は表示量のおよそ 20% である。	微粒子投与量については検討されていない。	微粒子投与量は表示量のおよそ 60% である。
吸入速度		異なる空気流速における吸入特性の検討の結果、空気流速 20~60 L/min の範囲では送達量および動力学的微粒子投与量の変化は使用上問題とならない程度であった。COPD 患者のハンディヘラー使用時の吸入速度は 20.4~45.6 L/min であり、重症の COPD 患者でも適切に吸入することが可能である。	— (電池の動力により霧状の薬液が噴霧される)	— (バネの力により霧状の薬液が噴霧される)
臨床効果に及ぼす影響 (ハンディヘラーとの比較)	ハンディヘラーと FO2 は吸入特性が同等になるよう設計されており、同等の臨床効果を示すと考えられる。		ハンディヘラーを使用する粉末吸入剤と微粒子投与量が異なると考えられる。したがって、投与量が同じ場合、臨床効果が異なる可能性がある。	ハンディヘラーを使用する粉末吸入剤に比べて、微粒子投与量が多いため(約 60%), 投与量が同じ場合、肺への到達量が多く、臨床効果が異なる可能性がある。

2.3 海外臨床試験成績の外挿の妥当性(へー49頁「3.7.2 日本人と外国人の比較」、トー9頁「3 海外の臨床試験成績を日本人患者に外挿する可能性(民族的要因)について」参照)

本剤は吸入剤であることから、血中濃度が直接薬効を示すものではない。本剤の薬剤特性について、ICH E5 ガイドラインに対する国内通知(平成10年8月11日付医薬発第739号および同日付医薬審第672号)の補遺AおよびDを基に考察した結果、吸入適応の薬剤であり、血中濃度が直接薬効を示すものではないこと、薬物動態の線型性が伺われたこと、代謝がわずかであること等から、本剤は民族的要因の影響を受けにくい薬剤特性を有していると考えられた。

また、各国のガイドラインにおいて、COPDの定義、診断基準、治療方法、重症度分類に大きな差はないことから、国内と海外で外因性民族的要因は類似していると考えられた。

以上の考えに基づき、海外で実施された本剤の臨床試験成績の日本への外挿可能性について検討した。

初めに国内の第Ⅱ相試験として、COPD患者を対象に単回投与による用量反応試験を海外の単回投与による用量反応試験(試験205.120)と同じ主要評価項目(FEV1.0の最大値)を用いて実施した。その結果、FEV1.0の最大値は海外の成績と同様に36 mcgまで用量依存的に上昇した。国内でみられた有害事象は既に海外で報告されているものであった。国内の単回投与成績は海外の成績と大きな差はないと考えられた。

引き続き、連続投与時の成績と比較するため、国内の第Ⅲ相試験として4週投与によるオキシトロピウム対照試験を実施した。その結果、国内のCOPD患者における4週投与時のFEV1.0の用量反応性は海外の4週投与による用量反応性試験と類似しており、また、対照薬と比較したときの有効性は海外のプラセボ対照試験およびイプラトロピウム対照試験と類似していることが確認された。また、日本での長期投与試験(6ヵ月の中間成績)の有効性及び安全性データを海外の成績と比較した結果、海外の1年投与試験の成績と大きな差はないと考えられた。

以上のことから、海外の臨床試験成績を日本人患者に外挿することは可能であると判断し、図トー2.1(トー4頁)に示す臨床データパッケージで本剤のCOPDを適応症とする輸入承認申請を行うこととした。

【申請品目】 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

【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(チオトロピウムとして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。

3 特徴および有用性

本剤は1日1回投与でCOPDに対する有効性が初めて確認された長時間作用型気管支拡張剤である。本剤の非臨床・臨床試験成績から見た特徴、製剤上の特徴および医療上の有用性は以下のとおりである。

3.1 非臨床試験成績から見た特徴

1) ムスカリン M₃ 受容体からの解離が遅く、解離速度の面からムスカリン M₃ 受容体に高い選択性を有する。

- ヒトムスカリン受容体のサブタイプをチャイニーズハムスター卵巣 K1 細胞に発現させ、その膜分画を用い、結合親和性を検討した結果、M₁~M₅ 受容体に対する親和性にほとんど差はみられなかった^{ホ-10,11}。一方、これら5つの受容体のうち、肺組織(気道)においてその存在と機能が明らかになっている M₁~M₃ 受容体について、受容体からの解離を検討した結果、M₃ 受容体からの解離は M₁ および M₂ 受容体に比べて遅いことが明らかとなった^{ホ-10,12}。また、摘出モルモット気管平滑筋を用いた実験において、アセチルコリンによる気管収縮に対する抑制作用(M₃ 受容体を介する作用)はアセチルコリンの遊離増強作用(M₂ 受容体を介する作用)に比べて持続することから、M₂ 受容体からの解離は M₃ 受容体からの解離に比べて速いことが機能的にも明らかとなった^{参ホ-1}。以上のことから、受容体の解離速度の面から M₃ 受容体に対する選択性が高いと考えられた。

2) 作用は臭化オキシトロピウムおよび臭化イプラトロピウムよりも持続的である。

- 摘出モルモット気管平滑筋においても、EFS による収縮反応に対する抑制作用は臭化イプラトロピウムおよび臭化オキシトロピウムに比べて持続した^{参ホ-1,2}。また、摘出ヒト気管支平滑筋においても、EFS による収縮反応に対する抑制作用は持続的であった^{参ホ-1}。
- イヌのアセチルコリン誘発気管支収縮に対する抑制作用の持続時間は臭化イプラトロピウムよりも長かった^{ホ-1}。また、モルモットのアセチルコリン誘発気管支収縮に対する抑制作用も、臭化イプラトロピウムおよび臭化オキシトロピウムよりも持続した^{ホ-2,3}。

3.2 臨床試験から見た特徴

海外における COPD 患者 2663 例(本剤投与 1308 例)を対象とした1年投与によるプラセボ対照試験、イプラトロピウム対照試験、6ヵ月投与によるサルメテロール対照試験および国内における COPD 患者 201 例(本剤投与 133 例)を対象として実施した4週投与によるオキシトロピウム対照試験、COPD 患者 161 例(本剤投与 110 例)を対象として実施した1年投与による長期投与試験等により、以下の特徴が認められた。

1) 初めて1日1回投与を可能にした長時間作用型抗コリン性気管支拡張剤である。

- 国内および海外で実施した単回投与試験^{ト-12,11}の結果、本剤は投与後速やかに FEV_{1.0} を上昇させ、その効果は投与後 24 時間持続した。
- 本剤は1日1回投与で以下の 2)~9)に示す有効性と安全性が示された。

2) トラフ FEV1.0 を改善する。

- トラフ FEV1.0 は朝の薬剤を吸入する直前に測定した FEV1.0 である。海外で実施したプラセボ対照試験^{ト-14,15)}、イプラトロピウム対照試験^{ト-16,17)}、サルメテロール対照試験^{ト-20,21)}の結果、本剤はプラセボ、イプラトロピウムに比し、トラフ FEV1.0 を有意に上昇させ(p<0.01)、サルメテロールと比較しても、6 ヶ月目でトラフ FEV1.0 を有意に上昇させた(p<0.05)。
- 国内で実施したオキシトロピウム対照試験^{ト-18)}および長期投与試験^{ト-19)}の結果、本剤はオキシトロピウムに比し、トラフ FEV1.0 を有意に上昇させた(p<0.001)。

3) 吸入後の FEV1.0 を持続的に改善する。

- 海外で実施したイプラトロピウム対照試験^{ト-16,17)}およびサルメテロール対照試験^{ト-20,21)}において、本剤は吸入後の平均 FEV1.0 を 1 週目以降治療終了時(1 年目または 6 ヶ月目)までイプラトロピウムおよびサルメテロールに比べ有意に改善した(p<0.01)。

4) 朝および夕方のピークフローを改善する。

- 海外で実施したプラセボ対照試験^{ト-14,15)}およびイプラトロピウム対照試験^{ト-16,17)}において、本剤は朝および夕方のピークフローを全観察週においてそれぞれプラセボおよびイプラトロピウムに比べ有意に改善した(p<0.01)。サルメテロール対照試験^{ト-20,21)}においても、サルメテロールに比べて夕方のピークフローを全観察週において有意に改善した(p<0.05)。
- 国内で実施したオキシトロピウム対照試験^{ト-18)}において、本剤はオキシトロピウムに比し、朝および夕方のピークフローを有意に改善した(p<0.05)。

5) 呼吸困難を改善する。

- 海外で実施したプラセボ対照試験^{ト-14,15)}、イプラトロピウム対照試験^{ト-16,17)}、サルメテロール対照試験^{ト-20,21)}では、Mahler らの Baseline Dyspnea Index (以下「BDI」)と Transitional Dyspnea Index (以下「TDI」)で呼吸困難を評価した。BDI は投与前値の評価に用い、TDI は投与前値からの変化を測定するものである。試験の結果、本剤はプラセボおよびイプラトロピウムに比し、TDI の総スコアの平均値を有意に改善した(p<0.05)。TDI の総スコアが臨床的に意味があるとされる「1」以上改善した患者はプラセボに比し、本剤の方が有意に多く(p<0.01)、イプラトロピウムと比較しても、投与 6 ヶ月以降、本剤の方が有意に多かった(p<0.01)。
- 国内で実施したオキシトロピウム対照試験^{ト-18)}および長期投与試験^{ト-19)}においては、呼吸困難は「息切れの程度」を点数化し評価した。その結果、本剤はオキシトロピウムに比し、オキシトロピウム対照試験では投与 4 週後に、長期投与試験では投与 6 ヶ月以後 1 年目まで「息切れの程度」を有意に改善した(p<0.05)。

6) QOL を改善する。

- St. George's Respiratory Questionnaire(以下「SGRQ」)は COPD における疾患特異的な QOL 評価尺度である。海外で実施したプラセボ対照試験^{ト-14,15)}、イプラトロピウム対照試験^{ト-16,17)}、サルメテロール対照試験^{ト-20,21)}の結果、SGRQ の総スコアの平均値において、本剤はプラセボに比し、有意に改善した(p<0.05)。イプラトロピウムに対しては、投与 6 ヶ月以降、本剤は有意な改善を示した(p<0.05)。

サルメテロールに対してもより改善した(本剤はプラセボに比し、有意に改善したが、サルメテロールはプラセボと有意差はなかった)。SGRQの総スコアにおいて臨床的に意味のある差とされる「4」以上改善した患者はプラセボ対照試験では投与3ヵ月以降に、サルメテロール対照試験ではすべての観察時点において本剤の方がプラセボに比し、有意に多かった($p < 0.05$)。イプラトロピウムとの比較では、投与9ヵ月以降、本剤の方が有意に多かった($p < 0.05$)。サルメテロールとの比較においても本剤の方が多かった(本剤はプラセボに比し、有意に多かったが、サルメテロールはプラセボと有意差はなかった)。

- 国内で実施した長期投与試験^{ト-19}の結果、本剤は投与6ヵ月後および1年後においてSGRQの総スコアの平均値をオキシトロピウムに比し、有意に改善した($p < 0.05$)。

7) COPD 急性増悪を減少させる。

- 海外で実施したプラセボ対照試験^{ト-14,15}の結果、本剤はプラセボに比し、有意にCOPD急性増悪回数を減少させた($p = 0.0446$)。COPD急性増悪が起こるまでの期間をみると、本剤はプラセボに比し、有意に長かった($p = 0.011$)。イプラトロピウム対照試験^{ト-16,17}の結果、本剤はイプラトロピウムと比べて、有意にCOPD急性増悪回数を減少させ($p = 0.0058$)、COPD急性増悪が起こるまでの期間を有意に遅延させた($p = 0.008$)。サルメテロール対照試験^{ト-20,21}においては、本剤とサルメテロールとの間にいずれの項目においても有意差はなかった。
- 国内で実施した長期投与試験^{ト-19}の結果、本剤はオキシトロピウムに比し、COPD急性増悪回数を減少させる傾向があった($p = 0.0835$)。COPD急性増悪が起こるまでの期間をみると、本剤はオキシトロピウムに比し、長い傾向があった($p = 0.0525$)。

8) 試験期間中の有効性の低下はみられず、安定した臨床効果を示した。

- 欧米で実施したプラセボ対照試験(1年投与)、イプラトロピウム対照試験(1年投与)、サルメテロール対照試験(6ヵ月投与)および国内で実施した長期投与試験(1年投与)において、本剤のトラフFEV1.0に対する効果は試験期間中持続しており、長期使用時における効果の減弱は認められなかった。

9) 主な有害事象は口渇であり、臨床特に関心となる有害事象はみられなかった。

- 本剤の主な有害事象は口渇であり、その発現率は欧米で実施したプラセボ対照試験(1年投与)で本剤群 16.0%(88/550)、プラセボ群 2.7%(10/371)、イプラトロピウム対照試験(1年投与)で本剤群 12.1%(43/356)、イプラトロピウム群 6.1%(11/179)、サルメテロール対照試験(6ヵ月投与)で本剤群 8.2%(33/402)、サルメテロール群 1.7%(7/405)、プラセボ群 2.3%(9/400)であった。
- 国内で実施したオキシトロピウム対照試験および長期投与試験においても、主な有害事象は口渇であり、その発現率はオキシトロピウム対照試験(4週投与)で本剤 18 mcg 群 1.5%(1/67)、本剤 36 mcg 群 27.3%(18/66)、オキシトロピウム群 4.4%(3/68)、長期投与試験で本剤群 17.3%(19/110)、オキシトロピウム群 5.9%(3/51)であった。

3.3 製剤上の特徴

1) フロン等の噴射剤を必要としない粉末吸入剤である。

- 現在、国内においては、抗コリン性気管支拡張剤として、臭化イプラトロピウム、臭化フルトロピ

ウムおよび臭化オキシトロピウムのエロゾル剤が上市されているが、いずれも噴射剤としてフロロンが使用されている。本剤は主薬を乳糖で希釈し、ゼラチン硬カプセル(3号)に充填した粉末吸入剤であり、フロロン等の噴射剤を必要としない。

2)吸入が容易である。

- ハンディヘラーは噴射機能を有しておらず、患者はカプセルに収めた粉末を自発的に吸入する。したがって、エロゾル剤のように吸入時に呼吸と同調する必要がない。
- 重症例を含む COPD 患者(%FEV1.0 が 16~65%)の吸入速度を測定したところ 20.4~45.6 L/min であった^{ト-26)}。本剤は 20 L/min 以上の速度で使用することができる^{参ロー2)}ことから、重症の COPD 患者でも適切に吸入することが可能である。

3.4 医療上の有用性

COPD の有病率および死亡率は今後さらに高まることが予測されており、国内においても急速な人口の高齢化および先進国としては高い男性の喫煙率等から COPD による健康被害が増大することが予想されている。肺疾患疫学調査研究会が行った NICE study (Nippon COPD epidemiology study)においては、40 歳以上の 8.5%が COPD を有病しており、その推定患者数は 500 万人を超えると報告している^{進参イ-3,4)}。

COPD に対する認識を高め、その診断・治療を普及、浸透させるために、近年、世界規模で COPD ガイドライン^{1~4)}が作成されており、国内においても、多くの医療専門家により、COPD および同ガイドラインの啓蒙活動が行われている。

COPD の治療に際しては、第一に、COPD のリスクファクターである喫煙、職業上の塵埃・化学物質への曝露等を減少させることが重要である。そのため、喫煙者に対しては、禁煙により COPD の進行を軽減することが最も有効な手段となる。次には、薬物療法により、症状を予防・コントロールし、急性増悪の頻度や程度を軽減し、健康関連 QOL および運動耐容能を改善することが重要になる。

日米欧の各 COPD ガイドラインにおける薬物療法はほぼ同様であり、抗コリン薬、 β_2 刺激薬、テオフィリン製剤といった気管支拡張薬の使用が推奨されている。2001 年 4 月に発表された GOLD においても、安定期 COPD に関しては、気管支拡張薬の使用が推奨されている。表イ-4 に GOLD に記載されている安定期 COPD における気管支拡張薬を示す。

表イ - 4 . 安定期 COPD における気管支拡張薬(GOLD から抜粋)

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• 気管支拡張薬投与は COPD の症状管理の中心となる。• 吸入による投与が好ましい。• β_2 刺激薬、抗コリン薬、テオフィリン、または併用療法からどれを選択するかは、症状の緩和及び副作用の点からみた患者の反応に依存する。• 気管支拡張薬は、症状の予防または緩和のために必要に応じて投与されるか、または定期的に投与される。• 長時間作用性吸入気管支拡張薬はより利便性が高い。• 気管支拡張薬を併用することは 1 つの気管支拡張薬の用量を増加させることと比べ、効果を改善し副作用のリスクを低下させる。 |
|---|

また、日本呼吸器学会の COPD ガイドラインにおいても、海外とほぼ同様の薬物治療が推奨されている。また、抗コリン薬は以下の理由から COPD に対する薬物治療の第一選択薬と考えられている⁹⁾。

表イ - 5 . COPD で抗コリン薬が第一選択となる理由(文献 9 から引用)

- COPD 患者は副交感神経過緊張状態にある。
- 高齢者では β 受容体が減少している。
- COPD では抗コリン薬が β_2 刺激薬と同等かそれ以上の気管支拡張効果がある。
- 薬剤耐性がない。
- 副作用が少ない。

以上のとおり、抗コリン薬を初めとする気管支拡張剤は COPD の薬物治療において中心的な役割を担っている。本剤は既存の気管支拡張剤の中において、以下に示した点から医療上有用であると考えられる。

1)世界で初めて 1 日 1 回投与を可能にした長時間作用型吸入気管支拡張剤である。

前述した GOLD は 2003 年 7 月に改訂版が公表されている¹⁾。改訂版では、安定期 COPD の各ステージにおける治療法として、表イ-6 に示す段階的治療を推奨している。

表イ - 6 . COPD の各ステージにおける治療法(GOLD 2003 年改訂版から抜粋)

ステージ分類	0:リスクを有する状態	I: 軽症	II: 中等症	III: 重症	IV: 最重症
特 徴	<ul style="list-style-type: none"> • 慢性的の症状(咳,喀痰) • 危険因子への暴露 • スパイロメトリーは正常 	<ul style="list-style-type: none"> • FEV1/FVC<70% • FEV1\geq80% 予測値 • 症状あり, またはなし 	<ul style="list-style-type: none"> • FEV1/FVC<70% • 50%\leqFEV1<80% 予測値 • 症状あり, またはなし 	<ul style="list-style-type: none"> • FEV1/FVC<70% • 30%\leqFEV1<50% 予測値 • 症状あり, またはなし 	<ul style="list-style-type: none"> • FEV1/FVC<70% • FEV1<30% 予測値または呼吸不全あるいは右心不全の存在
各ステージにおける治療	<ul style="list-style-type: none"> • リスクファクターの回避 ; インフルエンザワクチン接種 				
		<ul style="list-style-type: none"> • 必要な場合, 短時間作用型気管支拡張薬の追加 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 つまたはそれ以上の長時間作用型気管支拡張薬を用いた定期的治療の追加 • リハビリテーションの追加 	<ul style="list-style-type: none"> • 急性増悪を繰り返す場合, 吸入グルココルチコステロイドの追加 	<ul style="list-style-type: none"> • 呼吸不全の場合, 長期酸素療法の追加 • 外科療法を検討

この表に示されているとおり、GOLD(2003 年改訂版)では、

- 軽症(FEV1 \geq 80% 予測値)の COPD 患者では必要時に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 COPD 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。

このように安定期 COPD の薬物治療の中心は気管支拡張薬であり、特に「長時間作用型気管支拡張薬」の役割が非常に大きい。GOLD(2003 年改訂版)の本文中にも、

- 長時間作用型気管支拡張薬による定期的治療(regular treatment)はより有効で利便性が高い(エビデンス A)
- 長時間作用型 β_2 刺激薬, また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。GOLD(2003年改訂版)において長時間作用型気管支拡張薬に分類されている薬剤には、 β_2 刺激薬としてフォルモテロール(吸入剤は日本未発売)、サルメテロール、抗コリン薬として本剤があり、それぞれ短時間作用型の β_2 刺激薬や抗コリン薬と明確に区別されている。

現在、国内で使用できる長時間作用型吸入気管支拡張剤は β_2 刺激薬であるサルメテロールのみである。このサルメテロールは1日2回投与であるが、本剤は24時間以上効果が持続する世界で初めての1日1回投与の吸入気管支拡張剤である。1日2回投与のサルメテロールと比較しても効果の点で優れており(イ-17頁「3.2 臨床試験から見た特徴」参照)、また、1日1回、かつ、朝・夜どちらの投与であっても効果に差がないことから、利便性にも優れる。これらのことから、本剤は長時間作用型気管支拡張剤としてCOPDの薬物治療の中心的な役割を担うことが期待される。

2)COPD 治療の目標である肺機能，呼吸困難の改善，急性増悪の減少，QOL の改善に効果を示すことから，新たな COPD 治療に貢献することが期待できる。

現在、COPD そのものを治癒する薬剤はない。したがって、COPD に対する薬物治療の目標は定期的な使用により、呼吸困難を改善し、COPD 急性増悪を減少させ、患者の QOL を改善することにある。

本剤の臨床効果として、主要評価項目であるトラフ FEV1.0 を持続的に改善したことから COPD の主徴である気道閉塞に対して 24 時間にわたり有効性を有することが実証されたこと、COPD の主訴である呼吸困難において改善が認められたこと、COPD 急性増悪の発現を遅らせ、その発現回数を減らす効果が認められたことおよび COPD 患者における QOL を改善することが認められたことから、新たな COPD 治療に貢献することができる薬剤であると期待される。

3)COPD 治療における経済的な負担を節減する効果が期待できる。

COPD は予後不良であり、長期の経過をたどる疾患であることから、それに起因する医療費も大きなものとなる。特に米国においては、COPD に対する医療費が増大していることから(1993年の直接医療費で147億米ドル¹⁾)、看過できない問題である。一方、我国においては、1998年度におけるCOPDの医療費は1207億円(外来694億円、入院504億円)であり、呼吸器疾患の中では、急性上気道感染症(4889億円)、喘息(4389億円)、肺がん(2343億円)に次ぐものである¹⁰⁾。また、1件あたりの診療費をみると、外来(21912円/月)、入院(328247円/月)ともに肺がん(外来：27747円/月、入院：439358円/月)に次ぐ高額であり、決して看過できない状況である¹⁰⁾。今後は高齢者人口の増加および女性喫煙者人口の増加に伴い、COPDの患者数は増加することが予想される。COPDに対する医療費を節減するために重要なことは、まず、入院を要するCOPD急性増悪を防止することである⁹⁾。本剤はオキシトロピウムやイプラトロピウムに比し、COPD急性増悪を有意に減少した薬剤であることから、COPD治療における経済的な負担を節減する効果が期待できる。

以上のことから、本剤はCOPDの薬物治療として医療上有用であると判断した。

前述のとおり(イ-11頁)、本剤の4年投与によるトラフ FEV1.0 の経年的低下速度に対する減少効果を検討するために、プラセボを対照にした大規模臨床試験を、米国、欧州諸国、日本を含む世界 37ヶ

国において実施中である。今後得られる本試験成績から、本剤のさらに明確な医療上の有用性が明らかになることが期待される。

4 外国における使用状況(2004年7月現在) …… 添付資料イ-1~3, 追イ-1~3

本剤は欧州においては2000年12月にオランダを審査調整国(Reference Member State)とする相互認証方式により承認申請が行われ、オランダでは2001年10月に承認された。欧州関係加盟国(Concerned Member State)においては2001年11月から承認申請が行われ、2002年4月に相互認証方式の手続きが終了した。米国では2001年12月に承認申請が行われ、2004年1月に承認された。2004年7月現在、欧州各国、オーストラリア、カナダ、米国等、世界78ヶ国で承認されている。なお、国際誕生日はオランダの承認日である2001年10月9日である。

表イ-7に海外の主な国での申請・承認状況を示す。

表イ-7. 海外の主な国における臭化チオトロピウム水和物(吸入用カプセル剤)の申請・承認状況

国名	申請年月日	承認年月日	国名	申請年月日	承認年月日
オーストリア	2001.12.3	2002.5.8	チェコ共和国	2001.8.2	2002.7.17
ベルギー	2001.12.4	2002.5.6	フィリピン	2001.3.13	2001.12.21
デンマーク	2001.12.3	2002.4.12	ポーランド	2001.7.4	2003.3.30
フィンランド	2001.12.3	2002.5.23	スロバキア	2001.6.15	2002.2.21
ドイツ	2001.12.3	2002.5.21	トルコ	2001.6.29	2003.4.21
ギリシア	2001.12.3	2002.7.8	チリ	2002.1.11	2003.1.22
アイスランド	2001.12.3	2002.6.21	コロンビア	2001.11.14	2002.4.23
アイルランド	2001.11.30	2002.6.28	ハンガリー	2001.12.14	2002.10.30
イタリア	2001.12.3	2004.6.17	韓国	2002.10.30	2004.3.31
ルクセンブルク	2001.12.4	2002.4.17	メキシコ	2001.11.5	2002.2.11
オランダ	2000.12.15	2001.10.9	台湾	2001.11.30	2003.5.7
ノルウェー	2001.12.3	2002.5.10	ベネズエラ	2001.10.10	2002.9.3
ポルトガル	2001.12.5	2002.4.18	エクアドル	2002.9.26	2003.4.16
スペイン	2001.12.3	2002.5.23	ルーマニア	2002.4.18	2002.10.24
スウェーデン	2001.12.3	2002.5.3	ロシア	2002.1.17	2002.10.4
イギリス	2001.11.30	2002.5.14	スロベニア	2002.2.4	2002.6.28
オーストラリア	2001.1.23	2002.5.23	タイ	2001.11.26	2002.11.8
カナダ	2001.7.30	2002.11.20	ウクライナ	2001.12.17	2002.7.16
ニュージーランド	2000.12.13	2001.10.18	ウルグアイ	2003.5.19	2004.1.9
南アフリカ	2001.1.12	2002.11.15	香港	2002.7.22	2003.1.23
スイス	2001.6.11	2002.12.16	インドネシア	2001.9.6	2002.10.11
米国	2001.12.13	2004.1.30	マレーシア	2001.7.23	2003.4.22
アルゼンチン	2001.6.11	2002.12.5	シンガポール	2002.1.10	2003.3.27
ブラジル	2001.6.18	2002.6.20			

[欧州連合における審査]

欧州では COPD 患者 1456 例(臭化チオトロピウム投与例数：906 例)を対象としたプラセボ対照試験およびイプラトロピウム対照試験を pivotal clinical data として、2000 年 12 月にオランダを審査調整国とする相互認証方式により承認申請が行われた。

2001 年 月にオランダ 医薬品評価委員会(Medical Evaluation Board)から official comments が示されたが、翌 月にそれらに対する回答書を提出し、同年 10 月に承認を得た。承認された効能・効果は「COPD(慢性気管支炎および肺気腫を含む)の維持療法」であり、用法・用量は「1 日 1 カプセルをハンディヘラーデバイスを用いて同じ時間に吸入する。」であった。

オランダでの承認を踏まえて、2002 年 1 月以降、欧州連合における相互認証方式に基づく承認申請が行われ、2002 年 4 月に相互認証方式の手続きが終了した。最終的に効能・効果は「慢性閉塞性肺疾患(COPD)の維持療法のための気管支拡張剤」に変更された。

[米国における審査]

米国では COPD 患者 2663 例(臭化チオトロピウム投与例数:1308 例)を対象としたプラセボ対照試験、イプラトロピウム対照試験、サルメテロール対照試験を pivotal clinical data とし、2001 年 12 月に承認申請が行われた。承認申請時の効能・効果は「慢性気管支炎および肺気腫を含む慢性閉塞性肺疾患(COPD)に基づく気管支痙攣および呼吸困難に対する 1 日 1 回投与による長期間維持療法」であった。

その後、2002 年 9 月に Pulmonary-Allergy Drugs Advisory Committee が開催され、本剤の承認に問題はない旨結論された^{追参イ-1,2)}。2002 年 12 月に FDA から承認決定可能通知書^{追イ-3)}が示され、含まれていた official comments に対する回答を 2003 年 月に提出し、2004 年 1 月に正式に承認された。承認された効能・効果は「慢性気管支炎および肺気腫を含む慢性閉塞性肺疾患(COPD)に基づく気管支痙攣に対する 1 日 1 回投与による長期間維持療法」であった。

臭化チオトロピウム水和物の国内における添付文書(案)、企業中核データシート^{追イ-3)}、米国における添付文書(以下「US-PI」)^{追イ-2)}および欧州における添付文書^{イ-3)}の概略を表イ-8 に示す。

表イ - 8 . 日米欧の添付文書の概略

	日本 (2004年8月)	企業中核データシート (Basic Product Information/ 2004年4月改訂)	米国 (US-PI/2004年1月)	欧州 (SPC/2002年4月)
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・効果に関連する使用上の注意> 本剤は急性増悪の治療を目的として使用する薬剤ではない。		慢性気管支炎および肺気腫を含む慢性閉塞性肺疾患(COPD)に基づく気管支痙攣に対する1日1回投与による長期間維持療法。	慢性閉塞性肺疾患(COPD)の維持療法のための気管支拡張剤。
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18μg)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。 <用法・用量に関連する使用上の注意> 1. 本剤は吸入用カプセルであり, 必ず専用の吸入器具(ハンディヘラー [®])を用いて吸入し, 内服しないこと。[「適用上の注意」の項参照] 2. 本剤は吸入製剤であり, 消化管からの吸収率は低いため, 内服しても期待する効果は得られない。したがって, 内服しないよう患者に十分注意を与えること。 適用上の注意 本剤を処方する医師は, 以下の内容について正しく理解した上で, 本剤を患者に交付する際には, 正しい使用方法を必ず交付前に説明すること。(以下省略)		1日1カプセルをハンディヘラーデバイスを用いて吸入する。 高齢者, 肝機能障害患者および腎機能低下患者に対して用量調節は必要としない(患者への服薬指導参照)。しかし, 高度あるいは中等度の腎機能低下患者に対しては慎重に投与すること(臨床薬理, 薬物動態, 特殊な患者および使用上の注意の項参照)。 カプセルは吸入用であるので, 内服しないこと。	1日1カプセルをハンディヘラーデバイスを用いて同じ時間に吸入する。 ハンディヘラーを用いて吸入すること。 推奨用量を超えて使用しないこと。 カプセルは内服しないこと。 <u>特殊な患者:</u> 高齢者に対しても推奨用量を使用することができる。 腎機能低下患者に対しても推奨用量を使用することができる。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50mL/min以下)については, 警告および注意, 薬物動態の項を参照すること。 肝機能障害患者に対しても推奨用量を使用することができる。 小児への投与: チオトロピウムの小児への安全性および有効性は確立されていないので, 18歳未満の

表イ - 8 . 日米欧の添付文書の概略(続き)

	日本 (2004年8月)	企業中核データシート (Basic Product Information/ 2004年4月改訂)	米国 (US-PI/2004年1月)	欧州 (SPC/2002年4月)
使用上の注意	<p>禁忌 (次の患者には投与しないこと)</p> <p>(1) 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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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</p> <p>慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1) 心不全、心房細動、期外収縮の患者、又はそれらの既往歴のある患者 [心不全、心房細動、期外収縮が発現することがある。「重大な副作用」の項参照]</p> <p>(2) 腎機能が高度あるいは中等度低下している患者(クレアチンクリアランス値が 50 mL/min 以下の患者) [本剤は腎排泄型であり、腎機能低下患者では血中濃度の上昇がみられる。「薬物動態」の項参照]</p> <p>重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤は急性増悪の治療を目的としておらず、慢性閉塞性肺疾患に基づく症状を安定させるためには、本剤を継続して投与する必要がある。ただし、用法・用量どおり正しく使用しても効果が認められない場合には、本剤が適当ではないと考えられるので、漫然と投与を継続せず中止すること。</p> <p>(2) 本剤の吸入後、即時型過敏症(血管浮腫を含む)が発現す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。</p>		<p>禁忌 アトロピンあるいはその類縁物質、例えば、イプラトロピウム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</p> <p>警告 本剤は COPD に対する 1 日 1 回の維持療法剤であり、気管支痙攣の発作発現時の治療、すなわち救急治療に使用する薬剤ではない。</p> <p>本剤の吸入後、血管浮腫を含む即時型過敏症が発現する可能性がある。異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>本剤を含む吸入薬は逆説気管支痙攣を誘発する可能性がある。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。</p> <p>使用上の注意 抗コリン薬である本剤は閉塞隅角緑内障、前立腺肥大症あるいは膀胱頸部閉塞症の症状、徴候を悪化させる可能性があるため、そのような患者には慎重に投与すること。</p> <p>他の腎排泄型の薬剤と同様、高度あるいは中等度の腎機能低下患者(クレアチンクリアランスが 50 mL/min 以下の患者)には慎重に投与すること(臨床薬理、薬物動態、特殊な患者の項参照)。</p> <p>患者への情報 患者にとってハンディヘラーデバイスを使って本剤を適正に吸入することは重要なことである(患者への服薬指導参照)。本剤はハンディヘラーデバイスで吸入し、ハンディヘラーデバイスは他の薬剤に対して使用してはならない。</p> <p>本剤は常に未開封のブリスターの状態を保管し、吸入の直前にブリスターから取り出すこと。カプセルを取り出すときには、ブリスターを慎重にはがすこと。底面のアルミシートを STOP ラインまではがし 1 カプセルを取り出すこと。</p>	<p>患者に対しては使用しないこと。</p> <p>禁忌 臭化チオトロピウム、アトロピンあるいはその類縁物質、例えば、イプラトロピウム、オキシトロピウムあるいは添加剤である乳糖に対して過敏症の既往歴のある患者</p> <p>警告および注意 本剤を気管支痙攣の発作発現時の治療、すなわち救急治療に使用しないこと。</p> <p>本剤の吸入後、即時型過敏症が発現する可能性がある。</p> <p>他の抗コリン薬と同様、閉塞隅角緑内障、前立腺肥大症あるいは膀胱頸部閉塞症のある患者には慎重に投与すること。</p> <p>吸入薬の場合、気管支痙攣が誘発される可能性がある。</p> <p>高度あるいは中等度の腎機能低下患者(クレアチンクリアランスが 50 mL/min 以下の患者)において血中濃度が上昇するので、予想される有益性が危険性を上回る場合のみ投与すること。高度腎機能低下患者における長期投与の経験はない。</p> <p>患者には本剤が目に入らないように注意を与えること。本剤が目に入ると、結膜充血および角膜浮腫とともに閉塞隅角緑内障の促進または悪化、眼痛、不快感、霧視、視覚暈輪あるいは虹輪が発現する可能性がある。急性閉塞隅角緑内障の徴候が発現した場合には、本剤の使用を中止し、可及的速やかに医療機関を受診すること。</p> <p>長期投与によって抗コリン療法でみられるような口渇が齲歯とともに発現する可能性がある。</p> <p>本剤は 1 日 1 回を超えて投与しないこと(過量投与の項参照)。</p>

表イ - 8 . 日米欧の添付文書の概略(続き)

	日本 (2004年8月)	企業中核データシート (Basic Product Information/ 2004年4月改訂)	米国 (US-PI/2004年1月)	欧州 (SPC/2002年4月)
使用上の 注 意	<p>(3) 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。</p> <p>(4) 本剤の投与時に、本剤が目に入らないように患者に注意を与えること。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、視覚量輪あるいは虹輪が発現した場合、急性閉塞性隅角緑内障の徴候の可能性がある。これらの症状が発現した場合には、可及的速やかに医療機関を受診するように患者に注意を与えること。</p> <p>(5) 腎機能が低下している高齢者及び排尿障害を合併している高齢者に対して本剤を投与する場合には、治療上の有益性と危険性を勘案して慎重に投与し、有害事象の発現に注意すること。 [「慎重投与」、「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照]</p>		<p>取り出したカプセルは直ちに吸入すること。長時間取り出したまま放置したカプセル(直ちに吸入しない)は廃棄すること。</p> <p>結膜充血および角膜浮腫とともに眼痛、不快感、霧視、視覚量輪あるいは虹輪が発現した場合、急性閉塞性隅角緑内障の徴候の可能性がある。これらの症状が発現した場合には、可及的速やかに医療機関を受診すること。縮瞳薬の点眼は効果的な治療法とは考えられない。</p> <p>本剤が目に入ると霧視、散瞳が起こる可能性があるため、目に入らないように注意を与えること。</p> <p>本剤は1日1回投与の維持療法剤であり、急性の呼吸障害の対症療法(すなわち救急療法)に使用されるものではない。</p> <p><u>相互作用</u> 他剤との併用による有害事象の増加は認められていない。これら併用薬の中には、交感神経作用の気管支拡張剤、メチルキサンチン剤、経口および吸入ステロイド剤、その他の COPD 治療に使用される薬剤が含まれている。しかし、他の抗コリン剤(例えばイプラトロピウム)との併用は試験されていないので、推奨されない。</p> <p><u>臨床検査値への影響</u> 特にない。</p> <p>がん原性、遺伝毒性、生殖発生毒性 ラットにおけるチオトロピウム 0.059 mg/kg/day までの用量における 104 週間吸入投与試験、雌マウスにおける 0.145 mg/kg/day までの用量における 83 週間投与試験および雄マウスにおける 0.002 mg/kg/day までの用量における 101 週間吸入投与試験において、がん原性は認められなかった。これらの用量は mg/m² の基準でヒト 1 日推奨用量(RHDD)の各々25, 35 および 0.5 倍に相当する。しかし、動物を用いた吸入投与試験での吸収量の測定は難しいので、</p>	<p><u>相互作用</u> 薬物相互作用試験は実施されていないが、他剤との併用による有害事象は発現していない。これら併用薬の中には、交感神経作用の気管支拡張剤、メチルキサンチン剤、経口および吸入ステロイド剤、その他の COPD 治療に使用される薬剤が含まれている。他の抗コリン剤との併用は試験されていないので、推奨されない。</p>

表イ - 8 . 日米欧の添付文書の概略(続き)

	日本 (2004年8月)	企業中核データシート (Basic Product Information/ 2004年4月改訂)	米国 (US-PI/2004年1月)	欧州 (SPC/2002年4月)
<p>使用上の 注 意</p>	<p>妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には, 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験(ラット)で胎児に移行することが認められている。]</p> <p>(2) 授乳中の婦人に投与することを避け, やむを得ず投与する場合には, 授乳を中止させること。 [動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが認められている。]</p>		<p>上述の RHDD との比は実際より大きく見積もられている可能性がある。</p> <p>以下の試験を実施したが, 臭化チオトロピウムに変異原性や染色体異常誘起性は認められなかった。 細菌を用いた復帰突然変異試験, チャイニーズハムスターの V79 細胞を用いた遺伝子突然変異試験, ヒトリンパ球を用いた <i>in vitro</i> 染色体異常試験, マウスを用いた <i>in vivo</i> 小核試験およびラット肝培養細胞を用いた <i>in vitro</i> 不定期 DNA 合成試験</p> <p>ラットにおいて, チオトロピウム 0.078 mg/kg/day 以上 (mg/m² の基準で RHDD の約 35 倍) で黄体数および着床率の減少が認められた。これらの変化は, 0.009 mg/kg/day (mg/m² の基準で RHDD の約 4 倍) では認められなかった。しかし, 生殖能に対する影響は 1.689 mg/kg/day までの用量 (mg/m² の基準で RHDD の約 760 倍) においても認められなかった。なお, 動物を用いた吸入投与試験での吸収量の測定は難しいので, 上述の RHDD との比は実際より大きく見積もられている可能性がある。</p> <p><u>妊婦への投与</u> 妊娠カテゴリー : C ラットおよびウサギにおける各々 1.471 および 0.007 mg/kg/day までの用量におけるチオトロピウム吸入投与において催奇形性は認められなかった。これらの用量は mg/m² の基準で RHDD の約 660 および 6 倍に相当する。しかし, ラットにおいて, チオトロピウム 0.078 mg/kg 以上の用量 (mg/m² の基準で RHDD の約 35 倍) で胎児の吸収・死亡率の増加と共に, 生存出生児数および出生児体重の減少がみられた。その他に性成熟の遅延も認められた。ウサギにおいては, 0.4 mg/kg 以上の用量 (mg/m² の基準で RHDD の約 360 倍) で着床後死亡率の増加が認められた。これらの変化は, ラットおよびウサギにおいて, 各々 0.009 および 0.088 mg/kg/day までの用量では認められなかった。これらの用量は mg/m² の基準で RHDD</p>	<p>妊婦, 授乳婦への投与</p> <p>妊婦に対する臨床データはない。非臨床試験において, 母動物の毒性に関連した生殖毒性がみられた。</p> <p>授乳婦に対する臨床データはない。ラット試験において, 乳汁中へわずかに移行することが認められている。</p> <p>以上のことから, 妊婦および授乳婦には, 治療上の有益性が胎児あるいは乳児への危険性を上回ると判断されない限り, 本剤を投与しないこと。</p> <p>自動車の運転および機械の操作への影響 自動車の運転および機械の操作への影響に関しては, 試験は実施されていない。しかしながら, 薬理および推奨用量における副作用から判断して, 運転および機械の操作に影響を与えるエビデンスはない。</p>

表イ - 8 . 日米欧の添付文書の概略(続き)

	日本 (2004年8月)	企業中核データシート (Basic Product Information/ 2004年4月改訂)	米国 (US-PI/2004年1月)	欧州 (SPC/2002年4月)
<p>使用上の 注 意</p>	<p>小児等への投与 低出生体重児, 新生児, 乳児, 幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。</p> <p>高齢者への投与 一般に高齢者では腎クリアランス等の生理機能が低下しており, 血中濃度が上昇するおそれがあるので, 副作用の発現に注意すること。また, 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。[「重要な基本的注意」, 「薬物動態」の項参照]</p>		<p>の約4および80倍に相当する。しかし, 動物を用いた吸入投与試験での吸入量の測定は難しいので, 上述のRHDD との比は実際より大きく見積もられている可能性がある。</p> <p>臨床試験において妊婦に対する使用経験はない。本剤の妊婦に対する使用は明らかに必要性がある場合に限りなければならない。</p> <p><u>分娩, 出産時の投与</u> 分娩および出産時の本剤の安全性および有効性は試験されていない。</p> <p><u>授乳婦への投与</u> 授乳婦に対する臨床データはない。ラット試験において, チオトロピウムは乳汁中へ移行する。チオトロピウムがヒト乳汁中へ移行するか明らかではないが, 多くの薬剤はヒト乳汁中へ移行し, かつ, これらの所見はラットでみられるので, 授乳婦には慎重に投与すること。</p> <p><u>小児への投与</u> 本剤は慢性気管支炎および肺気腫を含む慢性閉塞性肺疾患(COPD)に基づく気管支痙攣に対する1日1回投与による長期間維持療法で承認されている。通常, この疾患は小児にはみられない。本剤の小児への安全性および有効性は確立していない。</p> <p><u>高齢者への投与</u> 1年投与試験において, 本剤が投与された総患者数は, 65歳未満で426例, 65歳から74歳で375例, 75歳以上で105例であった。各年齢層において大部分の有害事象に差はなかった。本剤群において口渴は加齢とともに増加した(前述の年齢層におけるプラセボとの差は9.0%, 17.1%および16.2%であった)。プラセボ対照試験では本剤群において便秘および尿路感染の発現頻度が高かった。便秘については, 各年齢層におけるプラセボとの差は0%, 1.8%および7.8%であった。尿路感染については, プラセボとの差は-0.6%, 4.6%および4.5%であった。これらの年齢層で有</p>	

表イ - 8 . 日米欧の添付文書の概略(続き)

	日本 (2004年8月)	企業中核データシート (Basic Product Information/ 2004年4月改訂)	米国 (US-PI/2004年1月)	欧州 (SPC/2002年4月)
使用上の注意	<p>副作用</p> <p>国内において、362例の慢性閉塞性肺疾患患者を対象に第Ⅲ相臨床試験が実施され、このうち、177例に本剤18μgが投与された。177例中、副作用が報告された症例は35例(19.77%)であった。主な副作用は、口渇18例(10.17%)であった。</p> <p>承認時までにプラセボあるいは実薬を対照として国内及び海外で実施された比較試験において3,696例の慢性閉塞性肺疾患患者に本剤18μgが投与された。主な副作用は、口渇であった。試験の投与期間は異なるが、全体の集計では、口渇の頻度は6.17%(228例)であった。</p> <p>(1) 重大な副作用 心不全、心房細動、期外収縮：心不全(1%未満^{注)})、心房細動(1.13%^{注)})、期外収縮(1%未満^{注)})が発現することがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 〔「慎重投与」の項参照〕 注) 国内の臨床試験成績の頻度に基づく。なお、海外で実施された比較試験では、心不全及び期外収縮の発現率はプラセボ群と同様であった。</p> <p>(2) その他の副作用 以下のような副作用が現れた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p> <p>付録表1.参照</p>	<p>効性に差はなかった。これらのデータに基づいて、高齢者における用量調節は必要ないものと判断された。</p> <p><u>副作用</u> 1年投与試験4試験、6ヵ月投与試験2試験における2663例のうち、1308例に推奨用量である1日18mcgが投与された。これらの試験においては、閉塞隅角緑内障、前立腺肥大症あるいは膀胱頸部閉塞症の患者は除外した。</p> <p>最も高頻度に報告された副作用は口渇であった。口渇の大部分は軽度で投与継続中に消失した。他の副作用は便秘、心拍数増加、霧視、緑内障、排尿困難および尿閉を含む抗コリン作用に基づく可能性のあるものであった。</p> <p>4試験の多施設・1年投与試験により COPD 患者に対する本剤の安全性が評価された。表1はプラセボ対照試験において本剤群に3%以上の頻度で本剤投与群に発現した有害事象およびプラセボ群に比し、発現率が1%以上高かった有害事象を示している。比較のために、イプラトロビウム対照試験において認められたそれら有害事象の発現頻度も併記した。</p> <p>表1 参照</p> <p>関節炎、咳およびインフルエンザ様症候群は本剤群で3%以上の頻度で認められたが、プラセボ群と比して1%を超える差はなかった。</p> <p>プラセボ対照試験において、1-3%の頻度で本剤群に認められ、プラセボ群の頻度よりも高かった他の有害事象は、一般的全身障害:アレルギー反応、下肢痛 中枢・末梢神経系障害:音声障害、異常感覚 消化管障害:消化管障害(NOS)、胃食道逆流、口内炎(潰瘍性口内炎含む) 代謝・栄養障害:高コレステロール血症、高血糖 筋・骨格系障害:骨痛 心臓障害:狭心症(狭心症悪化を含む) 精神障害:うつ病 抵抗機構障害:帯状疱疹</p>	<p>効性に差はなかった。これらのデータに基づいて、高齢者における用量調節は必要ないものと判断された。</p> <p><u>副作用</u> 1年投与試験4試験、6ヵ月投与試験2試験における2663例のうち、1308例に推奨用量である1日18mcgが投与された。これらの試験においては、閉塞隅角緑内障、前立腺肥大症あるいは膀胱頸部閉塞症の患者は除外した。</p> <p>最も高頻度に報告された副作用は口渇であった。口渇の大部分は軽度で投与継続中に消失した。他の副作用は便秘、心拍数増加、霧視、緑内障、排尿困難および尿閉を含む抗コリン作用に基づく可能性のあるものであった。</p> <p>4試験の多施設・1年投与試験により COPD 患者に対する本剤の安全性が評価された。表1はプラセボ対照試験において本剤群に3%以上の頻度で本剤投与群に発現した有害事象およびプラセボ群に比し、発現率が1%以上高かった有害事象を示している。比較のために、イプラトロビウム対照試験において認められたそれら有害事象の発現頻度も併記した。</p> <p>表1 参照</p> <p>関節炎、咳およびインフルエンザ様症候群は本剤群で3%以上の頻度で認められたが、プラセボ群と比して1%を超える差はなかった。</p> <p>プラセボ対照試験において、1-3%の頻度で本剤群に認められ、プラセボ群の頻度よりも高かった他の有害事象は、一般的全身障害:アレルギー反応、下肢痛 中枢・末梢神経系障害:音声障害、異常感覚 消化管障害:消化管障害(NOS)、胃食道逆流、口内炎(潰瘍性口内炎含む) 代謝・栄養障害:高コレステロール血症、高血糖 筋・骨格系障害:骨痛 心臓障害:狭心症(狭心症悪化を含む) 精神障害:うつ病 抵抗機構障害:帯状疱疹</p>	<p>副作用</p> <p>a)概略説明 本剤を吸入した906例の1年吸入投与試験において、最も高頻度に報告された副作用は口渇であった。口渇は約14%の患者に発現した。口渇は大部分が軽度であり、投与期間中に消失した。</p> <p>b)副作用の表¹⁾、1年投与試験において本剤を吸入した患者における副作用(WHO器官別分類に基づく)</p> <p>WHO Preferred Term/ Frequency²⁾ 一般的全身障害 アレルギー反応/ Uncommon 消化管障害 口渇/Very common 便秘/Common³⁾ 循環器障害 頻脈/Uncommon 抵抗機構障害 モニリア症/Common³⁾ 呼吸器系障害 副鼻腔炎/Common³⁾ 咽頭炎/Common³⁾ 泌尿器系障害 排尿困難/Uncommon 尿閉/Uncommon</p> <p>¹⁾: 因果関係ありのもの。 ²⁾: very common > 1/10 ; common > 1/100, < 1/10 ; uncommon > 1/1000, < 1/100 ³⁾: common としてリストされた事象はプラセボより1%~2%頻度が高かったもの。</p> <p>c)個々の重篤および/あるいは頻度の高い副作用に関する特性情報 COPD患者において最も高頻度に報告された抗コリン性副作用は口渇であった。口渇の大部分は軽度であった。口渇は概ね投与開始後3~5週間で発現した。口渇は投与期間中に消失した。1年吸入投与試験の906例中3例(患者の0.3%)は口渇により投与を中止した。</p> <p>1年吸入投与試験において重篤および抗コリン作用によると考えられる事象として、便秘および尿閉が含まれている。尿閉はそのような傾</p>

表イ - 8 . 日米欧の添付文書の概略 (続き)

	日本 (2004年8月)	企業中核データシート (Basic Product Information/ 2004年4月改訂)	米国 (US-PI/2004年1月)	欧州 (SPC/2002年4月)
使用上の 注 意	<p>その他の注意</p> <p>(1) 副作用の項に記載した有害事象のほか、本剤の抗コリン作用により、霧視及び急性緑内障が現れる可能性がある。</p> <p>(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との報告がある。[「重要な基本的注意」の項参照。]</p> <p>(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。</p> <p>過量投与 本剤を高用量投与した場合、抗コリン作動性の徴候及び症状が発現する可能性がある。しかし、健康成人(海外)に本剤 282 µg を単回吸入投与したとき、全身性の抗コリン作用による副作用は認められなかった。健康成人(海外)に本剤 1日1回 141 µg を反復吸入投与したとき、口渇とともに両眼の結膜炎が発現し、投与期間中に消失した。慢性閉塞性肺疾患患者(海外)に1日最大量 36 µg を4週間吸入投与した反復投与試験において、本剤による副作用として用量依存的に観察されたのは口渇のみであった。また、海外の市販後において、過量投与例が報告されている。女性患者が2.5日間に30カプセル(540 µg)を吸入したもので、精神状態の変化、振戦、腹痛及び重度の便秘が発現した。この患者は入院し、本剤の投与は中止された。便秘には浣腸処置が施された。患者は回復し、その日のうちに退院した。本剤の経口投与後の生物学的利用率は低いので、経口摂取による急性中毒の発現の可能性は低いと考えられる。</p>		<p>呼吸器系障害(上気道): 喉頭炎 視覚障害: 白内障</p> <p>試験で認められた頻度 1%未満の有害事象は心房細動、上室性頻脈、血管浮腫および尿閉であった。</p> <p>2試験の多施設・6ヵ月投与試験でも COPD 患者に対する本剤の安全性が評価されている。これらの試験における有害事象および頻度は1年投与試験の結果と類似していた。</p> <p>臨床試験における有害事象に加えて、以下の有害事象がワールドワイドな市販後試験から報告されている。 鼻出血、心悸亢進、痒痒および蕁麻疹</p> <p>過量投与 本剤の高用量により抗コリン作用の徴候および症状が発現する可能性がある。しかし、健康成人6例において、282 mcg までの単回投与では本剤の抗コリン作用によると思われる副作用は認められていない。健康成人12例での試験において、141 mcg/日の反復投与時に口渇とともに両眼の結膜炎が発現した。本剤は全身へはほとんど吸収されないため、不注意な経口摂取による急性中毒は発現しないと考えられる。</p> <p>市販後において、過量投与例が1例報告されている。女性患者が2.5日間に30カプセルを吸入したもので、精神状態の変化、振戦、腹痛および重度の便秘が発現した。この患者は入院し、本剤の投与は中止された。便秘には浣腸処置を施した。患者は回復し、その日のうちに退院した。</p> <p>マウスで 32.4 mg/kg, ラットで 267.7 mg/kg, イヌで 0.6 mg/kg までの用量でも死亡はみられなかった。これらの用量は mg/m² の基準で RHDD の各々 73000, 120000 および 850 倍に相当する。しかし、動物を用いた吸入投与試験での吸収量の測定は難しいので、上述の RHDD との比は実際より大きく見積もられている可能性がある。</p>	<p>向のある高齢者に限られていた(例: 前立腺肥大)。</p> <p>本剤の投与に関連して、感受性の高い患者に上室性頻脈および心房細動が報告されている。</p> <p>d)薬理学的分類-副作用 多くの器官および機能は交感神経系の支配下にあり、それらは抗コリン薬により影響を受ける。予想される副作用は抗コリン作用に起因する口渇、咽頭乾燥、心拍数増加、霧視、緑内障、排尿困難、尿閉および便秘である。加えて、本剤を吸入した患者に上気道の刺激感が観察された。口渇と便秘は加齢により生じる可能性がある。</p> <p>過量投与 本剤の高用量により抗コリン作用の徴候および症状が発現する可能性がある。</p> <p>しかしながら、健康成人において、340 mcg の単回投与においても全身性の抗コリン性副作用は認められていない。加えて、健康成人における 170 mcg/日 7日間の反復投与時には、口渇の他には、副作用は認められていない。COPD 患者に1日最大量 43 mcg を4週間以上投与した反復投与試験において、重大な副作用は観察されなかった。</p> <p>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は発現しないと考えられる。</p>

表. 日本の添付文書(案)の副作用

	副作用の頻度	
	1%以上	1%未満
皮膚	発疹(2.26%)	脱毛, 瘙癢, 蕁麻疹 ^{注)}
中枢神経系	浮動性めまい(1.95%) ^{注)}	嘔声, 不眠
感覚器		味覚倒錯, 嗅覚錯誤
消化器	口渇(10.17%), 便秘(1.13%), 消化不良(1.13%)	口内炎
代謝	高尿酸血症(1.13%)	
循環器		頻脈 ^{注)} , 上室性頻脈 ^{注)} , 動悸 ^{注)}
血液		好酸球増多, 白血球減少
呼吸器	咽喉刺激感(4.27%) ^{注)} , 咳嗽(3.57%) ^{注)}	呼吸困難, 喘鳴, 鼻出血 ^{注)}
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 ^{注)}
一般的全身障害		過敏症(血管浮腫を含む) ^{注)}

注) 国内で認められなかった副作用のため, 海外の臨床試験成績の頻度に基づく。

US-PI の表 1. COPD 患者を対象とした 1 年投与試験における有害事象(頻度%)

器官別大分類	プラセボ対照試験		イプラトロピウム対照試験	
	本剤群 [n=550]	プラセボ群 [n=371]	本剤群 [n=356]	イプラトロピ ウム群 [n=179]
一般的全身障害				
事故	13	11	5	8
胸痛(non-specific)	7	5	5	2
二次性浮腫	5	4	3	5
消化管障害				
腹痛	5	3	6	6
便秘	4	2	1	1
口渇	16	3	12	6
消化不良	6	5	1	1
嘔吐	4	2	1	2
筋・骨格系障害				
筋(肉)痛	4	3	4	3
抵抗機構障害				
感染	4	3	1	3
モニリア症	4	2	3	2
呼吸器系障害(上気道)				
鼻出血	4	2	1	1
喉頭炎	9	7	7	3
鼻炎	6	5	3	2
副鼻腔炎	11	9	3	2
上気道感染	41	37	43	35
皮膚・皮膚付属器障害				
発疹	4	2	2	2
泌尿器系障害				
尿路感染	7	5	4	2

5 特許状況……………添付資料イ - 4

本薬に関する特許は下記の特許公報により公示されている。

公開番号 特公平 7-30074 平成 7 年(1995 年)4 月 5 日公告

6 一般的名称

1) 一般的名称(JAN : Japanese Accepted Names)……………添付資料イ - 5

2001 年 11 月 26 日開催の医薬品名称調査会において以下のとおり決定され、2002 年 4 月 11 日付医薬審発第 0411001 号により通知された。

JAN : 臭化チオトロピウム水和物(Tiotropium Bromide Hydrate)

化学名 :

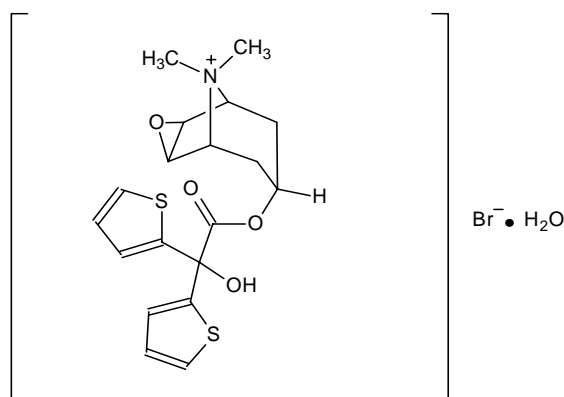
(英名) (1 α ,2 β ,4 β ,5 α ,7 β)-7-[(Hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-

9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo [3.3.1.0^{2,4}]nonane bromide monohydrate

(日本名) 臭化-(1 α ,2 β ,4 β ,5 α ,7 β)-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

化学構造式 :



2) 国際的名称(INN : International Nonproprietary Names)

tiotropium bromide (Rec. INN List 33, WHO DRUG Information, Vol.7, No.3, 1993)

3) 試験名称

試験番号 : Ba679BR

4) 販売名

スピリーバ吸入用カプセル 18 μ g

7 同種同効薬

表イ-9 に同種同効品一覧表を示す。

表イ - 9 . 同種同効品一覧表

(作成年月：平成 16 年 8 月)

一般的名称	臭化チオトロピウム水和物
販売名	スピリーバ吸入用カプセル 18 μg
会社名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
承認年月日	_____
再評価年月日	_____
再審査年月日	_____
規制区分	_____
化学名	(1 α, 2 β, 4 β, 5 α, 7 β)-7-[(Hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0 ^{2,4}]nonane bromide monohydrate
化学構造式	
剤型・含量	カプセル剤,チオトロピウム 18 μg(臭化チオトロピウム水和物として 22.5 μg)/カプセル
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 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 5px;"> <p><効能・効果に関連する使用上の注意> 本剤は急性増悪の治療を目的として使用する薬剤ではない。</p> </div>
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 μg)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。 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 5px;"> <p><用法・用量に関連する使用上の注意> 1. 本剤は吸入用カプセルであり,必ず専用の吸入用器具(ハンディヘラー[®])を用いて吸入し,内服しないこと。[「適用上の注意」の項参照] 2. 本剤は吸入製剤であり,消化管からの吸収率は低いため,内服しても期待する効果は得られない。したがって,内服しないよう患者に十分注意を与えること。</p> </div> <p style="font-size: small; margin-top: 5px;">下線部分：添付文書中で使用する用語を統一するため,新薬承認情報提供時に記載を整備した。</p>
禁忌	次の患者には投与しないこと。 (1) 緑内障の患者 [眼内圧を高め,症状を悪化させるおそれがある。] (2) 前立腺肥大等による排尿障害のある患者 [更に尿を出にくくすることがある。] (3) アトロピン及びその類縁物質あるいは本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意	1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1) 心不全,心房細動,期外収縮の患者,又はそれらの既往歴のある患者 [心不全,心房細動,期外収縮が発現することがある。「重大な副作用」の項参照] (2) 腎機能が高度あるいは中等度低下している患者(クレアチニンクリアランス値が 50 mL/min 以下の患者) [本剤は腎排泄型であり,腎機能低下患者では血中濃度の上昇がみられる。「薬物動態」の項参照]

(次頁へ続く)

表イ - 9 . 同種同効品一覧表(続き)

使用上の注意 (続き)	<p>2.重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤は急性増悪の治療を目的としておらず,慢性閉塞性肺疾患に基づく症状を安定させるためには,本剤を継続して投与する必要がある。ただし,用法・用量どおり正しく使用しても効果が認められない場合には,本剤が適当ではないと考えられるので,漫然と投与を継続せず中止すること。</p> <p>(2) 本剤の吸入後,即時型過敏症(血管浮腫を含む)が発現す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。</p> <p>(3) 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。</p> <p>(4) 本剤の投与時に,本剤が目に入らないように患者に注意を与えること。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,急性閉塞性隅角緑内障の徴候の可能性はある。これらの症状が発現した場合には,可及的速やかに医療機関を受診するように患者に注意を与えること。</p> <p>(5) 腎機能が低下している高齢者に対して本剤を投与する場合には,治療上の有益性と危険性を勘案して慎重に投与し,有害事象の発現に注意すること。[「慎重投与」,「高齢者への投与」,「薬物動態」の項参照]</p>																																			
	<p>3.副作用</p> <p>国内において,362例の慢性閉塞性肺疾患患者を対象に第Ⅲ相臨床試験が実施され,このうち,177例に本剤18 µgが投与された。177例中,副作用が報告された症例は35例(19.77%)であった。主な副作用は,口渇18例(10.17%)であった。</p> <p>承認時までにプラセボあるいは実薬を対照として国内及び海外で実施された比較試験において3,696例の慢性閉塞性肺疾患患者に本剤18 µgが投与された。主な副作用は,口渇であった。試験の投与期間は異なるが,全体の集計では,口渇の頻度は6.17%(228例)であった。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>心不全,心房細動,期外収縮:心不全(1%未満^{注)}、心房細動(1.13%^{注)}、期外収縮(1%未満^{注)}が発現することがあるので,異常が認められた場合には,投与を中止し,適切な処置を行うこと。[「慎重投与」の項参照]</p> <p>注) 国内の臨床試験成績の頻度に基づく。なお,海外で実施された比較試験では,心不全及び期外収縮の発現率はプラセボ群と同様であった。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <p>以下のような副作用が現れた場合には,症状に応じて適切な処置を行うこと。</p>																																			
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">副作用の頻度</th> </tr> <tr> <th>1%以上</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>皮膚</td> <td>発疹 (2.26%)</td> <td>脱毛, 痒痒, 蕁麻疹^{注)}</td> </tr> <tr> <td>中枢神経系</td> <td>浮動性めまい (1.95%) ^{注)}</td> <td>嘔声, 不眠</td> </tr> <tr> <td>感覚器</td> <td></td> <td>味覚倒錯, 嗅覚錯誤</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>口渇 (10.17%), 便秘 (1.13%), 消化不良 (1.13%)</td> <td>口内炎</td> </tr> <tr> <td>代謝</td> <td>高尿酸血症 (1.13%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td>頻脈^{注)}, 上室性頻脈^{注)}, 動悸^{注)}</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td>好酸球増多, 白血球減少</td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td>咽喉刺激感 (4.27%) ^{注)}, 咳嗽 (3.57%) ^{注)}</td> <td>呼吸困難, 喘鳴, 鼻出血^{注)}</td> </tr> <tr> <td>泌尿器</td> <td></td> <td>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^{注)}</td> </tr> <tr> <td>一般的全身障害</td> <td></td> <td>過敏症 (血管浮腫を含む) ^{注)}</td> </tr> </tbody> </table>		副作用の頻度		1%以上	1%未満	皮膚	発疹 (2.26%)	脱毛, 痒痒, 蕁麻疹 ^{注)}	中枢神経系	浮動性めまい (1.95%) ^{注)}	嘔声, 不眠	感覚器		味覚倒錯, 嗅覚錯誤	消化器	口渇 (10.17%), 便秘 (1.13%), 消化不良 (1.13%)	口内炎	代謝	高尿酸血症 (1.13%)		循環器		頻脈 ^{注)} , 上室性頻脈 ^{注)} , 動悸 ^{注)}	血液		好酸球増多, 白血球減少	呼吸器	咽喉刺激感 (4.27%) ^{注)} , 咳嗽 (3.57%) ^{注)}	呼吸困難, 喘鳴, 鼻出血 ^{注)}	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 ^{注)}	一般的全身障害		過敏症 (血管浮腫を含む) ^{注)}	<p>注) 国内で認められなかった副作用のため,海外の臨床試験成績の頻度に基づく。 (次頁へ続く)</p>
		副作用の頻度																																		
	1%以上	1%未満																																		
皮膚	発疹 (2.26%)	脱毛, 痒痒, 蕁麻疹 ^{注)}																																		
中枢神経系	浮動性めまい (1.95%) ^{注)}	嘔声, 不眠																																		
感覚器		味覚倒錯, 嗅覚錯誤																																		
消化器	口渇 (10.17%), 便秘 (1.13%), 消化不良 (1.13%)	口内炎																																		
代謝	高尿酸血症 (1.13%)																																			
循環器		頻脈 ^{注)} , 上室性頻脈 ^{注)} , 動悸 ^{注)}																																		
血液		好酸球増多, 白血球減少																																		
呼吸器	咽喉刺激感 (4.27%) ^{注)} , 咳嗽 (3.57%) ^{注)}	呼吸困難, 喘鳴, 鼻出血 ^{注)}																																		
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 ^{注)}																																		
一般的全身障害		過敏症 (血管浮腫を含む) ^{注)}																																		

表イ - 9 . 同種同効品一覧表(続き)

<p>使用上の注意 (続き)</p>	<p>4.高齢者への投与 一般に高齢者では腎クリアランス等の生理機能が低下しており,血中濃度が上昇するおそれがあるので,副作用の発現に注意すること。また,臨床試験で口渇は高齢者でより高い発現率が認められている。[「重要な基本的注意」,「薬物動態」の項参照]</p> <p>5.妊婦,産婦,授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には,治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験(ラット)で胎児に移行することが認められている。] (2) 授乳中の婦人に投与することを避け,やむを得ず投与する場合には,授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが認められている。]</p> <p>6.小児等への投与 低出生体重児,新生児,乳児,幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない]</p> <p>7.過量投与 本剤を高用量投与した場合,抗コリン作動性の徴候及び症状が発現する可能性がある。しかし,健康成人(海外)に本剤 282 µg を単回吸入投与したとき,全身性の抗コリン作用による副作用は認められなかった。健康成人(海外)に本剤 1 日 1 回 141 µg を反復吸入投与したとき,口渇とともに両眼の結膜炎が発現し,投与期間中に消失した。慢性閉塞性肺疾患患者(海外)に 1 日最大量 36 µg を 4 週間吸入投与した反復投与試験において,本剤による副作用として用量依存的に観察されたのは口渇のみであった。 また,海外の市販後において,過量投与例が報告されている。女性患者が2.5日間に30カプセル(540 µg)を吸入したもので,精神状態の変化,振戦,腹痛及び重度の便秘が発現した。この患者は入院し,本剤の投与は中止された。便秘には浣腸処置が施された。患者は回復し,その日のうちに退院した。 本剤の経口投与後の生物学的利用率は低いので,経口摂取による急性中毒の発現の可能性は低いと考えられる。</p> <p>8. 適用上の注意 <u>投与方法：本剤は必ず専用の吸入用器具(ハンディヘラー[®])を用いて吸入させること。内服しても効果はみられない。本剤を処方する医師は以下の内容について正しく理解した上で,本剤を患者に交付する際には,正しい使用方法を必ず交付前に説明すること。</u> 下線部分：医薬品第一部会審議における指摘に基づき,新薬承認情報提供時に記載を整備した。</p> <p>[使用方法] 本剤は吸入用カプセルであり,必ず専用の吸入用器具(ハンディヘラー[®])を用いて吸入させること。内服しないよう患者に十分注意を与えること。 次の順序で使用する。(図略)</p> <p>ハンディヘラー[®]の各部の名称</p> <ol style="list-style-type: none"> ① キャップ ② マウスピース(吸入口) ③ 基部(本体) ④ ボタン ⑤ カプセル充填部(穴) <p>1)キャップを開け,内部にあるマウスピースを開ける。 2)吸入の直前に 1 カプセルだけブリスターから取り出し,図のようにカプセル充填部に挿入する。カプセルの方向(頭部,胴部の上下)はどちらでもよい。 3)マウスピースをカチッと音がするまでしっかり閉める。キャップは開けたままにする。</p> <p style="text-align: right;">(次頁へ続く)</p>
------------------------	--

表イ - 9 . 同種同効品一覧表(続き)

<p>使用上の注意 (続き)</p>	<p>4)マウスピースを上向きにして,側面のボタンを確実に一度押してからはなす。これでカプセルに穴があき,薬を吸入することができるようになる。</p> <p>5)息をはき出す。 注意：マウスピースをくわえたまま息をはき出さないこと。</p> <p>6)ハンディヘラー[®]を口元に持ち,マウスピースを唇でしっかりとくわえる。頭をあげたまま,ゆっくり,深く,カプセルがふるえる音が聞こえる程度の速さで息を吸い込む。肺いっぱい深く息を吸い込み,苦しならない程度の間息を止め,ハンディヘラー[®]を口からはなす。ゆっくりと息をはき出す。カプセル内の薬を完全に吸入するため,5)と6)の手順をもう一度繰り返す。</p> <p>7)再びマウスピースを開ける。カプセル充填部の穴を下にして,使い終わったカプセルを捨てる。マウスピース及びキャップを閉めて,ハンディヘラー[®]を保管する。</p> <p>8)ハンディヘラー[®]は月に一度洗淨する。 キャップ及びマウスピースを開ける。ボタンを上へ押し上げて基部を開ける。ハンディヘラー[®]内部に付着している粉末を水またはぬるま湯ですすぐ。キャップ,マウスピース及び基部が開いた状態のまま,<u>ガーゼ</u>等の上で水をよく拭い,十分に乾燥する。24 時間置いておくと十分に乾燥するので,次の吸入に使用できる。マウスピースに付着した汚れは軽く湿らせたガーゼ等でふきとる。 下線部分：わかりやすく適切な表現にするため,新薬承認情報提供時に記載を整備した。</p> <p>カプセルの取り出し方 ブリスターを中央のミシン目にそってふたつに切り離す。 底面のアルミシートをゆっくりと 1 カプセルが取り出せるようになるまではがす(一度に全てはがさず,必ず使用直前に 1 カプセルずつ取り出す)。 誤ってアルミシートを次のカプセルまではがしたときは,そのカプセルは廃棄する(吸湿により吸入量の低下が起こる可能性がある)。 カプセルを取り出す。</p> <p>9.その他の注意</p> <p>(1)副作用の項に記載した有害事象のほか,本剤の抗コリン作用により,霧視及び急性緑内障が現れる可能性がある。</p> <p>(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との報告がある。 [「重要な基本的注意」の項参照。]</p> <p>(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。</p>
<p>備考</p>	<p>申請製剤</p>

表イ - 9 . 同種同効品一覧表(続き)

一般的名称	臭化オキシトロピウム																									
販売名	テルシガンエロゾル																									
会社名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社																									
承認年月日	平成 2 年 9 月 28 日																									
再審査年月日	平成 11 年 3 月 3 日																									
規制区分	指定医薬品, 要指示医薬品																									
化学名	(-)-(1 <i>R</i> *,2 <i>R</i> *,4 <i>S</i> *,5 <i>S</i> *,7 <i>S</i> *,9 <i>S</i> *)-9-ethyl-9-methyl-7-[(S)-tropoyloxy]-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0 ^{2,4}]nonane bromide																									
化学構造式																										
剤型・含量	エアゾール剤, 1.43mg/g(1回噴霧中 0.1mg)																									
効能・効果	下記疾患の気道閉塞性障害に基づく呼吸困難など諸症状の緩解 気管支喘息, 慢性気管支炎, 肺気腫																									
用法・用量	通常, 1回 1~2 吸入(臭化オキシトロピウムとして 0.1~0.2 mg)を 1日 3回吸入する。なお, 症状により適宜増減する。																									
禁忌	次の患者には投与しないこと。 (1) 緑内障の患者 [眼内圧を高め, 症状を悪化させるおそれがある。] (2) 前立腺肥大症の患者 [更に尿を出にくくすることがある。] (3) スコポラミン系薬剤に対する過敏症の既往歴のある患者																									
使用上の注意	<p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) 高齢者など喀痰喀出困難を伴う患者 [喀痰喀出を困難にするおそれがある。]</p> <p>2. 重要な基本的注意 定められた用量を超えて投与する場合, 副作用発現の可能性が増大するので, 注意すること。</p> <p>3. 副作用 調査症例 9,393 例(承認時 620 例, 再審査終了時 8,773 例)中副作用が報告されたのは 127 例(1.35%)であった。主な副作用は口渴 24 件(0.26%), 嘔気 19 件(0.20%), 咳嗽 14 件(0.15%), 咽頭炎 11 件(0.12%), 苦味 8 件(0.09%)等であった。また, 臨床検査値においては特に一定の傾向を示す変動は認められていない。</p> <p>以下のような副作用が現れた場合には, 症状に応じて適切な処置を行うこと。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.1~5%未満</th> <th>0.1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td>頭痛, 振戦, 眩暈, めまい</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>嘔気</td> <td>腹痛, 便秘, 嘔吐, 舌炎</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td>心悸亢進</td> </tr> <tr> <td>皮膚^{注)}</td> <td></td> <td>発疹</td> </tr> <tr> <td>口腔・呼吸器</td> <td>口渴, 咽頭炎, 咳嗽</td> <td>口腔不快感, 苦味</td> </tr> <tr> <td>泌尿器</td> <td></td> <td>排尿困難</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>倦怠感, 目のかすみ, 羞明, 胸痛</td> </tr> </tbody> </table> <p>注)発現した場合には, 投与を中止し, 適切な処置を行うこと。</p>			0.1~5%未満	0.1%未満	精神神経系		頭痛, 振戦, 眩暈, めまい	消化器	嘔気	腹痛, 便秘, 嘔吐, 舌炎	循環器		心悸亢進	皮膚 ^{注)}		発疹	口腔・呼吸器	口渴, 咽頭炎, 咳嗽	口腔不快感, 苦味	泌尿器		排尿困難	その他		倦怠感, 目のかすみ, 羞明, 胸痛
	0.1~5%未満	0.1%未満																								
精神神経系		頭痛, 振戦, 眩暈, めまい																								
消化器	嘔気	腹痛, 便秘, 嘔吐, 舌炎																								
循環器		心悸亢進																								
皮膚 ^{注)}		発疹																								
口腔・呼吸器	口渴, 咽頭炎, 咳嗽	口腔不快感, 苦味																								
泌尿器		排尿困難																								
その他		倦怠感, 目のかすみ, 羞明, 胸痛																								
	(次頁へ続く)																									

表イ - 9 . 同種同効品一覧表(続き)

<p>使用上の注意 (続き)</p>	<p>4.高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので低用量(例えば1回1吸入(0.1mg)を1日3回)から用いる等慎重に投与すること。</p> <p>5.妊婦,産婦,授乳婦等への投与 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人には,治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中あるいは授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]</p> <p>6.小児等への投与 低出生体重児,新生児,乳児,幼児又は小児に対する安全性は確立していない。</p> <p>7.適用上の注意 (使用法) (1)本剤の効果を十分にあらわすためには正しい使い方をすることが大切である。初めてエロゾルを使用する場合には,鏡の前で試みるのが望ましい。 次の順序で使用する。(図略) ① キャップをはずす。 ② 使用する前にそのつど容器をよく振る(図 1)。なお,初めて使用する場合及び前回使用から3日間(72時間)使用していない場合には,2回噴霧し,正しく噴霧されるか確かめる。ただし,このとき顔に向け噴霧しないこと。 ③ 息をはき出す。 ④ 容器を(図 2)のように持ち,吸入口を歯で軽くくわえる。このとき,容器の底は上を向く。 ⑤ できるだけ深く息を吸い込みながら,容器の底を1回垂直に強く押す。数秒間息をとめ,その後,口からアダプターをはずしゆっくり息をはき出す。 ⑥ 2吸入する場合は,そのつど容器をよく振り③~⑤の手順を繰り返す。 ⑦ 使用後はキャップをつける。 ⑧ 吸入終了後はうがいをする。 本剤の効果を十分に發揮するため,痰がからんでいるようなときは,使用前にできるだけ出しておくこと。この装置は指でおさえ圧を加えることにより何回も使用でき,一定量が噴霧された後,自動的にもとの状態にもどるようになっている。なお,容器の底を上にして圧を加えないと薬剤が噴霧されないので,注意すること。容器1ポンベ(5 mL)で84回以上吸入できるが,内容物が外から見えないので,時々容器を振って中に液があるか否かを確かめておく必要がある。 (2)本剤には散瞳作用があるので,眼に向けて噴霧しないこと。</p>
<p>備 考</p>	<p>日本の第Ⅲ相二重盲検比較試験および長期投与試験の対照薬 2001年8月改訂(第3版)</p>

表イ - 9 . 同種同効品一覧表(続き)

一般的名称	臭化イプラトロピウム
販売名	
会社名	
承認年月日	
再審査年月日	
規制区分	
化学名	
化学構造式	
剤型・含量	
効能・効果	
用法・用量	
禁 忌	
使用上の注意	

表イ - 9 . 同種同効品一覧表(続き)

使用上の注意 (続き)	
備 考	

表イ - 9 . 同種同効品一覧表(続き)

一般的名称	臭化フルトロピウム
販売名	
会社名	
承認年月日	
再審査年月日	
規制区分	
化学名	
化学構造式	
剤型・含量	
効能・効果	
用法・用量	
禁 忌	
使用上の注意	

表イ - 9 . 同種同効品一覧表(続き)

使用上の注意 (続き)	
備 考	

表イ - 9 . 同種同効品一覧表(続き)

一般的名称	キシナホ酸サルメテロール	
販売名		
会社名		
承認年月日		
再評価年月日		
再審査年月日		
規制区分		
化学名		
化学構造式		
剤型・含量		
効能・効果		
用法・用量		
禁忌		
使用上の注意		

表イ - 9 . 同種同効品一覧表(続き)

使用上の注意 (続き)	
----------------	--

表イ - 9 . 同種同効品一覧表(続き)

使用上の注意 (続き)	
備考	

<引用文献>

- 1) Global initiative for chronic obstructive lung disease Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease Updated 2003
- 2) American thoracic society official statement Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease, Am J Respir Crit Care Med 152 (suppl.) 77-120 (1995)
- 3) European respiratory society consensus statement Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), Eur Respir J 8 1398-1420 (1995)
- 4) 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン作成委員会編集 COPD(慢性閉塞性肺疾患)診断と治療のためのガイドライン, メディカルレビュー社 (1999)
- 5) WHO Statistics world health report 2000
- 6) Murray, CJL et al. Evidence-based health policy-lessons from the global burden of disease study, Science 274 740-743 (1998)
- 7) 厚生省大臣官房統計情報部編 平成 11 年患者調査, 厚生統計協会(1999)
- 8) 厚生労働省大臣官房統計情報部 平成 12 年人口動態統計
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei00/index.html>
- 9) 泉 孝英 編 COPD(慢性閉塞性肺疾患)Q&A 改訂版, 医薬ジャーナル社 (2000)
- 10) 泉 孝英 編 慢性閉塞性肺疾患－慢性気管支炎・肺気腫－, 最新医学社 (2000)