

スピリーバ 2.5 µg レスピマット 60 吸入 に関する資料

当該資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

JAN あるいは販売名 :	チオトロピウム臭化物水和物	
剤形・含量 :	吸入剤・1 噴霧中チオトロピウム 2.5 µg (チオトロピウム臭化物水和物として 3.124 µg)	
文書名 :	1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	
文書作成日 :	1 October 2014	Page 1 of 11
Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved. This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission		

目次

目次.....	2
略号一覧表.....	3
1. 起原又は発見の経緯.....	4
2. 気管支喘息治療薬としての本剤の医療上の位置付け.....	4
3. 開発の経緯.....	4
3.1 本邦での臨床データパッケージ.....	5
3.2 特徴および有用性.....	10

略号一覧表

ACQ	Asthma control questionnaire	喘息管理質問票
AQLQ (S)	Standardised asthma quality of life questionnaire	喘息 QOL 質問票
bid	Bis in die; twice daily	Bis in die, 1日2回
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
FEV ₁	Forced expiratory volume in 1 second	一秒量
HANDIHALER	HandiHaler	ハンディヘラー
HFA	Hydrofluoroalkane	ハイドロフルオロアルカン
ICS	Inhaled corticosteroids	吸入ステロイド薬
IgE	Immunoglobulin E	免疫グロブリン E
LABA	Long-acting β_2 -adrenergic agonist	長時間作用性 β_2 刺激薬
MDI	Metered dose inhaler	定量噴霧式吸入器
PBO	Placebo	プラセボ
PEF	Peak expiratory flow	最大呼気流量
PEF _{am}	Morning peak expiratory flow	朝の最大呼気流量
PEF _{pm}	Evening peak expiratory flow	夜の最大呼気流量
qd	Quaque die; once daily	Quaque die, 1日1回
RESPIMAT	Respimat	レスピマット
Sal 50	Treatment group: 50 μ g salmeterol administered via a hydrofluoroalkane metered-dose inhaler	投与群: HFA MDI を用いてサルメテロール 50 μ g を投与
Tio HH	Tiotropium inhalation powder administered via the Handihaler	投与群: ハンディヘラーを用いてチオトロピウム粉末吸入剤を投与
Tio R1.25	Treatment group: 1.25 μ g tiotropium administered as 2 actuations of the 0.625 μ g solution for inhalation administered via the Respimat	投与群: レスピマットを用いてチオトロピウム吸入液 1.25 μ g (0.625 μ g を 2 回噴霧) を吸入投与
Tio R2.5	Treatment group: 2.5 μ g tiotropium administered as 2 actuations of the 1.25 μ g solution for inhalation administered via the Respimat	投与群: レスピマットを用いてチオトロピウム吸入液 2.5 μ g (1.25 μ g を 2 回噴霧) を吸入投与
Tio R5	Treatment group: 5 μ g tiotropium administered as 2 actuations of the 2.5 μ g solution for inhalation administered via the Respimat	投与群: レスピマットを用いてチオトロピウム吸入液 5 μ g (2.5 μ g を 2 回噴霧) を吸入投与
Tio R10	Treatment group: 10 μ g tiotropium administered as 2 actuations of the 5 μ g solution for inhalation administered via the Respimat	投与群: レスピマットを用いてチオトロピウム吸入液 10 μ g (5 μ g を 2 回噴霧) を吸入投与

1. 起原又は発見の経緯

チオトロピウム臭化物水和物は、19■■年にベーリンガーインゲルハイム社が発見・開発した長時間作用型の抗コリン作用性気管支拡張薬である。現在、2種類のチオトロピウム製剤（スピリーバ）が慢性閉塞性肺疾患（COPD）の治療薬として、日本を含む世界各国で上市されている。最初に開発された製剤はチオトロピウム 18 µg を含有する吸入用カプセル剤であり、吸入用器具であるハンディヘラーを用いて経口吸入する（1回1カプセル、1日1回投与）。この製剤は2001年10月にオランダで最初の承認を受けた。次に開発された製剤は本申請品目「スピリーバ 2.5µg レスピマット 60 吸入」（以下、本剤あるいは Tio R5）である。本剤はチオトロピウム吸入液を充填したカートリッジと、その吸入液をソフトミスト化して噴霧する携帯型の吸入用器具レスピマットを組み合わせた製剤であり、1日1回 5 µg（1噴霧あたり 2.5 µg を2回噴霧）を投与する。本剤は2007年8月にデンマークで最初の承認を受けた。本邦では両剤とも海外と同様の用法・用量で、「慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解」を効能・効果として、それぞれ、2004年10月および2010年1月に承認を取得している。ハンディヘラーで投与する吸入用カプセル剤は100カ国以上、本剤は80カ国以上で承認を受けている（2014年10月時点）。

2. 気管支喘息治療薬としての本剤の医療上の位置付け

現行の喘息予防・管理ガイドラインでは喘息長期管理薬の第一選択薬として ICS が推奨されており、さらに喘息の重症度に従い、他の追加療法（LABA、ロイコトリエン受容体拮抗薬、テオフィリン製剤、抗ヒスタミン薬、経口ステロイド薬、IgE 抗体など）の使用など、喘息には多様な治療選択肢があるにもかかわらず、多くの患者で症状の改善が不十分（コントロール不十分な患者、あるいは喘息増悪の潜在リスクがある患者など）であり、新たな喘息治療選択肢に対する医療ニーズが高まっている。この医療ニーズに対して、ICS を用いた治療にもかかわらず症状が持続する患者の新たな追加の維持療法として、抗コリン作用性気管支拡張薬である本剤を吸入投与することは、喘息患者の肺機能や症状をより適切にコントロールし、喘息増悪の潜在リスクを軽減する上で意義があり、喘息患者の治療における重要なパラダイムシフトとなると考えられる。医学的背景と対象疾患については、[CTD 2.5, 1.1 項] を参照。

3. 開発の経緯

レスピマットを用いて吸入投与するチオトロピウムの喘息の適応取得を目的とした臨床開発プログラムは20■■年■■月に開始された。

本邦では、20■■年■■月に実施した医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）との対面助言で得られた助言を踏まえ、20■■年■■月に成人重症喘息患者を対象とした同一プロトコールの第 III 相国際共同試験（試験 205.416 および 417）を開始した。その後、20■■年■■月に成人中等症喘息患者を対象とした同一プロトコールの第 III 相国際共同試験（試験 205.418 および 205.419）を、20■■年■■月に成人中等症から重症喘息患者を対象とした国内長期投与試験（試験 205.464）を実施した。

なお、PMDA との対面助言における助言内容および開発計画への反映結果の概要は、[CTD 2.5, 1.4.3 項] に記載した。

喘息の効能追加申請にあたって、新たな品質に関する試験および非臨床試験は実施していない。日本および海外における開発の経緯を図 3.1 に示す。

資料の種類		試験番号(資料番号)	20■	20■	20■	20■	20■	20■	20■
臨床試験	海外	205.341 (5.3.5.1-1)							
	海外	205.342 (5.3.5.1-2)							
	海外	205.420 (5.3.5.1-3)							
	海外	205.380 (5.3.5.1-4)							
	国際共同	205.416 (5.3.5.1-5)							
	国際共同	205.417 (5.3.5.1-6)							
	国際共同	205.418 (5.3.5.1-8)							
	国際共同	205.419 (5.3.5.1-9)							
	海外	205.442 (5.3.5.1-11)							
	国内	205.464 (5.3.5.1-12)							

図 3.1 開発の経緯図

3.1 本邦での臨床データパッケージ

本効能追加申請における本邦での臨床データパッケージを [表 3.1: 1] および [表 3.1: 2] に示す。

第 III 相試験で選択したチオトロピウムの用法・用量は試験 205.341 の有効性および安全性の結果を中心に、試験 205.342, 205.420 および 205.380 の結果で裏付けした。

第 III 相検証試験として、高用量の ICS+LABA の治療下でも症状の持続する成人重症喘息患者を対象とした同一プロトコールの国際共同試験（試験 205.416 および 417）、中用量の ICS の治療下でも症状の持続する成人中等症喘息患者を対象とした同一プロトコールの国際共同試験（試験 205.418 および 205.419）および低用量の ICS の治療下でも症状の持続する成人軽症喘息患者を対象とした試験（試験 205.442）を実施した。上述したとおり、試験 205.416 および 417, 418 および 419 には日本人喘息患者も参加した。

さらに、日本人での長期投与時の安全性を検討する目的で、中用量の ICS の治療下でも症状の持続する成人中等症から重症喘息患者を対象とした国内長期投与試験（試験 205.464）を実施した。上記 10 試験を評価資料として提出する。また、海外で実施された、喘息患者を対象とした吸入用カプセル剤（以下、Tio HH）の 4 試験（試験 205.121, 205.201, 205.202 および 205.203）、小児喘息患者を対象とした試験（試験 205.424 および 205.425）および成人喘息患者を対象としたレスピマットによる酸性溶液を用いた局所忍容性試験（試験 205.248）の 7 試験を参考資料として提出する。

なお、日本人喘息患者を対象とした第 II 相試験は実施していないが、日本人 COPD 患者を対象とした Tio R5 と Tio HH18μg の比較試験で海外臨床試験と同様の反応性が得られていること、日本人での Tio R5 の安全性は許容できると考えられたことから、チオトロピウムの有効性および安

全性の国内外の類似性は、チオトロピウムの喘息患者を対象とした開発計画にも適用可能であると考え、先行する海外臨床試験（試験 205.341 および 205.342）の結果に基づいて、上述の第 III 相国際共同試験（試験 205.416 および 417）へ参加した。

表 3.1: 1 本邦での臨床データパッケージ：評価資料

試験番号 資料番号	試験の 相	試験の目的およびデザイン	対象 (ランダム化 患者数)	用法・用量 投与期間	海外/ 国内/ 国際共同	実施期間
205.341 5.3.5.1-1	IIa	成人重症持続型喘息患者を対象に、レスピマットを用いてチオトロピウム吸入液 (5 µg, 10 µg) を 8 週間投与し、有効性および安全性を評価する、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験	喘息患者 107 名	Tio R5 qd Tio R10 qd PBO qd 3 期×8 週間	海外	2006.8 ～ 2007.11
205.342 5.3.5.1-2	IIa	B-16-Arg/Arg ホモ接合型を有する成人中等症持続型喘息患者を対象に、レスピマットを用いてチオトロピウム吸入液 5 µg を 1 日 1 回夜投与した場合と HFA MDI を用いてサルメテロール (50 µg) 1 日 2 回投与した場合の有効性および安全性を比較する、16 週間、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、ダブルダミー、並行群間試験	喘息患者 388 名	Tio R5 qd Sal 50 bid Tio R PBO qd MDI PBO bid 16 週間	海外	2006.7 ～ 2008.9
205.420 5.3.5.1-3	II	成人中等症持続型喘息患者を対象に、レスピマットを用いてチオトロピウム吸入液 5 µg を 1 日 1 回夜投与 (Tio R5 qd) した場合の 4 週間後の 24 時間にわたる気管支拡張効果と安全性を評価し、またレスピマットを用いてチオトロピウム吸入液 2.5 µg を 1 日 2 回朝夜投与 (Tio R2.5 bid) した場合の 4 週間後の有効性と安全性をプラセボおよび Tio R5 qd と比較し、評価する、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、クロスオーバー試験	喘息患者 94 名	Tio R2.5 bid Tio R5 qd PBO bid 3 期×4 週間	海外	2010.7 ～ 2011.8
205.380 5.3.5.1-4	II	成人中等症持続型喘息患者を対象に、レスピマットを用いてチオトロピウム吸入液 (1.25 µg, 2.5 µg および 5 µg) を 1 日 1 回夜投与した場合の 4 週間後の有効性と安全性を評価する、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、クロスオーバー試験	喘息患者 149 名	Tio R1.25 qd Tio R2.5 qd Tio R5 qd PBO qd 4 期×4 週間	海外	2010.11 ～ 2012.1
205.416 5.3.5.1-5	III	成人重症持続型喘息患者を対象に、レスピマットを用いてチオトロピウム吸入液 5 µg を 1 日 1 回朝、維持療法に追加投与した場合の有効性および安全性を評価する、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験	喘息患者 459 名 (うち 日本人 27 名)	Tio R5 qd PBO qd 48 週間	国際共同	2008.10 ～ 2011.7
205.417 5.3.5.1-6	III	成人重症持続型喘息患者を対象に、レスピマットを用いてチオトロピウム吸入液 5 µg を 1 日 1 回朝、維持療法に追加投与した場合の有効性および安全性を評価する、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験	喘息患者 453 名 (うち 日本人 38 名)	Tio R5 qd PBO qd 48 週間	国際共同	2008 ～ 2011.7

表 3.1: 1 本邦での臨床データパッケージ：評価資料（続き）

試験番号 資料番号	試験 の相	試験の目的および デザイン	対象 (ランダム 化患者数)	用法・用量 投与期間	海外/ 国内/ 国際共同	実施期間
205.416/417 5.3.5.1-7	III	試験 205.416 および 205.417 の併 合解析	喘息患者 912 名 (うち 日本人 65 名)	Tio R5 qd PBO qd 48 週間	国際共同	2008.10 ～ 2011.7
205.418 5.3.5.1-8	III	成人中等症持続型喘息患者を対 象に、レスピマットを用いてチオ トロピウム吸入液 (2.5 µg および 5 µg) を 1 日 1 回夜、維持療法に 追加投与した場合と HFA MDI を 用いてサルメテロール (50 µg) を 1 日 2 回朝夜、維持療法に追加投 与した場合の有効性および安全 性を評価する、ランダム化、ダブ ルダミー、実薬およびプラセボ対 照、二重盲検、並行群間試験	喘息患者 1071 名 (うち 日本人 122 名)	Tio R2.5 qd Tio R5 qd Sal 50 bid Tio R PBO qd MDI PBO bid 24 週間	国際共同	2010 ～ 2012.11
205.419 5.3.5.1-9	III	成人中等症持続型喘息患者を対 象に、レスピマットを用いてチオ トロピウム吸入液 (2.5 µg および 5 µg) を 1 日 1 回夜、維持療法に 追加投与した場合と HFA MDI を 用いてサルメテロール (50 µg) を 1 日 2 回朝夜、維持療法に追加投 与した場合の有効性および安全 性を評価する、ランダム化、ダブ ルダミー、実薬およびプラセボ対 照、二重盲検、並行群間試験	喘息患者 1032 名 (うち 日本人 118 名)	Tio R2.5 qd Tio R5 qd Sal 50 bid Tio R PBO qd MDI PBO bid 24 週間	国際共同	2010.8 ～ 2012.11
205.418/419 5.3.5.1-10	III	試験 205.418 および 205.419 の併 合解析	喘息患者 2103 名 (うち 日本人 240 名)	Tio R2.5 qd Tio R5 qd Sal 50 bid Tio R PBO qd MDI PBO bid 24 週間	国際共同	2010.8 ～ 2012.11
205.442 5.3.5.1-11	III	成人軽症持続型喘息患者を対象 に、レスピマットを用いてチオト ロピウム吸入液 (2.5 µg および 5 µg) を 1 日 1 回夜、維持療法に追 加投与した場合の有効性および 安全性を評価する、ランダム化、 プラセボ対照、二重盲検、並行群 間試験	喘息患者 465 名	Tio R2.5 qd Tio R5 qd PBO qd 12 週間	海外	2011 ～ 2012.4
205.464 5.3.5.1-12	III	成人中等症から重症持続型喘息 患者を対象に、レスピマットを用 いてチオトロピウム吸入液 (2.5 µg および 5 µg) を 1 日 1 回夜、維 持療法に追加投与した場合の長 期安全性および有効性を評価す る、ランダム化、プラセボ対照、 二重盲検、並行群間試験	喘息患者 285 名	Tio R2.5 qd Tio R5 qd PBO qd 52 週間	国内	2011.4 ～ 2013.4

表 3.1: 2 本邦での臨床データパッケージ：参考資料

試験番号 資料番号	試験の 相	試験の目的およびデザイン	対象	用法・用量 投与期間	海外/ 国内/ 国際共同	実施期間
205.424 5.3.5.4-1	II	青少年（12～17歳）中等症持続型喘息患者を対象に、レスピマットを用いてチオトロピウム吸入液（1.25 µg, 2.5 µg および 5 µg）を1日1回夜投与した場合の有効性および安全性を評価する、4週間、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、不完備型クロスオーバー試験	喘息患者 105名	Tio R1.25 qd Tio R2.5 qd Tio R5 qd PBO qd 3期×4週間	海外	2010 ～ 2011.4
205.425 5.3.5.4-2	II	児童（6～11歳）中等症持続型喘息患者を対象に、レスピマットを用いてチオトロピウム吸入液（1.25 µg, 2.5 µg および 5 µg）を1日1回夜投与した場合の有効性および安全性を評価する、4週間、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、不完備型クロスオーバー試験	喘息患者 101名	Tio R1.25 qd Tio R2.5 qd Tio R5 qd PBO qd 3期×4週間	海外	2011.8 ～ 2012.9
205.121 5.3.5.4-3	Ila	成人軽症喘息患者を対象に、チオトロピウムを用量漸増単回投与（10 µg, 40 µg, 80 µg）したときのメタコリン反応性に対する効果を検討する、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験	喘息患者 13名	Tio HH10 qd Tio HH40 qd Tio HH80 qd PBO qd 単回投与	海外	19 ～ 19
205.201 5.3.5.4-4	II	成人中等症から重症喘息患者を対象に、チオトロピウム（4.5 µg, 9 µg, 18 µg, 36 µg）を21日間投与したときの気管支運動性緊張に対する影響を検討する、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与、並行群間試験	喘息患者 204名	Tio HH4.5 qd Tio HH9.0 qd Tio HH18.0 qd Tio HH36.0 qd PBO qd 21日間	海外	19 ～ 19
205.202 5.3.5.4-5	II	成人中等症から重症喘息患者を対象に、チオトロピウム（4.5 µg, 9 µg, 18 µg, 36 µg）の夜間喘息に対する影響を検討する、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、実薬およびプラセボ対照、反復投与、並行群間試験	喘息患者 224名	Tio HH4.5 qd Tio HH9.0 qd Tio HH18.0 qd Tio HH36.0 qd Sal 50 bid Tio HH PBO qd MDI PBO bid 28日間	海外	19 ～ 19
205.203 5.3.5.4-6	II	成人軽症から中等症喘息患者を対象に、チオトロピウム 36 µg を投与したときの運動誘発性気管支収縮に対する影響を検討する、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	喘息患者 31名	Tio HH36.0 qd PBO qd 21日間	海外	19 ～ 19
205.248 5.3.5.4-7	II	成人喘息患者を対象に、レスピマットを用いて酸性吸入液（pH=2.7）を投与し、局所忍容性を評価する、単回投与（4噴霧）、クロスオーバー、ランダム化、二重盲検試験	喘息患者 34名	Tio R PBO (pH2.7) Tio R PBO (pH3.4) Tio R PBO (pH7.0) CFC MDI PBO 単回投与	海外	20 ～ 20

3.2 特徴および有用性

レスピマットは革新的吸入器であり、現在市販されている吸入器と比べて、患者が使用しやすい

レスピマット吸入器は、噴射ガスが不要で反復投与可能な携帯型の革新的吸入器であり、カートリッジに封入されているチオトロピウム吸入液をバネの力によって約 1.5 秒かけてゆっくりと霧状に噴射させる。噴霧量の約 60%が微細な液滴であり、これらの特性によって肺への薬物沈着が増大する一方、口腔咽頭への沈着は減少し、噴霧と吸入を同調させやすくする。レスピマットは、現在喘息治療薬として市販されている粉末吸入器や加圧式定量噴霧式吸入器と比べて、患者がより使用しやすいものとなっている。

Tio R5 は投与 24 時間にわたり気管支拡張効果を示し、長期投与でもその効果が持続する

喘息患者を対象とした臨床開発プログラムでは、ベースライン時と投与期間を通して、患者は安定した喘息維持療法（高用量 ICS+LABA，中用量 ICS，または低用量 ICS）を継続することとしており、さらに、喘息の重症度に応じた適切な喘息治療を継続可能としていた。この条件下では、チオトロピウムの追加投与により得られる効果が制限される可能性があったにもかかわらず、すべての第 II 相および第 III 相試験で肺機能の改善が認められた。第 III 相試験では、既存治療にチオトロピウムを追加投与することで、ピーク FEV_{1 (0-3h)}，トラフ FEV₁，PEF_{am} および PEF_{pm} の変化量などの肺機能パラメータで、プラセボと比較して一貫して有意に改善した。プラセボと比較したチオトロピウムの FEV₁ および PEF に関連する評価項目の改善度はそれぞれ、0.1 L および 20 L/min に近い値、またはこれらを十分に上回る値であった。さらに、プラセボと比較したチオトロピウムの FEV₁ および PEF に関連する評価項目で、Tio R5 群のプラセボ群に対する統計学的有意差は、個々の試験の主要評価項目の評価時点（試験 205.416，205.417，205.418，および 205.419 の投与 24 週後，ならびに試験 205.442 の投与 12 週後）だけでなく、ほぼすべての解析時点で認められ、Tio R2.5 群では解析時点の大半で認められた [CTD 2.5，4.2.2.2.1 項および 4.2.2.2.2 項]。しかし、FEV₁ の予測値に対する割合のサブグループ解析結果から、気道閉塞がより高度である患者には Tio R2.5 では 24 時間にわたって一貫した気管支拡張作用を示さない可能性があり、効果の持続性の観点から Tio R2.5 では不十分と考えられた [CTD 2.5，4.2.3.1 項]。

また、国内長期投与試験（試験 205.464）では、実施医療機関で測定された肺機能関連評価項目（トラフ FEV₁ およびトラフ PEF）で、Tio R2.5 群では投与 24 週後以降で効果の減少傾向がみられるのに対して、Tio R5 群では投与 52 週間にわたりプラセボ、Tio R2.5 群に比べ安定して効果が持続した。投与 52 週後にプラセボと比較した Tio R2.5 による肺機能の改善度はトラフ FEV₁ およびトラフ PEF のそれぞれで、プラセボと同程度であり、効果の持続性の観点から Tio R2.5 では不十分と考えられた。一方、投与 52 週後にプラセボと比較した Tio R5 による肺機能の改善度はトラフ FEV₁ およびトラフ PEF のそれぞれで、0.1 L および 20 L/min を十分に上回る値であり、52 週間にわたり安定した気管支拡張効果を示した。この国内長期投与試験の結果は、第 III 相並行群間試験の結果を支持しており、同時に日本人喘息患者で Tio R5 により肺機能に対する安定した効果が得られることを示唆していると考えられた [CTD 2.5，4.3 項]。

チオトロピウムは喘息の症状を改善し、喘息患者の QOL を改善する

高用量 ICS+LABA の治療下でも症状の持続する成人重症喘息患者（試験 205.416/417 併合データ）および中用量 ICS の治療下でも症状の持続する成人中等症喘息患者（試験 205.418/419 併合データ）のいずれにおいても、チオトロピウム投与による症状の改善が示された。それぞれの併合データではプラセボ群と比較してチオトロピウム群では、ACQ レスポンダーの割合が有意に増加していた。また、AQLQ (S)レスポナーの割合は、プラセボ群と比較してチオトロピウム群で有意ではなかったが、試験 205.416/417 および 205.418/419 のすべてにおいて、チオトロピウム群の方がプラセボ群よりも AQLQ (S)レスポナーが多かった。また、チオトロピウム群の ACQ および AQLQ (S)のレスポナーの割合は、サルメテロール群と同程度であった [CTD 2.5, 4.2.2.2.3 項]。ACQ および AQLQ (S)の定義は、各々、 [CTD 2.7.3, 1.2.4 項] , [CTD 2.7.3, 1.2.6 項] を参照。

チオトロピウムは（重度の）喘息増悪の発現リスクを軽減し、喘息増悪までの期間を延長する

試験 205.416/417 併合データの全体集団でチオトロピウムは高用量 ICS+LABA を用いた治療下でも症状の持続する成人重症喘息患者に対し、重度の喘息増悪および喘息増悪の発現リスクを軽減した。25%の患者が 1 回以上の重度の喘息増悪を発現するまでの期間で、Tio R5 群の患者では、プラセボ群の患者と比較して、56 日の有意な延長が認められた。同様に、最初の喘息増悪までの期間の中央値も、Tio R5 群ではプラセボ群と比較して 134 日の有意な延長が認められ、Tio R5 群はプラセボ群と比較して重度の喘息増悪および喘息増悪の発現率（1 年あたりの患者 1 例あたりの事象数）を有意に低下させた [CTD 2.5, 4.2.2.2.4 項]。重度の喘息増悪および喘息増悪の定義は、 [CTD 2.7.3, 1.2.3 項] を参照。

以上の国内外の臨床試験成績をもとに本邦において、次の効能・効果、用法・用量にて本剤の気管支喘息の効能追加を申請するに至った（申請時）。

【効能・効果】

下記疾患の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解

慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）、気管支喘息

【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。

（下線部：追加あるいは変更箇所）

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

JAN あるいは販売名 :	チオトロピウム臭化物水和物	
剤形・含量 :	吸入剤・1 噴霧中チオトロピウム 2.5 µg (チオトロピウム臭化物水和物として 3.124 µg)	
文書名 :	1.6 外国における使用状況等に関する資料	
文書作成日 :	1 October 2014	Page 1 of 3
Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved. This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission		

目 次

目 次	2
1. 外国における使用状況	3
2. 外国における添付文書	3
2.1 企業中核データシート	3
2.2 欧州の添付文書の原文および和訳	3

1. 外国における使用状況

欧州では、2014年 月 に本剤を対象とした喘息の適応追加審査（Type II variation）が終了し、2014年10月現在、英国、ベルギー、また、欧州以外では、ロシア、タイなど世界16カ国で承認されている。なお、米国では2014年8月に承認申請し、現在、審査中である。

2. 外国における添付文書

欧州における添付文書の概略を表2:1に示す。また、企業中核データシートを2.1項、欧州の添付文書の原文および和訳を2.2項に示した。

表 2: 1 欧州における添付文書の概略

	欧州
販売名	Spiriva Respimat 2.5 microgram, solution for inhalation
剤形・含量	吸入剤・1噴霧中チオトロピウム 2.5 μg（チオトロピウム臭化物水和物として 3.124 μg）
効能・効果	COPD 慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者の諸症状を緩解する気管支拡張の維持療法 喘息 現在、吸入ステロイド剤（ブデソニド 800 μg/日以上または同等）および長時間作用性 β ₂ 刺激薬の併用維持療法を行い、過去1年以内に1回以上の喘息増悪が発現した成人喘息患者への気管支拡張薬としての追加維持療法
用法・用量	用法・用量 本剤は吸入でのみ使用すること。カートリッジをレスピマット吸入器に挿入して使用する。 レスピマット吸入器からの2回の噴霧が1投与量である。成人の推奨用量はチオトロピウム 5 μg であり、レスピマット吸入器を用いて1回2吸入を1日1回、同時刻に吸入投与する。 推奨用量を超えて投与しないこと。 喘息の治療では、十分な効果を得るには継続して投与する必要がある。

（下線部：追加箇所）

2.1 企業中核データシート

1.6-2 として添付する。

2.2 欧州の添付文書の原文および和訳

1.6-3 として添付する。

Company Core Data Sheet



SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

Version: August 2014

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Spiriva Respimat 2.5 microgram, solution for inhalation

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

The delivered dose is 2.5 microgram tiotropium per puff (2 puffs comprise one medicinal dose) and is equivalent to 3.124 microgram tiotropium bromide monohydrate.

The delivered dose is the dose which is available for the patient after passing the mouthpiece.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for inhalation

Clear, colourless, solution for inhalation

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

COPD

Tiotropium is indicated as a maintenance bronchodilator treatment to relieve symptoms of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Asthma

Spiriva Respimat is indicated as an add-on maintenance bronchodilator treatment in adult patients with asthma who are currently treated with the maintenance combination of inhaled corticosteroids (≥ 800 μg budesonide/day or equivalent) and long-acting β_2 agonists and who experienced one or more severe exacerbations in the previous year.

4.2 Posology and method of administration

Posology

The medicinal product is intended for inhalation use only. The cartridge can only be inserted and used in the Respimat inhaler (see 4.2).

Two puffs from the Respimat inhaler comprise one medicinal dose.

The recommended dose for adults is 5 microgram tiotropium given as two puffs from the Respimat inhaler once daily, at the same time of the day.

The recommended dose should not be exceeded.

In the treatment of asthma the full benefit will be apparent after several doses of the medicinal product.

Special populations

Geriatric patients can use tiotropium bromide at the recommended dose.

Renally impaired patients can use tiotropium bromide at the recommended dose. For patients with moderate to severe impairment (creatinine clearance ≤ 50 ml/min, see 4.4 and 5.2).

Hepatically impaired patients can use tiotropium bromide at the recommended dose (see 5.2).

Paediatric population

COPD

There is no relevant use of Spiriva Respimat in children and adolescents below 18 years

Cystic fibrosis

The efficacy and safety of Spiriva Respimat has not been established (see sections 4.4 and 5.1).

Asthma

The efficacy and safety of Spiriva Respimat in children and adolescents has not yet been established.

Method of administration

To ensure proper administration of the medicinal product, the patient should be shown how to use the inhaler by a physician or other health professionals.

Patient's instructions for use and handling





Spiriva Respimat inhaler and Spiriva Respimat cartridge




1) Inserting the cartridge

The following steps 1-6 are necessary before first use:

<p>A close-up photograph showing a person's hands inserting a cartridge into the clear base of the inhaler. The safety catch is visible. A black arrow points to the right, indicating the direction of insertion. The number '1' is at the bottom right of the image.</p>	<p>1 With the green cap (A) closed, press the safety catch (E) while pulling off the clear base (G).</p>
--	---

 <p>2a</p>	<p>2 Take the cartridge (H) out of the box. Push the narrow end of the cartridge into the inhaler until it clicks into place. The cartridge should be pushed firmly against a firm surface to ensure that it has gone all the way in (2b). The cartridge will not be flush with the inhaler, you will still see the silver ring of the lower end of the cartridge.</p> <p>Do not remove the cartridge once it has been inserted into the inhaler.</p>
 <p>2b</p>	<p>3 Replace the clear base (G). Do not remove the clear base again.</p>

2) To prepare the Spiriva Respimat inhaler for first-time use

 <p>4</p>	<p>4 Hold the Spiriva Respimat inhaler upright, with the green cap (A) closed. Turn the base (G) in the direction of the black arrows on the label until it clicks (half a turn).</p>
 <p>5</p>	<p>5 Open the green cap (A) until it snaps fully open.</p>
 <p>6</p>	<p>6 Point the Spiriva Respimat inhaler towards the ground. Press the dose release button (D). Close the green cap (A).</p> <p>Repeat steps 4, 5 and 6 until a cloud is visible.</p> <p>Then repeat steps 4, 5 and 6 three more times to ensure the inhaler is prepared for use.</p>

Your Spiriva Respimat inhaler is now ready to use.

These steps will not affect the number of doses available. After preparation your Spiriva Respimat inhaler will be able to deliver your 60 puffs (30 medicinal doses).

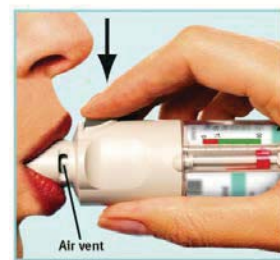
Daily use of your Spiriva Respimat inhaler

You will need to use this inhaler ONLY ONCE A DAY.

Each time you use it take TWO PUFFS.



I Hold the Spiriva Respimat inhaler upright, with the green cap (A) closed, to avoid accidental release of dose. Turn the base (G) in the direction of the black arrows on the label until it clicks (half a turn).



II

II Open the green cap (A) until it snaps fully open. Breathe out slowly and fully, and then close your lips around the end of the mouthpiece without covering the air vents (C). Point your Spiriva Respimat inhaler to the back of your throat.

While taking in a slow, deep breath through your mouth, press the dose release button (D) and continue to breathe in slowly for as long as you can. Hold your breath for 10 seconds or for as long as comfortable.

III Repeat steps I and II so that you get the full dose.

You will need to use this inhaler only ONCE A DAY.

Close the green cap until you use your Spiriva Respimat inhaler again.

If Spiriva Respimat inhaler has not been used for more than 7 days release one puff towards the ground. If Spiriva Respimat inhaler has not been used for more than 21 days repeat steps 4 to 6 until a cloud is visible. Then repeat steps 4 to 6 three more times.

When to get a new Spiriva Respimat inhaler



The Spiriva Respimat inhaler contains 60 puffs (30 medicinal doses). The dose indicator shows approximately how much medication is left. When the pointer enters the red area of the scale, there is, approximately, medication for 7 days left (14 puffs). This is when you need to get a new Spiriva Respimat inhaler prescription.

Once the dose indicator has reached the end of the red scale (i.e. all 30 doses have been used), the Spiriva Respimat inhaler is empty and locks automatically. At this point, the base cannot be turned any further.

At the latest, three months after use the Spiriva Respimat inhaler should be discarded even if not all medication has been used.

How to care for your inhaler

Clean the mouthpiece including the metal part inside the mouthpiece with a damp cloth or tissue only, at least once a week.

Any minor discoloration in the mouthpiece does not affect your Spiriva Respimat inhaler performance.

If necessary, wipe the outside of your Spiriva Respimat inhaler with a damp cloth.

4.3 Contraindications

Spiriva Respimat is contraindicated in patients with hypersensitivity to tiotropium bromide, atropine or its derivatives, e.g. ipratropium or oxitropium or to any of the excipients (see 6.1).

4.4 Special warnings and precautions for use

Tiotropium bromide, as a once daily maintenance bronchodilator, should not be used for the initial treatment of acute episodes of bronchospasm, or for the relief of acute symptoms. In the event of an acute attack a rapid-acting beta-2-agonist should be used.

Spiriva Respimat should not be used as (first-line) monotherapy for asthma. Asthma patients must be advised to continue taking anti-inflammatory therapy, i.e. inhaled corticosteroids, unchanged after the introduction of Spiriva Respimat, even when their symptoms improve.

Immediate hypersensitivity reactions may occur after administration of tiotropium bromide solution for inhalation.

Consistent with its anticholinergic activity, tiotropium bromide should be used with caution in patients with narrow-angle glaucoma, prostatic hyperplasia or bladder-neck obstruction.

Inhaled medicines may cause inhalation-induced bronchospasm.

Spiriva Respimat should be used with caution in patients with known cardiac rhythm disorders (see 5.1).

As plasma concentration increases with decreased renal function in patients with moderate to severe renal impairment (creatinine clearance ≤ 50 ml/min) tiotropium bromide should be used only if the expected benefit outweighs the potential risk. There is no long term experience in patients with severe renal impairment (see 5.2).

Patients should be cautioned to avoid getting the spray into their eyes. They should be advised that this may result in precipitation or worsening of narrow-angle glaucoma, eye pain or discomfort, temporary blurring of vision, visual halos or coloured images in association with red eyes from conjunctival congestion and corneal oedema. Should any combination of these eye symptoms develop, patients should stop using tiotropium bromide and consult a specialist immediately.

Dry mouth, which has been observed with anti-cholinergic treatment, may in the long term be associated with dental caries.

Tiotropium bromide should not be used more frequently than once daily (see 4.9).

Spiriva Respimat is not recommended in cystic fibrosis (CF). If used in patients with CF, Spiriva Respimat may increase the signs and symptoms of CF (e.g. serious adverse events, pulmonary exacerbations, respiratory tract infections).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Although no formal drug interaction studies have been performed, tiotropium bromide has been used concomitantly with other drugs commonly used in the treatment of COPD and asthma, including sympathomimetic bronchodilators, methylxanthines, oral and inhaled steroids, antihistamines, mucolytics, leukotriene modifiers, cromones, anti-IgE treatment without clinical evidence of drug interactions.

The co-administration of tiotropium bromide with other anticholinergic containing drugs has not been studied and therefore is not recommended.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There is a very limited amount of data from the use of tiotropium in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity at clinically relevant doses (see 5.3). As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of Spiriva Respimat during pregnancy.

Breast-feeding

It is unknown whether tiotropium bromide is excreted in human breast milk. Despite studies in rodents which have demonstrated that excretion of tiotropium bromide in breast milk occurs only in small amounts, use of Spiriva Respimat is not recommended during breast-feeding. Tiotropium bromide is a long-acting compound. A decision on whether to continue/discontinue breast-feeding or to continues/discontinue therapy with Spiriva Respimat should be made taking into account the benefit of breast-feeding to the child and the benefit of Spiriva Respimat therapy to the woman.

Fertility

Clinical data on fertility are not available for tiotropium. A non-clinical study performed with tiotropium showed no indication of any adverse effect on fertility (see 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. The occurrence of dizziness or blurred vision may influence the ability to drive and use machinery.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Many of the listed undesirable effects can be assigned to the anticholinergic properties of tiotropium bromide.

Tabulated summary of adverse reactions

The frequencies assigned to the undesirable effects listed below are based on crude incidence rates of adverse drug reactions (i.e. events attributed to tiotropium) observed in the tiotropium group pooled from 5 placebo-controlled clinical trials in COPD (2,802 patients) and 6 placebo-controlled clinical trials in asthma (1,256 patients) with treatment periods ranging from twelve weeks to one year.

Frequency is defined using the following convention:

Very common ($\geq 1/10$); *common* ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); *uncommon* ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); *rare* ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); *very rare* ($< 1/10,000$), *not known* (cannot be estimated from the available data)

System Organ Class / MedDRA Preferred Term	Frequency COPD	Frequency Asthma
<u>Metabolism and nutrition disorders</u>		
Dehydration	Not known	Not known
<u>Nervous system disorders</u>		
Dizziness	Uncommon	Uncommon
Headache	Uncommon	Uncommon
Insomnia	Not known	Uncommon
<u>Eye disorders</u>		
Glaucoma	Rare	Not known
Intraocular pressure increased	Rare	Not known
Vision blurred	Rare	Not known
<u>Cardiac disorders</u>		
Atrial fibrillation	Uncommon	Not known
Palpitations	Uncommon	Uncommon
Supraventricular tachycardia	Uncommon	Not known
Tachycardia	Uncommon	Not known
<u>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</u>		
Cough	Uncommon	Uncommon
Epistaxis	Uncommon	Not known
Pharyngitis	Uncommon	Uncommon
Dysphonia	Uncommon	Uncommon
Bronchospasm	Rare	Uncommon
Laryngitis	Rare	Not known
Sinusitis	Not known	Not known
<u>Gastrointestinal disorders</u>		
Dry Mouth	Common	Common
Constipation	Uncommon	Rare
Oropharyngeal candidiasis	Uncommon	Uncommon
Dysphagia	Uncommon	Not known
Gastrooesophageal reflux disease	Rare	Not known
Dental caries	Rare	Not known
Gingivitis	Rare	Rare
Glossitis	Rare	Not known
Stomatitis	Rare	Rare

System Organ Class / MedDRA Preferred Term	Frequency COPD	Frequency Asthma
Intestinal obstruction, including ileus paralytic	Not known	Not known
Nausea	Not known	Not known
<u>Skin and subcutaneous tissue disorders, immune system disorders</u>		
Rash	Uncommon	Rare
Pruritus	Uncommon	Rare
Angioneurotic oedema	Rare	Rare
Urticaria	Rare	Rare
Skin infection/skin ulcer	Rare	Not known
Dry skin	Rare	Not known
Hypersensitivity (including immediate reactions)	Not known	Rare
Anaphylactic reaction	Not known	Not known
<u>Musculoskeletal and connective tissue disorders</u>		
Joint swelling	Not known	Not known
<u>Renal and urinary disorders</u>		
Urinary retention	Uncommon	Not known
Dysuria	Uncommon	Not known
Urinary tract infection	Rare	Not known

Description of selected adverse reactions

In controlled clinical studies in COPD, the commonly observed undesirable effects were anticholinergic undesirable effects such as dry mouth which occurred in approximately 3.2% of patients. In asthma the incidence of dry mouth was 1.2%.

In 5 clinical trials in COPD, dry mouth led to discontinuation in 3 of 2,802 tiotropium treated patients (0.1 %). No discontinuations due to dry mouth were reported in 6 clinical trials in asthma (1,256 patients).

Serious undesirable effects consistent with anticholinergic effects include glaucoma, constipation, intestinal obstruction including ileus paralytic and urinary retention.

Other special population

An increase in anticholinergic effects may occur with increasing age.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via [the national reporting system listed in Appendix V](#)

4.9 Overdose

High doses of tiotropium bromide may lead to anticholinergic signs and symptoms.

However, there were no systemic anticholinergic adverse effects following a single inhaled dose of up to 340 microgram tiotropium bromide in healthy volunteers. Additionally, no relevant adverse effects, beyond dry mouth/throat and dry nasal mucosa, were observed following 14-day dosing of up to 40 microgram tiotropium solution for inhalation in healthy volunteers with the exception of pronounced reduction in salivary flow from day 7 onwards.

Acute intoxication by inadvertent oral ingestion of tiotropium solution for inhalation from the cartridge is unlikely due to low oral bioavailability.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Other drugs for obstructive airway diseases, inhalants, anticholinergics
ATC code: R03B B04

Mechanism of action

Tiotropium bromide is a long-acting, specific antagonist at muscarinic receptors. It has similar affinity to the subtypes, M₁ to M₅. In the airways, tiotropium bromide competitively and reversibly binds to the M₃ receptors in the bronchial smooth musculature, antagonising the cholinergic (bronchoconstrictive) effects of acetylcholine, resulting in bronchial smooth muscle relaxation. The effect was dose dependent and lasted longer than 24h. As an N-quaternary anticholinergic, tiotropium bromide is topically (broncho-) selective when administered by inhalation, demonstrating an acceptable therapeutic range before systemic anticholinergic effects may occur.

Pharmacodynamic effects

The dissociation of tiotropium from especially M₃-receptors is very slow, exhibiting a significantly longer dissociation half-life than ipratropium. Dissociation from M₂-receptors is faster than from M₃, which in functional in vitro studies, elicited (kinetically controlled) receptor subtype selectivity of M₃ over M₂. The high potency, very slow receptor dissociation and topical inhaled selectivity found its clinical correlate in significant and long-acting bronchodilation in patients with COPD and asthma.

Clinical efficacy and safety in COPD

The clinical Phase III development programme included two 1-year, two 12-weeks and two 4-weeks randomised, double-blind studies in 2901 COPD patients (1038 receiving the 5 µg tiotropium dose). The 1-year programme consisted of two placebo-controlled trials. The two 12-week trials were both active (ipratropium) - and placebo-controlled. All six studies included lung function measurements. In addition, the two 1-year studies included health outcome measures of dyspnoea, health-related quality of life and effect on exacerbations.

In the aforementioned studies, tiotropium solution for inhalation, administered once daily, provided significant improvement in lung function (forced expiratory volume in one second and forced vital capacity) within 30 minutes following the first dose, compared to placebo (FEV₁ mean improvement at 30 minutes: 0.113 litres; 95% confidence interval (CI): 0.102 to 0.125 litres, p< 0.0001). Improvement of lung function was maintained for 24 hours at steady state compared to placebo (FEV₁ mean improvement: 0.122 litres; 95% CI: 0.106 to 0.138 litres, p< 0.0001). Pharmacodynamic steady state was reached within one week.

Spiriva Respimat significantly improved morning and evening PEFr (peak expiratory flow rate) as measured by patient's daily recordings compared to placebo (PEFR mean improvement: mean improvement in the morning 22 L/min; 95% CI: 18 to 55 L/min, p< 0.0001; evening 26 L/min; 95% CI: 23 to 30 L/min, p<0.0001). The use of Spiriva Respimat resulted in a reduction of rescue bronchodilator use compared to placebo (mean reduction in rescue use 0.66 occasions per day, 95% CI: 0.51 to 0.81 occasions per day, p<0.0001).

The bronchodilator effects of Spiriva Respimat were maintained throughout the 1-year period of administration with no evidence of tolerance.

The following health outcome effects were demonstrated in the long term 1-year studies:

(a) Spiriva Respimat significantly improved dyspnoea (as evaluated using the Transition Dyspnoea Index) compared to placebo (mean improvement 1.05 units; 95% CI: 0.73 to 1.38 units, $p < 0.0001$). An improvement was maintained throughout the treatment period.

(b) The improvement in mean total score of patient's evaluation of their Quality of Life (as measured using the St. George's Respiratory Questionnaire) between Spiriva Respimat versus placebo at the end of the two 1-year studies was 3.5 units (95% CI: 2.1 to 4.9, $p < 0.0001$). A 4-unit decrease is considered clinically relevant.

(c) COPD Exacerbations

In three one-year, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trials Spiriva Respimat treatment resulted in a significantly reduced risk of a COPD exacerbation in comparison to placebo. Exacerbations of COPD were defined as "a complex of at least two respiratory events/symptoms with a duration of three days or more requiring a change in treatment (prescription of antibiotics and/or systemic corticosteroids and/or a significant change of the prescribed respiratory medication)". Spiriva Respimat treatment resulted in a reduced risk of a hospitalisation due to a COPD exacerbation (significant in the appropriately powered large exacerbation trial).

The pooled analysis of two Phase III trials and separate analysis of an additional exacerbation trial is displayed in Table 1. All respiratory medications except anticholinergics and long-acting beta-agonists were allowed as concomitant treatment, i.e. rapidly acting beta-agonists, inhaled corticosteroids and xanthines. Long-acting beta-agonists were allowed in addition in the exacerbation trial.

Table 1: Statistical Analysis of Exacerbations of COPD and Hospitalized COPD Exacerbations in Patients with Moderate to Very Severe COPD

Study (N _{Spiriva} , N _{placebo})	Endpoint	Spiriva Respimat	Placebo	% Risk Reduction (95% CI) ^a	p-value
1-year Ph III studies, pooled analysis ^d (670, 653)	Days to first COPD exacerbation	160 ^a	86 ^a	29 (16 to 40) ^b	<0.0001 ^b
	Mean exacerbation incidence rate per patient year	0.78 ^c	1.00 ^c	22 (8 to 33) ^c	0.002 ^c
	Time to first hospitalised COPD exacerbation			25 (-16 to 51) ^b	0.20 ^b
	Mean hospitalised exacerbation incidence rate per patient year	0.09 ^c	0.11 ^c	20 (-4 to 38) ^c	0.096 ^c
1-year Ph IIIb exacerbation study (1939, 1953)	Days to first COPD exacerbation	169 ^a	119 ^a	31 (23 to 37) ^b	<0.0001 ^b
	Mean exacerbation incidence rate per patient year	0.69 ^c	0.87 ^c	21 (13 to 28) ^c	<0.0001 ^c
	Time to first hospitalised COPD exacerbation			27 (10 to 41) ^b	0.003 ^b
	Mean hospitalised exacerbation incidence rate per patient year	0.12 ^c	0.15 ^c	19 (7 to 30) ^c	0.004 ^c

^a Time to first event: days on treatment by when 25% of patients had at least one exacerbation of COPD / hospitalized COPD exacerbation. *In study A 25% of placebo patients had an exacerbation by day 112, whereas for Spiriva Respimat 25% had an exacerbation by day 173 ($p = 0.09$); in study B 25% of placebo patients had an exacerbation by day 74, whereas for Spiriva Respimat 25% had an exacerbation by day 149 ($p < 0.0001$).*

^b Hazard ratios were estimated from a Cox proportional hazard model. The percentage risk reduction is $100(1 - \text{hazard ratio})$.

^c Poisson regression. Risk reduction is $100(1 - \text{rate ratio})$.

^d Pooling was specified when the studies were designed. The exacerbation endpoints were significantly improved in individual analyses of the two one year studies.

In a retrospective pooled analysis of the three 1-year and one 6-month placebo-controlled trials with Spiriva Respimat including 6,096 COPD patients a numerical increase in all-cause mortality was seen in patients treated with Spiriva Respimat (68; incidence rate (IR) 2.64 cases per 100 patient-years) compared with placebo (51, IR 1.98) showing a rate ratio (95% confidence interval) of 1.33 (0.93, 1.92) for the planned treatment period; the excess in mortality was observed in patients with known rhythm disorders.

Clinical efficacy and safety in asthma

The clinical Phase III programme for persistent asthma included two 1-year randomised, double-blind, placebo-controlled studies in a total of 907 asthma patients (453 receiving Spiriva Respimat) on a combination of ICS (≥ 800 μg budesonide/day or equivalent) with a LABA. The studies included lung function measurements and severe exacerbations as primary endpoints.

PrimoTinA-asthma studies

In the two 1-year studies in patients who were symptomatic on maintenance treatment of at least ICS (≥ 800 μg budesonide/day or equivalent) plus LABA, Spiriva Respimat showed clinically relevant improvements in lung function over placebo when used as add-on to background treatment.

At week 24, mean improvements in peak and trough FEV₁ were 0.110 litres (95% CI: 0.063 to 0.158 litres, $p < 0.0001$) and 0.093 litres (95% CI: 0.050 to 0.137 litres, $p < 0.0001$), respectively. The improvement of lung function compared to placebo was maintained for 24 hours.

In the PrimoTinA-asthma studies, treatment of symptomatic patients (N=453) with ICS plus LABA plus tiotropium reduced the risk of severe asthma exacerbations by 21% as compared to treatment of symptomatic patients (N=454) with ICS plus LABA plus placebo. The risk reduction in the mean number of severe asthma exacerbations/patient year was 20%.

This was supported by a reduction of 31% in risk for asthma worsening and 24% risk reduction in the mean number of asthma worsenings/patient year (see Table 2).

Table 2: Exacerbations in Patients Symptomatic on ICS (≥ 800 μg budesonide/day or equivalent) plus LABA (PrimoTinA-asthma studies)

Study	Endpoint	Spiriva Respimat, added-on to at least ICS ^a /LABA (N=453)	Placebo, added-on to at least ICS ^a /LABA (N=454)	% Risk Reduction (95% CI)	p-value
two 1-year Phase III studies, pooled analysis	Days to 1 st severe asthma exacerbation	282 ^c	226 ^c	21 ^b (0, 38)	0.0343
	Mean number of severe asthma exacerbations/patient year	0.530	0.663	20 ^d (0, 36)	0.0458
	Days to 1 st worsening of asthma	315 ^c	181 ^c	31 ^b (18, 42)	<0.0001
	Mean number of asthma worsenings/patient year	2.145	2.835	24 ^d (9, 37)	0.0031

^a ≥ 800 μg budesonide/day or equivalent

^b Hazard ratio, confidence interval and p-value obtained from a Cox proportional hazards model with only treatment as effect. The percentage risk reduction is $100(1 - \text{hazard ratio})$.

^c Time to first event: days on treatment by when 25%/50% of patients had at least one severe asthma exacerbation/worsening of asthma

^d The rate ratio was obtained from a Poisson regression with log exposure (in years) as offset. The percentage risk reduction is 100 (1-rate ratio).

Paediatric population

COPD

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Spiriva Respimat in all subsets of the paediatric population in COPD (see section 4.2 for information on paediatric use).

Asthma

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Spiriva Respimat in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of asthma (see section 4.2 for information on paediatric use).

Clinical efficacy and safety in cystic fibrosis (CF):

The clinical development programme in CF included 3 multicentre studies in 959 patients aged 5 months and above. Patients below 5 years used a spacer (AeroChamber Plus[®]) with face mask and were included for safety assessment only. The two pivotal studies (a dose finding Phase II study and a confirmatory Phase III study) compared lung function effects (percent predicted FEV₁ AUC_{0-4h} and trough FEV₁) of Spiriva Respimat (tiotropium 5 µg: 469 patients) versus placebo (315 patients) in 12-weeks randomised, double-blind periods; the Phase III study also included a long term open label extension, up to 12 months. In these studies, all respiratory medications, except anticholinergics, were allowed as concomitant treatment, e.g. long acting beta agonists, mucolytics and antibiotics.

Effects on lung function are displayed in Table 3. No significant improvement in symptoms and health status (exacerbations by Respiratory and Systemic Symptoms Questionnaire and quality of life by Cystic Fibrosis Questionnaire) have been observed.

Table 3: Adjusted mean difference from placebo for absolute changes from baseline after 12 weeks

	Phase II		Phase III			
	All patients (N _{Spiriva} = 176, N _{placebo} = 168)		All patients (N _{Spiriva} = 293, N _{placebo} = 147)		≤11 years (N _{Spiriva} = 95, N _{placebo} = 47)	≥12 years (N _{Spiriva} = 198, N _{placebo} = 100)
	mean (95% CI)	p-value	mean (95% CI)	p-value	mean (95% CI)	mean (95% CI)
FEV ₁ AUC _{0-4h} (% predicted) ^a <i>absolute changes</i>	3.39 (1.67, 5.12)	<0.001	1.64 (-0.27, 3.55)	0.092	-0.63 (-4.58, 3.32)	2.58 (0.50, 4.65)
FEV ₁ AUC _{0-4h} (litres) <i>absolute changes</i>	0.09 (0.05, 0.14)	<0.001	0.07 (0.02, 0.12)	0.010	0.01 (-0.07, 0.08)	0.10 (0.03, 0.17)
Trough FEV ₁ (% predicted) ^a <i>absolute changes</i>	2.22 (0.38, 4.06)	0.018	1.40 (-0.50, 3.30)	0.150	-1.24 (-5.20, -271)	2.56 (0.49, 4.62)
Trough FEV ₁ (litres) <i>absolute changes</i>	0.06 (0.01, 0.11)	0.028	0.07 (0.02, 0.12)	0.012	-0.01 (-0.08, 0.06)	0.10 (0.03, 0.17)

^a Co-primary endpoints

All Adverse Drug Reactions (ADRs) observed in the CF studies are known undesirable effects of tiotropium (see 4.8). The most commonly observed adverse events considered related during the 12 week double blind period were cough (4.1%) and dry mouth (2.8%).

The number and percentage of patients reporting adverse events (AEs) of special interest in cystic fibrosis irrespective of relatedness are shown in Table 4. Signs and symptoms considered to be manifestations of cystic fibrosis increased numerically, although not statistically significantly, with tiotropium, especially in patients ≤ 11 years old.

Table 4: Percentage of patients with AEs of special interest in cystic fibrosis by age group over 12 weeks of treatment irrespective of relatedness (pooled Phase II and Phase III)

	≤ 11 years		≥ 12 years	
	N _{placebo} = 96	N _{Spiriva} = 158	N _{placebo} = 215	N _{Spiriva} = 307
Abdominal pain	7.3	7.0	5.1	6.2
Constipation	1.0	1.9	2.3	2.6
Distal intestinal obstruction syndrome	0.0	0.0	1.4	1.3
Respiratory tract infections	34.4	36.7	28.4	28.3
Sputum increased	1.0	5.1	5.6	6.2
Exacerbations	10.4	14.6	18.6	17.9

"Distal intestinal obstruction syndrome" and "Sputum increased" are MedDRA preferred terms. "Respiratory tract infections" is the MedDRA higher level group term. "Abdominal pain", "Constipation" and "Exacerbations" are collections of MedDRA preferred terms.

Thirty-four (10.9 %) patients randomised to placebo and 56 (12.0%) patients randomised to Spiriva Respimat experienced a serious adverse event.

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Spiriva Respimat in the subset of paediatric patients below 1 year of age.

5.2 Pharmacokinetic properties

a) General Introduction

Tiotropium bromide is a non-chiral quaternary ammonium compound and is sparingly soluble in water. Tiotropium bromide is available as solution for inhalation administered by the Respimat inhaler. Approximately 40% of the inhaled dose is deposited in the lungs, the target organ, the remaining amount being deposited in the gastrointestinal tract. Some of the pharmacokinetic data described below were obtained with higher doses than recommended for therapy.

b) General Characteristics of the Active Substance after Administration of the Medicinal Product

Absorption: Following inhalation of the solution by young healthy volunteers, urinary excretion data suggest that approximately 33% of the inhaled dose reach the systemic circulation. It is expected from the chemical structure of the compound (quaternary ammonium compound) and from in-vitro experiments that tiotropium bromide is poorly absorbed from the gastrointestinal tract (10-15%). Oral solutions of tiotropium bromide have an absolute bioavailability of 2-3%. Food is not expected to influence the absorption of this quaternary ammonium compound.

At steady state, tiotropium bromide plasma levels in COPD patients at peak were 10.5-11.7 pg/ml when measured 10 minutes after administration of a 5 microgram dose delivered by the Respimat inhaler and decreased rapidly in a multi-compartmental manner. Steady state trough plasma concentrations were 1.49-1.68 pg/ml. A steady state tiotropium peak plasma concentration of 5.15 pg/ml was attained 5 minutes after the administration of the same dose to patients with asthma.

Distribution: The drug is bound by 72% to plasma proteins and shows a volume of distribution of 32 l/kg. Local concentrations in the lung are not known, but the mode of administration suggests

substantially higher concentrations in the lung. Studies in rats have shown that tiotropium bromide does not penetrate the blood-brain barrier to any relevant extent.

Biotransformation: The extent of biotransformation is small. This is evident from a urinary excretion of 74% of unchanged substance after an intravenous dose to young healthy volunteers. The ester tiotropium bromide is nonenzymatically cleaved to the alcohol (N-methylscopine) and acid compound (dithienylglycolic acid) that are inactive on muscarinic receptors. In-vitro experiments with human liver microsomes and human hepatocytes suggest that some further drug (< 20% of dose after intravenous administration) is metabolised by cytochrome P450 (CYP) dependent oxidation and subsequent glutathion conjugation to a variety of Phase II-metabolites.

In vitro studies in liver microsomes reveal that the enzymatic pathway can be inhibited by the CYP 2D6 (and 3A4) inhibitors, quinidine, ketoconazole and gestodene. Thus CYP 2D6 and 3A4 are involved in metabolic pathway that is responsible for the elimination of a smaller part of the dose. Tiotropium bromide even in supra-therapeutic concentrations does not inhibit CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 or 3A in human liver microsomes.

Elimination: The terminal elimination half-life of tiotropium bromide is between 5 and 6 days following inhalation by healthy volunteers and COPD patients. The effective half-life was 34 hours in patients with asthma. Total clearance was 880 ml/min after an intravenous dose in young healthy volunteers with an interindividual variability of 22%. Intravenously administered tiotropium bromide is mainly excreted unchanged in urine (74%). After inhalation of the solution by healthy volunteers urinary excretion is 20.1-29.4 % of the dose, the remainder being mainly non-absorbed drug in gut that is eliminated via the faeces. In patients with asthma, 11.9% (0.595 µg) of the dose is excreted unchanged in the urine over 24 hours post dose at steady state. The renal clearance of tiotropium bromide exceeds the creatinine clearance, indicating secretion into the urine.

Linearity / Nonlinearity: Tiotropium bromide demonstrates linear pharmacokinetics in the therapeutic range after intravenous administration, dry powder inhalation and inhalation of the solution.

c) Characteristics in Patients

Geriatric Patients: As expected for all predominantly renally excreted drugs, advanced age was associated with a decrease of tiotropium bromide renal clearance (326 ml/min in COPD patients < 58 years to 163 ml/min in COPD patients > 70years) which may be explained by decreased renal function. Tiotropium bromide excretion in urine after inhalation decreased from 14 % (young healthy volunteers) to about 7 % (COPD patients); however plasma concentrations did not change significantly with advancing age within COPD patients if compared to inter- and intraindividual variability (43 % increase in AUC_{0-4h} after dry powder inhalation). Exposure to tiotropium was not found to differ with age in patients with asthma.

Renally Impaired Patients: In common with all other drugs that undergo predominantly renal excretion, renal impairment was associated with increased plasma drug concentrations and reduced renal drug clearance after both intravenous infusion and dry powder inhalation. Mild renal impairment (CL_{CR} 50-80 ml/min) which is often seen in elderly patients increased tiotropium bromide plasma concentrations slightly (39% increase in AUC_{0-4h} after intravenous infusion). In COPD patients with moderate to severe renal impairment (CL_{CR} < 50 ml/min) the intravenous administration of tiotropium bromide resulted in doubling of the plasma concentrations (82% increase in AUC_{0-4h}), which was confirmed by plasma concentrations after dry powder inhalation and also by inhalation of the solution via the Respimat inhaler. In asthma patients with mild renal impairment (CL_{CR} 50-80 ml/min) inhaled tiotropium did not result in relevant increases in exposure compared to patients with normal renal function.

Hepatically Impaired Patients: Liver insufficiency is not expected to have any relevant influence on tiotropium bromide pharmacokinetics. Tiotropium bromide is predominantly cleared by renal elimination (74% in young healthy volunteers) and simple non-enzymatic ester cleavage to pharmacologically inactive products.

Paediatric Patients:

There were no paediatric patients in the COPD programme (see 4.2). Paediatric patients were studied as part of the CF clinical programme also covering adults.

Following inhalation of 5 µg tiotropium, the tiotropium plasma level in CF patients ≥ 5 years was 10.1 pg/ml 5 minutes post-dosing at steady-state and decreased rapidly thereafter. The fraction of the dose available in CF patients < 5 years old who used the spacer and mask was approximately 3- to 4-fold lower than that observed in CF patients 5 years and older. Tiotropium exposure was related to body-weight in CF patients < 5 years.

d) Pharmacokinetic / Pharmacodynamic Relationship(s)

There is no direct relationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics.

5.3 Preclinical safety data

Many effects observed in conventional studies of safety pharmacology, repeat-dose toxicity, and reproductive toxicity could be explained by the anticholinergic properties of tiotropium bromide. Typically in animals reduced food consumption, inhibited body weight gain, dry mouth and nose, reduced lacrimation and salivation, mydriasis and increased heart rate were observed. Other relevant effects noted in repeated dose toxicity studies were: mild irritancy of the respiratory tract in rats and mice evinced by rhinitis and epithelial changes of the nasal cavity and larynx, and prostatitis along with proteinaceous deposits and lithiasis in the bladder in rats.

In juvenile rats exposed from postnatal day 7 to sexual maturity, the same direct and indirect pharmacological changes were observed as in the repeat-dose toxicity studies as well as rhinitis. No systemic toxicity was noted and no toxicologically relevant effects on key developmental parameters, tracheal or key organ development were seen.

Harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/foetal development, parturition or postnatal development could only be demonstrated at maternally toxic dose levels. Tiotropium bromide was not teratogenic in rats or rabbits. In a general reproduction and fertility study in rats, there was no indication of any adverse effect on fertility or mating performance of either treated parents or their offspring at any dosage.

The respiratory (irritation) and urogenital (prostatitis) changes and reproductive toxicity was observed at local or systemic exposures more than five-fold the therapeutic exposure. Studies on genotoxicity and carcinogenic potential revealed no special hazard for humans.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Benzalkonium chloride
Disodium edetate
Water, purified
Hydrochloric acid 3.6 % (for pH adjustment)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years

In-use shelf life: 3 months

6.4 Special precautions for storage

Do not freeze.

6.5 Nature and contents of container

Type and material of the container in contact with the medicinal product:

Solution filled into a polyethylene/polypropylene cartridge with a polypropylene cap with integrated silicone sealing ring. The cartridge is enclosed within an aluminium cylinder.

Pack sizes and devices supplied:

Single pack: 1 Respimat inhaler and 1 cartridge, providing 60 puffs (30 medicinal doses)

Double pack: 2 single packages, each containing 1 Respimat inhaler and 1 cartridge, providing 60 puffs (30 medicinal doses)

Triple pack: 3 single packages, each containing 1 Respimat inhaler and 1 cartridge, providing 60 puffs (30 medicinal doses)

Eight pack: 8 single packages, each containing 1 Respimat inhaler and 1 cartridge, providing 60 puffs (30 medicinal doses)

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Germany

For Germany: to be completed nationally

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

<[To be completed nationally]>

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

<{DD/MM/YYYY}> <{DD month YYYY}>

<[To be completed nationally]>

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

{MM/YYYY}

<[To be completed nationally]>

製品概要

2014年8月

1. 医薬品名

Spiriva Respimat 2.5 microgram, solution for inhalation

2. 成分・含量

1回の噴霧につきチオトロピウム 2.5 µg が送達される（2回の噴霧で1投与量）。これはチオトロピウム臭化物水和物の 3.124 µg に相当する。

送達量はマウスピースを通過した後に患者が吸入する量である。

添加物の一覧については 6.1 項を参照。

3. 剤形

吸入液製剤

無色澄明の液剤

4. 治療に関する項目

4.1 効能・効果

COPD

慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者の諸症状を緩解する気管支拡張の維持療法

喘息

現在、吸入ステロイド剤（ブデソニド 800 µg/日以上または同等）および長時間作用性 β₂ 刺激薬の併用維持療法を行い、過去 1 年以内に 1 回以上の喘息増悪が発現した成人喘息患者への気管支拡張薬としての追加維持療法

4.2 用法・用量および投与方法

用法・用量

本剤は吸入でのみ使用すること。カートリッジをレスピマット吸入器に挿入して使用する（4.2 項参照）。

レスピマット吸入器からの 2 回の噴霧が 1 投与量である。成人の推奨用量はチオトロピウム 5 µg であり、レスピマット吸入器を用いて 1 回 2 吸入を 1 日 1 回、同時刻に吸入投与する。

推奨用量を超えて投与しないこと。

喘息の治療では、十分な効果を得るには継続して投与する必要がある。

特別な患者集団

高齢者に本剤を推奨用量で投与可能である。

腎機能が低下している患者に本剤を推奨用量で投与可能である。腎機能が中等度から高度に低下している患者（クレアチニンクリアランス値が 50 mL/分以下の患者）に関しては、4.4 項および 5.2 項を参照。

肝機能が低下している患者に本剤を推奨用量で投与可能である（5.2 項参照）。

小児患者

COPD

本剤の 18 歳未満の児童および青少年への使用経験はない。

嚢胞性線維症

本剤の安全性および有効性は確立していない（4.4 項および 5.1 項参照）。

喘息

児童および青少年での本剤の安全性および有効性は確立していない。

投与方法

本剤を適切かつ確実に投与するため、医師または他の医療従事者は患者に吸入器の使用方法を説明すること。

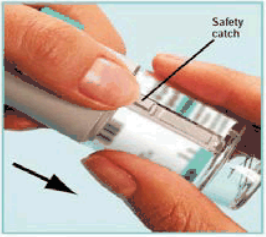



患者に対する使用および取り扱い方法の説明




スピリーバ レスピマツト吸入器およびカートリッジ



1) カートリッジの挿入

初回使用前に以下の手順 1~6 を行うこと：

 <p>1</p>	<p>1. 緑色のキャップ (A) を閉め、セーフティキャッチ (E) を押し、透明基部 (G) を引き抜く。</p>
 <p>2a</p>  <p>2b</p>	<p>2. 箱からカートリッジ (H) を取り出し、カートリッジの頭部をカチッと音がするまで吸入器に押し込む。カートリッジを硬い表面に静かに押し付け、完全に吸入器に押し込むこと (2b)。 挿入後は、カートリッジの下端がリング状に少し見えている状態になる。 一度吸入器に挿入したらカートリッジを引き抜かないこと。</p>
 <p>3</p>	<p>3. 透明基部 (G) を元に戻す。 透明基部を再度引き抜かないこと。</p>

2) スピリーバ レスピマツト吸入器の初回使用時


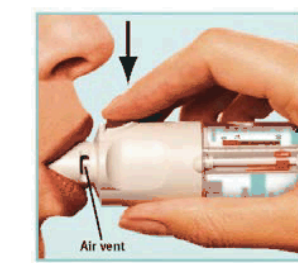
 <p>4</p>	<p>4. 緑色のキャップ (A) を閉じてスピリーバ レスピマツト吸入器を垂直に持つ。基部 (G) をラベル上の赤い矢印の方向にカチッと音がするまで回す (半回転)。</p>
--	--

	<p>5. カチッと完全に開くまで緑色のキャップ (A) を開ける。</p>
	<p>6. 吸入器を地面に向ける。噴霧ボタン (D) を押し、緑色のキャップ (A) を閉める。</p> <p>霧が見えるまで手順 4～6 を繰り返す。</p> <p>その後、手順 4～6 をさらに 3 回繰り返す、吸入器の準備が完了したことを確認する。</p> <p>以上で吸入器の使用準備完了となる。</p> <p>上記の手順は投与可能回数に影響を及ぼすことはない。準備完了後、60 回の噴霧 (30 回分の投与) が可能である。</p>

スピリーバ レスピマット吸入器の 2 回目以降の使用時


本吸入器の使用は 1 日 1 回に限る。

1 回の投与時に 2 回の噴霧を行う。

	<p>I スピリーバ レスピマット吸入器を垂直に持ち、緑色のキャップ (A) を閉め、薬剤の偶発的な放出を避ける。基部 (G) をラベル上の赤い矢印の方向にカチッと音がするまで回す (半回転)。</p>
	<p>II カチッと完全に開くまで緑色のキャップ (A) を開ける。ゆっくり十分に息を吐き出し、通気孔 (C) を覆わないようにマウスピースの周囲を唇でくわえる。吸入器を咽喉部に向ける。</p> <p>口からゆっくり深く息を吸い込み、噴霧ボタン (D) を押し、ゆっくりできるだけ長く息を吸い込み続ける。10 秒間または苦しくならない程度の間息を止める。</p>

	<p>III 手順 I および II を繰り返し、薬剤の総量を吸入する。</p> <p>本吸入器の使用は 1 日 1 回に限る。</p> <p>次に吸入器を使用するまで緑色のキャップを閉める。</p> <p>吸入器を 7 日間以上使用しない場合は地面に向けて 1 回噴霧する。吸入器を 21 日間以上使用しない場合は霧が見えるまで手順 4～6 を繰り返す。その後さらに手順 4～6 を 3 回繰り返す。</p>
--	--

新しい吸入器への交換時期

	<p>吸入器 1 本で 60 回噴霧できる（30 回分の投与）。用量の目盛は薬剤のおおよその残量を表示する。目盛りが赤色表示に入ると薬剤のおおよその残量は 7 日分（14 回の噴霧）となる。この時点が新しい吸入器を入手する時期となる。</p> <p>用量の目盛が赤色表示の終点に達する（全 30 回分の投与量を使い切ると、吸入器は空となり、自動的にロックされる。この時点で基部を回転させることはできない。</p> <p>吸入器の使用開始から 3 カ月以上経過した場合は、残量がまだあっても廃棄すること。</p>
--	---

吸入器の手入れ方法

マウスピースは内部の金属部分も含め、少なくとも 1 週間に 1 回、湿らせた布かティッシュでのみ拭く。

マウスピースが若干変色しても吸入器の性能には影響しない。

必要であれば、吸入器の外側を湿らせた布で拭くこと。

4.3 禁忌

本剤は、チオトロピウム、アトロピンもしくはその誘導体（イプラトロピウム、オキシトロピウム）または添加物に過敏症の患者に対して禁忌である（6.1 項参照）。

4.4 使用上の警告および注意

本剤（1日1回の気管支拡張の維持療法として）は、気管支痙攣の急性発症の初期治療または急性症状の寛解に使用しないこと。急性発作の際には、短時間作用性 β_2 刺激薬を使用すること。

本剤は喘息の第一選択薬として使用しないこと。本剤投与開始後に症状が改善しても、吸入ステロイド剤（以下、ICS）などの抗炎症治療を変更せず継続するよう患者に指導すること。本剤は、喘息の急性症状の軽減に使用しないこと。

本剤の吸入後、即時型過敏症反応が発現する可能性がある。

抗コリン作用があるため、本剤を閉塞隅角緑内障、前立腺肥大または膀胱頸部閉塞の患者に投与する場合は慎重に行うこと。

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。

心臓にリズム障害のある患者に本剤を投与する際は、慎重に投与すること（5.1項参照）。

腎機能が中等度から高度に低下している患者（クレアチニンクリアランス値が50 mL/分以下の患者）では、腎機能の低下に伴って血中濃度の上昇がみられるため、予想される有益性が潜在的リスクを上回る場合に限り本剤を投与すること。高度の腎機能低下患者における長期の使用経験はない（5.2項参照）。

本剤が眼に入らないように患者に注意喚起すること。本剤が眼に入ると、閉塞性隅角緑内障の悪化または結膜うっ血および角膜浮腫による赤眼を併発する。眼痛または眼の不快感、一時的な霧視、視覚暈輪もしくは虹輪視が発現する可能性がある。これらの眼症状が発現した場合、患者は本剤の使用を中止し、速やかに医療機関を受診すること。

抗コリン作用薬に認められる口渇が長期間発現することにより、齲蝕が発現する可能性がある。

本剤は1日1回を超えて投与しないこと（4.9項参照）。

本剤の嚢胞性線維症への使用は推奨されない。使用した場合、重篤な有害事象、肺嚢胞性線維症増悪および気道感染などの、嚢胞性線維症の徴候および症状の発現率が増加する可能性がある。

4.5 他剤との相互作用およびその他の相互作用の形態

薬物相互作用試験は実施していないため、薬物作用に関する臨床的根拠はないものの、チオトロピウムはCOPDまたは喘息治療に一般的に使用される薬剤（交感神経作動薬の気管支拡張剤、

キサンチン製剤，経口および吸入ステロイド剤，抗ヒスタミン薬，粘液溶解薬，ロイコトリエン受容体拮抗薬，クロモンならびに抗 IgE 抗体治療薬等）と併用されている。

チオトロピウムとその他の抗コリン剤との併用に関する試験は行われていないことから，本剤とその他の抗コリン剤との併用は推奨しない。

4.6 妊婦および授乳婦への投与

妊娠

妊婦への使用経験は限られている。動物実験では，臨床用量での間接的または直接的な生殖毒性は示されなかった（5.3 項参照）。予防措置として，妊婦には本剤の投与を避けるのが好ましい。

授乳

チオトロピウムのヒトの母乳中への移行は不明である。げっ歯類における試験で認められたチオトロピウムの乳汁中への移行はごく少量であったが，本剤の授乳中の投与は推奨されない。チオトロピウムは長時間作用型の化合物である。授乳の継続／中止，または本剤の投与継続／中止の判断は，乳児への授乳の有益性および本剤の授乳婦への投与の有益性を勘案して行うこと。

受胎能

ヒトでの受胎能への影響は不明である。非臨床試験では受胎能への影響を示唆する結果は得られていない（5.3 項参照）。

4.7 自動車の運転および機械操作に対する影響

自動車の運転および機械操作に対する影響に関する試験は実施していない。浮動性めまいまたは霧視の発現により，自動車の運転および機械操作能力に影響する可能性がある。

4.8 副作用

概要

以下に記載する副作用の多くはチオトロピウムの抗コリン作用に起因するものである。

MedDRA 用語別にまとめた副作用（表 4.8: 1）

下記の副作用の頻度は，プラセボを対照とする臨床試験で投与期間が 12 週から 1 年の試験において発現した副作用（本剤に起因すると判断された事象）を集計したものである。COPD を対象とした 5 つのプラセボ対照試験では 2802 名，喘息を対象とした 6 つのプラセボ対照試験では 1256 名に本剤が投与された。

頻度の定義を以下に示す。

極めて多い (≥1/10) , 多い (≥1/100 ~ <1/10) , 少ない (≥1/1,000 ~ <1/100) , まれ (≥1/10,000 ~ <1/1,000) , 極めてまれ (<1/10,000) , 不明 (既存のデータからは推定不可)

Table 4.8: 1 MedDRA 用語別にまとめた副作用

器官別大分類／MedDRA 基本語	頻度 (COPD)	頻度 (喘息)
<u>代謝及び栄養障害</u>		
脱水	不明	不明
<u>神経系障害</u>		
浮動性めまい	少ない	少ない
頭痛	少ない	少ない
不眠症	不明	少ない
<u>眼障害</u>		
緑内障	まれ	不明
眼圧上昇	まれ	不明
霧視	まれ	不明
<u>心臓障害</u>		
心房細動	少ない	不明
動悸	少ない	少ない
上室性頻脈	少ない	不明
頻脈	少ない	不明
<u>呼吸器, 胸郭及び縦隔障害</u>		
咳嗽	少ない	少ない
鼻出血	少ない	不明
咽頭炎	少ない	少ない
発声障害	少ない	少ない
気管支痙攣	まれ	少ない
喉頭炎	まれ	不明
副鼻腔炎	不明	不明
<u>胃腸障害</u>		
口渇	多い	多い
便秘	少ない	まれ
中咽頭カンジダ症	少ない	少ない
嚥下障害	少ない	不明
胃食道逆流性疾患	まれ	不明
齲歯	まれ	不明
歯肉炎	まれ	まれ
舌炎	まれ	不明
口内炎	まれ	まれ
腸閉塞 (麻痺性イレウスを含む)	不明	不明
悪心	不明	不明
<u>皮膚及び皮下組織障害, 免疫系障害</u>		
発疹	少ない	まれ
そう痒症	少ない	まれ
血管神経性浮腫	まれ	まれ
蕁麻疹	まれ	まれ
皮膚感染／皮膚潰瘍	まれ	不明

Table 4.8: 1 MedDRA 用語別にまとめた副作用（続き）

皮膚乾燥	まれ	不明
過敏症（急性反応を含む）	不明	まれ
<u>筋骨格系及び結合組織障害</u>		
関節腫脹	不明	不明
<u>腎及び尿路障害</u>		
尿閉	少ない	不明
排尿困難	少ない	不明
尿路感染	まれ	不明

特記事項

COPD 患者を対象とした臨床試験で最も多く報告された副作用は、抗コリン作用に基づくもので、約 3.2%の患者に口渇が発現した。喘息患者を対象とした臨床試験では、1.2%の患者に口渇が発現した。

COPD 患者を対象とした 5 つの臨床試験で、口渇が原因で治験を中止した患者は、本剤投与例 2802 名のうち 3 名（0.1%）であった。喘息患者を対象とした、6 つの臨床試験では、口渇が原因で治験を中止した患者は報告されなかった（本剤投与例 1256 名）。

抗コリン作用による重篤な副作用として、緑内障、便秘、麻痺性イレウスを含む腸閉塞、および尿閉が挙げられる。

その他の患者集団

抗コリン作用は加齢に伴い増加することがある。

副作用が疑われる事象（Suspected Adverse Reaction）の報告

副作用が疑われる事象を医薬品の承認後も報告することは重要であり、医薬品のベネフィット／リスクのバランスを継続してモニタリングすることが可能になる。医療従事者は Appendix V に記載の報告システムを介して、副作用が疑われる事象を報告すること。

4.9 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および症状が発現する可能性がある。

しかし、健康被験者に本剤を最大 340 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。さらに、健康被験者に本剤を最大 40 µg, 14 日間吸入投与したとき、投与 7 日目以降に唾液分泌量の著明な減少が認められたものの、抗コリン作用に関連する副作用は口渇／咽喉乾燥および鼻粘膜乾燥以外は認められなかった。

本剤の経口投与後の生物学的利用率は低いので、カートリッジから偶発的に経口摂取した場合でも、急性中毒の発現の可能性は低いと考えられる。

5. 薬理に関する項目

5.1 薬理学的特性

薬効分類名：閉塞性気道疾患のその他の治療薬，吸入薬，抗コリン薬

ATC コード：R03B B04

作用機序

チオトロピウムは長時間持続型の選択的ムスカリン受容体拮抗薬であり，ムスカリン受容体のサブタイプである M_1 ～ M_5 受容体にはほぼ同程度の親和性を示す。気道においては，気道平滑筋の M_3 受容体に対して競合的に結合し，アセチルコリンの抗コリン作動性（気管支収縮）作用を遮断し，気道平滑筋を弛緩させる。この作用は用量依存的であり，24 時間以上持続する。4 級アンモニウム化合物の抗コリン薬として，チオトロピウムは吸入投与されたとき局所的な（気管支）選択性を示し，全身性の抗コリン作用が発現する前に適切な治療効果を示す。

薬力学的作用

チオトロピウムの M_3 受容体からの解離はきわめて遅く，解離半減期はイプラトロピウムよりも有意に長い。 M_2 受容体からの解離は M_3 受容体よりも早いことから，*in vitro* 試験において解離速度の面より， M_3 受容体サブタイプへの選択性を示した。チオトロピウムは選択性が高く，受容体からの解離はきわめて遅く，かつ吸入投与時に局所選択的であることは，COPD 患者および喘息患者での気管支拡張作用が著名で長時間持続することと臨床的に相関していると考えられた。

臨床試験での安全性および有効性（COPD）

第 III 相臨床開発プログラムでは，2901 名の COPD 患者を対象とした 1 年間，12 週間，および 4 週間投与の無作為化二重盲検試験がそれぞれ 2 試験ずつ実施された（本剤 5 μ g 投与例：1038 名）。2 つの 1 年間投与試験はいずれもプラセボ対照試験であった。2 つの 12 週間投与試験はいずれも実薬（イプラトロピウム）およびプラセボ対照試験であった。計 6 つの全ての試験で肺機能を測定した。さらに，2 つの 1 年間投与試験では，呼吸困難，健康関連の生活の質（QOL）および急性増悪に対する効果を評価した。

上述の試験において，本剤の 1 日 1 回投与により，初回投与後 30 分以内に肺機能（1 秒量 [FEV₁] および努力性肺活量 [PEF]）がプラセボと比較して有意に改善した（30 分後の FEV₁ 変化量の平均値：0.113 L，95%信頼区間 [CI]：0.102～0.125 L， $p < 0.0001$ ）。定常状態でプラセボと比較した肺機能の改善は 24 時間維持された（FEV₁ 変化量の平均値：0.122 L，95% CI：0.106～0.138 L， $p < 0.0001$ ）。

薬力学的定常状態に 1 週間以内に達した。

患者の日記の記録に基づき測定した、朝および夜の PEF が本剤投与によりプラセボと比較して有意に改善した（PEF 変化量の平均値：朝 22 L/分，95% CI：18～55 L/分， $p<0.0001$ ；夜 26 L/分，95% CI：23～30 L/分， $p<0.0001$ ）。本剤の投与により，レスキュー薬としての気管支拡張薬の使用回数がプラセボと比較して減少した（レスキュー薬使用回数の平均減少回数 0.66 回/日，95% CI：0.51～0.81 回/日， $p<0.0001$ ）。

本剤の気管支拡張作用は 1 年間の投与期間中持続し，耐性のエビデンスは認められなかった。

1 年間の長期試験において以下の健康効果指標が認められた：

(a) 本剤はプラセボと比較して呼吸困難（Transition Dyspnoea Index を用いて評価）を有意に改善した（平均改善値：1.05 ユニット，95% CI：0.73～1.38 ユニット， $p<0.0001$ ）。投与期間を通じて改善効果が持続した。

(b) 2つの 1 年間投与試験終了時に本剤投与患者が評価した QOL の平均合計スコア（St. George's Respiratory Questionnaire を用いて評価）は，プラセボと比較して 3.5 ユニット改善した（95% CI：2.1～4.9 ユニット， $p<0.0001$ ）。4 ユニットの減少で臨床的に意義があるとみなされる。

(c) 3つの 1 年間投与試験（ランダム化，二重盲検，プラセボ対照）で，本剤の投与により急性増悪はプラセボと比較して有意に減少した。急性増悪の定義は「2 つ以上の呼吸器疾患／症状が 3 日以上持続し，治療の変更（抗生剤もしくは全身性ステロイド剤の追加または呼吸器用治療薬の変更）が必要になる」とした。本剤の投与により，急性増悪による入院のリスクが減少した（適切な検出力を有する大規模臨床試験にて有意な結果が得られた）。

2つの第 III 相試験の併合解析結果および，別途解析した，急性増悪を対象とした臨床試験の解析結果を Table 5.1: 1 に示す。抗コリン薬および長時間作用性 β_2 刺激薬（以下，LABA）以外の呼吸器用治療薬（短時間作用性吸入 β_2 刺激薬，ICS およびキサンチン製剤）を併用薬として使用可能であった。急性増悪を対象とした臨床試験では，LABA も使用可能であった。

Table 5.1: 1 Statistical Analysis of Exacerbations of COPD and Hospitalized COPD Exacerbations in Patients with Moderate to Very Severe COPD

Study (N _{Spiriva} , N _{placebo})	Endpoint	Spiriva Respimat	Placebo	% Risk Reduction (95% CI) ^a	p-value
1-year Ph III studies, pooled analysis ^d (670, 653)	Days to first COPD exacerbation	160 ^a	86 ^a	29 (16 to 40) ^b	<0.0001 ^b
	Mean exacerbation incidence rate per patient year	0.78 ^c	1.00 ^c	22 (8 to 33) ^c	0.002 ^c
	Time to first hospitalised COPD exacerbation			25 (-16 to 51) ^b	0.20 ^b
	Mean hospitalised exacerbation incidence rate per patient year	0.09 ^c	0.11 ^c	20 (-4 to 38) ^c	0.096 ^c
1-year Ph IIIb exacerbation study (1939, 1953)	Days to first COPD exacerbation	169 ^a	119 ^a	31 (23 to 37) ^b	<0.0001 ^b
	Mean exacerbation incidence rate per patient year	0.69 ^c	0.87 ^c	21 (13 to 28) ^c	<0.0001 ^c
	Time to first hospitalised COPD exacerbation			27 (10 to 41) ^b	0.003 ^b
	Mean hospitalised exacerbation incidence rate per patient year	0.12 ^c	0.15 ^c	19 (7 to 30) ^c	0.004 ^c

a Time to first event: days on treatment by when 25% of patients had at least one exacerbation of COPD / hospitalized COPD exacerbation. In study A 25% of placebo patients had an exacerbation by day 112, whereas for Spiriva Respimat 25% had an exacerbation by day 173 (p=0.09); in study B 25% of placebo patients had an exacerbation by day 74, whereas for Spiriva Respimat 25% had an exacerbation by day 149 (p<0.0001).

b Hazard ratios were estimated from a Cox proportional hazard model. The percentage risk reduction is 100(1 - hazard ratio).

c Poisson regression. Risk reduction is 100(1 - rate ratio).

d Pooling was specified when the studies were designed. The exacerbation endpoints were significantly improved in individual analyses of the two one year studies.

COPD 患者を対象とした、3つの1年投与試験および1つの6カ月投与試験（プラセボ対照）の併合解析（6096名）では、死亡率（すべての死因）がプラセボ群（51：発生率 [IR] 100患者年あたり1.98件）と比較して本剤群で増加した（68：IR 2.64）。このときの、予定した投与期間での発生率比は1.33（95% CI：0.93～1.92）であり、死亡率の増加はリズム障害のある患者に認められた。

臨床試験での安全性および有効性（喘息）

持続型喘息患者を対象とした第III相臨床開発プログラムにおいて、907名の喘息患者を対象とした同一の治験実施計画書で実施された2つの1年間投与プラセボ対照ランダム化二重盲検試験が、ICS（ブデソニド 800 µg/日以上または同等）およびLABAとの併用で実施された（本剤が投与された患者は453名）。肺機能の測定および喘息増悪が主要評価項目として設定された。

Primo TinA-asthma 試験

1年間投与試験では2試験とも、少なくともICS（ブデソニド 800 µg/日以上または同等）+LABAの治療下でも症状の持続する喘息患者を対象として実施された。本剤を追加療法として24週間投与したときの肺機能はプラセボと比較して臨床的に意義のある改善を示した。

投与 24 週後のピークおよびトラフ FEV₁ の変化量の平均値はそれぞれ 0.110 L (95% CI : 0.063 ~0.158 L, p<0.0001) および 0.093 L (95% CI : 0.050~0.137 L, p<0.0001) であった。プラセボと比較して、肺機能の改善は 24 時間持続した。

本試験において、ICS + LABA に本剤を投与した症状の持続する喘息患者 (453 名) は、ICS + LABA にプラセボを投与した症状の持続する喘息患者 (454 名) と比較して重度の喘息増悪を 21% 軽減した。重度の喘息増悪の平均回数/患者年のリスク減少割合は 20%を示した。

最初の喘息増悪および喘息増悪回数/患者年の発現リスクを各々 31%および 24%減少させた (Table 5.1: 2) 。

Table 5.1: 2 Exacerbations in Patients Symptomatic on ICS (≥800 µg budesonide/day or equivalent) plus LABA (PrimoTinA-asthma studies)

Study	Endpoint	Spiriva Respimat, added-on to at least ICS ^a /LABA (N=453)	Placebo, added-on to at least ICS ^a /LABA (N=454)	% Risk Reduction (95% CI)	p-value
two 1-year Phase III studies, pooled analysis	Days to 1 st severe asthma exacerbation	282 ^c	226 ^c	21 ^b (0, 38)	0.0343
	Mean number of severe asthma exacerbations/ patient year	0.530	0.663	20 ^d (0, 36)	0.0458
	Days to 1 st worsening of asthma	315 ^c	181 ^c	31 ^b (18, 42)	<0.0001
	Mean number of asthma worsenings/ patient year	2.145	2.835	24 ^d (9, 37)	0.0031

^a ≥800 µg budesonide/day or equivalent

^b Hazard ratio, confidence interval and p-value obtained from a Cox proportional hazards model with only treatment as effect. The percentage risk reduction is 100(1 - hazard ratio).

^c Time to first event: days on treatment by when 25%/50% of patients had at least one severe asthma exacerbation/worsening of asthma

^d The rate ratio was obtained from a Poisson regression with log exposure (in years) as offset. The percentage risk reduction is 100 (1-rate ratio).

小児

COPD

欧州医薬品庁により、本剤の小児での臨床試験の実施は免除されている (4.2 項参照)。

喘息

欧州医薬品庁により、小児のサブセット 1 つ以上で、本剤の臨床試験結果の提出を猶予されている。

臨床試験での安全性および有効性（嚢胞性線維症）

嚢胞性線維症での適応を取得するため、多施設共同試験を 3 試験実施し、生後 5 カ月以上の患者 959 名が参加した。5 歳以下の患者にはスパーサー（AeroChamber Plus[®]）および顔用マスクを使用して投与し、安全性のみ評価した。2 つのピボタル試験（第 II 相用量反応試験および第 III 相検証試験）では本剤 5 µg（469 名）をランダム化および二重盲検下で 12 週間投与した時の肺機能への効果（FEV₁AUC_{0-4h} およびトラフ FEV₁）をプラセボ（315 名）と比較した。第 III 相試験では、最長 12 カ月のオープンラベル期があった。これらの試験では、抗コリン薬以外の呼吸器用剤（LABA、粘液溶解薬、抗生剤など）は併用薬として使用可能であった。

肺機能への効果を Table 5.1: 3 に示す。症状の改善および健康状態（Respiratory and Systemic Symptoms Questionnaire により評価する増悪、および Cystic Fibrosis Questionnaire により評価する生活の質）に有意な改善は認められなかった。

Table 5.1 : 3 Adjusted mean difference from placebo for absolute changes from baseline after 12 weeks

	Phase II		Phase III			
	All patients (NSpiriva = 176, Nplacebo = 168)		All patients (NSpiriva = 293, Nplacebo = 147)		≤11 years (NSpiriva = 95, Nplacebo = 47)	≥12 years (NSpiriva = 198, Nplacebo = 100)
	mean (95% CI)	p-value	mean (95% CI)	p-value	mean (95% CI)	mean (95% CI)
FEV ₁ AUC _{0-4h} (% predicted) ^a absolute changes	3.39 (1.67, 5.12)	<0.001	1.64 (-0.27, 3.55)	0.092	-0.63 (-4.58, 3.32)	2.58 (0.50, 4.65)
FEV ₁ AUC _{0-4h} (litres) absolute changes	0.09 (0.05, 0.14)	<0.001	0.07 (0.02, 0.12)	0.010	0.01 (-0.07, 0.08)	0.10 (0.03, 0.17)
Trough FEV ₁ (% predicted) ^a absolute changes	2.22 (0.38, 4.06)	0.018	1.40 -0.50, 3.30	0.150	-1.24 (-5.20, -271)	2.56 (0.49, 4.62)
Trough FEV ₁ (litres) absolute changes	0.06 (0.01, 0.11)	0.028	0.07 (0.02, 0.12)	0.012	-0.01 (-0.08, 0.06)	0.10 (0.03, 0.17)

a : 複合評価項目

嚢胞性線維症を対象とする臨床試験で発現した副作用は、すべて本剤で既知のものであった（4.8 項参照）。12 週間の二重盲検期に最も多くみられた副作用は、咳嗽（4.1%）および口渇（2.8%）であった。

因果関係とは関係なく嚢胞性線維症で注目すべき有害事象として報告された患者数および割合を Table 5.1: 4 に示す。嚢胞性線維症の兆候とみなされる徴候および症状が、統計学的に有意でないものの本剤で増加し、特に 11 歳以下の患者で増加した。

Table 5.1: 4 Percentage of patients with AEs of special interest in cystic fibrosis by age group over 12 weeks of treatment irrespective of relatedness (pooled Phase II and Phase III)

	≤11 years		≥12 years	
	N _{placebo} = 96	N _{Spiriva} = 158	N _{placebo} = 215	N _{Spiriva} = 307
Abdominal pain	7.3	7.0	5.1	6.2
Constipation	1.0	1.9	2.3	2.6
Distal intestinal obstruction syndrome	0.0	0.0	1.4	1.3
Respiratory tract infections	34.4	36.7	28.4	28.3
Sputum increased	1.0	5.1	5.6	6.2
Exacerbations	10.4	14.6	18.6	17.9

"Distal intestinal obstruction syndrome" and "Sputum increased" are MedDRA preferred terms. "Respiratory tract infections" is the MedDRA higher level group term. "Abdominal pain", "Constipation" and "Exacerbations" are collections of MedDRA preferred terms.

重篤な有害事象は、プラセボでは 34 名 (10.9%)、本剤では 56 名 (12.0%) に発現した。

1 歳以下の患者を対象とした臨床試験の結果は提出不要であると欧州医薬品庁により免除された。

5.2 薬物動態に関する項目

a) 概要

チオトロピウムは非キラル 4 級アンモニウム化合物であり、水にやや溶けにくい。レスピマツト吸入器により吸入液製剤として投与される。吸入用量の約 40% が標的臓器である肺に沈着し、残りは消化管に沈着する。下記の薬物動態データは、推奨用量を上回る用量で得られたものも含む。

b) チオトロピウム投与後の有効成分の一般的特性

吸収：成人健康被験者に本剤を吸入投与した後の尿中排泄データにより、吸入された用量の約 33% が全身循環に達することが示唆される。化合物 (4 級アンモニウム) の化学構造および *in vitro* 試験の結果から、チオトロピウムの消化管からの吸収率は低い (10~15%) と考えられる。経口投与したときの絶対生物学的利用率は 2~3% である。4 級アンモニウム化合物の吸収に対する食事の影響はないと考えられる。

COPD 患者に本剤 5 µg を吸入投与し 10 分後に測定した、定常状態での最高血漿中濃度は 10.5 ~11.7 pg/mL であり、マルチコンパートメントモデル様式で速やかに減少した。定常状態のトラ

フ血漿中濃度は COPD 患者では 1.49～1.68 pg/mL であった。喘息患者に同じ用量を吸入投与し 5 分後に測定した、定常状態での最高血漿中濃度は 5.15 pg/mL であった。

分布：チオトロピウムの血漿蛋白との結合率は 72% であり、分布容積は 32 L/kg である。肺における局所的濃度は不明であるが、吸入投与であることから、肺における濃度はかなり高いことが示唆される。ラットを用いた試験において、チオトロピウムは脳血液関門を通過しないことが示された。

生体内変化：チオトロピウムの生体内変化はわずかである。これは、成人健康被験者にチオトロピウムを静脈内投与した後の尿中未変化体排泄率が投与量の 74% であったことから明らかである。チオトロピウムはエステルであり、非酵素的に分解されて、アルコール (N-メチルスコピン) および酸化化合物 (ジチニールグリコール酸) に開裂する。これらの代謝物はムスカリン受容体に対して親和性を示さない。静脈内投与された投与量の 20% 未満は、ヒト肝ミクロソームおよびヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験により、チトクローム P-450 (CYP) 依存性の酸化および続くグルタチオン抱合によって様々な第 II 相代謝物に代謝されると示唆された。

上記酵素経路が CYP 2D6 (および 3A4) 阻害薬であるキニジン、ケトコナゾールおよびゲストデンによって阻害される可能性があることが肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験により明らかにされていることから、CYP 2D6 および 3A4 は用量のごく一部の消失経路に関与している。チオトロピウムは治療濃度以上であっても、ヒト肝ミクロソームにおいて CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 および 3A を阻害しない。

排泄：成人健康被験者および COPD 患者での、吸入投与後の終末相における消失半減期は 5～6 日である。喘息患者での有効半減期は 34 時間であった。成人健康被験者にチオトロピウムを静脈内投与した後の全身クリアランスは 880 mL/分であり、被験者間の変動は 22% であった。静脈内投与後は主に尿中に未変化体で排泄される (74%)。成人健康被験者に吸入投与したとき、投与量の 20.1～29.4% が尿中に排泄され、残りは主に消化管で吸収されなかった薬剤で、糞中に排泄される。喘息患者では、定常状態での吸入投与後 24 時間に投与量の 11.9% (0.959 μg) が未変化体として尿中に排泄された。チオトロピウムの腎クリアランスはクレアチニンクリアランスを上回ることから、尿中への能動的な分泌が示唆される。

線形性／非線形性：静脈内投与、粉末吸入および吸入液剤吸入でチオトロピウムを投与したとき、治療域において線形の薬物動態を示す。

c) 各患者での特性

高齢患者：腎排泄型のすべての薬剤で予測されるように、高齢者ではチオトロピウムの腎クリアランスは低下した (58 歳未満の COPD 患者：326 mL/分, 70 歳超の COPD 患者：163 mL/分)。これは腎機能の低下によるものと考えられた。粉末吸入投与後の尿中排泄率は 14% (成人健康被

験者) から約 7% (COPD 患者) に低下したが、個人間および個人内変動と比較した場合 (粉末吸入投与後の AUC_{0-4h} 43%上昇), COPD 患者での加齢に伴う血漿中濃度の有意な変化はみられなかった。喘息患者での年齢による血漿中濃度の違いはみられなかった。

腎機能低下患者：他の腎排泄型の薬剤と同様、腎機能低下患者では、静脈内投与および粉末吸入投与後の血漿中濃度は上昇し、腎クリアランスは低下した。喘息患者での血漿中濃度は、軽度腎機能障害患者と正常患者で大きく違わなかった。高齢患者で認められることが多い、軽度の腎機能低下 (クレアチニンクリアランス 50~80 mL/分) がみられる患者では、血漿中濃度がわずかに上昇した (静脈内投与後の AUC_{0-4h} が 39%増加)。中等度から高度の腎機能低下 (クレアチニンクリアランス 50 mL/分未満) がみられる患者において、静脈内投与後の血漿中濃度は、粉末吸入および吸入液剤吸入投与後と比較して約 2 倍高い値を示した (AUC_{0-4h} が 82%増加)。軽度の腎機能低下 (クレアチニンクリアランス 50~80 mL/分) がみられる喘息患者にチオトロピウムを吸入投与したとき、腎機能が正常な患者と比較して血漿中濃度の大きな上昇はみられなかった。

肝機能障害患者：肝不全がチオトロピウムの薬物動態に重大な影響を及ぼすとは考えられていない。チオトロピウムは主に腎排泄 (成人健康被験者では投与量の 74%が尿中排泄) および非酵素的エステル開裂によって不活化される。

小児患者：COPD を対象とした臨床試験に小児患者は参加していない。嚢胞性線維症の小児患者および成人患者を対象とした臨床試験で小児患者の薬物動態を評価した。

5 歳以上の患者に本剤 5 μ g を吸入投与し 5 分後に測定した、定常状態での最高血漿中濃度は 10.1 pg/mL で、投与後速やかに減少した。スプレーおよびマスクを使用した 5 歳未満の嚢胞性線維症患者での本剤の有効投与量は 5 歳以上の患者と比較して 3~4 倍低かった。5 歳未満の患者でのチオトロピウムの曝露は体重に相関していた。

d) 薬物動態／薬力学の関連性

薬物動態と薬力学の間に直接的な関連性は認められない。

5.3 非臨床安全性データ

安全性薬理試験、反復投与毒性試験および生殖毒性試験で観察された多くの所見はチオトロピウムの抗コリン作用によって説明可能である。動物では特に、食餌量の減少、体重増加抑制、口渇、鼻乾燥、流涙および唾液分泌量減少、散瞳および心拍数上昇が発現した。反復投与毒性試験で観察されたその他の重大な所見は、ラットおよびマウスでは鼻炎ならびに鼻腔および喉頭の上皮変性によって裏付けられる、軽度の気道への刺激性、ラットでは蛋白様沈殿物を伴う前立腺炎および膀胱結石であった。

幼若ラットに生後 7 日齢から性成熟にいたるまでチオトロピウムを投与した試験では、反復投与毎性試験と同様の直接的および間接的な薬理学的変化（鼻炎など）がみられた。全身毒性は認められず、気管または主要器官の発生への影響は観察されなかった。

妊娠、胚／胎児発生、出産または生後発生に対する悪影響は、母体に毒性が発現する用量レベルでのみ認められた。チオトロピウムはラットまたはウサギにおいて催奇形性を示さなかった。

ラットでの生殖発生毒性試験では、いずれの用量でも親・仔ともに交配能および妊娠・分娩能は障害されなかった。

治療用量の 5 倍以上の局所または全身曝露時に呼吸器（刺激性）および泌尿生殖器（前立腺炎）の変性および生殖毒性が認められた。遺伝毒性試験およびがん原性試験の結果から、ヒトでの危険性は特にないと考えられた。

6. 製剤に関する項目

6.1 添加物

ベンザルコニウム塩化物
エデト酸ナトリウム水和物
精製水
塩酸 3.6% (pH 調節のため)

6.2 配合禁忌

該当なし。

6.3 有効期間

3 年

使用開始後の有効期間：3 カ月

6.4 保存に関する特記事項

冷凍しないこと。

6.5 容器の材質と包装単位

医薬品と接触する容器の種類および材質：

溶液はシリコン製のシーリングリングの付いたポリプロピレン製のキャップ付きのポリエチレン／ポリプロピレン製のカートリッジに充填される。カートリッジはアルミニウム製のシリンダー内に封入される。

包装単位および内容物：

- ・ シングルパック：レスピマット吸入器 1 個およびカートリッジ 1 個 (60 噴霧 [30 回投与分])

- ・ ダブルパック：シングルパック 2 個，各シングルパックにはレスピマット吸入器 1 個およびカートリッジ 1 個（60 噴霧 [30 回投与分]）を含む
- ・ トリプルパック：シングルパック 3 個，各シングルパックにはレスピマット吸入器 1 個およびカートリッジ 1 個（60 噴霧 [30 回投与分]）を含む
- ・ 8 パック：シングルパック 8 個，各シングルパックにはレスピマット吸入器 1 個およびカートリッジ 1 個（60 噴霧 [30 回投与分]）を含む

すべての包装単位が販売されるとは限らない。

6.6 廃棄およびその他の取り扱いについて

未使用の製品または廃棄物は各地域で定められた廃棄処理方法にしたがうこと。

7. 医薬品販売承認取得者

Boehringer Ingelheim International GmbH
 Binger Strasse 173
 D-55216 Ingelheim am Rhein
 Germany
 ドイツ

8. 医薬品市販承認番号

<[各国で記入]>

9. 承認日／更新日

<{日／月／年}><{日／月／年}>
 <[各国で記入]>

10. 文書改訂日

{月／年}
 <[各国で記入]>

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

JAN あるいは販売名 :	チオトロピウム臭化物水和物	
剤形・含量 :	吸入剤・1 噴霧中チオトロピウム 2.5 µg (チオトロピウム臭化物水和物として 3.124 µg)	
文書名 :	1.7 同種同効品一覧表	
文書作成日 :	9 October 2014	Page 1 of 18
Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved. This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission		

目 次

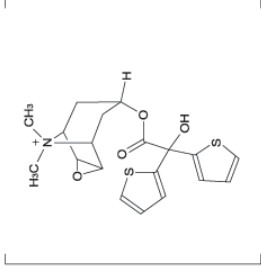

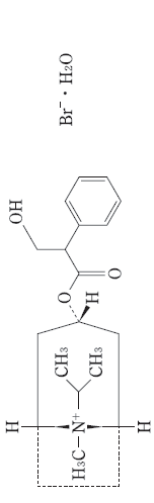
目 次.....	2
1. 同種同効品一覧表.....	3

1. 同種同効品一覧表

本剤および本剤の同種同効品について表 1.7: 1 に示す。

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.7: 1 同種同効品一覧表

一般的名称	チオトロピウム臭化物水和物	サルメテロールキシナホ酸塩	イプラトロピウム臭化物水和物
販売名	スピリーバ®2.5 µg レスピマット®60 吸入	セレベント®25 ロタデイスク セレベント®50 ロタデイスク キシナス	アトロベント®エロゾル 20µg
会社名	日本ベーリンガーインゲルヘルハイム株式会社	グラクソ・スミスクライン株式会社	帝人ファーマ株式会社
承認年月日	2010年1月20日	ロタデイスク：2002年4月11日 デイスカス：2004年2月25日	2002年3月15日
再評価年月日	—	—	—
再審査年月日	—	—	1988年1月 (アトロベント)
規制区分	処方箋医薬品	処方せん医薬品	処方箋医薬品
化学名	(1α,2β,4β,5α,7β)-7-[(Hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0 ^{2,4}]nonane bromide monohydrate	(R,S)-1-(4-Hydroxy-3-hydroxymethylphenyl)-2-[6-(4-phenylbutoxy)hexylamino]ethanol 1-hydroxy-2-naphthoate	(1R,3r,5S)-3-[(2RS)-3-Hydroxy-2-phenylpropanoyloxy]-8-methyl-8-(1-methylethyl)-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane bromide monohydrate
化学構造式			
剤形・含量	吸入剤・1噴霧中チオトロピウム 2.5µg (チオトロピウム臭化物水和物として 3.124 µg)	粉末・1ブリスタロールのサルメテロールキシナホ酸塩含量 36.3µg (サルメテロールとして 25µg)	エアゾール剤・10mL中 4.20mg (イプラトロピウム臭化物として 4.02mg)
効能・効果	下記疾患の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解 慢性閉塞性肺疾患 (慢性気管支炎、肺気腫)、 気管支喘息 (重症持続型の患者に限る)	粉末・1ブリスタロールのサルメテロールキシナホ酸塩含量 72.5 µg (サルメテロールとして 50 µg) 下記疾患の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解 気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患 (慢性気管支炎、肺気腫)	下記疾患の気道閉塞性障害に基づく呼吸困難な 諸症状の緩解 気管支喘息、慢性気管支炎、肺気腫

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.7: 1 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	チオトロピウム臭化物水和物製剤	サルメテロールキシナホ酸塩	イプラトロピウム臭化物水和物製剤
	<p><効能・効果に関連する使用上の注意> 本剤は慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎、肺気腫)及び気管支喘息の維持療法に用いること。本剤は急性症状の軽減を目的とした薬剤ではない。</p>	<p><効能・効果に関連する使用上の注意> 本剤は気管支喘息の急性症状を軽減させる薬剤ではない。急性症状を緩和するためには、短時間作動型吸入β₂刺激薬(例えば吸入用サルブタモール硫酸塩)等の他の適切な薬剤を使用するよう患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に指導すること。</p>	
用法・用量	<p>通常、成人には1回2吸入(チオトロピウムとして5µg)を1日1回吸入投与する。 <用法・用量に関連する使用上の注意> 気管支喘息に対しては、吸入ステロイド剤等により症状の改善が得られない場合、あるいは患者の重症度から吸入ステロイド剤等との併用による治療が適切と判断された場合にのみ、本剤と吸入ステロイド剤等を併用して使用すること。</p>	<p>成人にはサルメテロールとして1回50µgを1日2回朝および就寝前に吸入投与する。 小児にはサルメテロールとして1回25µgを1日2回朝および就寝前に吸入投与する。なお、症状に応じて1回50µg1日2回まで増量できる。 <用法・用量に関連する使用上の注意> (1) 患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に対し、本剤の過度の使用により不整脈、心停止等の重篤な副作用が発現する危険性があることを理解させ、1日2回を超えて投与しないよう注意を与えること(本剤の気管支拡張作用は通常12時間持続するので、その間は次の投与を行わないこと)。 (2) デイスカスは50µg製剤のみであるため、小児に対しては症状に応じ必要な場合にのみ投与すること。</p>	<p>専用のアダプターを用いて、通常、1回1~2噴射(イプラトロピウム臭化物として20~40µg)を1日3~4回吸入投与する。 なお、症状により適宜増減する。</p>
禁忌	<p>(次の患者には投与しないこと) (1) 閉塞隅角緑内障の患者 [眼内圧を高め、症状を悪化させるおそれがある。] (2) 前立腺肥大等による排尿障害のある患者 [更に尿を出にくくすることがある。] (3) アトロピン及びその類縁物質あるいは本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>(次の患者には投与しないこと) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>(次の患者には投与しないこと) 1. 本剤の成分又はアトロピン系薬剤に対して過敏症の既往歴のある患者 2. 緑内障の患者 [眼圧を上昇させるおそれがある。] 3. 前立腺肥大症の患者 [排尿障害を起こすおそれがある。]</p>
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) (1) 心不全、心房細動、期外収縮の患者、又はそ</p>	<p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1) 甲状腺機能亢進症の患者[甲状腺ホルモンの分</p>	<p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) 上室性不整脈の患者、又はその既往歴のある患者</p>

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.7: 1 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	チオトロピウム臭化物水和物製剤	サルメテロールキシナホ酸塩	イプラトロピウム臭化物水和物製剤
<p>こ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 (クレアチニンクリアランス値が 50ml/min 以下の患者) [本剤は腎排泄型であり、腎機能低下患者では血中濃度の上昇がみられる。「薬物動態」の項参照]</p> <p>(3) 前立腺肥大のある患者 [排尿障害が発現するおそれがある。]</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤は慢性閉塞性肺疾患及び気管支喘息の急性症状の治療を目的としない。慢性閉塞性肺疾患及び気管支喘息に基づく症状を安定させるためには、本剤を継続して投与する必要はある。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) 急性症状を緩和するためには、短時間作用性吸入β_2刺激薬等の他の適切な薬剤を使用するよう患者に注意を与えること。</p> <p>また、その薬剤の使用量が増加したり、効果が十分でないことが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受診し治療を受けるよう患者に注意を与えると共に、そのような状態がみられた場合には、生命を脅かす可能性があるので、吸入ステロイド剤等の増量等の抗炎症療法の強化を行うこと。</p> <p>(3) 気管支喘息治療の基本は、吸入ステロイド剤等の抗炎症剤であり、本剤は抗炎症剤ではないため、患者が本剤の使用により症状改善を感じた場合であっても、医師の指示なく吸入ステロイド剤等を</p>	<p>分泌進により症状を悪化させるおそれがある]</p> <p>(2) 高血圧の患者 [α及びβ_1作用により血圧を上昇させるおそれがある]</p> <p>(3) 心疾患のある患者 [β_1作用により症状を悪化させるおそれがある]</p> <p>(4) 糖尿病の患者 [グリコーゲン分解作用により症状を悪化させるおそれがある]</p>	<p>イプラトロピウム臭化物水和物製剤</p> <p>[上室性頻脈、心房細動等が発現することがある。 (「重大な副作用」の項参照)]</p>
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 気管支喘息治療の基本は、吸入ステロイド剤等の抗炎症剤の使用であり、吸入ステロイド剤等により症状の改善が得られない場合、あるいは患者の重症度から吸入ステロイド剤等との併用による治療が適切と判断された場合にのみ、本剤と吸入ステロイド剤等を併用して使用すること。</p> <p>本剤は吸入ステロイド剤等の抗炎症剤の代替薬ではないため、患者が本剤の使用により症状改善を感じた場合であっても、医師の指示なく吸入ステロイド剤等を減量又は中止し、本剤を単独で用いることのないよう、患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に注意を与えること。</p> <p>(2) 喘息発作重積状態又は喘息の急激な悪化状態のときには、原則として本剤は使用しないこと。本剤の使用開始前には、患者の喘息症状を比較的安全な状態にしておくこと。</p> <p>(3) 本剤の投与期間中に発現する急性の発作に対しては、短時間作用性吸入β_2刺激薬等の他の適切な薬剤を使用するよう患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に注意を与えること。</p> <p>また、その薬剤の使用量が増加したり、効果が十分でないことが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受診し治療を受けるよう患者に注意を与えると共に、そのような状態がみられた場合には、生命を脅かす可能性があるので、吸入ステロイド剤等の増量等の抗炎症療法の強化を行うこと。</p> <p>(3) 気管支喘息治療の基本は、吸入ステロイド剤等の抗炎症剤であり、本剤は抗炎症剤ではないため、患者が本剤の使用により症状改善を感じた場合であっても、医師の指示なく吸入ステロイド剤等を</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 気管支喘息治療の基本は、吸入ステロイド剤等の抗炎症剤の使用であり、吸入ステロイド剤等により症状の改善が得られない場合、あるいは患者の重症度から吸入ステロイド剤等との併用による治療が適切と判断された場合にのみ、本剤と吸入ステロイド剤等を併用して使用すること。</p> <p>本剤は吸入ステロイド剤等の抗炎症剤の代替薬ではないため、患者が本剤の使用により症状改善を感じた場合であっても、医師の指示なく吸入ステロイド剤等を減量又は中止し、本剤を単独で用いることのないよう、患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に注意を与えること。</p> <p>(2) 喘息発作重積状態又は喘息の急激な悪化状態のときには、原則として本剤は使用しないこと。本剤の使用開始前には、患者の喘息症状を比較的安全な状態にしておくこと。</p> <p>(3) 本剤の投与期間中に発現する急性の発作に対しては、短時間作用性吸入β_2刺激薬等の他の適切な薬剤を使用するよう患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に注意を与えること。</p> <p>また、その薬剤の使用量が増加したり、効果が十分でないことが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受診し治療を受けるよう患者に注意を与えると共に、そのような状態がみられた場合には、生命を脅かす可能性があるので、吸入ステロイド剤等の増量等の抗炎症療法の強化を行うこと。</p>	<p>—</p>	

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.7: 1 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	チオトロピウム臭化物水和物製剤	サルメテロールキシナホ酸塩	イプラトロピウム臭化物水和物製剤
	<p>減量又は中止し、本剤を単独で用いることのないよう、患者に注意を与えること。</p> <p>(4) 本剤の吸入後、即時型過敏症（血管浮腫を含む）が発現することがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(5) 吸入薬の場合、薬剤の吸入により気管支痙攣が誘発される可能性があるため、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(6) 本剤の投与時に、本剤が眼に入らないよう患者に注意を与えること。また、結膜の充血及び角膜浮腫に伴う赤色眼とともに眼痛、眼の不快感、霧視、視覚暈輪あるいは虹輪が発現した場合、急性閉塞隅角緑内障の徴候の可能性がある。これらの症状が発現した場合には、可及的速やかに医療機関を受診するように患者に注意を与えること。</p> <p>(7) 腎機能が低下している高齢者に対して本剤を投与する場合には、治療上の有益性と危険性を勘案して慎重に投与し、有害事象の発現に注意すること。【「慎重投与」、「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照】</p>	<p>でないことが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受診し治療を受けるよう患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に注意を与えると共に、そのような状態がみられた場合には、生命を脅かす可能性があるので、吸入ステロイド剤等の増量等の抗炎症療法の強化を行うこと。</p> <p>(4) 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>(5) 過度に使用を続けた場合、不整脈、場合により心停止を起こすおそれがあるので、使用が過度にならないうよう注意すること。</p>	

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.7: 1 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	チオトロピウム臭化物水和物製剤	イプラトロピウム臭化物水和物製剤	—
		サルメテロールキシナホ酸塩	—
		<p>3. 相互作用 本剤は主として肝チトクローム P-450 3A4 (CYP3A4) で代謝される。 併用注意 (併用に注意すること)</p>	
薬剤名等	臨床症状・措置方 法	機序・危険因子	
CYP3A4 阻 害作用を有 する薬剤 リトナビル 等	サルメテロール の全身曝露量が 増加し、QT 延長 を起こす可能性 がある。 ケトコゾール (経口剤; 国内未 発売)、リトナビ ル等の強い CYP3A4 阻害作 用を有する薬剤 と併用する場合 には、注意するこ と。	経口剤のケトコゾー ルとサルメテロールを 併用した臨床薬理試験 において、サルメテロー ルの Cmax が 1.4 倍、AUC が 15 倍に上昇したとの 報告がある。	
カテコール アミン アドレナリ ン、 イソプレナ リン等	不整脈、場合によ っては心停止を 起こすおそれがある。 よって、発 作時に頓用で用 いる場合以外は 過度に併用しな いよう注意する こと。	アドレナリン、イソプレ ナリン塩酸塩等のカテ コールアミン併用によ り、アドレナリン作動性 神経刺激の増大が起き る。 そのため、不整脈を起こ すことがある。	
キサンチン 誘導体 ステロイド	低カリウム血症 による不整脈を 起こすおそれが	キサンチン誘導体はア ドレナリン作動性神経 刺激を増大させるため、	

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.7: 1 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	チオトロピウム臭化物水和物製剤	イプラトロピウム臭化物水和物製剤
	<p>サルメテロールキシナホ酸塩 剤 利尿剤</p>	<p>血清カリウム値の低下を増強することがある。ステロイド剤及び利尿剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用があるため、血清カリウム値の低下が増強することが考えられる。</p>
<p>3. 副作用 国内第II相臨床試験が慢性閉塞性肺疾患患者157例を対象に実施され、このうち、147例に本剤5µgが投与された。147例中、副作用が報告された症例は4例(2.72%)で、口渇は1例(0.68%)であった。海外で実施されたプラセボあるいは実薬を対照とした比較試験において849例の慢性閉塞性肺疾患患者に本剤5µgが投与された。主な副作用は、口渇であった。試験の投与期間は異なるが、全体の集計では、口渇の頻度は6.01%(51例)であった(承認時)。 <u>第III相国際共同試験が中等症持続型喘息患者2,100例(日本人240例を含む)を対象に実施され、本剤5µg投与群517例中38例(7.35%)に副作用</u></p>	<p>4. 副作用 成人：承認時までの成人を対象とした調査症例1293例中、100例(7.7%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは心悸亢進23例(1.8%)、振戦11例(0.9%)、口腔咽頭刺激感(咽頭異和感、咽頭痛)10例(0.8%)であった(承認時)。 使用成績調査2896例中、48例(1.7%)に副作用が報告された。その主なものは心悸亢進12例(0.4%)、口腔咽頭刺激感(咽頭異和感、咽頭痛等)7例(0.2%)、振戦5例(0.2%)であった(第6回安全性定期報告時)。 小児：承認時までの小児を対象とした調査症例322例中、10例(3.1%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは頭痛3例(0.9%)</p>	<p>2. 副作用 アトロペント(特定フロン含有製剤)承認時(1980年)における安全性評価対象1,245例中74例(5.9%)に90件、アトロペント(特定フロン含有製剤)使用成績調査における安全性評価対象9,885例中140例(1.4%)に177件、本剤の市販後臨床試験における安全性評価対象47例中2例(4.3%)に3件の副作用が認められ、安全性評価対象総計11,177例中、主な副作用は嘔気47件(0.4%)、口内乾燥38件(0.3%)、頭痛25件(0.2%)等であった。副作用とされた臨床検査値の変動は、血清AST(GOT)上昇5件(0.04%)、血清ALT(GPT)上昇4件(0.04%)等であった。 (1) 重大な副作用 (1) アナフィラキシー様症状(頻度不明)注：アナ</p>

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.7: 1 同種同効品一覽表 (続き)

一般的名称	チオトロピウム臭化物水和物製剤	サルメテロールキシナホ酸塩	イプラトロピウム臭化物水和物製剤																																																			
<p>が認められ、主な副作用は口渇7例(1.35%)等であった。日本人患者では、本剤5µg投与群62例中6例(9.68%)に副作用が認められ、主な副作用は浮動性めまい、嘔声及び動悸が各2例(3.22%)等であった。</p> <p>第Ⅲ相国際共同試験が重症持続型喘息患者912例(日本人65例を含む)を対象に実施され、本剤5µg投与群456例中26例(5.70%)に副作用が認められ、主な副作用は喘息7例(1.54%)等であった。日本人患者では、36例中5例(13.89%)に副作用が認められ、主な副作用は口渇2例(5.56%)等であった。</p> <p>国内長期投与試験が中等症～重症持続型喘息患者285例を対象に実施され、本剤5µg投与群114例中10例(8.77%)に副作用が認められ、主な副作用は喘息、嘔声及び口渇各2例(1.75%)等であった(承認申請時)。</p> <p>(1) 重大な副作用 1) 心不全、心房細動、期外収縮：心不全(頻度不明注)、心房細動(頻度不明注)、期外収縮(1%未満)が発現することがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[「慎重投与」の項参照] 2) イレウス：イレウス(頻度不明注)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。 3) 閉塞隅角緑内障(頻度不明)：閉塞隅角緑内障を誘発することがあるので、視力低下、眼痛、頭痛、目の充血等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4) アナフィラキシー(頻度不明)：アナフィラキシー(蕁麻疹、血管浮腫、呼吸困難等)が発現す</p>	<p>であった(承認時)。 使用成績調査303例中、1例(0.3%)に悪心が報告された(第6回安全性定期報告時)。</p> <p>(1) 重大な副作用 1) 本剤を含むβ₂刺激薬により「重篤な血清カリウム値の低下」が報告されている。また、β₂刺激薬による血清カリウム値の低下作用は、キサンチン誘導体、ステロイド剤及び利尿剤の併用により増強することがあるので、重症喘息患者では特に注意すること。さらに、低酸素血症は血清カリウム値の低下が心リズムに及ぼす作用を増強することがある。このような場合には血清カリウム値をモニターすることが望ましい。 2) ショック、アナフィラキシー：ショック、アナフィラキシー(呼吸困難、気管支攣縮、浮腫、血管浮腫等)があらわれることがある(頻度不明注)ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (2) その他の副作用 以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じた適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" data-bbox="1013 772 1396 1310"> <tr> <td>過敏症^{註2)}</td> <td>0.5%～2%未満</td> <td>0.5%未満</td> <td>頻度不明^{註1)}</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td>心悸亢進</td> <td>発疹、血管浮腫</td> <td>浮腫</td> </tr> <tr> <td>精神・神経系</td> <td>脈拍増加、血圧上昇、不整脈^{註3)}</td> <td>振戦、頭痛</td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td>悪心</td> <td></td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td></td> <td>咳、口腔咽頭刺激^{註4)}</td> <td>気管支攣縮^{註4)}</td> </tr> </table>	過敏症 ^{註2)}	0.5%～2%未満	0.5%未満	頻度不明 ^{註1)}	循環器	心悸亢進	発疹、血管浮腫	浮腫	精神・神経系	脈拍増加、血圧上昇、不整脈 ^{註3)}	振戦、頭痛		消化器		悪心		呼吸器		咳、口腔咽頭刺激 ^{註4)}	気管支攣縮 ^{註4)}	<p>イプラトロピウム臭化物水和物製剤</p> <p>フィラキシー様症状(蕁麻疹、血管浮腫、発疹、気管支攣縮、口腔咽頭浮腫等)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。 2) 上室性頻脈、心房細動(いずれも頻度不明)注)：上室性頻脈、心房細動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) 外国において認められた副作用のため頻度不明</p> <p>(2) その他の副作用 下記のような副作用があらわれた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" data-bbox="726 224 1396 772"> <tr> <td>種類</td> <td>頻度</td> <td>0.1～5%未満</td> <td>0.1%未満</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td>頭痛</td> <td>振戦、眩暈等</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td>嘔気</td> <td>嘔吐、腹痛、便秘等</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td>心悸亢進</td> <td></td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td></td> <td></td> <td>発疹、そう痒感</td> </tr> <tr> <td>口腔</td> <td></td> <td>口内乾燥</td> <td>口内炎、にがみ、舌のしびれ、舌のあれ、咽頭不快感、咽頭閉塞感、咽頭痛等</td> </tr> <tr> <td>眼</td> <td></td> <td>散瞳、眼圧上昇、急性閉塞隅角緑内障、眼痛、霧視、複視等</td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>尿閉</td> <td>痰の切れの悪</td> </tr> </table>	種類	頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	精神神経系		頭痛	振戦、眩暈等	消化器		嘔気	嘔吐、腹痛、便秘等	循環器		心悸亢進		皮膚			発疹、そう痒感	口腔		口内乾燥	口内炎、にがみ、舌のしびれ、舌のあれ、咽頭不快感、咽頭閉塞感、咽頭痛等	眼		散瞳、眼圧上昇、急性閉塞隅角緑内障、眼痛、霧視、複視等		その他		尿閉	痰の切れの悪
過敏症 ^{註2)}	0.5%～2%未満	0.5%未満	頻度不明 ^{註1)}																																																			
循環器	心悸亢進	発疹、血管浮腫	浮腫																																																			
精神・神経系	脈拍増加、血圧上昇、不整脈 ^{註3)}	振戦、頭痛																																																				
消化器		悪心																																																				
呼吸器		咳、口腔咽頭刺激 ^{註4)}	気管支攣縮 ^{註4)}																																																			
種類	頻度	0.1～5%未満	0.1%未満																																																			
精神神経系		頭痛	振戦、眩暈等																																																			
消化器		嘔気	嘔吐、腹痛、便秘等																																																			
循環器		心悸亢進																																																				
皮膚			発疹、そう痒感																																																			
口腔		口内乾燥	口内炎、にがみ、舌のしびれ、舌のあれ、咽頭不快感、咽頭閉塞感、咽頭痛等																																																			
眼		散瞳、眼圧上昇、急性閉塞隅角緑内障、眼痛、霧視、複視等																																																				
その他		尿閉	痰の切れの悪																																																			

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.7: 1 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	チオトロピウム臭化物水和物製剤	サルメテロールキシナホ酸塩	イプラトロピウム臭化物水和物製剤																								
	<p>ることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="438 1317 1133 1859"> <thead> <tr> <th>副作用の頻度</th> <th>頻度不明^{注)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1%以上</td> <td>霧視、眼圧上昇</td> </tr> <tr> <td>1%未満</td> <td>発疹、痒疹、脱毛、蕁麻疹</td> </tr> <tr> <td>浮動性めまい</td> <td>不眠</td> </tr> <tr> <td>味覚倒錯、嗅覚錯乱</td> <td></td> </tr> <tr> <td>便秘、消化不良、口内炎、舌炎</td> <td></td> </tr> <tr> <td>高尿酸血症</td> <td></td> </tr> <tr> <td>頻脈、上室性頻脈</td> <td></td> </tr> <tr> <td>好酸球増多、白血球減少</td> <td></td> </tr> <tr> <td>咳嗽、呼吸困難、喘鳴、鼻出血、咽頭炎</td> <td></td> </tr> <tr> <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</td> <td></td> </tr> <tr> <td>過敏症 (血管浮腫を含む)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	副作用の頻度	頻度不明 ^{注)}	1%以上	霧視、眼圧上昇	1%未満	発疹、痒疹、脱毛、蕁麻疹	浮動性めまい	不眠	味覚倒錯、嗅覚錯乱		便秘、消化不良、口内炎、舌炎		高尿酸血症		頻脈、上室性頻脈		好酸球増多、白血球減少		咳嗽、呼吸困難、喘鳴、鼻出血、咽頭炎		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		過敏症 (血管浮腫を含む)		<p>その他</p> <p>注1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。</p> <p>注2) このような場合には投与を中止すること。</p> <p>注3) 心房細動、上室性頻脈及び期外収縮を含む。</p> <p>注4) 短時間作用発現型気管支拡張剤を投与する等の適切な処置を行うこと。また、過敏症が疑われる場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>	<p>化、気道刺激状態、咳、胸痛</p> <p>注) 自発報告あるいは外国において認められた副作用のため頻度不明</p>
副作用の頻度	頻度不明 ^{注)}																										
1%以上	霧視、眼圧上昇																										
1%未満	発疹、痒疹、脱毛、蕁麻疹																										
浮動性めまい	不眠																										
味覚倒錯、嗅覚錯乱																											
便秘、消化不良、口内炎、舌炎																											
高尿酸血症																											
頻脈、上室性頻脈																											
好酸球増多、白血球減少																											
咳嗽、呼吸困難、喘鳴、鼻出血、咽頭炎																											
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																											
過敏症 (血管浮腫を含む)																											
	<p>4. 高齢者への投与</p> <p>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ため、副作用の発現に注意すること。また、チオトロピウム粉末吸入剤の臨床試験で口渇は高齢者でより高い発現率が認められている。「重要な</p>	<p>5. 高齢者への投与</p> <p>高齢者に対しては用量を調節する必要はないが、一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら注意して投与すること。</p>	<p>3. 高齢者への投与</p> <p>一般に高齢者では生理機能が低下しているため、用量ならびに投与間隔に留意するなど注意すること。</p>																								


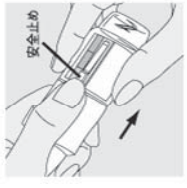
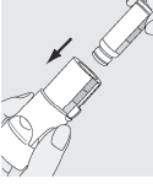
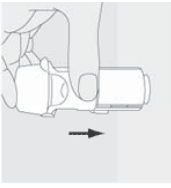
Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.7: 1 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	チオトロピウム臭化物水和物製剤 基本的注意、「薬物動態」の項参照]	サルメテロールキシナホ酸塩	イプラトロピウム臭化物水和物製剤
<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. 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。〔動物試験でウサギに大量(1mg/kg/日以上)に経口投与したときに催奇形作用が報告されている。〕 (2) 授乳中の婦人に対しては、本剤の使用経験が少ないので、患者に対する本剤の重要性を考慮した上で授乳の中止あるいは本剤の投与を中止すること。〔動物実験でラットに大量(1mg/kg)に静脈内投与したときに乳汁中への移行が報告されている。〕</p>	<p>6. 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。〔動物試験でウサギに大量(1mg/kg/日以上)に経口投与したときに催奇形作用が報告されている。〕 (2) 授乳中の婦人に対しては、本剤の使用経験が少ないので、患者に対する本剤の重要性を考慮した上で授乳の中止あるいは本剤の投与を中止すること。〔動物実験でラットに大量(1mg/kg)に静脈内投与したときに乳汁中への移行が報告されている。〕</p>	<p>4. 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。〕</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. 小児等への投与 (1) 使用法を正しく指導し、経過の観察を十分に行うこと。 (2) 低出生体重児、新生児、乳児又は4歳以下の幼児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。 (3) ディスカスは50µg 製剤のみであるため、症状に応じ必要な場合にのみ投与すること。</p>	<p>7. 小児等への投与 (1) 使用法を正しく指導し、経過の観察を十分に行うこと。 (2) 低出生体重児、新生児、乳児又は4歳以下の幼児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。 (3) ディスカスは50µg 製剤のみであるため、症状に応じ必要な場合にのみ投与すること。</p>	<p>—</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(健康成人(海外)に本剤10、20及び40µgを1日1回、14日間吸入投与したとき、用量依存的に口内、咽喉及び鼻粘膜の乾燥がみられ、40µg群で7日目以降に唾液分泌の顕著な減少がみられた。 本剤の経口投与後の生物学的利用率は低いので、経口摂取による急性中毒の発現の可能性は低いと考えられる。</p>	<p>8. 過量投与 本剤を過量(用法・用量を超える量)投与した場合、頻脈、不整脈、振戦、頭痛及び筋痙攣等、β刺激薬の薬理学的作用による症状が増悪する可能性がある。また、重篤な症状として、低カリウム血症、高血糖、心室性不整脈あるいは心停止等が発現する可能性がある。このような場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。本剤の解毒剤は心臓選択性β遮断薬であるが、このような薬剤の使用により気管支痙攣が発現する可能性があるため、使用にあたっては十分に注意すること。</p>	<p>8. 過量投与 本剤を過量(用法・用量を超える量)投与した場合、頻脈、不整脈、振戦、頭痛及び筋痙攣等、β刺激薬の薬理学的作用による症状が増悪する可能性がある。また、重篤な症状として、低カリウム血症、高血糖、心室性不整脈あるいは心停止等が発現する可能性がある。このような場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。本剤の解毒剤は心臓選択性β遮断薬であるが、このような薬剤の使用により気管支痙攣が発現する可能性があるため、使用にあたっては十分に注意すること。</p>	<p>—</p>

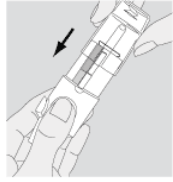
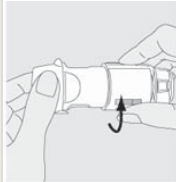
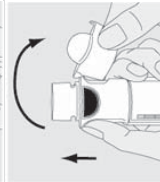

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.7: 1 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	チオトロピウム臭化物水和物製剤	サルメテロールキシナホ酸塩	イプラトロピウム臭化物水和物製剤
<p>8. 適用上の注意</p> <p>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。</p> <p>吸入器具レスピマット®の各部の名称</p> 	<p>9. 適用上の注意</p> <p>【ロタディスク】</p> <p>本剤は専用の吸入器を用いて口腔内への吸入投与にのみ使用すること（内服しても効果はみられない）。</p> <p>【ディスクス】</p> <p>本剤は口腔内への吸入投与にのみ使用すること（内服しても効果はみられない）。</p>		<p>5. 適用上の注意</p> <p>(1) 投与経路</p> <p>本剤は吸入投与にのみ使用すること。</p> <p>(2) 投与時</p> <p>1) 本剤には散腫作用があるので、眼に向けて噴射しないこと。</p> <p>2) 本容器を初めて使用する場合は2回、3日間以上使用しなかつた場合は1回、容器の底を上にして予備噴射を行ってから吸入すること。</p> <p>3) 吸入終了後はできるだけうがいを行うこと。</p> <p>(3) 使用方法の指導</p> <p>患者には添付の使用説明書を渡し、使用方法を十分指導すること。</p> <p>(4) 噴射回数</p> <p>1 容器（10mL）で200回噴射できる。</p>
<p>カートリッジの挿入方法</p> <p>吸入器具レスピマット®を使用する時は、以下の1)～7)を行う。</p> <p>1) 緑のキャップを閉じた状態で、安全止めを押しながら、透明ケースをはずす。</p> <p>2) カートリッジ上部の緑色の部分を吸入器具に挿入する。</p>	  		
<p>3) カートリッジを固い平面上でしっかりと押し込んで、カチッと音がするまで確実に挿入する。</p> <p>カートリッジと吸入器具は同一の高さにはならない。カートリッジを挿入した後、横か</p>			

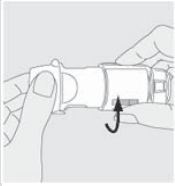
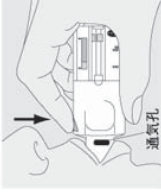
Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.7: 1 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	チオトロピウム臭化物水和物製剤	サルメテロールキシナホ酸塩	イプラトロピウム臭化物水和物製剤
	<p>ら見た時に、カートリッジの底の銀色の部分は見える状態である。 一度挿入したカートリッジは抜かないこと。</p> <p>4) 1)でははずした透明ケースを装着する。 一度装着した透明ケースは取り外さないこと。</p>		
			
	<p>「スピリーバ®2.5 µg レスピマット®60 吸入」を初めて吸入する前に必要な準備</p>		
	<p>5) 緑のキャップを閉じた状態で上向きにして持ち、透明ケースを矢印の方向にカチッと音がするまで回転させる。</p>		
			
	<p>6) 緑のキャップを完全に開ける。</p>		
			
	<p>7) 下に向け、噴霧ボタンを押す。 ミスト (霧) が見えるまで5)~7)を繰り返す。ミスト (霧) が見えてから5)~7)の操作をさらに3回繰り返し、噴霧が確実に行われることを確認する。 これで「スピリーバ®2.5µg レスピマット®60吸入」は吸入可能</p>		
			

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.7: 1 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	チオトロピウム臭化物水和物製剤	サルメテロールキシナホ酸塩	イプラトロピウム臭化物水和物製剤
	<p>になる。 これらの準備段階における噴霧は、「スピリーバ®2.5µg レスピマット®60 吸入」の利用可能な回数には含まれない。使用前の準備完了後、30 回分の吸入投与（計 60 噴霧）が可能である。</p>		
	<p>「スピリーバ®2.5µg レスピマット®60 吸入」の吸入方法</p> <ol style="list-style-type: none"> 吸入器具レスピマット®の緑のキャップを上向きにして持ち、透明ケースを矢印の方へ向にカチッと音がするまで回転させる。この際、誤って噴霧ボタンを押さないように、緑のキャップは閉じた状態にしておく。 緑のキャップを完全に開き、息をゆっくり、最後まで吐き出す。マウスピースをしつかりと口にくわえる（この際、通気孔をふさがないようにすること）。「スピリーバ®2.5µg レスピマット®60 吸入」を、咽喉部へ真直ぐ向ける。吸入時に本剤が眼に入らないように注意すること。息を口からゆっくりと深く吸いながら、噴霧ボタンを押し、できるだけゆっくり肺いっぱい息を吸い込み、10 秒を目安に苦しくならない程度の間息  		

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.7: 1 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	チオトロピウム臭化物水和物製剤	サルメテロールキシナホ酸塩	イプラトロピウム臭化物水和物製剤
	<p>を止める。</p> <p>3. 1 回分の薬剤を吸入するた め、1 と 2 を繰り返す。 吸入は 1 日 1 回 (2 吸入) 行う。 次に吸入器具レスピマット® を使用するまでの間、緑のキヤ ップは閉じておく。 吸入器具レスピマット®を 7 日間以上使用しなかった場合 は、下に向けて 1 回噴霧した後 に使用すること。 また、21 日間以上使用しなかつ た場合は、ミスト (霧) が見え るまで 5 (~7) の吸入前に必要な 準備操作を行った後、さらにミ スト (霧) が見えてから 5 (~7) の操作を 3 回繰り返した後に使 用すること。</p>		
	<p>「スピリーバ®2.5µg レスピマット®60 吸入」の終了時 期</p> <p>「スピリーバ®2.5µg レスピマッ ト®60 吸入」は 30 回分の吸入投 与 (計 60 噴霧) が可能である。 目盛りはおおよそその残りの回 数を示す。 目盛りの針が赤い領域に入っ たら、残りは約 7 回分 (14 回噴 霧) であり、新しい「スピリー バ®2.5µg レスピマット®60 吸 入」の処方が必要である。 目盛りの針が赤い領域の端に なると「スピリーバ®2.5µg レス</p> 		

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.7: 1 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	チオトロピウム臭化物水和物製剤	サルメテロールキシナホ酸塩	イプラトロピウム臭化物水和物製剤
	<p>ピマット®60 吸入」は自動的にロックがかかって、透明ケースを回転させることができなくなる。また、「スピリーバ®2.5µg レスピマット®60 吸入」の使用開始から3カ月以上経過した場合は、薬剤が残っていたとしても使用しないこと。</p> <p>吸入用器具レスピマット®の手入れ</p> <p>少なくとも週1回はマウスピースとその内側の金属部分を湿らせた布またはティッシュペーパーで拭く。</p> <p>マウスピースの内側の金属部分は変色することがあるが、吸入用器具レスピマット®の性能には影響はない。</p> <p>また、必要に応じ、吸入用器具レスピマット®の外側を湿った布で拭く。</p>		
<p>9. その他の注意</p> <p>本剤と短時間作用型抗コリン性気管支拡張剤（イプラトロピウム臭化物水和物、オキシトロピウム臭化物等）との併用に関しては、臨床試験成績はなく、併用による有効性及び安全性は確立していないことから、併用は推奨できない。</p>	<p>10. その他の注意</p> <p>米国で実施された喘息患者を対象とした28週間のプラセボ対照多施設共同試験において、主要評価項目である呼吸器に関連する死亡と生命を脅かす事象の総数は、患者集団全体ではサルメテロール（エアゾール剤）群とプラセボ群の間に有意差は認められなかったものの、アフリカ系米国人の患者集団では、サルメテロール群に有意に多かった。また、副次評価項目の1つである喘息に関連する死亡数は、サルメテロール群に有意に多かった。</p>	<p>6. その他の注意</p> <p>外国において、本剤の単独投与又はネブライザーによるイプラトロピウム臭化物水和物とサルブタモール硫酸塩等のβ₂刺激薬との併用により、吸入液が眼に入った場合に急性閉塞隅角緑内障があらわれたとの報告があるので、眼痛又は不快感、結膜うっ血による眼の充血と角膜浮腫を伴う霧視、光輪視又は着色像等の症状が認められた場合には、適切な処置を行い、患者に眼科医の診察を受けさせること。</p>	

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1.7: 1 同種同効品一覧表 (続き)

一般的名称	チオトロピウム臭化物水和物製剤	サルメテロールキシナホ酸塩	イプラトロピウム臭化物水和物製剤
備考	2013年4月改訂(第4版)をもとに作成 下線部: 効能追加に伴う追加あるいは変更箇所	2014年6月改訂(第12版) 対照薬	2014年9月改訂(第8版)

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

JAN あるいは販売名 :	チオトロピウム臭化物水和物	
剤形・含量 :	吸入剤・1 噴霧中チオトロピウム 2.5 µg (チオトロピウム臭化物水和物として 3.124 µg)	
文書名 :	1.8 添付文書 (案)	
文書作成日 :	9 October 2014	Page 1 of 23
Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved. This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission		

目 次

目 次	2
1. 効能・効果の設定根拠	3
1.1 効能・効果	3
1.2 効能・効果に関連する使用上の注意	7
2. 用法・用量の設定根拠	9
2.1 用法・用量	9
3. 使用上の注意の設定根拠	13
4. 添付文書（案）	16

1. 効能・効果の設定根拠

当該医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請は、既承認品目であるスピリーバ 2.5 µg レスピマット 60 吸入（以下、本剤あるいは Tio R5）に、気管支喘息の適応を追加することを目的としている。

【効能・効果】（申請時）

下記疾患の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解

慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）、気管支喘息

（下線部：追加あるいは変更箇所）

1.1 効能・効果

気管支喘息の適応取得を目的としたチオトロピウムの喘息臨床開発プログラムは、喘息患者において気管支拡張薬の有効性と安全性を評価するために十分に確立された基準である「喘息治療薬の臨床試験に関するガイダンス（Note for Guidance on the Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Asthma）」、GINA による「喘息の管理と予防に関する国際戦略（Global Strategy for Asthma Management and Prevention）」、米国国立心臓・肺・血液研究所（National Heart, Lung, and Blood Institute）の米国喘息教育・予防プログラム（National Asthma Education and Prevention Program）による「喘息の診断および管理に関するガイドライン（Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma）」、米国胸部学会および欧州呼吸器学会の「喘息のコントロールと増悪に関する告示」および、本邦の「喘息予防・管理ガイドライン 2009」を考慮に入れて実施した。

以下に効能・効果の設定根拠となる第 III 相臨床試験の試験デザイン、評価項目およびそれらの結果の要約を示す。チオトロピウムの喘息臨床開発プログラムでは、すべての治験薬を ICS による安定した維持療法に追加して投与した。試験 205.416 および 205.417 に参加した患者は、全投与期間中、ICS に加え、LABA の使用を必須とした。したがって、試験 205.416 および 205.417 では高用量 ICS+LABA、試験 205.418 および 205.419 では中用量 ICS、試験 205.442 では低用量 ICS、試験 205.464 では中用量 ICS（ただし LABA 等の併用可能）による維持療法が施されている患者で、チオトロピウムの効果をプラセボと比較している。

なお、本項で用いた投与群の表記は下記のとおりである。

- Tio R1.25：レスピマットを用いてチオトロピウム吸入液 1.25 µg（0.625 µg を 2 噴霧）を吸入投与
- Tio R2.5：レスピマットを用いてチオトロピウム吸入液 2.5 µg（1.25 µg を 2 噴霧）を吸入投与
- Tio R5：レスピマットを用いてチオトロピウム吸入液 5 µg（2.5 µg を 2 噴霧）を吸入投与
- Tio R10：レスピマットを用いてチオトロピウム吸入液 10 µg（5 µg を 2 噴霧）を吸入投与
- Sal 50：ハイドロフルオロアルカン（HFA）定量噴霧式吸入器（MDI）を用いてサルメテロール 50 µg を吸入投与

試験 205.416 および 205.417

高用量のICS+LABAの治療下でも症状の持続する重症喘息患者を対象として、同一デザインを用いた48週間、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験2件を実施した。この2件の試験は、投与24週後の気管支拡張効果（ピークFEV_{1(0-3h)}およびトラフFEV₁のベースライン値からの変化量）に関して、プラセボと比較して、チオトロピウム（Tio R5）1日1回（朝）投与の有効性が優れていることを確認するためにデザインされた。プラセボと比較したTio R5の最初の重度の喘息増悪までの期間延長について確認するために、投与48週後の両試験からのデータを治験開始前に計画していた併合解析で評価した。

両試験において、Tio R5群はプラセボ群に比し、投与24週後でのピークFEV_{1(0-3h)}変化量およびトラフFEV₁変化量を有意に改善した。併合データにおいても、Tio R5群はプラセボ群に比し、それら肺機能検査値を有意に改善し（表 1.1: 1）、48週の投与期間を通じて、効果の減弱が認められることはなかった。日本人部分集団でも全体集団の結果と一貫してチオトロピウムがプラセボに対して数値的に優っていた〔CTD 2.7.3, 2.2.1 項および 3.2.4.1.1 項〕。

表 1.1: 1 重症喘息患者を対象とした第 III 相臨床試験の投与 24 週後でのピーク FEV_{1(0-3h)} 変化量およびトラフ FEV₁ 変化量の調整平均値 (SE) (試験 205.416 / 417 併合, MMRM, FAS ; 全体集団および日本人部分集団)

Co-primary endpoints		Adjusted ¹ mean response ²		Adjusted ¹ mean difference (Tio R5 – placebo)		
		N ³	Adjusted ¹ Mean (SE)	Adjusted ¹ Mean (SE)	95% CI	p-value –superiority
FEV₁ peak_{0-3h} (L)						
205.416/417 combined						
全体	Placebo	429	0.301 (0.017)			
	Tio R5	422	0.411 (0.017)	0.110 (0.024)	0.063, 0.158	<0.0001
日本人	Placebo	28	0.219 (0.057)			
	Tio R5	34	0.359 (0.052)	0.139 (0.078)	-0.016, 0.294	0.0779
Trough FEV₁ (L)						
205.416/417 combined						
全体	Placebo	429	0.074 (0.016)			
	Tio R5	421	0.167 (0.016)	0.093 (0.022)	0.050, 0.137	<0.0001
日本人	Placebo	28	0.058 (0.056)			
	Tio R5	34	0.151 (0.052)	0.093 (0.078)	-0.061, 0.247	0.2336

Visit 2 でのベースライン時共通平均値 (SD) は、試験 205.416/417 併合で 1.603 (0.541) L

1 投与群, 試験, 来院, ベースライン, 来院×投与群, ベースライン×来院で調整

2 ベースライン値からの変化

3 投与 24 週後に測定した FAS の患者数

(CTD 2.7.3, 表 3.2.4.1.1: 1 改変)

また、併合データにおいて、Tio R5 群はプラセボ群に比し、投与 24 週後の朝および夜のピークフロー (PEF_{am} および PEF_{pm}) を有意に改善した (PEF_{am}: 23 L/min; 95% CI: 16~29 L/min, p<0.0001; PEF_{pm}: 26 L/min; 95% CI: 20~33 L/min, p<0.0001) [CTD 2.7.3, 3.2.4.4.3 項]。

同併合データで実施した、重度の喘息増悪および喘息増悪までの期間の結果を表 1.1: 2 に示す。Tio R5 群はプラセボ群に比し、最初の重度の喘息増悪および喘息増悪までの期間を有意に延長し、喘息増悪の発現リスクを軽減した [CTD 2.7.3, 3.2.4.2 項]。

表 1.1: 2 重症喘息患者を対象とした喘息増悪に関する解析から得られた主要な結果の要約 (試験 205.416/417 併合, 第 III 相臨床試験, 重症喘息患者, FAS)

205.416/417 combined	Endpoint	Placebo ¹ (N=454)	Tio R5 ¹ (N=453)	Parameter (95% CI)	p-value
	Days to first severe asthma exacerbation	226	282	Hazard ratio: 0.79 (0.62, 1.00) ²	0.0343 ⁴
	Days to first asthma exacerbation (i.e. worsening of asthma)	181	315	Hazard ratio: 0.69 (0.58, 0.82) ²	<0.0001 ²
	Mean number of severe asthma exacerbations per patient year	0.663	0.530	Rate ratio: 0.799 (0.641, 0.996) ³	0.0458 ³
	Mean number of asthma exacerbations per patient year	2.835	2.145	Rate ratio: 0.757 (0.629, 0.910) ³	0.0031 ³

1 全例が少なくとも高用量 ICS+LABA を投与されていた

2 投与群のみを効果とする比例ハザードモデルから得られたハザード比を利用, 95% CI, p 値。

3 log 曝露量をオフセットとして過分散調整したポアソン回帰から得られた率比を利用, 95% CI, p 値。

4 Cui, Hung, Wang の方法による調整 p 値

さらに Tio R5 群はプラセボ群に比し、投与 24 週後で有意に高い ACQ レスポンダー (ACQ で 0.5 ポイント以上の改善を示した患者) の割合を示し (Tio R5 群 53.9% vs プラセボ群 46.9%, p=0.0427) [CTD 2.7.3, 3.2.4.3.2 項], 喘息 QOL 質問票 (AQLQ) による QOL に関する調査においても Tio R5 群はプラセボ群に比し、投与 24 週後での AQLQ スコアを改善した [CTD 2.7.3, 3.2.4.5.1 項]。

試験 205.418 および 205.419

中用量の ICS の治療下でも症状の持続する中等症喘息患者を対象として、同一デザインを用いた 24 週間、ランダム化、二重盲検、プラセボおよび実薬対照 (Sal 50), 並行群間試験 2 件を実施した。この 2 件の試験は、ピーク FEV_{1(0-3h)} およびトラフ FEV₁ のベースライン値からの変化量に関して、プラセボと比較して、チオトロピウム (Tio R2.5 および Tio R5) 1 日 1 回 (夜) 投与の気管支拡張効果が優れていることを確認するためにデザインされた。ACQ レスポンダーの割合で、プラセボと比較したチオトロピウムの喘息コントロールに対する改善効果を確認するために、投与 24 週後の両試験からのデータを治験開始前に計画していた併合解析で評価した。

両試験において、Tio R2.5 群および Tio R5 群のいずれもプラセボ群に比し、投与 24 週後でのピーク FEV_{1(0-3h)} 変化量およびトラフ FEV₁ 変化量を有意に改善した。併合データにおいても、Tio R2.5 群および Tio R5 群のいずれもプラセボ群に比し、それら肺機能検査値を有意に改善した (表 1.1: 3)。日本人部分集団でも全体集団の結果と一貫してチオトロピウムがプラセボに対して数値的に優っていた [CTD 2.7.3, 2.2.2 項および 3.2.5.1.1 項]。

表 1.1: 3 中等症喘息患者を対象とした第 III 相臨床試験の投与 24 週後でのピーク FEV_{1(0-3h)} 変化量およびトラフ FEV₁ 変化量の調整平均値 (SE) (試験 205.418 / 419 併合, MMRM, FAS ; 全体集団および日本人部分集団)

Co-primary endpoints		Adjusted ¹ mean response ²		Adjusted ¹ mean difference (Active versus placebo)		
		N ³	Adjusted ¹ Mean (SE)	Adjusted ¹ Mean (SE)	95% CI	p-value
FEV₁ peak_{0-3h} (L)						
205.418/205.419 combined						
全体	Placebo	492	0.062 (0.014)			
	Tio R2.5	492	0.285 (0.014)	0.223 (0.020)	0.185, 0.262	<0.0001
	Tio R5	481	0.247 (0.014)	0.185 (0.020)	0.146, 0.223	<0.0001
	Sal 50	510	0.258 (0.014)	0.196 (0.019)	0.158, 0.234	<0.0001
日本人	Placebo	56	0.063 (0.038)			
	Tio R2.5	55	0.309 (0.038)	0.246 (0.053)	0.141, 0.351	<0.0001
	Tio R5	59	0.289 (0.037)	0.226 (0.052)	0.123, 0.329	<0.0001
	Sal 50	57	0.288 (0.037)	0.225 (0.053)	0.122, 0.329	<0.0001
Trough FEV₁ (L)						
205.418/205.419 combined						
全体	Placebo	492	-0.027 (0.015)			
	Tio R2.5	492	0.152 (0.015)	0.180 (0.021)	0.138, 0.221	<0.0001
	Tio R5	481	0.119 (0.015)	0.146 (0.021)	0.105, 0.188	<0.0001
	Sal 50	510	0.087 (0.015)	0.114 (0.021)	0.073, 0.155	<0.0001
日本人	Placebo	56	0.005 (0.039)			
	Tio R2.5	55	0.232 (0.039)	0.227 (0.055)	0.118, 0.336	<0.0001
	Tio R5	59	0.182 (0.038)	0.177 (0.054)	0.070, 0.284	0.0012
	Sal 50	57	0.184 (0.038)	0.179 (0.055)	0.071, 0.287	0.0012

Visit 2 でのベースライン時共通平均値 (SD) は、試験 205.418/419 併合で 2.265 (0.653) L

1 投与群, 試験, 来院, ベースライン, 来院×投与群, ベースライン×来院で調整

2 ベースライン値からの変化

3 投与 24 週後に測定した FAS の患者数

(CTD 2.7.3, 表 3.2.5.1.1: 1 改変)

同併合データにおいて、Tio R2.5 群および Tio R5 群はプラセボ群に比し、投与 24 週後の朝および夜のピークフロー (PEF_{am} および PEF_{pm}) を有意に改善した (Tio R2.5 群; PEF_{am} : 25 L/min, 95% CI: 19~32 L/min, p<0.0001, PEF_{pm} : 22 L/min, 95% CI: 16~28 L/min, p<0.0001, Tio R5 群; PEF_{am} : 24 L/min, 95% CI: 18~31 L/min, p<0.0001, PEF_{pm} : 23 L/min, 95% CI: 17~30 L/min, p<0.0001) [CTD 2.7.3, 3.2.5.4.3 項]。さらに Tio R2.5 群および Tio R5 群はプラセボ群に比し、投与 24 週後で有意に高い ACQ レスポンダー割合を示した (Tio R2.5 群 64.5% vs プラセボ群 57.7%, p=0.0308, Tio R5 群 64.3% vs プラセボ群 57.7%, p=0.0348) [CTD 2.7.3, 3.2.5.2.1 項]。

試験 205.442

低用量の ICS の治療下でも症状の持続する軽症喘息患者を対象とした 12 週間、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験を実施した。本試験は、ピーク FEV_{1(0-3h)} のベースライン値からの変化量に関して、プラセボと比較して、チオトロピウム (Tio R2.5 および Tio R5) 1 日 1 回 (夜) 投与の気管支拡張効果が優れていることをさらに裏付けるためにデザインされた。

試験の結果、Tio R2.5 群および Tio R5 群はプラセボ群に比し、投与 12 週後でのピーク FEV_{1(0-3h)} 変化量およびトラフ FEV₁ 変化量を有意に改善した。投与 12 週後での Tio R2.5 群のピーク FEV₁ 変化量およびトラフ FEV₁ 変化量は、それぞれ 0.159 L (95% CI: 0.088~0.230 L, p<0.0001) および 0.110 L (95% CI: 0.038~0.182 L, p=0.0028), Tio R5 群のピーク FEV₁ 変化量およびトラフ FEV₁ 変化量は、それぞれ 0.128 L (95% CI: 0.057~0.199 L, p=0.0005) および 0.122 L (95% CI: 0.049~0.194 L, p=0.0010) であった [CTD 2.7.3, 2.2.3 項および 3.2.6 項]。

試験 205.464

中用量の ICS の治療下でも症状の持続する中等症から重症喘息患者を対象とした 52 週間、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験を実施した。本試験は、チオトロピウム (Tio R2.5 および Tio R5) の 1 年間 (52 週間) 投与時の長期的安全性をプラセボと比較検討する主目的に加え、トラフ FEV₁ のベースライン値からの変化量に関して、プラセボと比較して、チオトロピウム 1 日 1 回 (夜) 投与がプラセボよりも高い気管支拡張効果を長期にわたり持続することをさらに裏付けるためにデザインされた。

試験の結果、トラフ FEV₁ 変化量については、プラセボ群と Tio R5 群および Tio R2.5 群の群間差はそれぞれ 0.112 L および 0.012L であり、Tio R5 群のみで有意差 (p=0.0203) が認められた。Tio R2.5 群のトラフ FEV₁ の効果は投与 24 週後以降で減少傾向がみられるものの、Tio R5 群は 52 週間維持された [CTD 2.7.3, 2.2.4 項]。

以上に示したとおり、本剤は気管支喘息患者に対して有効性を示し、喘息の重症度にかかわらず、安定した効果が持続したことから、本剤の効能・効果に「気管支喘息」を設定した (申請時)。

1.2 効能・効果に関連する使用上の注意

本剤は慢性閉塞性肺疾患と同様、気管支喘息においても症状を安定させるために継続して投与する必要があり、急性症状の軽減は目的としていない。また、本剤は、吸入ステロイド剤等による治療にもかかわらず十分な症状の改善が得られない患者、あるいは気管支喘息の重症度から吸入ステロイド剤等との併用による治療が適切と判断された患者に対して、併用維持療法として使用する必要があることから、下記の効能・効果に関連する使用上の注意を設定した (申請時)。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 本剤は慢性閉塞性肺疾患 (慢性気管支炎、肺気腫) 及び気管支喘息の維持療法に用いること。本剤は急性症状の軽減を目的とした薬剤ではない。
2. 気管支喘息治療の基本は、吸入ステロイド剤等の抗炎症剤の使用であり、吸入ステロイド剤等により症状の改善が得られない場合、あるいは患者の重症度から吸入ステロイド剤等との併用による治療が適切と判断された場合にのみ、本剤と吸入ステロイド剤等を併用して使用すること。

下線部：追加あるいは変更箇所

これらに関する承認審査の結果に基づき、本剤の効能・効果および効能・効果に関連する使用上の注意を以下のとおりとした。

【効能・効果】

下記疾患の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解

慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）、気管支喘息（重症持続型の患者に限る）

<効能・効果に関連する使用上の注意>

本剤は慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）及び気管支喘息の維持療法に用いること。

本剤は急性症状の軽減を目的とした薬剤ではない。

下線部：追加あるいは変更箇所

2. 用法・用量の設定根拠

【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。

2.1 用法・用量

以下に用法・用量の設定根拠となる第II相臨床試験の試験デザイン、評価項目、それらの結果の要約、および第III相臨床試験の結果から用法・用量に関連する結果の要約を示す。

試験 205.341

高用量のICS+LABAの治療下でも症状の持続する重症喘息患者を対象としたランダム化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー（3×8週間）試験であり、チオトロピウム（Tio R5, Tio R10）1日1回（朝）投与の気管支拡張効果（主要評価項目：ピークFEV_{1(0-3h)}のベースライン値からの変化量）をプラセボと比較評価した。

試験の結果、投与8週後のピークFEV_{1(0-3h)}変化量については、プラセボ群とTio R5群およびTio R10群との群間差はそれぞれ0.139 Lおよび0.170 Lであり、有意差（p<0.0001）が認められたが、2用量のチオトロピウム群間に有意差は認められなかった[CTD 2.7.3, 2.1.1.1項および3.2.2.1.1項]。

全身性抗コリン作用と関連する「口内乾燥」の発現頻度は、Tio R5群およびプラセボ群よりもTio R10群で高かった（プラセボ群：1.0% [1名]，Tio R5群：1.9% [2名]，Tio R10群：6.8% [7名]）。このことを考慮し、喘息患者を対象とする以降の開発はTio R5で実施された[CTD 2.7.4, 2.1.2.4項]。

なお、本試験以外のすべての第II相臨床試験および第III相臨床試験で、有害事象を発現した患者の割合は、プラセボ群と全用量のチオトロピウム群で同程度であった。

試験 205.342

中用量の安定したICS用量の治療下にある中等症喘息患者を対象として、チオトロピウム（Tio R5）1日1回（夜）投与、プラセボおよび実対照薬（Sal 50）1日2回の気管支拡張効果（主要評価項目：朝の最大呼気流量（PEF_{am}）の週平均値のベースライン値からの変化量）を比較評価した16週間、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験を実施した。本試験では、B-16-Arg/Argホモ接合型であることを組入れ基準とした。

試験の結果、投与16週後での週平均PEF_{am}変化量について、Tio R5群（-3.93 mL/min）およびSal 50群（-3.15 mL/min）はプラセボ群（-24.63 mL/min）に対し優越性（p<0.05）を示し、Tio R5群はSal 50群に対し非劣性（p<0.05）を示した。Tio R5群およびSal 50群の安全性プロファイルはプラセボ群とほぼ同じであった[CTD 2.7.3, 2.1.2.1項および3.2.2.2項]。

試験 205.380

中用量のICSの治療下でも症状の持続する中等症喘息患者を対象としたランダム化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー（4×4週）試験であり、チオトロピウム（Tio R1.25, Tio R2.5 および Tio R5）の1日1回（夜）投与をプラセボと比較して、チオトロピウムの気管支拡張効果（主要評価項目：ピーク $FEV_{1(0-3h)}$ ）を支持する更なるエビデンスおよびチオトロピウムの治療用量の裏付けを提供することを目的とした。

試験の結果、投与4週後でのピーク $FEV_{1(0-3h)}$ 変化量については、プラセボ群と実薬群（Tio R1.25 群：0.138 L, Tio R2.5 群：0.128 L, Tio R5 群：0.188 L）との間に有意差（ $p < 0.0001$ ）が認められた。Tio R5 群の効果はTio R2.5 群およびTio R1.25 群の効果より数値的に大きかった。同様の傾向が、FVC 関連評価項目、週平均 PEF_{am} 変化量および週平均 PEF_{pm} 変化量とACQスコア関連評価項目でも認められた [CTD 2.7.3, 2.1.1.2 項および3.2.2.1.2 項]。

試験 205.420

中用量のICSの治療下でも症状の持続する中等症喘息患者を対象としたランダム化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー（3×4週間）試験を実施した。各患者にプラセボ投与、チオトロピウム 5 μ g の1日1回夜投与（Tio R5 qd）およびチオトロピウム 2.5 μ g 1日2回（朝1回、夜1回）投与（Tio R2.5 bid）を行った。本試験は、1日1回Tio R5 および1日2回Tio R2.5 の24時間の気管支拡張効果（主要評価項目： $FEV_1 AUC_{0-24h}$ ）をプラセボと比較した情報を提供することを目的とした。

試験の結果、投与4週後での $FEV_1 AUC_{0-24h}$ 変化量については、プラセボ群とTio R5 qd 群およびTio R2.5 bid 群との群間差はそれぞれ0.158 L および0.149 L であり、有意差（ $p < 0.0001$ ）が認められた。Tio R5 qd 群およびTio R2.5 bid 群では投与後24時間にわたり同程度の著しい気管支拡張効果が得られた。Tio R5 qd 群およびTio R2.5 bid 群はいずれも安全かつ忍容性が良好であった [CTD 2.7.3, 2.1.1.3 項および3.2.2.1.3 項]。

試験 205.418/205.419, 205.442 および 205.464

「1. 効能・効果の設定根拠」に記載したとおり、これらの第III相臨床試験の結果、主要評価項目であった肺機能検査に関連する評価項目等において、Tio R5 の有効性が検証された。

試験 205.418/419 併合では投与24週後、および試験 205.442 では投与12週後の FEV_1 関連評価項目の主要評価項目で、Tio R2.5 群およびTio R5 群のプラセボ群に対する群間差は統計学的に有意であり、0.100 L を十分に上回っていた。また、いずれの FEV_1 関連評価項目でも、評価したすべての時点（試験 205.418/419 併合は投与1日目および投与4, 8, 16, 24週後、試験 205.442 は投与1日目および投与4, 8, 12週後）で、Tio R5 群はプラセボ群と比べて統計学的に有意に優っていた [CTD 2.5, 4.2.2.2.1 項]。Tio R2.5 群は試験 205.418/419 併合では、いずれの FEV_1 関連評価項目でも、評価したすべての時点（投与1日目および投与4, 8, 16, 24週後）でプラセボ群と比較して統計学的に有意に優っていたが、試験 205.442 では、Tio R2.5 群がプラセボ群と比較し

て、統計学的に有意に優っていたのは、投与 4 週後以降のピーク FEV_{1(0-3h)} の変化量と投与 8 週後以降のトラフ FEV₁ の変化量のみであった。

試験 205.418/419 併合で、評価項目であるトラフ FEV₁ に、スクリーニング時のサルブタモール投与後の FEV₁ の予測値に対する割合と投与群の間で、臨床的関連性のある一貫した交互作用が認められた (交互作用の p 値=0.0745)。Tio R2.5 の効果は気流閉塞が高度になるほど低下したが、Tio R5 および Sal 50 の効果は気流閉塞の程度にかかわらず、気動閉塞が高度になってもすべての患者で同程度であった。より高度の気道閉塞が認められる患者で、ACQ および AQLQ (S) レスポンダーの割合、FEV₁ AUC_{0-3h}、ピーク FVC_{0-3h}、トラフ FVC、FVC AUC_{0-3h}、PEF_{am} および PEF_{pm} の変化量を含む、試験 205.418/419 併合の様々な追加の評価項目の全般に、一貫して Tio R5 が Tio R2.5 よりも顕著に優れた効果を発揮する傾向が認められた。より高度の気道閉塞が認められる患者で Tio R2.5 の効果が Tio R5 と比較して小さい結果は、チオトロピウムの投与間隔の最終時点、つまり Tio R2.5 群と Tio R5 群のプラセボ群に対する調整平均変化量でみるトラフ FEV₁ (Tio R2.5 群 : 0.093 L, Tio R5 群 : 0.159 L)、トラフ FVC (Tio R2.5 群 : 0.014 L, Tio R5 群 : 0.106 L)、PEF_{pm} (Tio R2.5 群 : 10.5 L/min, Tio R5 群 : 20.2 L/min) で特に顕著であった。これは、より高度の気道閉塞が認められる患者では、Tio R2.5 は 24 時間継続する一貫した気管支拡張作用を示さないことを示唆している可能性がある [CTD 2.5, 4.2.3.1 項]。

試験 205.442 では、スパイロメトリーに関連する評価項目の中に、ベースライン値からの変化量が Tio R2.5 群で Tio R5 群を数値的に上回ったものがあつた。これは、スクリーニング時に 2 投与群間で性別に不均衡があつた (Tio R5 群より Tio R2.5 群では男性が多かつた) ことによる影響と考えられた [CTD 2.5, 4.1.4.1 項]。男性は女性よりも身長が高い傾向にあり、身長差は肺容積に影響する。このため、この性別の不均衡により、Tio R2.5 群で Tio R5 群よりベースライン値からの変化量がわずかに大きくなつたと考えられる。ピーク FEV_{1(0-3h)} の変化量 (Tio R2.5 群 : 0.159 L, Tio R5 群 : 0.128 L) およびトラフ FEV₁ の変化量 (Tio R2.5 群 : 0.110 L, Tio R5 群 : 0.122 L, [CTD 2.5, 4.2.2.2.1 項]) でチオトロピウム群とプラセボ群の群間差に用量順序関係がみられなかつたが、この結果を性別と身長および他の因子を考慮に入れて、FEV₁ の予測正常値に対する割合で解析すると、ピーク FEV_{1(0-3h)} (Tio R5 群 : 4.7%, Tio R2.5 群 : 4.2%) およびトラフ FEV₁ (Tio R5 群 : 4.4%, Tio R2.5 群 : 2.6%) の変化量の評価項目に、用量順序関係がみられた。

日本人での用量反応性の確認の目的を兼ねていた試験 205.418/419 の日本人部分集団の 2 つの同時主要評価項目 (ピーク FEV_{1(0-3h)}, トラフ FEV₁) で、Tio R2.5 群および Tio R5 群のプラセボ群に対する群間差は 0.100 L を十分に上回っており、全体集団と一貫した結果を示していた [CTD 2.7.3, 3.2.5.1.1 項]。

試験 205.418/419 の同時主要評価項目 (ピーク FEV_{1(0-3h)}, トラフ FEV₁) については、日本人部分集団でも全体集団と同様に気道閉塞が高度な患者ほど Tio R5 は Tio R2.5 より頑健な効果を示した。この日本人部分集団の結果は、全体集団での同サブグループの結果 [CTD 2.7.3, 図 3.3.1.1: 1, 図 3.3.1.1: 2] と一貫しており、気道閉塞が高度の患者では Tio R5 は Tio R2.5 より効果が上回ることが示唆された。

日本人の長期投与試験（試験 205.464）で、肺機能関連評価項目（実施医療機関で実施した肺機能検査のトラフ FEV₁、トラフ PEF）でチオトロピウムの効果の持続性を検討した結果、Tio R2.5 では投与 24 週後以降で効果の減少傾向がみられるのに対して、Tio R5 では投与 52 週間にわたりプラゼボ、Tio R2.5 に比べ、安定した効果が持続した [CTD 2.5, 4.3 項]。

試験 205.418/419（中等症喘息）および試験 205.442（軽症喘息）で、Tio R2.5 群の肺機能のベースライン値からの変化量は、Tio R5 群と比較して、同程度または数値的に大きかったが、FEV₁ の予測値に対する割合のサブグループ解析結果から、気道閉塞がより高度である患者には Tio R2.5 では 24 時間にわたって一貫した気管支拡張作用を示さない可能性があり、効果の持続性の観点から Tio R2.5 では不十分と考えられた。気道閉塞の程度によるサブグループおよび性別によるサブグループ解析結果と国内長期投与試験（試験 205.464）でみられた Tio R5 の効果の持続性の結果から、喘息の重症度にかかわらず、Tio R5 の 1 日 1 回投与が喘息患者に対する推奨用量と考えられた。

すべての臨床試験を通して、チオトロピウムの肺機能に対する効果は 24 時間継続し [CTD 2.5, 図 4.2.2.2.1: 1]，朝投与および夜投与のいずれも有効性を示したことから、チオトロピウムは、1 日 1 回、患者にとって都合のよい一定の時間帯に投与することができる。また、この用法により、アドヒアランスの向上が期待できる。

以上のことから、有効性と用法・用量の関係を安全性およびアドヒアランスも含め考慮すると、Tio R5 の 1 日 1 回投与は喘息患者に対して適切な用法・用量であると判断した。

これらに関する承認審査の結果に基づき、本剤の用法・用量に関連する使用上の注意を以下のとおりとした。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

気管支喘息に対しては、吸入ステロイド剤等により症状の改善が得られない場合、あるいは患者の重症度から吸入ステロイド剤等との併用による治療が適切と判断された場合にのみ、本剤と吸入ステロイド剤等を併用して使用すること。

下線部：追加

3. 使用上の注意の設定根拠

本剤の喘息に対する臨床試験成績，企業中核データシートおよび同種同効薬の使用上の注意等を参考に設定した。本剤の現在の使用上の注意（2013年4月改訂（第4版））からの追加あるいは変更箇所，およびその設定根拠を以下に示す。追加あるいは変更箇所は下線で示した。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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

設定根拠

(1) 閉塞隅角緑内障の患者：

本邦で2004年10月に承認を取得したスピリーバ吸入用カプセル18 µg（以下，チオトロピウム粉末吸入剤）および2010年1月に承認を取得した本剤では、「緑内障の患者」が禁忌になっている。「緑内障の患者」が禁忌になった経緯は，チオトロピウム粉末吸入剤に対する専門協議後追加照会事項（2004年6月7日付）の中で，当時，慎重投与としていた「緑内障」について，「類薬では禁忌となっている緑内障を，本剤では禁忌としない理由を述べること。何らかの適切なデータにより，緑内障患者へのリスクが本剤の方が類薬よりも小さいことを実証できない限り，類薬と同様に記載すること」と指示されたためである。

しかしながら，今日においても多くの専門家から，チオトロピウムのような抗コリン薬で問題になる緑内障は，閉塞隅角に分類される緑内障であり，開放隅角緑内障では特に問題はないとの見解が示されており，本邦で2013年6月に発行された「COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン第4版」の68ページにもこのことが記載されている（現時点でチオトロピウム粉末吸入剤および本剤の禁忌は「緑内障」であることから，開放隅角緑内障の患者であってもチオトロピウム粉末吸入剤および本剤は使用しないよう情報提供活動を行っている）。

また，最新の長時間作用性吸入抗コリン薬では「緑内障の患者」ではなく「閉塞隅角緑内障の患者」が禁忌に設定されている。当該薬剤とチオトロピウムは同じ作用機序を持つ薬剤であり，両剤を比較した臨床試験成績をみても緑内障および高眼圧症に関連する有害事象の発現率，100人年あたりの発現件数は同程度である。

以上のことから，本剤の喘息の適応追加に伴い，チオトロピウム粉末吸入剤および本剤の緑内障に対する禁忌について，上記の変更案を設定した。

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は慢性閉塞性肺疾患及び気管支喘息の急性症状の治療を目的としていない。慢性閉塞性肺疾患及び気管支喘息に基づく症状を安定させるためには，本剤を継続して投与す

る必要がある。ただし、用法・用量どおり正しく使用しても効果が認められない場合には、本剤が適当ではないと考えられるので、漫然と投与を継続せず中止すること。

- (2) 急性症状を緩和するためには、短時間作用性吸入 β_2 刺激薬等の他の適切な薬剤を使用するよう患者に注意を与えること。

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

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

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

- (5) 吸入薬の場合、薬剤の吸入により気管支痙攣が誘発される可能性があるため、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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

- (7) 腎機能が低下している高齢者に対して本剤を投与する場合には、治療上の有益性と危険性を勘案して慎重に投与し、有害事象の発現に注意すること。[「慎重投与」、「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照]

設定根拠

- (1) 当該注意は、慢性閉塞性肺疾患と同様、気管支喘息にも該当することから、記載を整備した。
- (2) および (3) 同種同効薬の記載を参考に設定した。
- (4) ~ (7) 本適応追加に伴う項目番号のみの変更。

3. 副作用

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

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

第 III 相国際共同試験が中等症持続型喘息患者 2,100 例 (日本人 240 例を含む) を対象に実施さ

れ、本剤 5 µg 投与群 517 例中 38 例 (7.35%) に副作用が認められ、主な副作用は口渇 7 例 (1.35%) 等であった。日本人患者では、本剤 5 µg 投与群 62 例中 6 例 (9.68%) に副作用が認められ、主な副作用は浮動性めまい、嘔声及び動悸が各 2 例 (3.23%) 等であった。

第Ⅲ相国際共同試験が重症持続型喘息患者 912 例 (日本人 65 例を含む) を対象に実施され、本剤 5 µg 投与群 456 例中 26 例 (5.70%) に副作用が認められ、主な副作用は喘息 7 例 (1.54%) 等であった。日本人患者では、36 例中 5 例 (13.89%) に副作用が認められ、主な副作用は口渇 2 例 (5.56%) 等であった。

国内長期投与試験が中等症～重症持続型喘息患者 285 例を対象に実施され、本剤 5 µg 投与群 114 例中 10 例 (8.77%) に副作用が認められ、主な副作用は喘息、嘔声及び口渇各 2 例 (1.75%) 等であった (承認申請時)。

設定根拠

本剤の喘息患者に対する国内外の臨床試験成績に基づいて設定した。

(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。

	副作用の頻度		
	1%以上	1%未満	頻度不明 ^{注)}
眼			霧視、眼圧上昇
皮膚		発疹、痒痒	脱毛、蕁麻疹
中枢神経系		浮動性めまい	不眠
感覚器			味覚倒錯、嗅覚錯誤
消化器	口渇 (2.23%)		便秘、消化不良、口内炎、舌炎
代謝			高尿酸血症
循環器		動悸	頻脈、上室性頻脈
血液			好酸球増多、白血球減少
呼吸器	嘔声 (1.11%)	咽喉刺激感	咳嗽、呼吸困難、喘鳴、鼻出血、咽頭炎
泌尿器			血尿、排尿障害、夜間頻尿、クレアチニン上昇、腎機能異常、尿閉
一般的全身障害			過敏症 (血管浮腫を含む)

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

設定根拠

本剤の日本人喘息患者に対する臨床試験成績に基づいて、下記のとおり副作用の発現頻度を変更した。

口渇：1%未満から 1%以上 (2.23%) へ変更

嘔声：頻度不明から 1%以上 (1.11%) へ変更

発疹、痒痒、浮動性めまい、動悸：頻度不明から 1%未満へ変更

上記以外の使用上の注意である、慎重投与、重大な副作用、高齢者への投与、妊婦、産婦、授乳婦等への投与、小児等への投与、過量投与、適用上の注意およびその他の注意については、現在の添付文書 (2013 年 4 月改訂 (第 4 版)) からの変更はない。

4. 添付文書（案）

次頁以降に添付文書案を示す。

最新の添付文書を参照すること

1.8 添付文書 (案)

チオトロピウム臭化物水和物

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2013年4月改訂(第4版)をもとに作成

下線部: 効能追加に伴う追加あるいは変更箇所

日本標準商品分類番号

872259

貯法	冷凍しないこと。 【取扱上の注意】の項参照)
使用期限	外箱、容器に使用期限を表示

承認番号	22200AMX00227000
薬価収載	2010年4月
販売開始	2010年5月
国際誕生	2001年10月
効能追加	20XX年XX月

長時間作用性吸入気管支拡張剤

処方箋医薬品^{注)}スピリーバ[®] 2.5 µg レスピマット[®] 60 吸入Spiriva[®] 2.5 µg Respimat[®] 60 puffs

チオトロピウム臭化物水和物製剤

®=登録商標

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

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

[本剤は腎排泄型であり、腎機能低下患者では血中濃度の上昇がみられる。「薬物動態」の項参照]

- (3) 前立腺肥大のある患者
[排尿障害が発現するおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

【組成・性状】

販売名	スピリーバ 2.5 µg レスピマット 60 吸入
成分・含量	1 噴霧中チオトロピウム 2.5 µg (チオトロピウム臭化物水和物として 3.124 µg)
添加物	ベンザルコニウム塩化物、エドト酸ナトリウム水和物、精製水、塩酸
内容物	カートリッジの内容物は無色澄明の液である。

【効能・効果】

下記疾患の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解
慢性閉塞性肺疾患 (慢性気管支炎、肺気腫)、気管支喘息 (重症持続型の患者に限る)

< 効能・効果に関連する使用上の注意 >

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

【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。

< 用法・用量に関連する使用上の注意 >

気管支喘息に対しては、吸入ステロイド剤等により症状の改善が得られない場合、あるいは患者の重症度から吸入ステロイド剤等との併用による治療が適切と判断された場合のみ、本剤と吸入ステロイド剤等を併用して使用すること。

【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)

- (1) 本剤は慢性閉塞性肺疾患及び気管支喘息の急性症状の治療を目的としていない。慢性閉塞性肺疾患及び気管支喘息に基づく症状を安定させるためには、本剤を継続して投与する必要がある。ただし、用法・用量どおり正しく使用しても効果が認められない場合には、本剤が適当ではないと考えられるので、漫然と投与を継続せず中止すること。
- (2) 急性症状を緩和するためには、短時間作用性吸入 β₂ 刺激薬等の他の適切な薬剤を使用するよう患者に注意を与えること。
また、その薬剤の使用量が増加したり、効果が十分でなくなってきた場合には、喘息の管理が十分でないことが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受診し治療を受けるよう患者に注意を与えると共に、そのような状態がみられた場合には、生命を脅かす可能性があるため、吸入ステロイド剤等の増量等の抗炎症療法強化を行うこと。
- (3) 気管支喘息治療の基本は、吸入ステロイド剤等の抗炎症剤であり、本剤は抗炎症剤ではないため、患者が本剤の使用により症状改善を感じた場合であっても、医師の指示なく吸入ステロイド剤等を減量又は中止し、本剤を単独で用いることのないよう、患者に注意を与えること。
- (4) 本剤の吸入後、即時型過敏症 (血管浮腫を含む) が発現することがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (5) 吸入薬の場合、薬剤の吸入により気管支痙攣が誘発される可能性があるため、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (6) 本剤の投与時に、本剤が眼に入らないよう患者に注意を与えること。また、結膜の充血及び角膜浮腫に伴う赤色眼とともに眼痛、眼の不快感、霧視、視覚暈輪あるいは虹輪が発現した場合、急性閉塞隅角緑内障の徴候の可能性がある。これらの症状が発現した場合には、可及的速やかに医療機関を受診するように患者に注意を与えること。
- (7) 腎機能が低下している高齢者に対して本剤を投与する場合には、治療上の有益性と危険性を勘案して慎重に

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

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]

3. 副作用

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

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

第III相国際共同試験が中等症持続型喘息患者2,100例(日本人240例を含む)を対象に実施され、本剤5µg投与群517例中38例(7.35%)に副作用が認められ、主な副作用は口渇7例(1.35%)等であった。日本人患者では、本剤5µg投与群62例中6例(9.68%)に副作用が認められ、主な副作用は浮動性めまい、嘔声及び動悸が各2例(3.23%)等であった。

第III相国際共同試験が重症持続型喘息患者912例(日本人65例を含む)を対象に実施され、本剤5µg投与群456例中26例(5.70%)に副作用が認められ、主な副作用は喘息7例(1.54%)等であった。日本人患者では、36例中5例(13.89%)に副作用が認められ、主な副作用は口渇2例(5.56%)等であった。

国内長期投与試験が中等症～重症持続型喘息患者285例を対象に実施され、本剤5µg投与群114例中10例(8.77%)に副作用が認められ、主な副作用は喘息、嘔声及び口渇各2例(1.75%)等であった(承認申請時)。

(1) 重大な副作用

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

(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。

	副作用の頻度		
	1%以上	1%未満	頻度不明 ^{注)}
眼			霧視、眼圧上昇
皮膚		発疹、癢疹	脱毛、蕁麻疹
中枢神経系		浮動性めまい	不眠
感覚器			味覚倒錯、嗅覚錯誤
消化器	口渇(2.23%)		便秘、消化不良、口内炎、舌炎
代謝			高尿酸血症
循環器		動悸	頻脈、上室性頻脈
血液			好酸球増多、白血球減少
呼吸器	嘔声(1.11%)	咽喉刺激感	咳嗽、呼吸困難、喘鳴、鼻出血、咽頭炎
泌尿器			血尿、排尿障害、夜間頻尿、クレアチニン上昇、

			腎機能異常、尿閉
一般的全身障害			過敏症(血管浮腫を含む)

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

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、チオトロピウム粉末吸入剤の臨床試験で口渇は高齢者でより高い発現率が認められている。[「重要な基本的注意」、「薬物動態」の項参照]

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にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験(ラット)で胎児に移行することが認められている。]
- (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが認められている。]

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]

7. 過量投与

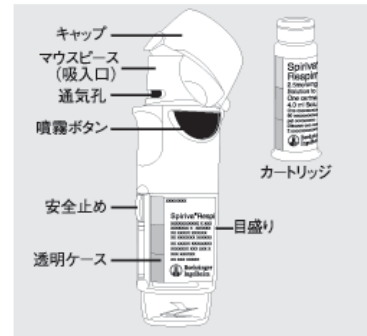
本剤を高用量投与した場合、抗コリン作動性の徴候及び症状が発現する可能性がある。健康成人(海外)に本剤10、20及び40µgを1日1回、14日間吸入投与したとき、用量依存的に口内、咽喉及び鼻粘膜の乾燥がみられ、40µg群で7日目以降に唾液分泌の顕著な減少がみられた。

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

8. 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。

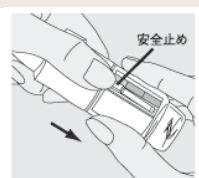
吸入用器具レスピマット®の各部の名称



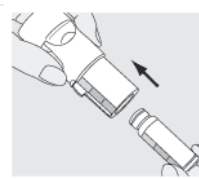
カートリッジの挿入方法

吸入用器具レスピマット®を使用する時は、以下の1)～7)を行う。

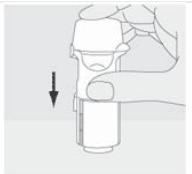
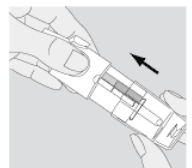
- 1) 緑のキャップを閉じた状態で、安全止めを押しながら、透明ケースをはずす。






- 2) カートリッジ上部の緑色の部分を吸入用器具に挿入する。



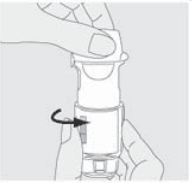
Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

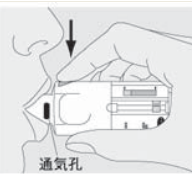
<p>3) カートリッジを固い平面の上でしっかり押し込んで、カチッと音がするまで確実に挿入する。 カートリッジと吸入器具は同一の高さにはならない。カートリッジを挿入した後も、横から見た時に、カートリッジの底の銀色の部分は見える状態である。 一度挿入したカートリッジは抜かないこと。</p>	
<p>4) 1) ではなくした透明ケースを装着する。 一度装着した透明ケースは取り外さないこと。</p>	

「スピリーバ®2.5 µg レスピマット®60 吸入」を初めて吸入する前に必要な準備

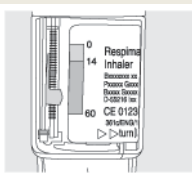
<p>5) 緑のキャップを閉じた状態で上向きにして持ち、透明ケースを矢印の方向にカチッと音がするまで回転させる。</p>	
<p>6) 緑のキャップを完全に開ける。</p>	
<p>7) 下に向け、噴霧ボタンを押す。ミスト（霧）が見えるまで5)～7)を繰り返す。ミスト（霧）が見えてから5)～7)の操作をさらに3回繰り返す、噴霧が確実に行われることを確認する。 これで「スピリーバ®2.5 µg レスピマット®60 吸入」は吸入可能になる。 これらの準備段階における噴霧は、「スピリーバ®2.5 µg レスピマット®60 吸入」の利用可能な回数には含まれない。使用前の準備完了後、30回分の吸入投与（計60噴霧）が可能である。</p>	

「スピリーバ®2.5 µg レスピマット®60 吸入」の吸入方法

<p>1. 吸入器具レスピマット®の緑のキャップを上向きにして持ち、透明ケースを矢印の方向にカチッと音がするまで回転させる。この際、誤って噴霧ボタンを押さないように、緑のキャップは閉じた状態にしておく。</p>	
---	---

<p>2. 緑のキャップを完全に開き、息をゆっくり、最後まで吐き出す。マウスピースをしっかりと口にくわえる（この際、通気孔をふさがないようにすること）。「スピリーバ®2.5 µg レスピマット®60 吸入」を、咽喉部へ真直ぐ向ける。 吸入時に本剤が眼に入らないように注意すること。</p> <p>息を口からゆっくりと深く吸いながら、噴霧ボタンを押し、できるだけゆっくり肺いっぱい息を吸い込み、10秒を目安に苦しくならない程度の間息を止める。</p>	
<p>3. 1回分の薬剤を吸入するため、1と2を繰り返す。</p> <p>吸入は1日1回(2吸入)行う。</p> <p>次に吸入器具レスピマット®を使用するまでの間、緑のキャップは閉じておく。 吸入器具レスピマット®を7日間以上使用しなかった場合は、下に向けて1回噴霧した後で使用すること。</p> <p>また、21日間以上使用しなかった場合は、ミスト（霧）が見えるまで5)～7)の吸入前に必要な準備操作を行った後、さらにミスト（霧）が見えてから5)～7)の操作を3回繰り返した後に使用すること。</p>	

「スピリーバ®2.5 µg レスピマット®60 吸入」の終了時期

<p>「スピリーバ®2.5 µg レスピマット®60 吸入」は30回分の吸入投与（計60噴霧）が可能である。目盛りはおおよその残りの回数を示す。目盛りの針が赤い領域に入ったら、残りは約7回分(14回噴霧)であり、新しい「スピリーバ®2.5 µg レスピマット®60 吸入」の処方が必要である。目盛りの針が赤い領域の端になると「スピリーバ®2.5 µg レスピマット®60 吸入」は自動的にロックがかかって、透明ケースを回転させることができなくなる。</p>	
<p>また、「スピリーバ®2.5 µg レスピマット®60 吸入」の使用開始から3カ月以上経過した場合は、薬剤が残っていたとしても使用しないこと。</p>	

吸入器具レスピマット®の手入れ

<p>少なくとも週1回はマウスピースとその内側の金属部分を濡らせた布またはティッシュペーパーで拭く。</p>	
--	--

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

マウスピースの内側の金属部分は変色することがあるが、吸入用器具レスピマット®の性能には影響はない。

また、必要に応じ、吸入用器具レスピマット®の外側を湿った布で拭く。

9. その他の注意

本剤と短時間作用型抗コリン性気管支拡張剤（イプラトロピウム臭化物水和物、オキシトロピウム臭化物等）との併用に関しては、臨床試験成績はなく、併用による有効性及び安全性は確立していないことから、併用は推奨できない。

【薬物動態】

1. 吸収

健康成人（海外）に本剤を吸入投与したとき、投与量の33%が全身循環血中に吸収されることが尿中排泄データから示された。^{1,2)} チオトロピウムは4級アンモニウム化合物のため経口投与後に消化管からはほとんど吸収されず、溶液で経口投与されたチオトロピウムのバイオアベイラビリティは2-3%であった。²⁾ チオトロピウム臭化物は本剤を吸入投与後5分で最高血漿中濃度に到達した。¹⁾

定常状態における、日本人慢性閉塞性肺疾患患者の本剤5µg吸入投与10分後の血漿中濃度は17.1pg/mLであり、トラフ濃度は2.00pg/mLであった。³⁾ また、AUC_{t,ss}は94.3pg・h/mL、AUC_{0-4,ss}は30.4pg・h/mL、投与後4時間までの尿中排泄量は0.342µg、尿中未変化体排泄率は6.84%であった。³⁾ なお、AUCおよび尿中排泄量のチオトロピウム粉末吸入剤18µg投与時に対する本剤5µg投与時の比の90%信頼区間は生物学的同等性の基準の80-125%の範囲内であった。³⁾

定常状態において、喘息患者（海外）に本剤5µgを吸入投与したとき、チオトロピウムは吸入投与5分後に最高血漿中濃度5.15pg/mLに到達した。⁴⁾

2. 分布

血漿蛋白との結合率（in vitro 試験）は72%で⁵⁾、分布容積は32L/kgであった（海外）。²⁾

<参考>¹⁴⁾C-チオトロピウム10mg/kgを気管内投与した場合、肺、消化管のほかに肝臓、腎臓、脾臓に高い放射能濃度が認められたが、脳には移行しなかった（ラット）。^{6,7)} また、乳汁中に移行した（ラット）。⁸⁾

3. 代謝

健康成人（海外）にチオトロピウム14.4µgを静脈内投与⁹⁾したとき、尿中未変化体排泄率は投与量の74%であり、チオトロピウムの代謝はわずかであった。²⁾ エステル化合物であるチオトロピウム臭化物は、非酵素的にエステル結合が加水分解され、N-メチルスコピン及びジチニールグリコール酸の生成がみられた。⁹⁾ これらの代謝物はムスカリン受容体に親和性を示さなかった。¹⁰⁾ また、ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞を用いた試験でチトクロームP-450によって酸化された代謝物及びそのグルタチオン抱合体がわずかにみられた。^{11,12)}

この代謝はCYP2D6及び3A4の阻害薬により抑制されたことから、チオトロピウムの消失のごく一部にCYP2D6及び3A4が関与していると考えられた。¹¹⁾ チオトロピウムは治療濃度以上であっても、CYP1A1、1A2、2B6、2C9、2C19、2D6、2E1及び3Aのいずれの活性に対しても影響を与えなかった。¹³⁾

4. 排泄

健康成人及び慢性閉塞性肺疾患患者（海外）に粉末吸入剤吸入投与後の終末相における尿中未変化体排泄速度から算出した消失半減期は5~6日であった。^{2,14)} 健康成人にチオトロピウムを静脈内投与したとき、全身クリアランスは880mL/minで²⁾、尿中未変化体排泄率は74%であった。²⁾ 本剤吸入投与後の尿中排泄率は20.1-29.4%であった。¹⁾

喘息患者（海外）での累積係数から算出した半減期は34時間であった⁴⁾。また、本剤5µg投与後の定常状態時の投与24時間までの尿中未変化体排泄率は11.9%であった。⁴⁾

腎クリアランス値がクレアチニンクリアランス値より大きいことから^{2,14)}、チオトロピウム臭化物の尿中への分泌が示唆された。慢性閉塞性肺疾患患者及び喘息患者（海外）に1日1回本剤を連続投与すると、7日目に定常状態に達し、蓄積はみられなかった。^{4,15)}

5. 高齢者における薬物動態

高齢者（海外）に粉末吸入剤を吸入投与したとき、チオトロピウムの腎クリアランスは低下した（腎クリアランスは58歳以下の慢性閉塞性肺疾患患者で326mL/min、69歳以上の慢性閉塞性肺疾患患者で163mL/min）が、これは加齢に伴う腎機能の低下によるものと考えられた。¹⁴⁾

若年健康成人（平均年齢32.1歳、海外）にチオトロピウム粉末吸入剤を吸入投与したときの尿中未変化体排泄率は14%であった²⁾が、慢性閉塞性肺疾患患者（平均年齢63.8歳、海外）にチオトロピウム粉末吸入剤を吸入投与したときの尿中未変化体排泄率は7%であり¹⁶⁾、若年健康成人に比較して低い値であった。

一方、高齢者（海外）にチオトロピウム粉末吸入剤を1日1回反復吸入投与後のAUC_{0-4h}は非高齢者（海外）に比較して43%高い値を示した。非高齢者及び高齢者における薬物動態パラメータは以下のとおりであり、個体間変動を考慮すると、血漿中未変化体濃度に加齢による大きな差はないと考えられた。¹⁴⁾

チオトロピウム粉末吸入剤の反復吸入投与後の薬物動態パラメータ¹⁴⁾

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

幾何平均値

表中括弧内の数値は範囲を示す。

喘息患者（海外）では、本剤吸入投与後のチオトロピウムの曝露量に年齢による差は認められなかった。⁴⁾

6. 腎機能低下患者における薬物動態

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

チオトロピウム単回静脈内投与後の薬物動態パラメータ¹⁷⁾

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

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

				65.3)	
6	<30	223 (176~269)	108 (76.3~145)	37.4 (34.2~41.7)	85.7 (68.4~128)

幾何平均値

表中括弧内の数値は範囲を示す。

腎機能が軽度低下している喘息患者（クレアチニンクリアランスが 50~80 mL/min の患者、海外）においては、腎機能が正常な喘息患者と比較して、チオトロピウムの曝露量の増加は認められなかった。⁴⁾

注) 本剤の承認された用法・用量は、1 回 2 吸入（チオトロピウムとして 5 µg）を 1 日 1 回吸入投与である。

【臨床成績】

慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）

1. 国内臨床試験成績

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

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

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

注) 第 1 期と第 2 期の FEV₁ のベースライン値と投与後の値があるものを有効性の主解析集団とした。

チオトロピウム粉末吸入剤の国内臨床試験成績

慢性閉塞性肺疾患患者 27 例を対象とした国内第 II 相試験¹⁹⁾ 及び慢性閉塞性肺疾患患者 362 例 (粉末吸入剤 18 µg 投与 177 例) を対象とした国内第 III 相二重盲検比較試験²⁰⁾、長期投与試験²¹⁾ の結果、粉末吸入剤の有用性が認められた。粉末吸入剤の 1 日 1 回 18 µg 吸入投与における臨床試験成績の概要は次のとおりであった。

(1) 肺機能検査値に対する成績

粉末吸入剤は投与後速やかに肺機能検査値 (FEV₁) を上昇させ、その効果は投与後 24 時間持続した。¹⁹⁾ また、オキシトロピウム臭化物に比し、肺機能検査値 (トラフ FEV₁) を有意に上昇させた。^{20, 21)}

チオトロピウム粉末吸入剤 (Tio HH) のトラフ FEV₁ に対する成績

試験	薬剤	症例数	FEV ₁ 投与前値 (L)	トラフ FEV ₁ 変化量 (L)	P 値 (分散分析)
第 III 相 二重盲検比較 試験 (4 週投与)	Tio HH	63	0.99± 0.04	0.12± 0.02	P=0.0001
	オキシトロピウム	67	0.97± 0.05	0.02± 0.02	
第 III 相 長期投与試験 (1 年投与)	Tio HH	100	0.96± 0.04	0.09± 0.02	P=0.0005
	オキシトロピウム	46	0.94± 0.05	-0.02± 0.03	

平均値±SE

(2) 呼吸困難に対する成績

粉末吸入剤はオキシトロピウム臭化物に比し、呼吸困難 (息切れの程度を点数化して評価) を有意に改善した。^{20, 21)}

(3) 急性増悪に対する成績

粉末吸入剤投与時の急性増悪の回数及び急性増悪の日数はオキシトロピウム臭化物に比し、有意に少なかった。

た。²¹⁾ また、オキシトロピウム臭化物に比し、急性増悪が発現するまでの期間を有意に遅延させた。²¹⁾

(4) 生活の質 (QOL) に関する成績

St. George's Respiratory Questionnaire による QOL に関する調査において、粉末吸入剤はオキシトロピウム臭化物に比し、QOL を有意に改善した。²¹⁾

2. 海外臨床試験成績

慢性閉塞性肺疾患患者 2,697 例 (本剤 1 日 1 回 5 µg 吸入投与 849 例) を対象とした 1 年投与による二重盲検比較試験 2 試験^{22, 23)} 及び 12 週投与による二重盲検比較試験 2 試験^{24, 25)} により、肺機能検査値を検討した。また、1 年投与の 2 試験では呼吸困難、急性増悪及び生活の質 (QOL) についても検討した。^{22, 23, 26)}

(1) 肺機能検査値に対する成績

本剤はプラセボ及びイプラトロピウム臭化物水和物に比し、肺機能検査値 (トラフ FEV₁) を有意に改善した。^{26, 27)}

本剤 (Tio R) のトラフ FEV₁ に対する成績

試験	薬剤	症例数	FEV ₁ 投与前値 (L)	トラフ FEV ₁ 変化量 (L)	P 値 (分散分析)
プラセボ対照 二重盲検比較 試験 (1 年投与)	Tio R	650	1.068± 0.016	0.087± 0.009	P=0.0001
	プラセボ	603	1.067± 0.016	-0.040± 0.009	
イプラトロピウム対照 二重盲検比較 試験 (12 週投与)	プラセボ	171	1.188± 0.032	-0.014± 0.017	P=0.0001
	Tio R	175	1.068± 0.030	0.104± 0.016	
	イプラトロピウム	170	1.101± 0.033	0.040± 0.017	P=0.0060

平均値±SE

(2) 呼吸困難に対する成績 (1 年投与試験)^{22, 23, 26)}

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

(3) 急性増悪に対する成績 (1 年投与試験)^{22, 23, 26)}

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

(4) 生活の質 (QOL) に関する成績 (1 年投与試験)^{22, 23, 26)}

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

気管支喘息

1. 日本人を含む国際共同試験成績

高用量の ICS+LABA の治療下でも症状が持続する重症持続型喘息患者 912 例 (日本人 65 例) を対象とした国際共同二重盲検比較試験 2 試験 (205.416 試験及び 205.417 試験、本剤 5 µg またはプラセボを 1 日 1 回、48 週吸入投与) において、456 例 (日本人 36 例) に本剤 5 µg を投与した。臨床試験成績の概要は次のとおりであった。

(1) 肺機能検査値に対する成績^{28, 29)}

本剤 5 µg はプラセボに比し、投与 24 週後の肺機能検査値 (ピーク FEV₁ 及びトラフ FEV₁) を統計学的に有意に改善した。日本人集団の成績は全体集団と比較して同様の傾向がみられた。

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

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

試験	薬剤	ベースライン	投与 24 週後	変化量	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{a)b)}
205.416 試験	ピーク FEV ₁	Tio R 5	1.596 ± 0.546 (237)	2.048 ± 0.663 (217)	0.444 ± 0.426 (217) p=0.0110
		プラセボ	1.558 ± 0.537 (222)	1.899 ± 0.670 (211)	0.351 ± 0.372 (211)
	トラフ FEV ₁	Tio R 5	1.596 ± 0.546 (237)	1.793 ± 0.599 (217)	0.189 ± 0.366 (217) p=0.0050
		プラセボ	1.558 ± 0.537 (222)	1.656 ± 0.613 (211)	0.107 ± 0.333 (211)
205.417 試験	ピーク FEV ₁	Tio R 5	1.659 ± 0.569 (219)	2.043 ± 0.681 (205)	0.388 ± 0.388 (205) p<0.0001
		プラセボ	1.598 ± 0.506 (234)	1.831 ± 0.615 (218)	0.248 ± 0.363 (218)
	トラフ FEV ₁	Tio R 5	1.659 ± 0.569 (219)	1.802 ± 0.624 (204)	0.143 ± 0.355 (204) p=0.0002
		プラセボ	1.598 ± 0.506 (234)	1.631 ± 0.544 (218)	0.048 ± 0.308 (218)

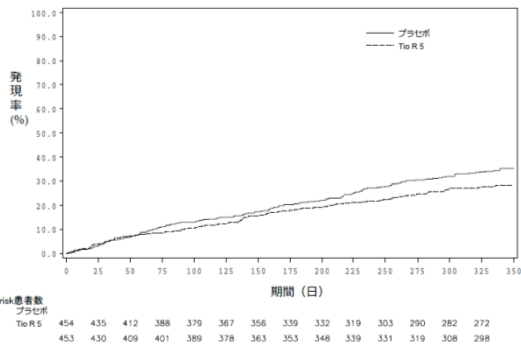
平均値±SD (例数)

a) 投与群、実施医療機関、Visit、投与群と Visit の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と Visit の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とし、被験者内で spatial power 共分散構造を仮定した反復測定混合モデル。

b) 投与 24 週後のピーク FEV₁ における Tio R 5 群とプラセボ群、投与 24 週後のトラフ FEV₁ における Tio R 5 群とプラセボ群、48 週間の投与期間中の最初の重度の喘息増悪までの期間における Tio R 5 群とプラセボ群との各対比較の順に階層が設定されたステップダウン法により、検定の多重性を調整。

(2) 喘息増悪に対する成績³⁰⁾

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



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

本剤 5 µg (Tio R 5) の喘息増悪に対する成績

	Tio R 5	プラセボ
増悪割合	26.9 (122/453)	32.8 (149/454)
未調整ハザード比 [95%信頼区間] ^{a)}	0.79 [0.62, 1.00]	
未調整 p 値 ^{a)}	p=0.0535	
調整済みハザード比 [95%信頼区間] ^{b)}	0.77 [0.60, 0.98]	
調整済み p 値 ^{c)}	p=0.0343	

% (例数)

a) 投与群を説明変数とした Cox 比例ハザードモデル

b) 平均不偏推定量

c) Cui, Hung and Wang (1999)の重み付き Z 統計量に基づく方法 (主要解析)。投与 24 週後のピーク FEV₁ における Tio R 5 群とプラセボ群、投与 24 週後のトラフ FEV₁ における Tio R 5 群とプラセボ群、48 週間の投与期間中の最初の重度の喘息増悪までの期間における Tio R 5 群とプラセボ群との各対比較の順に階層が設定されたステップダウン法により、検定の多重性を調整。

2. 国内長期投与試験成績

中用量の ICS の治療下でも症状が持続する喘息患者 285 例を対象とした 52 週吸入投与による国内長期投与試験において、114 例に本剤 1 日 1 回 5 µg が投与された。その結果、本剤 5 µg のトラフ FEV₁ の効果は 52 週間維持された。³¹⁾

【薬効薬理】

1. 気管支収縮抑制作用

摘出標本 (モルモット³²⁾、ヒト³²⁾) において、メサコリンあるいはフィールド電気刺激による収縮反応に対して抗コリン作用によると考えられる用量依存的な気管支収縮抑制作用を示す。また、生体位 (モルモット³³⁾、ウサギ³⁴⁾、イヌ³⁴⁾) においても、アセチルコリンにより誘発した気管支収縮に対して抗コリン作用によると考えられる用量依存的な収縮抑制作用を示す。

2. 作用持続時間

摘出標本 (モルモット^{32, 35)}) におけるフィールド電気刺激による収縮に対する抑制作用及び生体位 (モルモット^{33, 35)}) におけるアセチルコリンによる気管収縮に対する抑制作用はイプラトロピウム臭化物水和物及びオキシトロピウム臭化物よりも持続的である。また、摘出標本 (ヒト³²⁾) 及び生体位 (イヌ³⁴⁾) においても、気管支収縮抑制作用は持続的である。

3. 作用機序

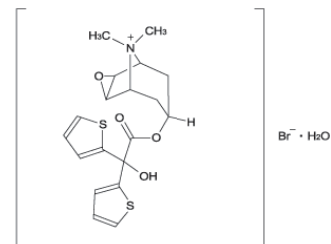
チオトロピウムは長時間持続型の選択的ムスカリン受容体拮抗薬であり、ムスカリン受容体のサブタイプである M₁~M₃ 受容体にほぼ同程度の親和性を示す。¹⁰⁾ 気道においては、気道平滑筋の M₃ 受容体に対するアセチルコリンの結合を阻害して気管支収縮抑制作用を発現する。非臨床試験 (摘出標本及び生体位) において示された気管支収縮抑制作用は用量依存的であり、この作用は 24 時間以上持続する。^{34, 35)}

この長時間持続する作用は本剤の受容体を用いた結合実験において得られた結果 (M₃ 受容体からの解離がきわめて遅いこと) に基づくと考えられ、この解離はイプラトロピウム臭化物水和物よりもさらに遅い。³⁶⁾ 摘出標本を用いた検討により、気管支収縮に対する抑制作用 (M₃ 受容体拮抗作用) はアセチルコリン遊離増強作用 (M₂ 受容体拮抗作用) に比べ持続することが明らかとなっている。このことから、M₃ 受容体からの解離は M₂ 受容体からの解離に比べ遅いと認められ³²⁾、レセプターの解離速度の面からは M₃ 受容体に対する選択性が高いと考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: チオトロピウム臭化物水和物 (JAN)
Tiotropium Bromide Hydrate (JAN)
Tiotropium Bromide (INN)
化学名: (1α,2β,4β,5α,7β)-7-[(Hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonane bromide monohydrate

化学構造式:



分子式: C₁₉H₂₇BrNO₄S₂ · H₂O
分子量: 490.43

1.8 添付文書 (案)

チオトロピウム臭化物水和物

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

性状： 白色～帯黄白色の粉末である。
本品は水にやや溶けにくく、エタノール
(99.5) に溶けにくい。

【取扱い上の注意】

- (1) 患者には専用の吸入器具レスピマット®及び使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。
- (2) 本剤は冷凍しないこと。
- (3) 地方自治体により定められた廃棄処理方法にしたがうこと。

【包装】

スピリーバ®2.5 µg レスピマット®60 吸入：
吸入器具レスピマット®1 個及びカートリッジ 1 本
(1 mL : 60 噴霧 [30 回投与分])

【主要文献】

- 1) Feifel U et al : 社内資料 健康成人での反復投与薬物動態試験
- 2) Feifel U et al : 社内資料 健康成人でのバイオアベイラビリティ試験
- 3) Fukuchi Y et al : 社内資料 国内クロスオーバー試験の薬物動態
- 4) Sharma A : 社内資料 薬物動態試験併合解析
- 5) Sauer A : 社内資料 薬物動態試験 (分布 : 血漿蛋白結合)
- 6) Richter I : 社内資料 非臨床薬物動態試験 (分布 : 全身オートラジオグラフィ)
- 7) Oiwa Y et al : 社内資料 非臨床薬物動態試験 (分布 : 組織内分布)
- 8) Oiwa Y et al : 社内資料 非臨床薬物動態試験 (排泄 : 乳汁中移行)
- 9) Ludwig E et al : 社内資料 非臨床薬物動態試験 (代謝 : 血漿中加水分解)
- 10) Speck GA et al : 社内資料 薬効薬理試験 (ヒトムスカリン受容体への親和性)
- 11) Ludwig-Schwellinger et al : 社内資料 薬物動態試験 (代謝 : 肝ミクロソーム)
- 12) Ludwig-Schwellinger et al : 社内資料 薬物動態試験 (代謝 : 肝細胞)
- 13) Ebner T et al : 社内資料 薬物動態試験 (代謝 : チトクローム P450 阻害)
- 14) Hamilton A et al : 社内資料 高齢者における薬物動態試験
- 15) Puyal C et al : 社内資料 用量反応試験
- 16) Serby CW et al : 社内資料 海外 1 年間投与二重盲検比較試験 (205.117 試験)
- 17) Tuerck D et al : J Clin Pharmacol 44: 163, 2004
- 18) Ichinose M et al : Respir Med 104: 228, 2010
- 19) 平田一人ほか : 臨床医薬 20(9), 25, 2004
- 20) 福地義之助ほか : 臨床医薬 20(9), 41, 2004
- 21) 福地義之助ほか : 臨床医薬 20(9), 61, 2004
- 22) Towse LJ et al : 社内資料 海外 1 年間投与二重盲検比較試験 (205.254 試験)
- 23) Towse LJ et al : 社内資料 海外 1 年間投与二重盲検比較試験 (205.255 試験)
- 24) Van Andel A E et al : 社内資料 海外 12 週間投与二重盲検比較試験 (205.251 試験)
- 25) Van Andel A E et al : 社内資料 海外 12 週間投与二重盲検比較試験 (205.252 試験)
- 26) Towse LJ et al : 社内資料 海外 1 年間投与二重盲検比較試験の併合データ
- 27) Voshaar T et al : Respir Med 102(1): 32, 2008
- 28) Seibold W et al : 社内資料 48 週間投与国際共同二重盲検比較試験 (205.416 試験)

- 29) Seibold W et al : 社内資料 48 週間投与国際共同二重盲検比較試験 (205.417 試験)
- 30) Seibold W et al : 社内資料 48 週間投与国際共同二重盲検比較試験 (205.416/205.417 試験)
- 31) 國光聡子ほか : 社内資料 国内長期投与試験 (205.464 試験)
- 32) Takahashi T et al : Am J Respir Crit Care Med 150(6), 1640, 1994
- 33) Reichl R et al : 社内資料 薬効薬理試験 (抗コリン作用 (モルモット))
- 34) Reichl R et al : 社内資料 薬効薬理試験 (抗コリン作用 (ウサギ、イヌ) など)
- 35) 大村剛史ほか : 医学と薬学 51(5): 711, 2004
- 36) Speck G A et al : 社内資料 薬効薬理試験 (ヒトムスカリン受容体サブタイプからの解離)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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

製造販売元 (輸入発売元)

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
東京都品川区大崎 2 丁目 1 番 1 号

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

JAN あるいは販売名 :	チオトロピウム臭化物水和物
剤形・含量 :	吸入剤・1 噴霧中チオトロピウム 2.5 µg (チオトロピウム臭化物水和物として 3.124 µg)
文書名 :	1.9 一般的名称に係る文書
文書作成日 :	15 November 2013
	Page 1 of 3
Proprietary confidential information © 2013 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved. This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission	

目 次

目 次.....	2
1. 国内の一般的名称 (JAN)	3
2. 国際一般的名称 (INN)	3
3. 試験名称	3
4. 販売名	3

1. 国内の一般的名称 (JAN)

2001年11月26日開催の医薬品名称調査会において決定され、2002年4月11日付医薬審発第0411001号により通知された。2007年8月6日付薬食審査発第0806001号により、第15改正日本薬局方の日本名命名法の変更に伴い JAN 日本名の変更が通知された。

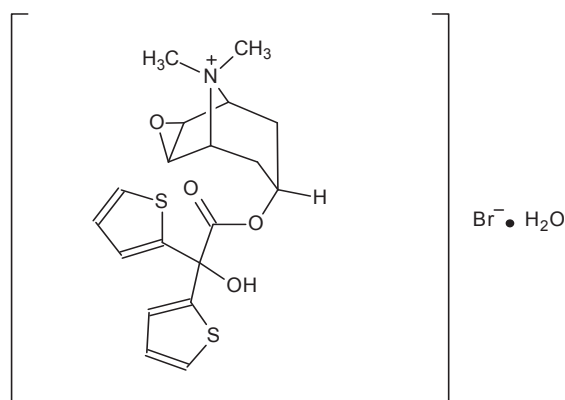
JAN : チオトロピウム臭化物水和物 (Tiotropium Bromide Hydrate)

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. 国際一般的名称 (INN)

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

3. 試験名称

試験番号 : Ba679BR Respimat

4. 販売名

スピリーバ[®]2.5 μ g レスピマツト[®]60 吸入

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

JAN あるいは販売名 :	チオトロピウム臭化物水和物	
剤形・含量 :	吸入剤・1 噴霧中チオトロピウム 2.5 µg (チオトロピウム臭化物水和物として 3.124 µg)	
文書名 :	1.10 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ	
文書作成日 :	1 October 2014	Page 1 of 4
Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved. This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission		

目 次

目 次.....	2
1. 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ.....	3

1. 毒薬・劇薬の指定審査資料のまとめ

(現行)

化学名・別名	(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 (別名チオトロピウム), その塩類及びその製剤						
構造式							
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。						
劇薬等の指定	劇薬	原体	指定	原体	要指示	原体	
市販名及び有効成分・分量	原体：チオトロピウム臭化物水和物 製剤：スピリーバ 2.5 μ g レスピマツト 60 吸入（1噴霧中，チオトロピウム 2.5 μ g（チオトロピウム臭化物水和物として 3.124 μ g）						
毒性	急性	動物種	投与経路	試験結果(mg/kg)			
		マウス	エロゾル吸入	概略致死量	♂♀	131	
		マウス	経口	概略致死量	♂♀	1000	
		マウス	静脈内	LD 50	♂	15.5, ♀ 20.6	
		ラット	パウダー吸入	概略致死量	♂♀	>334.5	
		ラット	経口	概略致死量	♂♀	4000	
		ラット	静脈内	LD 50	♂	21.5, ♀ 19.5	
		イヌ	エロゾル吸入	概略致死量	♂♀	>3.6	
	亜急性	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (μg/kg)	無毒性量 (μg/kg)	主な所見
		ラット	13週間	エロゾル吸入	70,600, 5000	<70	散瞳,体重増加抑制,水晶体 Y 字型縫線様変化,心拍数増加
	ラット	13週間	パウダー吸入	90,600, 5600	<90	散瞳,体重増加抑制,前極白内障,心拍数増加	
	イヌ	13週間	エロゾル吸入	10,112, 1307	<10	散瞳,口腔・鼻腔粘膜の乾燥,心拍数増加,乾性角結膜炎	
	イヌ	13週間	パウダー吸入	12,142, 1328	<12	散瞳,口腔・鼻腔粘膜の乾燥,心拍数増加,乾性角結膜炎	
慢性	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (μg/kg)	無毒性量 (μg/kg)	主な所見	
	ラット	52週間	エロゾル吸入	13, 96, 641	<13	粗毛,体重増加抑制,前極白内障,心拍数増加	
	イヌ	52週	エロゾル吸入	5, 45, 448	5	散瞳,口腔・鼻腔粘膜の乾燥,心拍数増加,乾性角結膜炎	
副作用	副作用の発現率	4/147 =2.7%		臨床検査異常発現率	1/147 =0.7%		
	副作用の種類	例数		臨床検査異常の種類	例数		
	口渇	1		ALP 上昇	1		
	咽喉頭不快感	1					
	心室性期外収縮	1					
	末梢性浮腫	1					
会社	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社						

Proprietary confidential information © 2014 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

(追加)

化学名・別名																																																									
構造式																																																									
効能・効果	下記疾患の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解 慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎，肺気腫），気管支喘息（重症持続型の患者に限る）																																																								
用法・用量																																																									
劇薬等の指定																																																									
市販名及び有効成分・分量																																																									
毒性																																																									
副作用	<p>[慢性閉塞性肺疾患]</p> <table border="0"> <tr> <td>副作用の発現率</td> <td>4/147 =2.7%</td> <td>臨床検査異常発現率</td> <td>1/147 =0.7%</td> </tr> <tr> <td>副作用の種類</td> <td>例数</td> <td>臨床検査異常の種類</td> <td>例数</td> </tr> <tr> <td> 口渇</td> <td>1</td> <td>ALP 上昇</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td> 咽喉頭不快感</td> <td>1</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 心室性期外収縮</td> <td>1</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 末梢性浮腫</td> <td>1</td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <p>[気管支喘息]</p> <table border="0"> <tr> <td>副作用の発現率</td> <td>21/212 =9.9%</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>副作用の種類</td> <td>例数</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 口渇</td> <td>7</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 発声障害</td> <td>4</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 浮動性めまい</td> <td>2</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 動悸</td> <td>2</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 発疹</td> <td>1</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 等</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	副作用の発現率	4/147 =2.7%	臨床検査異常発現率	1/147 =0.7%	副作用の種類	例数	臨床検査異常の種類	例数	口渇	1	ALP 上昇	1	咽喉頭不快感	1			心室性期外収縮	1			末梢性浮腫	1			副作用の発現率	21/212 =9.9%			副作用の種類	例数			口渇	7			発声障害	4			浮動性めまい	2			動悸	2			発疹	1			等			
副作用の発現率	4/147 =2.7%	臨床検査異常発現率	1/147 =0.7%																																																						
副作用の種類	例数	臨床検査異常の種類	例数																																																						
口渇	1	ALP 上昇	1																																																						
咽喉頭不快感	1																																																								
心室性期外収縮	1																																																								
末梢性浮腫	1																																																								
副作用の発現率	21/212 =9.9%																																																								
副作用の種類	例数																																																								
口渇	7																																																								
発声障害	4																																																								
浮動性めまい	2																																																								
動悸	2																																																								
発疹	1																																																								
等																																																									
会社	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社																																																								

(下線部分を追加)

第5部 (モジュール6) 臨床試験報告書 添付資料一覧

CTD番号	タイトル	施設名	公表雑誌名	国内/国外の別	評価/参考の別
5.2 全臨床試験一覧表					
5.3 臨床試験報告書					
5.3.1 生物薬剤学試験報告書					
5.3.1.4 生物学的及び理化学的 分析法検討報告書	5.3.1.4-1	[Redacted]	未公表社内資料	海外	評価
	5.3.1.4-2	[Redacted]	未公表社内資料	海外	評価
	5.3.1.4-3	[Redacted]	未公表社内資料	海外	評価
	5.3.1.4-4	[Redacted]	未公表社内資料	海外	評価
	5.3.1.4-5	[Redacted]	未公表社内資料	海外	評価
	5.3.1.4-6	[Redacted]	未公表社内資料	海外	評価
	5.3.1.4-7	[Redacted]	未公表社内資料	海外	評価
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書					
5.3.5.1 申請する適応症に関する 比較対照試験報告書	5.3.5.1-1	A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Efficacy and Safety Evaluation of 8-Week Treatment Periods of Two Doses (5 µg (2 actuations of 2.5 µg) and 10 µg (2 actuations of 5 µg)) of Tiotropium Inhalation Solution Delivered by the Respimat® Inhaler as Add-on Therapy in Patients with severe persistent Asthma	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG,	海外	評価
	5.3.5.1-2	A 16-week randomised, placebo-controlled, double-blind, double-dummy, parallel-group study comparing the efficacy and safety of tiotropium inhalation solution delivered by the Respimat® inhaler (2 puffs of 2.5 µg once daily) with that of salmeterol from the hydrofluoroalkane metered dose inhaler (2 puffs of 25 µg twice daily) in moderate persistent asthma patients homozygous for B16-Arg/Arg	Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG,	海外	評価
	5.3.5.1-3	A Phase II, randomised, double-blind, placebo controlled, crossover efficacy and safety comparison of tiotropium 5 µg administered once daily (in the evening) and tiotropium 2.5 µg administered twice daily delivered by the Respimat® inhaler for four weeks versus placebo in patients with moderate persistent asthma	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG,	海外	評価

CTD番号	タイトル	施設名	公表雑誌名	国内/国外の別	評価/参考の別
5.3.5.1-4	A Phase II randomised, double-blind, placebo controlled, crossover efficacy and safety comparison of three doses of tiotropium inhalation solution delivered via Respimat® inhaler (1.25, 2.5, and 5 µg once daily) versus placebo in patients with moderate persistent asthma	Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co. KG	未公表社内資料	海外	評価
5.3.5.1-5	A Phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate efficacy and safety of tiotropium inhalation solution delivered via Respimat® inhaler (5 µg/day) over 48 weeks as add-on controller therapy on top of usual care in patients with severe persistent asthma	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	未公表社内資料	国内および海外	評価
5.3.5.1-6	A Phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate efficacy and safety of tiotropium inhalation solution delivered via Respimat® inhaler (5 µg/day) over 48 weeks as add-on controller therapy on top of usual care in patients with severe persistent asthma	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	未公表社内資料	国内および海外	評価
5.3.5.1-7	A Phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate efficacy and safety of tiotropium inhalation solution delivered via Respimat® inhaler (5 µg/day) over 48 weeks as add-on controller therapy on top of usual care in patients with severe persistent asthma	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	未公表社内資料	国内および海外	評価
5.3.5.1-8	A Phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate efficacy and safety of tiotropium inhalation solution delivered via Respimat® inhaler (2.5 and 5 µg once daily) compared with placebo and salmeterol HFA MDI (50 µg twice daily) over 24 weeks in patients with moderate persistent asthma	Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co. KG	未公表社内資料	国内および海外	評価
5.3.5.1-9	A Phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate efficacy and safety of tiotropium inhalation solution delivered via Respimat® inhaler (2.5 and 5 µg once daily) compared with placebo and salmeterol HFA MDI (50 µg twice daily) over 24 weeks in patients with moderate persistent asthma	Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co. KG	未公表社内資料	国内および海外	評価
5.3.5.1-10	A Phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate efficacy and safety of tiotropium inhalation solution delivered via Respimat® inhaler (2.5 and 5 µg once daily) compared with placebo and salmeterol HFA MDI (50 µg twice daily) over 24 weeks in patients with moderate persistent asthma	Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co. KG	未公表社内資料	国内および海外	評価
5.3.5.1-11	A Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate efficacy and safety of tiotropium inhalation solution delivered via Respimat® inhaler (2.5 µg and 5 µg once daily) compared to placebo over 12 weeks in mild persistent asthma	Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co. KG	未公表社内資料	海外	評価
5.3.5.1-12	A Phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate safety and efficacy of tiotropium inhalation solution delivered via Respimat® inhaler (2.5 and 5 µg once daily) compared with placebo over 52 weeks in patients with moderate to severe persistent asthma	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社	未公表社内資料	国内	評価

CTD番号	タイトル	施設名	公表雑誌名	国内/国外の別	評価/参考の別
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて 解析した報告書	5.3.5.3-1	Summary of Clinical Efficacy Supplement	—	—	評価
	5.3.5.3-2	Summary of Clinical Safety Supplement	—	—	評価
	5.3.5.3-3	臨床的有効性 APPENDICES	—	—	評価
	5.3.5.3-4	Integrated analysis of Efficacy Section 1 (日本人)	—	—	評価
	5.3.5.3-5	Integrated analysis of safety Section 2 (日本人)	—	—	評価
	5.3.5.3-6	Integrated analysis of safety Section 3 (日本人)	—	—	評価
	5.3.5.3-7	Integrated analysis of safety Section 4 (日本人)	—	—	評価
	5.3.5.3-8	Integrated analysis of safety Section 5 (日本人)	—	—	評価
	5.3.5.3-9	Metaanalysis of tiotropium noncompartmental pharmacokinetic parameters across various Tiotropium trials	—	—	評価
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書	5.3.5.4-1	A Phase II randomised, double-blind, placebo-controlled, incomplete crossover trial with 4-week treatment periods to evaluate efficacy and safety of tiotropium inhalation solution (doses of 1.25 µg, 2.5 µg and 5 µg) delivered via Respimat® inhaler once daily in the evening in adolescents (12 to 17 yrs old) with moderate persistent asthma	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG,	海外	参考
	5.3.5.4-2	A phase II randomised, double-blind, placebo-controlled incomplete crossover trial with 4-week treatment periods to evaluate efficacy and safety of tiotropium inhalation solution (doses of 1.25 µg, 2.5 µg and 5 µg) delivered via Respimat® inhaler once daily in the evening in children 6 to 11 years old with moderate persistent asthma	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG,	海外	参考
	5.3.5.4-3	A double-blind, placebo-controlled, crossover study to determine the effect of inhaled Ba 679 BR (Tiotropium) on methacholine responsiveness in patients with mild asthma.	Boehringer Ingelheim ,Ltd. UK	海外	参考
	5.3.5.4-4	The effect of twenty-one day dosing of tiotropium on bronchomotor tone in patients with moderate to severe asthma (a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel study).	Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. USA	海外	参考
	5.3.5.4-5	The effect of tiotropium in patients with nocturnal asthma (a randomized, double-blind, double-dummy, placebo and active-controlled, parallel study).	Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. USA	海外	参考
	5.3.5.4-6	The protective effect and safety of 36 µg inhaled tiotropium (Ba 679) against exercise-induced bronchoconstriction in patients with bronchial asthma (double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel study).	Boehringer Ingelheim Pharma KG	海外	参考

CTD番号	タイトル	施設名	公表雑誌名	国内/国外の別	評価/参考の別
5.3.5.4-7	Evaluation of the local tolerability of an acidic (pH=2.7) solution for inhalation administered via the Respimat device in 32 asthmatics adults. A single-dose (4 puffs), crossover randomised study.	■■■■■	未公表社内資料	海外	参考
5.3.5.4-8	A multicentre, randomised, placebo- and active-controlled, 5-way crossover trial to characterise the pharmacokinetics and evaluate the bronchodilator efficacy and safety of once-daily tiotropium delivered (double-blind) from the Respimat® inhaler as solution for inhalation (1.25, 2.5, 5µg or placebo) and as inhalation powder (18µg) from the HandiHaler® (open-label) after 4-week treatment periods in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	Boehringer Ingelheim ,Ltd. UK	未公表社内資料	海外	参考
5.3.5.4-9	Analysis of pooled clinical trials with tiotropium (28 HH and 7 respimat trials)	Boehringer Ingelheim International GmbH	未公表社内資料	海外	参考
5.3.5.4-10	Efficacy and safety (including 24-hour holler monitoring) of Tiotropium Inhalation Capsules in patients with chronic obstructive pulmonary disease (a 12-week, parallel group, randomized, placebo-controlled, double-blind study)	Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.	未公表社内資料	海外	参考
5.3.5.4-11	A double-blind, randomised, placebo controlled, three-way crossover study with an open label positive control (moxifloxacin) to assess the influence of inhaled tiotropium once daily over twelve days on the QTC interval of the ECG in healthy male and female volunteers	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	未公表社内資料	海外	参考
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書					
5.3.6-1	再審査申請資料概要	—	未公表社内資料	—	参考
5.3.6-2	Periodic Safety Update Report (Number of PSUR 9)	—	未公表社内資料	—	参考

CTD番号		著者/タイトル/掲載誌
5.4	参考文献	
5.4-1		Beasley CRW, Rafferty P, Holgate ST., The role of preservatives in Atrovent - induced bronchoconstriction., Thorax.1987; 42: 230-231.
5.4-2		Beasley R, Rafferty P, Holgate ST., Adverse reactions to the non-drug constituents of nebuliser solutions., Br J Clin Pharmacol 1988; 25(3):283-287.
5.4-3		Rafferty P, Beasley R, Holgate ST., Comparison of the efficacy of preservative free ipratropium bromide and Atrovent nebuliser solution., Thorax 1988; 43(6):446-450.
5.4-4		Kersters HAM, Overbeek SE, Schouten JP, Brand PLP, Postma DS., Airways hyperresponsiveness, bronchodilator response, allergy and smoking predict improvement in FEV1 during long-term inhaled corticosteroid treatment., Eur Respir J 1993; 6(6):868-876.
5.4-5		Newman SP, Brown J, Steed KP, Reader SJ, Kladders H., Lung deposition of fenoterol and fluticasone delivered using a novel device for inhaled medicines: comparison of Respimat with conventional metered-dose inhalers with and without spacer devices., Chest 1998; 113 (4):957-963.
5.4-6		Zierenberg B., Optimizing the in vitro performance of Respimat., J Aerosol Med 1999; 12 (Suppl 1):S19-S24.
5.4-7		Israel E, Chinchilli VM, Ford JG, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ, et al., Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma, genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial., Lancet 2004; 364 (9444):1505-1512.
5.4-8		Schuermann W, Schmidtmann S, Moroni P, Massey D, Qidan M., Respimat Soft Mist Inhaler versus hydrofluoroalkane metered dose inhaler: patient preference and satisfaction., Treat Respir Med 2005; 4 (1):53-61.
5.4-9		Hodder R, Pavia D, Dewberry H, Alexander K, Iacono P, Ponzit H, Beck E., Low incidence of paradoxical bronchoconstriction in asthma and COPD patients during chronic use of Respimat Soft Mist inhaler., Respir Med 2005; 99(9):1087-1095.
5.4-10		Pitcairn G, Reader S, Pavia D, Newman S., Deposition of corticosteroid aerosol in the human lung by Respimat Soft Mist inhaler compared to deposition by metered dose inhaler or by Turbuhaler dry powder inhaler., J Aerosol Med 2005; 18(3):264-272.
5.4-11		Hochrainer D, Hoelz H, Kreher C, Scaffidi L, Spallek M, Wachtel H., Comparison of the aerosol velocity and spray duration of Respimat Soft Mist inhaler and pressurized metered dose inhalers., J Aerosol Med 2005; 18(3):273-282.
5.4-12		Global strategy for asthma management and prevention (updated 2005). , NIH Publication No. 02-3659 Issued January, 1995 (Updated 2002), Management Segment (Chapter 7): Updated 2005 from the 2004 Document; www.ginasthma.org 2005
5.4-13		Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al., Standardisation of spirometry., Eur Respir J 2005; 26(2):319-338.
5.4-14		Leclerc V, Lafferre M, Pavia D., Acute local tolerability of acidic aqueous vehicles delivered via Respimat Soft Mist inhaler in hyperreactive asthma patients., Respiration 2007; 74:691-696.
5.4-15		Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention: updated 2007. , Website: ginasthma.org; Medical Communications Resources 2007
5.4-16		U.S.Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, Expert panel report 3: guidelines for the diagnosis and management of asthma, Web site: nhbi.nih.gov , Bethesdafull report 2007 (NIH publication no. 07-4051, revised August 2007).
5.4-17		Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, Rabe KF, Franciosi LG, Barnes PJ, et al., Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers., Eur Respir J 2008; 31(2):416-468.

CTD番号		著者/タイトル/掲載誌
5.4-18		Iwamoto H, Yokoyama A, Shiota N, Shoda H, Haruta Y, Hattori N, Kohno N, Tiotropium bromide is effective for severe asthma with noneosinophilic phenotype., Eur Respir J 2008; 31(6):1379-1380.
5.4-19		Global Initiative for Asthma (GINA), Global strategy for asthma management and prevention (updated 2008)., Website: ginasthma.org 2008
5.4-20		Hodder R, Reese PR, Slaton T, Asthma patients prefer Respimat Soft Mist Inhaler to Turbuhaler., Int J Chronic Obstruct Pulm Dis 2009; 4:225-232.
5.4-21		Hodder R, Price D, Patient preferences for inhaler devices in chronic obstructive pulmonary disease: experience with Respimat Soft Mist Inhaler., Int J Chronic Obstruct Pulm Dis 2009; 4:381-390.
5.4-22		Wechsler ME, Kunselman SJ, Chinchilli VM, Bleeker E, Boushey HA, Calhoun WJ, et al, National Heart Lung, and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network, Effect of beta2-adrenergic receptor polymorphism on response to longacting beta2 agonist in asthma (LARGE trial): a genotype-stratified, randomised, placebo-controlled, crossover trial., Lancet 2009. 374(9703):1754-1764.
5.4-23		Global Initiative for Asthma (GINA), Global strategy for asthma management and prevention., Website: ginasthma.org 2009
5.4-24		Butler N, National guidelines at a glance: asthma., SA Pharm J 2009; 76(3):29-34.
5.4-25		Bateman E, Singh D, Smith D, Disse B, Towse L, Massey D, et al., Efficacy and safety of tiotropium Respimat SMI in COPD in two 1-year randomized studies., Int J Chronic Obstruct Pulm Dis 2010; 5:197-208.
5.4-26		Bateman ED, Tashkin D, Sifarakas N, Dahl R, Towse L, Massey D, et al., A one-year trial of tiotropium Respimat plus usual therapy in COPD patients., Respir Med 2010; 104(10):1460-1472.
5.4-27		Barnes PJ, New therapies for asthma: is there any progress?, Trends Pharmacol Sci 2010; 31(7):335-343.
5.4-28		Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, Moore WC, Pascual R, Ameredes BT, et al, National Heart, Lung, and Blood Institute Asthma Clinical Research Network, Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma., N Engl J Med 2010; 363(18):1715-1726.
5.4-29		Cho SH, Pharmacogenomic approaches to asthma treatment., Allergy Asthma Immunol Res 2010; 2(3):177-182.
5.4-30		Donohue JF, Jones PW, Changing patterns in long-acting bronchodilator trials in chronic obstructive pulmonary disease., Int J Chronic Obstruct Pulm Dis 2011; 6(1):35-45.
5.4-31		Global Initiative for Asthma (GINA), Global strategy for asthma management and prevention: updated 2011., Website: ginasthma.org/uploads/users/files/GINA_Report_2011.pdf (access date: 10 February 2012) , (2011)
5.4-32		Brown RW, O'Brien CD, Martin UJ, Uryniak T, Lampl KL, Long-term safety and asthma control measures with a budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler in African American asthmatic patients: a randomized controlled trial., J Allergy Clin Immunol 2012; 130(2):362-367.
5.4-33		Loetvall J, Bateman ED, Bleeker ER, Busse WW, Woodcock A, Follows R, et al., 24-h duration of the novel LABA vilanterol trifenatate in asthma patients treated with inhaled corticosteroids., Eur Respir J 2012; 40(3):570-579.
5.4-34		Global Initiative for Asthma (GINA), Global strategy for asthma management and prevention (updated 2012)., Website: ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2012Feb13.pdf (access date: 18 March 2013) , (2012)
5.4-35		Wise RA, Anzueto A, Calverley P, Dahl R, Dusser D, Pledger G, et al., The Tiotropium Safety and Performance in Respimat(R) Trial (TIOSPIR(R)), a large scale, randomized, controlled, parallel-group trial-design and rationale, Respiratory Research, 14:40 (2013)

CTD番号		著者/タイトル/掲載誌
5.4-36		Wise RA, Anzueto A, Calverley P, Dahl R, Dusser D, Pledger G, et al., The Tiotropium Safety and Performance in Respimat trial (TIOSPIR), a large scale, randomized, controlled, parallel-group trial-design and rationale., <i>Respir Res</i> 2013; 14(40).
5.4-37		Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC, et al., Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society., <i>Eur Respir J</i> 1993; 6(Suppl 16):5-40.
5.4-38		Juniper EF, Guyatt GH, Epstein RS, Ferrie PJ, Jaeschke R, Hiller TK., Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials., <i>Thorax</i> 1992; 47(2):76-83.
5.4-39		Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH., Measurement of health status: ascertaining the minimal clinically important difference., <i>Controlled Clin Trials</i> 1989; 10(4):407-415.
5.4-40		Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR., Development and validation of a questionnaire to measure asthma control., <i>Eur Respir J</i> 1999; 14(4):902-907.
5.4-41		U.S.Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Guidance for industry: bioanalytical method validation.2001, Website: fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm0701_07.pdf (access date: 19 October 2011)
5.4-42		Wang X, Dockery DW, Wypij D, Fay ME, Ferris BG., Pulmonary function between 6 and 18 years of age., <i>Pediatr Pulmonol</i> 1993; 15:75-88.
5.4-43		Thakkinstant A, McEvoy M, Minelli C, Gibson P, Hancox B, Duffy D, et al., Systematic review and meta-analysis of the association between beta2-adrenoceptor polymorphisms and asthma: a HUGE review., <i>Am J Epidemiol</i> 2005; 162(3):201-211.
5.4-44		Juniper EF, Buist AS, Cox FM, Ferrie PJ, King DR., Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire., <i>Chest</i> 1999; 115(5):1265-1270.
5.4-45		Cui L, Hung HMJ, Wang SJ., Modification of sample size in group sequential clinical trials., <i>Biometrics</i> 1999; 55(3):853-857.
5.4-46		Greenland S, Robins JM., Estimation of a common effect parameter from sparse follow-up data., <i>Biometrics</i> 1985; 41:55-68.
5.4-47		Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, et al., An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice., <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2009; 180(1):59-99.
5.4-48		Guyatt GH, Juniper EF, Walter SD, Griffith LE, Goldstein RS., Interpreting treatment effects in randomised trials., <i>Br Med J</i> 1998; 316:690-693.
5.4-49		Li G, Shih WJ, Wang Y., Two-stage adaptive design for clinical trials with survival data., <i>J Biopharm Stat</i> 2005; 15:707-718.
5.4-50		Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al., Table 218-2: clinical chemistry and immunology, Website: harrisons.unboundmedicine.com/harrisons/ub/pview/Harrisons-Manual-of-Medicine/149043/all/Table_218_2:_Clinical_Chemistry_and_Immunology (access date: 22 June 2012)
5.4-51		Juniper EF, Svensson K, Mork AC, Stahl E., Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the Asthma Control Questionnaire., <i>Respir Med</i> 2005; 99:553-558.
5.4-52		European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), Note for guidance on the clinical investigation of medicinal products in the treatment of asthma (London, 21 November 2002, CPMP/EWP/2922/01). London: EMEA, Evaluation of Medicines for Human Use 2002

CTD番号		著者/タイトル/掲載誌
5.4-53		Proprietary Medicinal Products (CPMP).; Japanese Society of Allergology (JSA). Asthma prevention and management guideline 2012, Japan. Japanese Society of Allergology (JSA) 2012.
5.4-54		Asthma prevention and management guideline 2009, Japan. Japanese Society of Allergology 2009.
5.4-55		European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labelling (London, 24 July 2008, EMEA/CHMP/203927/2006). Website: emea.eu.int 2008.
5.4-56		Santanello NC, Zhang J, Seidenberg B, Reiss TF, Barber BL. , What are minimal important changes for asthma measures in a clinical trial?, Eur Respir J 1999; 14(1):23-27.

添付しない資料一覧

CTD番号	タイトル
M3	品質に関する文書
M4	非臨床試験報告書
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書
5.3.1.3	<i>In vitro-In vivo</i> の関連を検討した試験報告書
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.3	臨床薬物動態(PK)試験報告書
5.3.4	臨床薬力学(PD)試験報告書
5.3.5.2	非対照試験報告書
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録