

審査報告書

平成 21 年 11 月 10 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 2.5 µg レスピマット 60 吸入
[一 般 名]	チオトロピウム臭化物水和物
[申 請 者 名]	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 9 月 14 日
[剤型・含量]	1 噴霧中にチオトロピウム 2.5 µg（チオトロピウム臭化物水和物として 3.124 µg）を含有する吸入用液剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（5）新剤形医薬品、（6）新用量医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第四部

審査結果

平成 21 年 11 月 10 日

[販 売 名] スピリーバ 2.5 μ g レスピマット 60 吸入
[一 般 名] チオトロピウム臭化物水和物
[申 請 者 名] 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 9 月 14 日
[特 記 事 項] なし
[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は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、本薬投与後に発現が認められている死亡、心血管系有害事象等については、現時点では本薬との明確な関連性は示唆されていないと考えるものの、今後さらに情報を集積し、検討する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の効能・効果及び用法・用量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 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。

審査報告 (1)

平成 21 年 9 月 25 日作成

I. 申請品目

〔販 売 名〕	スピリーバ 2.5 µg レスピマット (申請時)
〔一 般 名〕	チオトロピウム臭化物水和物
〔申 請 者 名〕	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
〔申請年月日〕	平成 19 年 9 月 14 日
〔剤型・含量〕	1 噴霧中にチオトロピウム 2.5 µg (チオトロピウム臭化物水和物として 3.124 µg) を含有する吸入用液剤
〔申請時効能・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
〔申請時用法・用量〕	通常、成人には 1 回 2 吸入 (チオトロピウムとして 5 µg) を 1 日 1 回吸入投与する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) 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。

1. 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チオトロピウム臭化物水和物 (本薬) は、19■年にドイツ・ベーリンガーインゲルハイム社によって合成された長時間作用型のムスカリン受容体拮抗薬であり、本邦では、専用吸入器 (ハンディヘラー) を使用する本薬の粉末吸入剤「スピリーバ吸入用カプセル 18 µg」(Tio-HH 18 µg) が、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) に係る効能・効果で 2004 年 10 月に承認されている。

本剤は本薬の吸入液を専用吸入器 (レスピマット) によりソフトミスト化して噴霧投与する吸入用液剤であり、Tio-HH におけるブリスターシートから吸入器へのカプセルの詰め替え作業を省き、連続使用可能な利便性を高めた製剤として開発され、海外においては、2007 年 8 月にデンマークで承認されて以降、2009 年 7 月現在、46 ヶ国で承認されている。

本邦における本剤の臨床開発は 20■年より開始され、今般、国内臨床試験成績等から COPD に対する有効性及び安全性が確認されたとして、新剤形・新用量医薬品として製造販売承認申請が行われた。

本剤の販売名については、医療過誤防止の観点から、「スピリーバ 2.5 µg レスピマット」から「スピリーバ 2.5 µg レスピマット 60 吸入」に変更されている。

なお、本申請に際しては、「薬理に関する資料」、「吸収、分布、代謝、排泄に関する資料」及び「毒性に関する資料」は提出されていない。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

本剤の原薬は、既承認品目である Tio-HH の原薬と同一である。今般の申請においては、原薬の代替

合成法の追加及びこれに伴う規格及び試験方法の変更に係る資料が提出された。

原薬の現行の製造工程（製造方法 A）は、Step1（XXXXXXXXXX）、Step2（XXXXXXXXXX）、Step3（XXXXXXXXXX）、Step4（XXXXXXXXXX）、Step5（包装工程）からなるが、製造に際して厳密な管理が必要とされるXXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXを回避することを主な目的として、代替合成法（製造方法 B）が開発された。製造方法 B は、Step1（XXXXXXXXXX）、Step2（XXXXXXXXXX）、Step3（XXXXXXXXXX）、Step4（XXXXXXXXXX）、Step5（包装工程）からなり、StepXXXX、StepXXXX、StepXXXXの各工程の中間体に管理項目及び管理値が設定されている。

製造方法 A により製造された原薬の規格及び試験方法に対し、製造方法 B による原薬では、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXが、「類縁物質（HPLC 法）」の個別規格から削除され、また、確認試験、類縁物質（TLC 法）、類縁物質（HPLC 法）、残留溶媒（GC 法）、水分の規格及び試験方法等が一部変更されている。

なお、本薬の製造方法は、製造方法 A から製造方法 B に順次移行される予定である。

（2）製剤

本剤は、原薬、XXXX剤（ベンザルコニウム塩化物）、XXXX剤（エデト酸ナトリウム水和物）、XXXX剤（塩酸）、XXXX剤（精製水）及びXXXX用ガス（窒素）からなる吸入液が充てんされたカートリッジ並びに定量噴霧式吸入用デバイス（レスピマット）から構成され、使用開始時にカートリッジをデバイスに挿入することとされている。本剤噴霧時には、一定量の吸入液がデバイスにより計量、圧縮され、ノズルにある約XXXXµm のXXXX噴射口から噴射される。XXXX噴射された吸入液は、XXXXすることにより霧状のエアロゾルを形成し、患者はこれを吸入する。1 回の噴霧によりマウスピースからチオトロピウムとして 2.5 µg が放出され、申請製剤では 60 回の噴霧が可能である。本剤のカートリッジには吸入液が過量充てんされているが、デバイスのロック機能により、規定回数を超える吸入が制限されている。

吸入液の開発に際しては、原薬の加水分解速度が pH に依存することから、吸入液の pH が検討され、pH2.9 が規格（規格範囲 2.7～3.1）として設定された。また、微生物限度試験に基づき保存剤の配合濃度が決定され、カートリッジ挿入後のチオトロピウムの安定性を指標に安定剤の配合濃度が決定された。吸入液に使用される添加物は塩酸を除き日局収載品であり、塩酸については別紙規格が設定されている。

製剤の性質として、投与量の精度、粒度分布、カートリッジ内の吸入液量の変化に伴う送達量と粒度分布、経時的な送達量と微粒子投与量の変化、ロット間の一貫性、プライミング及び再プライミング、保存温度サイクリング試験、クリーニングの影響が検討された。本剤のXXXXXXXXXXにおける微粒子投与量はXXXXµg を中心とする範囲内にあり、全粒子中に微粒子の占める割合は Tio-HH と比較して高い値が得られている。再プライミングの検討結果に基づき、本剤は 7 日を超える未使用期間後には 1 回の再プライミング、21 日を超える未使用期間後には噴霧が目視で確認できるまで噴霧後、さらに 3 回噴霧してから吸入することが推奨されている。

なお、海外第 I 相及び海外第 II 相臨床試験では、申請製剤とは送達液量、吸入液中の本薬及び安定

剤の濃度の異なる製剤¹、海外第Ⅲ相臨床試験では申請製剤とはデバイスの外観及びロック機能がない点のみ異なる製剤、国内第Ⅲ相臨床試験では申請製剤が使用された。

本剤の製造工程は、第一工程（ ）、第二工程（ ）、第三工程（ラベルの貼付及び包装）からなる。第 工程が重要工程とされ、管理項目及び管理値が設定されている。

製剤の規格及び試験方法として、性状（外観）、溶状（溶液の色）、溶状（溶液の濁度）、pH、確認試験（TLC）、確認試験（HPLC）、確認試験（ベンザルコニウム塩化物）、定量（含量）、保存剤含量、安定剤含量、類縁物質（HPLC）、微生物限度試験、送達量の均一性試験、粒度分布（ ）が設定されている。質量損失、容器/用具からの溶出物、保存効力試験については、検討されたが規格及び試験方法として設定されていない。類縁物質については、BIIH27SE %以下、BA338BR %以下、A* %以下、B* %以下、その他の類縁物質 %以下、類縁物質総量 %以下の規格値が設定されていたが、審査の過程で BA338BR は %以下、類縁物質総量は %以下に変更された。なお、BIIH27SE、BA338BR、A*、B* については、Tio-HH 承認時にラットを用いた吸入投与毒性試験における曝露量から安全性の確認が行われている。

製剤の安定性については、実生産スケールで製造された製剤 3 ロット（基準ロット）の 36 ヶ月の長期保存試験（25℃/60%RH）及び加速試験（40℃/75%RH/6 ヶ月）の結果等が提出された。これらの試験においては、規格に設定されている試験項目のほか、空気力学的微粒子投与量（ ）、質量損失、保存効力試験、金属イオンが測定項目として追加された。

長期保存試験及び加速試験において、類縁物質の増加が認められ、類縁物質総量は 25℃/60%RH で 36 ヶ月保存時に最大 %、40℃/75%RH で 6 ヶ月保存時に最大 %であった。長期保存試験においては、質量損失が認められたが、損失値はわずかであった。これらの結果から、本剤の有効期間は 36 ヶ月と設定された。

カートリッジをデバイスに挿入後の使用条件下での安定性についても検討された。乾燥条件を想定した 25℃/40%RH 及び 30℃/45%RH でのカートリッジ挿入後 3 ヶ月の検討においては、水分蒸発のため原薬含量の増加（25℃/40%RH で最大 %、30℃/45%RH で最大 %）が認められたが、規格（ %～ %）の範囲内であった。カートリッジ挿入後 3 ヶ月にわたり、 日間の不使用期間を 回、 日間の不使用期間を 回設定しながら吸入液を計 60 回噴霧、又は 日目から 日目に 日間の不使用期間を設定しながら計 60 回噴霧した検討（いずれも不使用期間は 25℃/60%RH で保存、使用期間は成り行き）では、いずれにおいても使用期間中に送達量の均一性、粒度分布、微生物限度試験に変化は認められなかった。これらの結果から、本剤の使用中の有効期間は 3 ヶ月と設定された。

<審査の概略>

（１）原薬

機構は、規格及び試験方法の検討に用いられた製剤には製造方法 A の原薬のみが使用されていることを踏まえ、原薬の製造方法の変更が製剤の不純物プロファイル、安定性等に影響を与えないか説明するよう求めた。

申請者は、製造方法 B の原薬を使用した製剤 2 ロットのロット分析において、個々の類縁物質及び類縁物質総量の実測値はいずれも %未満であり、製造方法 A の原薬のロット分析と差異は認めら

¹ デバイスの計量システムの最適化に伴い送達液量は申請製剤において約 10%増加したが、吸入液中の有効成分濃度の調整により、微粒子投与量は変化していない。

れないこと、また製造方法 B の原薬を使用した製剤 1 ロットの長期保存試験（18 ヶ月）及び加速試験（6 ヶ月）における類縁物質の経時的増加は、25℃/60%RH で 18 ヶ月保存時の類縁物質総量の実測値が 0.01%、40℃/75%RH で 6 ヶ月保存時の実測値が 0.02% であり、製造方法 A の原薬を使用した製剤（基準ロット）の安定性試験結果（25℃/60%RH で 18 ヶ月保存時の類縁物質総量の最大 0.01%、40℃/75%RH で 6 ヶ月保存時の最大 0.02%）と差異は認められないことを説明した。

機構は、回答を了承し、申請された製造方法、規格及び試験方法の変更を妥当と判断した。

(2) 製劑

機構は、本剤の吸入液は pH3 付近に設定されていることから、低 pH に起因して安全性に問題が生じる可能性がないか説明するよう求めた。

申請者は、実験条件下においては、気道の酸性化に伴い咳嗽や気管支収縮が誘発されることが知られていることから、本剤の pH が気道生理に及ぼす影響について検討する目的で、海外において局所忍容性試験（5.3.4.2-2：205.248 試験）を実施したこと、当該試験においては、吸入液に起因する副作用に最も鋭敏と考えられる気道過敏性を有する喘息患者 32 例を対象に 4 期クロスオーバー法により、pH2.7、3.4 及び 7.0 のプラセボ吸入液をレスピマットで吸入投与又は定量噴霧式エアロゾル（CFC-MDI）のプラセボ製剤を吸入投与した結果、吸入後の咳嗽の回数（平均値）は pH2.7 群：0.594、pH3.4 群：1.000、pH7.0 群：0.094、CFC-MDI 群：5.375 であり、有害事象も pH3.4 群の鼻出血及び呼吸障害各 1 例、CFC-MDI 群の咽頭炎 1 例が認められたのみであったことから、pH2.7 の吸入液の忍容性は良好と考えられたことを説明した。また、申請者は、本剤及び Tio-HH の国内外 1 年間投与試験で認められた咳²の有害事象の発現率は、本剤 5 µg 群 4.9%（33/670 例）、Tio-HH 群 5.7%（58/1016 例）と同程度であったこと、本剤の海外 1 年間投与試験（205.254/205.255）において、計 1323 例に対し約 9082 回にわたり治験薬投与後 30 分間のモニタリングを行ったが、30 分以内に気管支痙攣の発現は認められていないことから、本剤を長期投与した場合にも低 pH に起因する安全性上の問題はないと考える旨を説明した。

機構は、本剤の噴霧性能は実質的にデバイスにより担保されていることを踏まえ、デバイスの品質管理について説明するよう求めた。

申請者は、本剤の噴霧性能は、[]を規定するノズル角度、噴霧時間に影響を及ぼすノズル水力直径により決定されること、微粒子投与量への影響を検討した製剤開発時の試験結果に基づき、ノズル角度については[]±[]度、ノズル径については水力直径規格値[]～[]μmの試験規格を設定し管理していることを説明した。

機構は、承認申請書にノズルの試験規格を記載することを求め、申請者は了承した。

機構は、以上の審査を踏まえ、製剤の規格、試験方法、貯蔵方法及び有効期間について妥当と判断した。

² 本剤の臨床試験では MedDRA の基本語で「咳嗽」として報告された事象を集計し、Tio-HH の臨床試験では WHO-ART の基本語で「咳」として報告された事象を集計。

3. 臨床に関する資料

(i) 生物製剤学及び関連する臨床薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

薬物動態を検討した評価資料として、日本人 COPD 患者を対象とした試験<5.3.5.1-7 : 205.291>、外国人健康男性<5.3.3.1-1 : 205.112>及び外国人 COPD 患者を対象とした試験<5.3.4.2-1 : 205.127、5.3.5.1-1 : 205.249、5.3.5.1-2 : 205.250>の成績が提出された。

これらの国内外臨床試験における薬物動態の評価の主な目的は、既承認である Tio-HH 18 µg と同等の曝露量を示す本剤の用量を検討することであり、国内臨床試験における本剤の用量は、海外臨床試験での本剤と Tio-HH の有効性、全身曝露量等の関係に基づき決定されていることから、用量設定の主な根拠とされた試験成績についても本項に記載した。

血漿中本薬濃度及び尿中本薬濃度は液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析 (HPLC-MS/MS) で測定され、定量限界は、血漿中本薬濃度 : 2.50 pg/mL (205.112 試験では 2.60 pg/mL)、尿中本薬濃度 : 10.0 pg/mL (205.112 試験では 11.0 pg/mL) であった。

なお、特に記載のない限り薬物動態パラメータは幾何平均値 (幾何変動係数 %) で示し、また投与量及び定量値はすべてチオトロピウム換算値として示している。

<海外臨床試験>

(1) 外国人健康成人を対象とした試験

1) 海外第 I 相反復投与試験 (5.3.3.1-1 : 205.112 <19■■年■■月~19■■年■■月>)

外国人健康成人男性 (27 例、21~43 歳) を対象に、レスピマットを使用して本薬吸入液 8、16 又は 32 µg 1 吸入を 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与した時の薬物動態が検討された。血漿中本薬濃度は投与 5 分後 (C_{5min}) に最高値に達し、 C_{5min} (pg/mL) は、投与 1 日目 : 4.23 (37.8)、12.5 (28.9)、22.1 (60.2) (8 µg 群、16 µg 群、32 µg 群、以下同順)、投与 7 日目 : 9.51 (46.8)、23.2 (23.7)、44.2 (63.1)、投与 14 日目 : 11.0 (68.0)、33.3 (33.1)、56.5 (50.3) で推移した。また、投与 4 時間後までの本薬の尿中排泄率 (%) は、投与 1 日目 : 1.49 (75.7)、2.99 (104)、2.24 (91.4)、投与 7 日目 : 4.54 (43.6)、7.62 (59.5)、6.82 (64.0)、投与 14 日目 : 5.41 (38.1)、7.69 (47.6)、7.40 (56.7) で推移し、各群とも投与 7 日目までに定常状態に達すると考えられた。吸入投与 24 時間後までの尿中排泄率は 20.1~29.4% であった。

Tio-HH での検討により、本薬は消化管からほとんど吸収されず、肺で主に吸収されることが、本薬はほとんど代謝を受けず、主に尿中に排泄されることが明らかにされていることを踏まえれば、レスピマットによる本薬吸入液投与時の尿中排泄率 (20.1~29.4%) と本薬 14.4 µg 静脈内投与時の尿中排泄率 (73.6% <5.3.5.4-4 : 205.105 試験>) との比較から、レスピマットによる投与時には、噴霧量の約 33% が全身循環に到達すると推測され、また、Tio-HH 18 µg 吸入投与時の尿中排泄率 (10~14.7%、205.104 試験、スピリーバ吸入用カプセル 18 µg 承認申請時提出資料) との比較から、レスピマットによる投与時の生物学的利用率は約 1.5~2.5 倍高いと推測された。

(2) 外国人 COPD 患者を対象とした試験

1) 海外初期第 II 相用量反応試験 (5.3.4.2-1 : 205.127 <19■■年■■月~19■■年■■月>)

外国人 COPD 患者 (202 例) を対象に、本剤の至適用量を検討するため、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。用法・用量は、本剤 1.25 µg (0.625 µg 2 吸入)、2.5 µg (1.25 µg 2 吸入)、5 µg (2.5 µg 2 吸入)、10 µg (5 µg 2 吸入) 又は本剤プラセボ、あるいは Tio-HH 18 µg (18 µg

1 吸入) 又はプラセボ-HH を 1 日 1 回 21 日間投与することとされた。

治験薬投与 21 日後における投与 2 時間後までの尿中排泄量 (ng) は、本剤 1.25 µg 群 : 31.1 (106)、2.5 µg 群 : 62.3 (75.5)、5 µg 群 : 185 (53.7)、10 µg 群 : 284 (58.1)、20 µg 群 : 706 (104)、Tio-HH 18 µg 群 : 273 (33.5) であり、Tio-HH 18 µg 群の全身曝露量は本剤 5 µg 群と本剤 10 µg 群の範囲内と考えられた。

有効性の主要評価項目である治験薬投与 21 日後におけるトラフ 1 秒量 (FEV₁) のベースラインからの変化量 (L) (平均値±標準偏差) は、本剤プラセボ群 : 0.02±0.04、本剤 1.25 µg 群 : 0.10±0.04、2.5 µg 群 : 0.05±0.03、5 µg 群 : 0.15±0.04、10 µg 群 : 0.13±0.03、20 µg 群 : 0.15±0.04、プラセボ-HH 群 : -0.09±0.05、Tio-HH 18 µg 群 : 0.23±0.05 であり、本剤 5 µg 群及び 20 µg 群では本剤プラセボ群、Tio-HH 18 µg 群ではプラセボ-HH 群と比較して有意な改善が認められた (いずれも $p < 0.05$ <薬剤を固定効果、ベースライン値を共変量に含めた共分散分析モデル>)。本剤 10 µg 群では本剤プラセボ群と比べ有意差は認められなかったが、そのトラフ FEV₁ 変化量は 5 µg 群と同程度であり、本剤では 5 µg 以上の投与量でトラフ FEV₁ 変化量がプラトーに達するものと考えられた。

有害事象は、本剤 1.25 µg 群 24.0% (6/25 例)、2.5 µg 群 32.1% (9/28 例)、5 µg 群 28.0% (7/25 例)、10 µg 群 30.8% (8/26 例)、20 µg 群 23.1% (6/26 例)、プラセボ群 20.8% (5/24 例)、Tio-HH 18 µg 群 36.0% (9/25 例)、プラセボ-HH 群 26.1% (6/23 例) に認められ、投与群間で安全性プロファイルに明確な違いはみられなかった。

以上より、本剤の海外第Ⅲ相試験における用量として 5 µg 及び 10 µg の 2 用量が選択された。

2) 海外第Ⅲ相 4 週間投与クロスオーバー試験 (米国及びカナダ) (5.3.5.1-1 : 205.249 <20 年 月～20 年 月>)

外国人 COPD 患者 (131 例) を対象に、本剤 5 µg 又は 10 µg の Tio-HH 18 µg に対する非劣性を検証するため、プラセボ対照無作為化二重盲検 4 期クロスオーバー比較試験が実施された。用法・用量は、本剤 5 µg (2.5 µg 2 吸入)、10 µg (5 µg 2 吸入)、Tio-HH 18 µg (18 µg 1 吸入) 又はプラセボをダブルダミー法により 1 日 1 回 4 週間投与することとされた。

治験薬投与 4 週間後における投与 10 分後の血漿中本薬濃度 (pg/mL) は、本剤 5 µg : 11.7 (99.1)、10 µg : 29.2 (104)、Tio-HH 18 µg : 7.77 (106)、AUC_{0-6h} (pg·h/mL) は、本剤 5 µg : 26.1 (77.4)、10 µg : 64.6 (91.7)、Tio-HH 18 µg : 20.2 (73.8)、投与 12 時間後までの尿中排泄量 (ng) は、本剤 5 µg : 561 (73.4)、10 µg : 1230 (84.2)、Tio-HH 18 µg : 428 (73.4) であった。

有効性の主要評価項目である治験薬投与 4 週間後のトラフ FEV₁ のベースラインからの変化量のプラセボとの差 (調整平均値³ [95%信頼区間]) は、本剤 5 µg : 0.116 L [0.083, 0.149]、本剤 10 µg : 0.125 L [0.092, 0.158]、Tio-HH 18 µg : 0.070 L [0.037, 0.104] であり、いずれも有意な改善が認められた⁴ (いずれも $p < 0.001$, t 検定)。また、トラフ FEV₁ 変化量の本剤 10 µg 投与時及び本剤 5 µg 投与時と Tio-HH 18 µg 投与時との差 (調整平均値 [95%信頼区間]) は、それぞれ 0.055 L [0.022, 0.088] 及び 0.045 L [0.013, 0.078] であり、いずれも 95%信頼区間の下限値が事前に設定した非劣性限界値である -0.05 L を上回ったことから非劣性が検証された。

³ 薬剤、施設、投与時期、施設内患者を固定効果、ベースライン値を共変量に含めた共分散分析モデル。

⁴ 以下のステップで閉手順による検定が行われた。Step1 : 本剤 10 µg のプラセボに対する優越性、Step2 : 本剤 5 µg のプラセボに対する優越性、Step3 : 本剤 10 µg の Tio-HH 18 µg に対する非劣性、Step4 : 本剤 5 µg の Tio-HH 18 µg に対する非劣性。

有害事象は、本剤 5 µg 投与時 28.6% (32/112 例)、本剤 10 µg 投与時 33.0% (36/109 例)、Tio-HH 18 µg 投与時 27.7% (31/112 例)、プラセボ投与時 33.3% (36/108 例) に認められ、本薬が投与された 3 期の比較では安全性プロファイルに大きな違いはみられなかった。

3) 海外第Ⅲ相 4 週間投与クロスオーバー試験 (オランダ及びベルギー) (5.3.5.1-2 : 205.250 <20 年 月~20 年 月>)

外国人 COPD 患者 (76 例) を対象に、本剤 5 µg 又は 10 µg の Tio-HH 18 µg に対する非劣性を検証するため、プラセボ対照無作為化二重盲検 4 期クロスオーバー比較試験が実施された。用法・用量は、本剤 5 µg (2.5 µg 2 吸入)、10 µg (5 µg 2 吸入)、Tio-HH 18 µg (18 µg 1 吸入) 又はプラセボをダブルダミー法により 1 日 1 回 4 週間投与することとされた。

治験薬投与 4 週間後における投与 10 分後の血漿中本薬濃度 (pg/mL) は、本剤 5 µg : 10.5 (11.4)、10 µg : 22.7 (81.8)、Tio-HH 18 µg : 9.66 (90.0)、AUC_{0-6h} (pg·h/mL) は、本剤 5 µg : 26.8 (78.4)、10 µg : 58.1 (63.9)、Tio-HH 18 µg : 24.2 (71.0)、投与 12 時間後までの尿中排泄量 (ng) は、本剤 5 µg : 479 (59.0)、10 µg : 892 (79.1)、Tio-HH 18 µg : 410 (65.7) であった。

有効性の主要評価項目である治験薬投与 4 週間後のトラフ FEV₁ のベースラインからの変化量のプラセボとの差 (調整平均値 [95%信頼区間]) は、本剤 5 µg : 0.126 L [0.086, 0.166]、本剤 10 µg : 0.115 L [0.075, 0.155]、Tio-HH 18 µg : 0.125 L [0.085, 0.165] であり、いずれも有意な改善が認められた⁵ (いずれも p<0.001, t 検定)。トラフ FEV₁ 変化量の本剤 10 µg 投与時と Tio-HH 18 µg 投与時との差 (調整平均値 [95%信頼区間]) は、-0.010 L [-0.051, 0.030] であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定した非劣性限界値 -0.05 L を下回り、非劣性は検証されなかった。なお、本剤 5 µg 投与時と Tio-HH 18 µg 投与時との差は 0.001 L [-0.039, 0.041] であった (閉手順で検定したため、非劣性の検討は行われなかった)。

有害事象は、本剤 5 µg 投与時 54.7% (41/75 例)、本剤 10 µg 投与時 58.1% (43/74 例)、Tio-HH 18 µg 投与時 44.0% (33/75 例)、プラセボ投与時 72.4% (55/76 例) に認められ、本薬が投与された 3 期の比較では安全性プロファイルに大きな違いはみられなかった。

申請者は、これらの海外臨床試験成績より、気管支拡張作用は本剤 5 µg 及び本剤 10 µg と Tio-HH 18 µg とで同程度であり、安全性についても本剤 5 µg 及び本剤 10 µg の COPD 患者に対する忍容性が示されていること、薬物動態の評価では本剤 5 µg の全身曝露は Tio-HH 18 µg と同程度であるのに対し、本剤 10 µg の全身曝露は Tio-HH 18 µg よりも高く、本剤 5 µg が Tio-HH 18 µg に相当する用量であると推定されたことから、国内第Ⅱ相試験における本剤の用量として 5 µg を選択することが妥当と判断した旨を説明した。

<国内臨床試験>

(3) 日本人 COPD 患者を対象とした試験

1) 国内第Ⅱ相試験<5.3.5.1-7 : 205.291 (20 年 月~20 年 月)>

日本人 COPD 患者 (157 例、43~87 歳) を対象とした無作為化二重盲検クロスオーバー比較試験に

⁵ 205.249 試験と同様に以下のステップで閉手順による検定が行われた。Step1 : 本剤 10 µg のプラセボに対する優越性、Step2 : 本剤 5 µg のプラセボに対する優越性、Step3 : 本剤 10 µg の Tio-HH 18 µg に対する非劣性、Step4 : 本剤 5 µg の Tio-HH 18 µg に対する非劣性。

において、本剤 5 µg (2.5 µg 2 吸入) 又は Tio-HH 18 µg (18 µg 1 吸入) をダブルダミー法により 1 日 1 回 4 週間反復吸入投与した時の薬物動態が検討された。投与 4 週間後における血漿中本薬濃度はいずれも同様の推移を示し、薬物動態パラメータは表 1 のとおりであった。パラメータ比の 90%信頼区間は生物学的同等性基準 (80~125%) の範囲内であった。

以上より申請者は、日本人 COPD 患者においても、本剤 5 µg の全身曝露は Tio-HH 18 µg と同程度であると考える旨を説明した。

表 1 日本人 COPD 患者に本剤 5 µg 及び Tio-HH 18 µg を 4 週間反復吸入投与時の薬物動態パラメータ

	本剤 5 µg	Tio-HH 18 µg	パラメータ比* [90%信頼区間] (%)
AUC _τ (pg·h/mL)	94.4 (57.7)	89.6 (52.6)	105.60 [98.004, 113.778]
AUC _{0-4h} (pg·h/mL)	30.2 (61.5)	29.4 (65.0)	102.90 [93.936, 112.711]
Ae _{0-4h} (µg)	0.342 (57.1)	0.341 (69.1)	102.22 [92.499, 112.959]

幾何平均値 (幾何変動係数 %)

AUC_τ: 投与間隔 τ までの血漿中濃度時間曲線下面積、AUC_{0-4h}: 投与 4 時間後までの血漿中濃度時間曲線下面積、Ae_{0-4h}: 投与 4 時間後までの尿中排泄量、*: 本剤 5 µg / Tio-HH 18 µg

<審査の概略>

機構は、日本人 COPD 患者における本剤投与時の全身曝露量は外国人患者と比較して高い傾向がみられていることから、この原因について申請者に説明を求めた。

申請者は、日本人患者 (205.291 試験) と外国人患者 (205.249 試験及び 205.250 試験) の背景を比較検討したところ、日本人患者は外国人患者と比較して、年齢が高く体重が低い傾向にあり (日本人: 69.7 (43.0-87.0) 歳、56.2 (36.9-86.9) kg、外国人: 62.8 (41.0-77.0) 歳、78.7 (45.8-134) kg 及び 63.9 (47.0-75.0) 歳、72.7 (48.0-100) kg ; 平均値 (最小値-最大値)、以下同様)、体重と年齢から算出されたクレアチニークリアランス (Cockcroft-Gault 式) の平均値は外国人患者の方が日本人患者よりも高いこと (日本人: 66.1 (27.3-119) mL/min、外国人: 91.1 (47.3-178) 及び 83.7 (44.2-124) mL/min) から、本薬が腎排泄型の薬物であることを踏まえれば、試験間での患者の年齢及び体格の違いによる腎の排泄能の差が曝露量の相違の主な要因の一つと考えられることを説明した。

機構は、205.291 試験においては、Tio-HH 18 µg でも同様の傾向が認められており、Tio-HH 18 µg の国内外臨床試験において安全性上の大きな違いは認められないこと、また海外臨床試験では臨床予定用量の 2 倍である本剤 10 µg 投与時にも忍容性が示されていることを踏まえれば、日本人と外国人でみられた曝露量の差異は、臨床上問題となるものではないと考える。しかしながら、本剤の全身曝露量は、腎機能、体格、年齢等による影響を受け易いと考えられることから、腎機能障害患者や高齢者への使用については、現行製剤と同様に十分な注意喚起が必要と考える。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性の評価資料として、日本人 COPD 患者を対象とした 1 試験 (国内第 II 相試験 <5.3.5.1-7 : 205.291>) 及び外国人を対象とした 10 試験 (海外第 I 相試験 <5.3.3.1-1 : 205.112、5.3.3.1-2 : 205.138>、海外第 II 相試験 <5.3.4.2-1 : 205.127、5.3.4.2-2 : 205.248>、海外第 III 相試験 <5.3.5.1-1 : 205.249、5.3.5.1-2 : 205.250、5.3.5.1-3 : 205.251、5.3.5.1-4 : 205.252、5.3.5.1-5 : 205.254、5.3.5.1-6 : 205.255>) の成績が提出された。なお、海外臨床試験成績については、本項では、本剤の 1 年間投与時の安全性データ (205.254 及び 205.255 試験) を中心に記載した。

(1) 国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-7 : 205.291<20■■年■■月~20■■年■■月>)

FEV₁の予測値に対する割合 (%FEV₁) ≤70%かつ FEV₁/努力性肺活量 (FVC) ≤70%の COPD 患者 (目標症例数 130 例) を対象に、本剤 5 μg の Tio-HH 18 μg に対する非劣性の検証を目的として、無作為化二重盲検クロスオーバー比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 5 μg (2.5 μg 2 吸入) 又は Tio-HH 18 μg (18 μg 1 吸入) をダブルダミー法により 1 日 1 回 4 週間投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 4 週間とされた。

総投与症例数 157 例全例が安全性解析対象とされ、主要評価項目の測定結果が得られなかった中止例 23 例を除く 134 例が FAS (Full analysis set) とされ、有効性の主たる解析対象とされた。主な中止理由は、投与第 1 期と第 2 期のベースラインが一致しなかったことによる治験実施計画書の規定に基づく中止 (12 例)、有害事象 (7 例) 等であった。

有効性の主要評価項目である治験薬投与 4 週後のトラフ FEV₁ のベースラインからの変化量 (調整平均値⁶ [95%信頼区間]、以下同様) は、本剤 5 μg 投与期 0.109 L [0.097, 0.120] 及び Tio-HH 18 μg 投与期 0.101 L [0.089, 0.113] であり、両投与期の変化量の差 (0.008 L [-0.009, 0.024]) の 95%信頼区間の下限値が事前に設定した非劣性限界値である -0.050 L を上回ったことから、本剤 5 μg の Tio-HH 18 μg に対する非劣性が検証された。

有害事象は、本剤 5 μg 投与期 30.6% (45/147 例)、Tio-HH 18 μg 投与期 27.9% (41/147 例) に認められた。死亡例は認められず、重篤な有害事象は、治験薬投与期間中に 10 例 (本剤 5 μg 投与期 4 例 5 件 <慢性閉塞性肺疾患 2 件、肺炎 1 件、気胸 1 件、関節リウマチ 1 件>、Tio-HH 18 μg 投与期 6 件 6 例 <慢性閉塞性肺疾患 2 件、肺炎 1 件、細菌性気管支炎 1 件、食道癌 1 件、痔核 1 件>)、治験薬投与終了後 1 例 (慢性閉塞性肺疾患) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。副作用は、本剤 5 μg 投与期 2.7% (4/147 例)、Tio-HH 18 μg 投与期 5.4% (8/147 例) に認められた。主な有害事象 (いずれかの投与期で発現頻度 2%以上) 及び副作用 (臨床検査値異常を含む) は表 2 のとおりであった。

表 2 205.291 試験における主な有害事象及び副作用

事象	本剤 5 μg 投与期	Tio-HH 18 μg 投与期
主な有害事象 (いずれかの投与期で 2%以上)		
鼻咽頭炎	13 (8.8)	9 (6.1)
慢性閉塞性肺疾患	6 (4.1)	4 (2.7)
下痢	1 (0.7)	3 (2.0)
口内乾燥	2 (1.4)	3 (2.0)
発疹	0 (0.0)	3 (2.0)
副作用 (臨床検査値異常を含む)		
心室性期外収縮	1 (0.7)	0 (0.0)
高血圧	0 (0.0)	1 (0.7)
咽喉刺激感	0 (0.0)	1 (0.7)
咽喉頭不快感	0 (0.0)	1 (0.7)
咽喉頭疼痛	1 (0.7)	0 (0.0)
咳嗽	0 (0.0)	1 (0.7)
発声障害	0 (0.0)	1 (0.7)
口内乾燥	1 (0.7)	3 (2.0)
肝機能異常	0 (0.0)	1 (0.7)
そう痒症	0 (0.0)	1 (0.7)
発疹	0 (0.0)	1 (0.7)
末梢性浮腫	1 (0.7)	0 (0.0)
血小板数増加	0 (0.0)	1 (0.7)

例数 (%)

⁶ 薬剤、投与時期、患者を固定効果、ベースライン値を共変量に含めた共分散分析モデル。

以上より申請者は、本剤 5 µg の Tio-HH 18 µg に対する非劣性が検証され、安全性についても本剤 5 µg と Tio-HH 18 µg は同様であることが示されたことを説明した。

(2) 海外 1 年間投与試験 (米国、英国等 14 カ国) (5.3.5.1-5 : 205.254<20■■年■■月~20■■年■■月>)

% FEV₁ ≤ 60%かつ FEV₁/FVC ≤ 70%の COPD 患者 (目標症例数 960 例 <各群 320 例>) を対象に、本剤 5 µg 及び 10 µg を投与した際の有効性及び安全性を検討するため、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。

用法・用量は、本剤 2.5 µg、5 µg 又はプラセボ 2 吸入を 1 日 1 回投与とされ、投与期間は 48 週間とされた。

総投与症例数は 983 例 (本剤 5 µg 群 332 例、本剤 10 µg 群 332 例、プラセボ群 319 例) であり、全例が安全性解析対象集団とされ、投薬期間が 5 日未満又は主要評価項目の測定結果が得られていない 36 例を除外した 947 例が FAS とされ、主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 201 例 (本剤 5 µg 群 55 例、本剤 10 µg 群 55 例、プラセボ群 91 例) であり、主な中止理由は有害事象 111 例 (本剤 5 µg 群 31 例、本剤 10 µg 群 32 例、プラセボ群 48 例) であった。

有効性の主要評価項目の一つである投与 48 週後のトラフ FEV₁ のベースラインからの変化量の本剤 5 µg 群及び本剤 10 µg 群とプラセボ群との群間差 (調整平均値 [95%信頼区間]) はそれぞれ 0.142 L [0.104, 0.181] 及び 0.161 L [0.123, 0.200] であり、各本剤投与群ともにプラセボ群に比べ有意な改善が認められた (いずれも p<0.0001 <施設、治療、喫煙状況を固定効果、ベースラインを共変量とした共分散分析>)

本試験の安全性データについては、205.255 試験との統合解析結果として次項に記載した。

(3) 海外 1 年間投与試験 (米国、イタリア等 15 カ国) (5.3.5.1-6 : 205.255<20■■年■■月~20■■年■■月>)

% FEV₁ ≤ 60%かつ FEV₁/FVC ≤ 70%の COPD 患者 (目標症例数 960 例<各群 320 例>) を対象に、本剤 5 µg 及び 10 µg を投与した際の有効性及び安全性を検討するため、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。

用法・用量は、本剤 2.5 µg、5 µg 又はプラセボ 2 吸入を 1 日 1 回投与とされ、投与期間は 48 週間とされた。

総投与症例数は 1007 例 (本剤 5 µg 群 338 例、本剤 10 µg 群 335 例、プラセボ群 334 例) であり、全例が安全性解析対象集団とされ、投薬期間が 5 日未満又は主要評価項目の測定結果が得られていない計 43 例を除外した 964 例が FAS とされ、主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 255 例 (本剤 5 µg 群 60 例、本剤 10 µg 群 81 例、プラセボ群 114 例) であり、主な中止理由は有害事象 157 例 (本剤 5 µg 群 36 例、本剤 10 µg 群 47 例、プラセボ群 74 例) であった。

有効性の主要評価項目の一つである投与 48 週後のトラフ FEV₁ のベースラインからの変化量の本剤 5 µg 群及び本剤 10 µg 群とプラセボ群との差 (調整平均値 [95%信頼区間]) はそれぞれ 0.113 L [0.078, 0.147] 及び 0.140 L [0.106, 0.175] であり、各本剤投与群ともにプラセボ群に比べ有意な改善が認められた (いずれも p<0.0001 <施設、治療、喫煙状況を固定効果、ベースラインを共変量とした共分散分析>)。

本試験の安全性データについては、205.254 試験との統合解析結果（安全性解析対象 1990 例）が提出されている。

有害事象は、本剤 5 µg 群 75.4% (505/670 例)、本剤 10 µg 群 78.7% (525/667 例) 及びプラセボ群 76.9% (502/653 例) に認められ、主な事象は表 3 のとおりであった。治験薬投与期間中又は投与終了から 30 日以内の死亡例は、本剤 5 µg 群 12 例（新生物、COPD 増悪、呼吸不全各 2 例、心不全、右室不全、急性肺水腫、肺炎、自殺、急性腎不全各 1 例）、本剤 10 µg 群 17 例（原因不明の死亡 6 例、新生物 3 例、COPD 増悪 2 例、肺炎、冠動脈不全、脳血管発作、胃腸出血、腹膜炎、内臓ヘルニア/COPD 増悪/肺炎各 1 例）、プラセボ群 5 例（原因不明の死亡 2 例、胃腸出血、新生物及び脳血管発作各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。重篤な有害事象は、本剤 5 µg 群 16.1% (108/670 例)、本剤 10 µg 群 18.7% (125/667 例) 及びプラセボ群 16.8% (110/653 例) に認められ、主な事象は表 4 のとおりであった。また、投与中止に至った有害事象は、本剤 5 µg 群 10.0% (67/670 例)、本剤 10 µg 群 11.4% (76/667 例) 及びプラセボ群 18.5% (121/653 例) に認められた。

表 3 205.254 及び 205.255 試験における主な有害事象

事象	本剤 5 µg 群	本剤 10 µg 群	プラセボ群
例数	670	667	653
腹痛	24 (3.6)	16 (2.4)	13 (2.0)
口渇	48 (7.2)	97 (14.5)	14 (2.1)
胸痛	20 (3.0)	8 (1.2)	12 (1.8)
浮腫	24 (3.6)	11 (1.6)	13 (2.0)
尿路感染	17 (2.5)	28 (4.2)	7 (1.1)
背部痛	30 (4.5)	27 (4.0)	22 (3.4)
頭痛	31 (4.6)	30 (4.5)	24 (3.7)
気管支炎	29 (4.3)	35 (5.2)	27 (4.1)
COPD 増悪	220 (32.8)	216 (32.4)	275 (42.1)
咳嗽	33 (4.9)	41 (6.1)	27 (4.1)
呼吸困難	41 (6.1)	27 (4.0)	51 (7.8)
下気道感染	25 (3.7)	24 (3.6)	20 (3.1)
肺炎	22 (3.3)	22 (3.3)	11 (1.7)
インフルエンザ	27 (4.0)	23 (3.4)	30 (4.6)
鼻咽頭炎	94 (14.0)	64 (9.6)	54 (8.3)
咽喉頭疼痛	30 (4.5)	27 (4.0)	13 (2.0)
上気道感染	53 (7.9)	49 (7.3)	52 (8.0)
高血圧	23 (3.4)	26 (3.9)	18 (2.8)

例数 (%)

表 4 205.254 及び 205.255 試験における主な重篤な有害事象

事象	本剤 5 µg 群	本剤 10 µg 群	プラセボ群
例数	670	667	653
COPD 増悪	33 (4.9)	40 (6.0)	37 (5.7)
肺炎	14 (2.1)	11 (1.6)	6 (0.9)
狭心症	3 (0.4)	7 (1.0)	1 (0.2)
気管支癌	3 (0.4)	2 (0.3)	2 (0.3)
肺の悪性新生物	3 (0.4)	2 (0.3)	2 (0.3)
死亡	0 (0.0)	6 (0.9)	2 (0.3)
心不全	4 (0.6)	1 (0.1)	3 (0.5)

例数 (%)

副作用は、本剤 5 µg 群 9.6% (64/670 例)、本剤 10 µg 群 16.8% (112/667 例) 及びプラセボ群 6.9% (45/653 例) に認められ、主な事象は呼吸困難（本剤 5 µg 群 0.4% <3/670 例>、本剤 10 µg 群 0.0% <0/667 例>、プラセボ群 2.0% <13/653 例>、以下同順）、咳嗽（0.4% <3/670 例>、0.7% <5/667 例>、0.6% <4/653 例>）、発声障害（0.7% <5/670 例>、0.7% <5/667 例>、0.3% <2/653 例>）等であった。

<審査の概略>

(1) 有効性について

機構は、海外第Ⅲ相試験 6 試験 (205.249、205.250、205.251、205.252、205.254 及び 205.255 試験) では、スクリーニング検査時の FEV₁ に係る選択基準として、呼吸器系の併用薬剤をウォッシュアウト後の予測正常値に対する割合が 60%以下と規定しているのに対し、国内第Ⅱ相試験では、ウォッシュアウトを行わず、予測正常値の 70%以下と規定していることから、この相違が本剤の有効性評価に影響を及ぼす可能性について申請者に説明を求めた。

申請者は、国内第Ⅱ相試験では、患者の来院回数等を考慮しウォッシュアウト期間を設定しなかったこと、また、スクリーニング検査時の基準値 70%については、Tio-HH 18 µg の国内第Ⅲ相臨床試験で用いたのと同様の基準を設定したことを説明した上で、海外第Ⅲ相試験と同じ基準、すなわち前日又は前々日から呼吸器系薬剤のウォッシュアウトが行われ、ウォッシュアウトの状態が海外試験と同様であったと考えられるベースライン値測定時点の FEV₁ 値に基づき、予測正常値に対する割合が 60%以上の患者を除外した集団 (FAS 解析対象例数 116 例) で国内第Ⅱ相試験を事後解析した結果、投与 4 週後のトラフ FEV₁ 変化量の差は 0.014 L [-0.004, 0.031] であり非劣性が示された (p<0.001) こと、有害事象の発現傾向についても本剤 5 µg 投与期と Tio-HH 18 µg 投与期で変化は認められなかったこと (有害事象発現率：それぞれ 32.8%<42/128 例>及び 30.7%<39/128 例>) から、選択基準の相違は本剤の有効性、安全性評価に影響を及ぼすものではなかったと考える旨を説明した。

機構は、国内外臨床試験における被験者の吸入ステロイド (ICS) 併用率及び長時間作用型 β₂ 刺激薬 (LABA) 併用率は、海外 4 週間投与クロスオーバー試験である 205.249 試験ではそれぞれ 36%及び 31%、205.250 試験では 86%及び 70%、国内第Ⅱ相試験では 20%及び 32%等と試験間で相違が認められることを踏まえ、ICS 及び LABA の併用率の相違が有効性評価に影響を及ぼす可能性について申請者に説明を求めた。

申請者は、ICS 及び LABA の併用率に差が認められた原因は、各試験の実施地域、実施時期、実施施設数の違いによる処方習慣及び処方パターンの相違によるものと考えること、また、ICS はすべての試験において治験期間を通して投与量の変更が禁止されていたこと、LABA についても、すべての試験において各投与期のベースラインの肺機能検査前少なくとも 24 時間以上使用が禁止され、かつ治験期間中の使用が禁止されていたことを説明した上で、それぞれの試験の主要評価項目である投与 29 日目のトラフ FEV₁ 変化量を、ICS 及び LABA の併用有無別で層別して交互作用を探索的に検討した結果、いずれの試験においても ICS 及び LABA 併用の有無による交互作用は認められなかったことから (ICS 及び LABA の併用有無と投与群間の交互作用：205.249 試験 p=0.5749 及び p=0.5513、205.250 試験 p=0.6765 及び p=0.3875、国内第Ⅱ相試験 p=0.5092 及び p=0.6655)、ICS 及び LABA 併用率の相違が本剤の有効性評価に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の有効性評価に特段の問題はなく、本剤 5 µg と既承認の Tio-HH 18 µg の有効性は同程度とみなし得ると判断した。

(2) 安全性について (本剤と Tio-HH の安全性の比較について)

国内外ともに本剤 5 µg と Tio-HH 18 µg の長期投与時の安全性を比較した試験成績は得られていないことから、本剤の海外 1 年間投与試験成績と、Tio-HH 18 µg の国内外 1 年間投与試験成績を比較し、有害事象の発現率や重篤度等に異なる傾向が認められないか説明するよう求めた。

申請者は、本剤の海外 1 年間投与試験（205.254 及び 205.255 試験）において 2%以上の患者で報告された有害事象を器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に分類し、Tio-HH 18 µg の国内外の 1 年間投与試験（海外：205.117、205.128、205.126A、205.126B 試験、国内：205.227 試験）における有害事象発現頻度と比較した結果は表 5 のとおりであり、呼吸器系の有害事象の種類に試験間で若干の差を認めたものの、試験実施時期の違いによるコーディング用語の違いが原因である可能性が高いと考えられ、Tio-HH 18 µg の国内外試験成績と比較して本剤 5 µg で有害事象の発現率が高くなる傾向は特に認められず、また、発現した有害事象を重症度別に分類して同様に検討した場合にも、本剤 5 µg で有害事象の重症度が高くなる傾向も認められなかったことを説明した。

表 5 本剤 5 µg と Tio-HH 18µg の有害事象の発現頻度

臨床試験	205.254/255		205.117/128		205.126A/126B		205.227	
有害事象の種類	本剤 5 μg 群	プラセボ群	Tio-HH 18 μg 群	プラセボ群	Tio-HH 18 μg 群	イブラトロビウム群	Tio-HH 18 μg 群	オキシトロビウム群
器官別大分類								
基本語								
投与症例数	670 (100.0)	653 (100.0)	550 (100.0)	371 (100.0)	356 (100.0)	179 (100.0)	110 (100.0)	51 (100.0)
有害事象発現例数	505 (75.4)	502 (76.9)	497 (90.4)	338 (91.1)	318 (89.3)	164 (91.6)	99(90.0)	38 (74.5)
心臓障害	49 (7.3)	36 (5.5)	41 (7.5)	21 (5.7)	26 (7.3)	16 (8.9)	9 (8.2)	6 (11.8)
眼障害	22 (3.3)	29 (4.4)	29 (5.3)	16 (4.3)	16 (4.5)	13 (7.3)	12 (10.9)	8 (15.7)
胃腸障害	144 (21.5)	98 (15.0)	208 (37.8)	99 (26.7)	98 (27.5)	43 (24.0)	43 (39.1)	11 (21.6)
腹痛	24 (3.6)	13 (2.0)	26 (4.7)	11 (3.0)	20 (5.6)	11 (6.1)	5 (4.5)	1 (2.0)
便秘	14 (2.1)	10 (1.5)	19 (3.5)	6 (1.6)	2 (0.6)	2 (1.1)	7 (6.4)	4 (7.8)
下痢	15 (2.2)	19 (2.9)	31 (5.6)	25 (6.7)	10 (2.8)	5 (2.8)	4 (3.6)	2 (3.9)
口渇	48 (7.2)	14 (2.1)	88 (16.0)	10 (2.7)	43 (12.1)	11 (6.1)	19 (17.3)	3 (5.9)
全身障害及び投与局所様態	92 (13.7)	63 (9.6)	141 (25.6)	88 (23.7)	91 (25.6)	52 (29.1)	9 (8.2)	4 (7.8)
胸痛	20 (3.0)	12 (1.8)	38 (6.9)	17 (4.6)	20 (5.6)	4 (2.2)	3 (2.7)	1 (2.0)
浮腫	24 (3.6)	13 (2.0)	25 (4.5)	13 (3.5)	11 (3.1)	9 (5.0)	2 (1.8)	1 (2.0)
感染症及び寄生虫症	89 (13.3)	78 (11.9)	111 (20.2)	63 (17.0)	44 (12.4)	18 (10.1)	2 (1.8)	5 (9.8)
尿路感染	17 (2.5)	7 (1.1)	40 (7.3)	19 (5.1)	14 (3.9)	4 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒及び処置合併症	47 (7.0)	42 (6.4)	75 (13.6)	44 (11.9)	18 (5.1)	15 (8.4)	4 (3.6)	2 (3.9)
臨床検査	22 (3.3)	20 (3.1)	2 (0.4)	5 (1.3)	7 (2.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝及び栄養障害	28 (4.2)	18 (2.8)	35 (6.4)	13 (3.5)	12 (3.4)	5 (2.8)	16 (14.5)	0 (0.0)
筋骨格系及び結合組織障害	95 (14.2)	78 (11.9)	107 (19.5)	67 (18.1)	64 (18.0)	31 (17.3)	15 (13.6)	4 (7.8)
関節痛	15 (2.2)	13 (2.0)	8 (1.5)	3 (0.8)	5 (1.4)	1 (0.6)	1 (0.9)	0 (0.0)
背部痛	30 (4.5)	22 (3.4)	36 (6.5)	26 (7.0)	27 (7.6)	9 (5.0)	8 (7.3)	2 (3.9)
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)	20 (3.0)	17 (2.6)	11 (2.0)	13 (3.5)	4 (1.1)	6 (3.4)	5 (4.5)	2 (3.9)
神経系障害	74 (11.0)	66 (10.1)	103 (18.7)	90 (24.3)	62 (17.4)	40 (22.3)	16 (14.5)	6 (11.8)
頭痛	31 (4.6)	24 (3.7)	44 (8.0)	44 (11.9)	41 (11.5)	25 (14.0)	6 (5.5)	1 (2.0)
精神障害	33 (4.9)	18 (2.8)	47 (8.5)	31 (8.4)	13 (3.7)	5 (2.8)	5 (4.5)	3 (5.9)
腎及び尿路障害	18 (2.7)	15 (2.3)	18 (3.3)	9 (2.4)	11 (3.1)	4 (2.2)	6 (5.5)	2 (3.9)
生殖系及び乳房障害	18 (2.7)	12 (1.8)	18 (3.3)	7 (1.9)	13 (3.7)	5 (2.8)	3 (2.7)	1 (2.0)
呼吸器系障害 (下気道)	304 (45.4)	360 (55.1)	246 (44.7)	193 (52.0)	169 (47.5)	107 (59.8)	20 (18.2)	13 (25.5)
気管支炎	29 (4.3)	27 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
COPD 増悪	220 (32.8)	275 (42.1)	196 (35.6)	148 (39.9)	124 (34.8)	85 (47.5)	12 (10.9)	9 (17.6)
咳嗽	33 (4.9)	27 (4.1)	26 (4.7)	17 (4.6)	30 (8.4)	17 (9.5)	2 (1.8)	1 (2.0)
呼吸困難	41 (6.1)	51 (7.8)	25 (4.5)	20 (5.4)	39 (11.0)	28 (15.6)	1 (0.9)	0 (0.0)
下気道感染	25 (3.7)	20 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	22 (3.3)	11 (1.7)	24 (4.4)	24 (6.5)	18 (5.1)	10 (5.6)	3 (2.7)	5 (9.8)
呼吸器系障害 (その他)	19 (2.8)	18 (2.8)	7 (1.3)	4 (1.1)	8 (2.2)	2 (1.1)	2 (1.8)	0 (0.0)
呼吸器系障害 (上気道)	209 (31.2)	171 (26.2)	301 (54.7)	181 (48.8)	186 (52.2)	73 (40.8)	60 (54.5)	27 (52.9)
インフルエンザ	27 (4.0)	30 (4.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	94 (14.0)	54 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽喉頭疼痛	30 (4.5)	13 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎	19 (2.8)	16 (2.5)	62 (11.3)	35 (9.4)	12 (3.4)	4 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	53 (7.9)	52 (8.0)	226 (41.1)	138 (37.2)	153 (43.0)	62 (34.6)	54 (49.1)	23 (45.1)
皮膚及び皮下組織障害	45 (6.7)	32 (4.9)	51 (9.3)	33 (8.9)	36 (10.1)	11 (6.1)	15 (13.6)	8 (15.7)
血管障害	30 (4.5)	35 (5.4)	31 (5.6)	21 (5.7)	23 (6.5)	16 (8.9)	4 (3.6)	0 (0.0)
高血圧	23 (3.4)	18 (2.8)	18 (3.3)	14 (3.8)	13 (3.7)	8 (4.5)	3 (2.7)	0 (0.0)
例数 (%)								

例数 (%)

機構は、海外 1 年間投与試験（205.254 及び 205.255 試験）において、本剤群における死亡例がプラセボ群と比較して多く認められていること（本剤 5 µg 群 12 例：心臓障害 2 例、呼吸器系障害（下気道）6 例等、本剤 10 µg 群 17 例：全身障害及び投与局所様態（原因不明の死亡、突然死等を含む）6 例、呼吸器系障害（下気道）5 例等、プラセボ群 5 例：全身障害及び投与局所様態 2 例等）、狭心症の有害事象も本剤群で多く認められていること（本剤 5 µg 群 1.8%<12/670 例>、本剤 10 µg 群 2.2%<15/667 例>、プラセボ群 0.6%<4/653 例>）、さらに FDA のホームページ（early communication）において、本

剤及び Tio-HH によるプラセボ対照試験 29 試験の統合解析の結果として、プラセボ群に比べ本薬群で脳卒中の発現率が高かったことが公表されていることなどを踏まえ、本薬の死亡、心血管系等への影響について、本剤と Tio-HH 18 µg の剤型間の比較にも言及しながら、最新のデータに基づき説明するよう求めた。

申請者は、①Tio-HH に関する最新の大規模臨床試験データであり、1 つの試験で最大 4 年間の投与を行った 205.235 試験⁷成績 (UPLIFT 試験: 本薬群 2987 例、プラセボ群 3006 例、本薬曝露 9222 患者・年)、②Tio-HH を用いた投与期間が 4 週間以上のプラセボ対照二重盲検並行群間試験計 26 試験の統合データ (26 pooled HH trials: 本薬群 9149 例、プラセボ群 7865 例、本薬曝露 11958 患者・年)、③本申請後に完了した大規模な 1 年間投与試験 (205.372 試験: 本剤群 1989 例、プラセボ群 2002 例) を含む、本剤を用いた投与期間が 4 週間以上のプラセボ対照二重盲検並行群間試験計 5 試験⁸の統合データ (5 pooled RespiMat trials: 本薬群 2802 例、プラセボ群 2799 例、本薬曝露 2248 患者・年) の 3 つのデータセットについて、全致死の有害事象、心臓障害 SOC、血管障害 SOC、虚血性心疾患 (虚血性心疾患の広義分類に含まれる一連の PT を統合⁹)、脳卒中 (脳卒中、脳卒中症候群に該当する PT を統合¹⁰) の発現状況を検討した結果、表 6 のとおり、Tio-HH のデータセットである UPLIFT 試験及び 26 pooled HH trials においては、本薬による全致死の有害事象、心臓障害 SOC、血管障害 SOC、虚血性心疾患統合 PT のリスク増加は示唆されていないこと、また、脳卒中統合 PT については、UPLIFT 試験成績が得られていない段階では、本薬群で発現率が高い傾向が認められていたが、より大規模なデータセットである UPLIFT 試験及び UPLIFT 試験を含む 26 pooled HH trials の結果では、有害事象、重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象のいずれにおいても本薬による脳卒中の発現の増加は認められなかったことを説明した。

一方、本剤のデータセットである 5 pooled RespiMat trials においては、全致死の有害事象、心臓障害 SOC 及び虚血性心疾患統合 PT の死亡に至った有害事象で発現率比の増加が認められ、その他についても発現率比が 1 を上回る項目が散見されたが、Tio-HH の解析結果と比較して規模が小さいため、限られた効果の推定になると考えられ、現時点では確定的な結論を示すことは困難と考えること、また、潜在的なリスク因子を検討するため事後の部分集団解析を実施した結果、ベースライン時点で心拍数・心リズム障害を認めた患者で本薬による致死的事象の発現リスクが高いことが示唆されたが、①心臓障害の SOC に含まれる PT 間では、類似の事象であっても矛盾した発現傾向を示すなど観察結果に一貫性がみられないこと、②虚血性心疾患統合 PT では死亡に至った事象で発現率比が増加しているが、狭心症統合 PT では有害事象のレベルで発現率比の増加は認められるものの、重篤あるいは死亡に至った事象の増加はみられないなど統合した PT を用いた評価にも一貫性がないこと、③抗コリン薬の作用に基づく病理生理学的根拠が不明であること、④より大規模かつ広範な Tio-HH の安全性データベースにおいては致死的事象の増加リスクは認められないことを踏まえれば、致死の転帰に対する心拍

⁷ 日本人を含む COPD 患者 (総投与症例数 5993 例 <本薬群 2987 例、プラセボ群 3006 例>) を対象に抗コリン吸入薬を除くあらゆる呼吸器系治療薬の併用を可とした条件で本薬を 4 年間投与したプラセボ対照二重盲検試験

⁸ 205.254/255 試験に加えて 205.251/252 試験 (イプラトロピウムを対照薬とする海外 12 週間投与試験)、本剤申請後に終了した 205.372 試験 (プラセボを対照とする海外 1 年間投与試験) のデータが統合された。

⁹ 急性冠動脈症候群、急性心筋梗塞、狭心症、不安定狭心症、冠動脈疾患、冠動脈解離、冠動脈不全、冠動脈閉塞、冠動脈狭窄、冠状動脈血栓症、心電図 ST 部分上昇、心電図 ST 部分下降、心電図 T 波逆転、虚血性心筋症、心筋梗塞、心筋虚血、心筋断裂、プリンスメタル狭心症、無症候性心筋梗塞の PT を統合。

¹⁰ 一過性黒内障、脳幹梗塞、頸動脈閉塞、小脳梗塞、脳血腫、脳出血、脳梗塞、脳虚血、大脳血栓症、脳血管発作、塞栓性脳卒中、頭蓋内出血、出血性卒中、頭蓋内血腫、虚血性脳梗塞、虚血性脳卒中、ラクナ梗塞、回復性虚血性神経脱失症候、破裂性脳動脈瘤、くも膜下出血、視床梗塞、一過性脳虚血発作の PT を統合。

数・心リズム障害の影響は不明であり、致死的事象の発現と本剤投与との因果関係は確立されていないと考える旨を説明した。

なお、申請者は、本剤投与後の死亡率の不均衡については、FDA での本剤の審査においてリスク評価が可能な追加データの提出を求められていること、Behringer Ingelheim 本社は COPD 増悪の抑制効果及びすべての理由による死亡率を本剤と Tio-HH で比較検討する大規模な海外市販後臨床試験を実施予定であることを併せて説明した。

表 6 Tio-HH 及び本剤のプラセボ対照試験の大規模データセットにおける有害事象の発現率

	データ セット	プラセボ			チオトロピウム			発現率比 (チオトロピウム/プラセボ)	
		発現 件数	Time at risk	IR	発現 件数	Time at risk	IR	Est	95%CI
全致死の 有害事象	UPLIFT	411	8575	4.79	381	9281	4.10	0.86	0.75, 0.98
	26 HH	472	11048	4.27	445	12519	3.55	0.85	0.75, 0.97
	Respimat	39	2352	1.66	62	2472	2.51	1.53	1.02, 2.28

			プラセボ			チオトロピウム			発現率比（チオトロピウム/プラセボ）	
		データ セット	発現 件数	Time at risk	IR	発現 件数	Time at risk	IR	Est	95%CI
心臓障 害 SOC	AE	UPLIFT	582	7896	7.37	565	8576	6.59	0.89	0.80, 1.00
		26 HH	750	10330	7.26	761	11763	6.47	0.89	0.81, 0.99
		Respimat	169	2285	7.40	192	2406	7.98	1.08	0.88, 1.33
	SAE	UPLIFT	350	8315	4.21	322	9056	3.56	0.84	0.73, 0.98
		26 HH	466	10769	4.33	433	12272	3.53	0.82	0.72, 0.93
		Respimat	64	2335	2.74	77	2455	3.14	1.14	0.82, 1.59
	FAE	UPLIFT	86	8719	0.99	70	9439	0.74	0.75	0.55, 1.03
		26 HH	105	11195	0.94	88	12680	0.69	0.75	0.56, 0.99
		Respimat	10	2355	0.42	22	2476	0.89	2.14	1.01, 4.53

			プラセボ			チオトロピウム			発現率比（チオトロピウム/プラセボ）	
		データ セット	発現 件数	Time at risk	IR	発現 件数	Time at risk	IR	Est	95%CI
虚血性 心疾患 統合 PT	AE	UPLIFT	217	8420	2.58	212	9113	2.33	0.90	0.75, 1.09
		26 HH	279	10880	2.56	282	12335	2.29	0.89	0.75, 1.05
		Respimat	43	2337	1.84	60	2455	2.44	1.32	0.89, 1.96
	SAE	UPLIFT	149	8538	1.75	130	9260	1.40	0.80	0.64, 1.02
		26 HH	196	11006	1.78	181	12490	1.45	0.81	0.66, 1.00
		Respimat	28	2345	1.19	31	2468	1.26	1.05	0.63, 1.75
	FAE	UPLIFT	28	8737	0.32	15	9462	0.16	0.49	0.26, 0.93
		26 HH	33	11214	0.29	23	12704	0.18	0.61	0.35, 1.05
		Respimat	3	2356	0.13	6	2478	0.24	1.94	0.48, 7.81

			プラセボ			チオトロピウム			発現率比（チオトロピウム/プラセボ）	
		データ セット	発現 件数	Time at risk	IR	発現 件数	Time at risk	IR	Est	95%CI
血管障 害 SOC	AE	UPLIFT	471	7914	5.95	488	8555	5.70	0.96	0.84, 1.09
		26 HH	588	10350	5.68	645	11731	5.50	0.98	0.87, 1.09
		Respimat	111	2300	4.83	108	2429	4.45	0.91	0.70, 1.19
	SAE	UPLIFT	96	8618	1.11	117	9298	1.26	1.13	0.86, 1.48
		26 HH	122	11088	1.10	152	12527	1.21	1.13	0.89, 1.43
		Respimat	15	2349	0.64	9	2476	0.36	0.58	0.25, 1.31
	FAE	UPLIFT	15	8741	0.17	6	9460	0.06	0.37	0.14, 0.95
		26 HH	17	11219	0.15	8	12702	0.06	0.44	0.19, 1.02
		Respimat	1	2301	0.04	0	2423	0	0	

			プラセボ			チオトロピウム			発現率比 (チオトロピウム/プラセボ)	
		データセット	発現件数	Time at risk	IR	発現件数	Time at risk	IR	Est	95%CI
脳卒中 統合 PT	AE	UPLIFT	80	8627	0.93	82	9348	0.88	0.95	0.70, 1.29
		26 HH	94	11101	0.85	109	12580	0.87	1.04	0.79, 1.38
		Respimat	16	2351	0.68	12	2474	0.48	0.71	0.34, 1.50
	SAE	UPLIFT	63	8667	0.73	66	9381	0.70	0.97	0.69, 1.37
		26 HH	74	11142	0.66	91	12614	0.72	1.11	0.82, 1.52
		Respimat	12	2353	0.51	9	2476	0.36	0.72	0.31, 1.70
	FAE	UPLIFT	12	8740	0.14	12	9467	0.13	0.92	0.41, 2.06
		26 HH	12	11218	0.11	14	12708	0.11	1.08	0.50, 2.33
		Respimat	1	2356	0.04	1	2478	0.04	0.92	0.06, 13.48

AE：有害事象、SAE：重篤な有害事象、FAE：死亡に至った有害事象。UPLIFT：UPLIFT 試験、26 HH：26 pooled HH trials、Respimat：5 pooled Respimat trials。IR：発現率、Est：点推定値、CI：信頼区間。

機構は、本剤と Tio-HH の粒子径、気道液中での溶解性等の物性の相違又はそれに伴う薬物動態の相違が、死亡、心血管有害事象等の発現に影響を及ぼしている可能性がないか説明するよう求めた。

申請者は、健康成人を対象に Tio-HH 18 µg 吸入時の肺内分布を検討したシンチグラフィ試験結果と、レスピマットによる臭化水素酸フェノテロール水性製剤吸入時の肺内分布を検討したシンチグラフィ試験結果を比較した場合には、penetration index（肺の中樞分画と末梢分画との沈着比）は、それぞれ 1.4、1.3 と同程度の値であり、フェノテロールによる結果は同様に水性製剤である本薬吸入液をレスピマットで投与した際にもあてはまると考えられること、*in vitro* の比較でも、XXXXXXXXXXを用いた測定において本剤と Tio-HH の粒子径 10 µm 以下における粒度分布は近似し、mass median aerodynamic diameter（当該数値より小さい粒子中に半分量の薬物が存在する粒子径とする指標）も本剤が約 XXXX µm、Tio-HH が約 XXXX µm と近似していることなどから、本剤及び Tio-HH におけるチオトロピウムの肺内分布は同様と考えられることを説明した。また、申請者は、両処方の溶解度や添加剤の違いが肺内における本薬の分布、吸収等に与える影響について直接的な情報は得られていないが、臨床試験において本剤 5 µg と Tio-HH 18 µg での本薬の全身曝露量が同程度であることが示されていることを踏まえれば、両製剤間の薬物動態が異なる可能性は低く、これらの相違が死亡や心血管有害事象等の発現に差異を生じた原因となる可能性はないと考える旨を説明した。

機構は、死亡及び心血管有害事象については、各試験レベルではプラセボとの発現率の不均衡が散見されており、今後とも情報を集積し検討していく必要があると考えるが、Tio-HH の大規模データベースに基づく解析結果を踏まえれば、現時点においては本薬との明確な関連性は示唆されていないものとする。また、本剤と Tio-HH の製剤上の相違により両剤の薬物動態や安全性プロファイルが大きく異なる可能性は低いと考えるものの、5 pooled Respimat trials による解析では全致死性有害事象、心臓障害による死亡の発現率がプラセボ群に比べ本剤群で上回っていることを踏まえれば、今後得られる海外市販後臨床試験成績、市販後安全性情報等に基づき、本剤特有のリスクが存在する可能性について引き続き検討する必要があると、新たな情報が得られた場合には医療現場に速やかに情報提供する必要があると考える。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る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

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、

特に問題は認められなかったことから、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支障ないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-7）に対して GCP 実地調査が行われ、その結果、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支障ないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の慢性閉塞性肺疾患に対する有効性は示されていると判断する。安全性については、現時点で特に大きな問題は認められないと考えるが、本薬による死亡、心血管系有害事象の発現リスク等については、引き続き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、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 21 年 11 月 6 日作成

1. 申請品目

〔販 売 名〕	スピリーバ 2.5 µg レスピマット 60 吸入
〔一 般 名〕	チオトロピウム臭化物水和物
〔申 請 者 名〕	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
〔申請年月日〕	平成 19 年 9 月 14 日

2. 審査内容

専門協議では、医薬品医療機器総合機構（機構）の判断は支持された。専門協議における検討を踏まえ、機構は以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 本薬の死亡及び心血管有害事象の発現リスクについて

本剤及び Tio-HH とともに、各試験レベルでは死亡及び心血管有害事象についてプラセボとの間に発現率の不均衡が散見され、5 pooled Respimat trials による解析では本剤群の全致死性有害事象及び心臓障害による死亡の発現率がプラセボ群を上回っており、本薬による死亡及び心血管有害事象の発現リスクについて今後とも情報を集積し検討していく必要があるものの、Tio-HH の大規模データベースに基づく解析結果を踏まえれば、現時点においては本薬との明確な関連性は示唆されていないとする機構の判断は、専門委員からも支持された。

また、機構は、海外で実施予定とされている、COPD 増悪の抑制効果及びすべての理由による死亡率を本剤と Tio-HH で比較検討する海外市販後臨床試験（205.452 試験）成績が得られた段階で、最新の国内外市販後安全性データ等も踏まえて、本剤と死亡、心臓障害等との関係を詳細に検討し、報告するよう指示し、申請者はこれを了承した。

(2) 本剤を眼に誤投与した場合の安全性について

機構は、本剤は抗コリン作用を有し、また低 pH であることを踏まえ、眼に誤投与された場合の安全性について説明するよう求めた。

申請者は、① 放射線物質 ^{99m}Tc でラベルした本剤のプラセボ吸入液をマネキンに噴霧し、顔面及び目に付着した放射線物質量を測定した *in vitro* 試験において、両眼部分への付着量は最大で投与量の 0.6%（チオトロピウムとして 0.03 µg）であったこと、② 健康成人被験者 48 名を対象に本剤が眼へ投与された場合の忍容性と安全性を検討した試験（205.138 試験）において、0.02～0.40 µg の本薬吸入液（pH3.1）を片眼に点眼投与した結果、瞳孔径、瞳孔反射、眼圧及び眼の調節機能への影響は認められず、忍容性は良好であったこと、③ 海外市販後安全性情報（2009 年 10 月 19 日時点、推定使用患者数 173000 患者・年）においては、眼への誤投与に伴う有害事象が 2 例報告されており、いずれも抗コリン作用による症状がみられているが（眼の圧迫感<転帰：回復>及び緑内障<詳細情報不明>）、眼への誤

投与のリスクは現時点では低いと考えることを説明した。また、眼への誤投与に対しては、添付文書（案）の重要な基本的注意における注意喚起、適用上の注意における正しい使用法の明記により適切な予防対策が講じられていると考える旨を併せて説明した。

機構は、以上の回答を了承するが、本剤は噴霧剤であるため、眼に誤投与される可能性も考慮に入れ、製造販売後調査等において誤投与に係る情報をさらに収集する必要があると考える。

(3) 製造販売後調査等について

機構は、本剤の使用実態下での安全性についてさらなる情報収集が必要と考えることから、Tio-HHの製造販売後調査成績の結果とも比較検討が可能な本剤の製造販売後調査を計画するよう申請者に求めた。

申請者は、観察期間を1年間とする使用成績調査を実施し、使用実態下での長期使用における本剤の安全性情報を収集すること、Tio-HHの製造販売後調査成績の結果とも比較検討可能な症例数を設定すること等を説明した。

機構は、これらの調査を速やかに実施し、新たに得られた情報等については、速やかに臨床現場に提供すべきと考える。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は、「スピリーバ吸入用カプセル 18 µg」承認時の残余期間（平成24年10月21日まで）、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、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判断する。

[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
[用法・用量]	通常、成人には1回2吸入（チオトロピウムとして5 µg）を1日1回吸入投与する。