

スピオルト<sup>®</sup> レスピマツト<sup>®</sup>28 吸入  
スピオルト<sup>®</sup> レスピマツト<sup>®</sup>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**

<b>JAN あるいは販売名 :</b>	チオトロピウム臭化物水和物+オロダテロール塩酸塩
<b>剤形・含量 :</b>	吸入剤 (配合剤) ・ 1 噴霧中チオトロピウム+オロダテロール 2.5 µg/ 2.5 µg
<b>文書名 :</b>	1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
<b>文書作成日 :</b>	6 July 2015
<b>Page 1 of 7</b>	
<b>Proprietary confidential information</b> © 2015 <b>Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved.</b> 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. 本申請に至った経緯.....	4
2. 開発計画.....	5
3. 申請効能以外での開発状況.....	7

略号一覧表

COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	慢性閉塞性肺疾患
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
LABA	Long-acting $\beta_2$ -adrenoceptor agonist	長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬
LAMA	Long-acting anticholinergic agents	長時間作用性抗コリン薬
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構

## 1. 本申請に至った経緯

本剤は、長時間作用性抗コリン薬（LAMA）であるチオトロピウム臭化物水和物（以下チオトロピウム）及び、新規の長時間作用性  $\beta_2$  刺激薬（LABA）であるオロダテロール塩酸塩（以下オロダテロール）の配合剤（以下、チオトロピウム+オロダテロール配合剤）である。

チオトロピウムは、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 113 カ国で承認されている（2015 年 7 月時点）。現在、2 種類の製剤が汎用されているが、最初に開発された製剤は吸入用カプセル剤「スピリーバ吸入用カプセル 18  $\mu\text{g}$ 」であり、吸入用器具であるハンディヘラーを用いてチオトロピウム 18  $\mu\text{g}$  を経口吸入する（1 回 1 カプセル、1 日 1 回投与）。次に開発された製剤は吸入用液剤「スピリーバ 2.5  $\mu\text{g}$  レスピマット 60 吸入」であり、チオトロピウム吸入液を、吸入用器具レスピマットを用いて経口吸入する（1 回 5  $\mu\text{g}$  [1 噴霧あたり 2.5  $\mu\text{g}$  を 2 回噴霧]、1 日 1 回投与）。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 月及び 2010 年 1 月に承認を取得している。

オロダテロールは、COPD の治療薬として、世界 49 カ国で承認されている（2015 年 7 月時点）。オロダテロール吸入液を、吸入用器具レスピマットを用いて経口吸入する（1 回 5  $\mu\text{g}$  [1 噴霧あたり 2.5  $\mu\text{g}$  を 2 回噴霧]、1 日 1 回投与）。本邦ではオロダテロール単剤の申請は予定していない。

本剤は、上記チオトロピウム及びオロダテロールを配合した吸入用液剤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る。本剤は、1 日 1 回、1 回 2 噴霧（1 噴霧あたりチオトロピウム 2.5  $\mu\text{g}$  及びオロダテロール 2.5  $\mu\text{g}$ ）を投与する。

今回、本邦で本剤について、新有効成分含有医薬品及び新医療用配合剤として、表 1: 1 に示したとおり製造販売承認申請することとした。欧州及び米国では 2014 年 5 月に COPD を適応症として申請され、2015 年 5 月に承認されている。また、本剤はチオトロピウム+オロダテロール吸入液を充填したカートリッジを、吸入用器具レスピマットに装填して使用する製剤であり、「キット製品」として申請を行う。

表 1: 1 申請内容

申請品目	スピオルト <sup>®</sup> レスピマット <sup>®</sup> 28 吸入, スピオルト <sup>®</sup> レスピマット <sup>®</sup> 60 吸入
効能・効果	COPD（慢性閉塞性肺疾患：慢性気管支炎、肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解（申請時）
用法・用量	通常、成人には 1 回 2 吸入（チオトロピウムとして 5 $\mu\text{g}$ 及びオロダテロールとして 5 $\mu\text{g}$ ）を 1 日 1 回吸入投与する（申請時）

## 2. 開発計画

本剤の開発にあたっては、本邦では、オロダテロール単剤及びチオトロピウムとの配合剤を並行して開発することとし、臨床開発に着手したが、COPD 治療では既に中等症以上の患者に LAMA であるチオトロピウムが広く使用されており、次の段階の治療としては、チオトロピウム及び他の薬理作用の薬剤との併用に臨床的意義があると考えられたため、オロダテロール単剤の承認申請は行わず、配合剤のみ承認申請することにした。したがって、チオトロピウム+オロダテロール配合剤の臨床開発プログラムは、オロダテロール単剤での臨床開発プログラム及び配合剤の臨床開発プログラムの2つから構成される。これらプログラムの立案にあたっては、PMDA と計 10 回の対面相談を実施し、助言に従い立案した。

開発計画及び PMDA の助言の詳細は第 2 部で記載しているため、本項での記載は省略し、該当カ所を表 2:1 に示す。

表 2:1 第 1 部 (5) に記載する内容の第 2 部での記載カ所

第 1 部 (5) に記載する内容	第 2 部での記載カ所
COPD の病態及び治療	2.5.1.1 医学的背景及び適応症
本申請の臨床開発プログラム	2.5.1.3 臨床開発プログラムの概要
PMDA の助言	2.5.1.4 規制当局との相談
本剤の有効性、安全性に基づく有用性の記載	2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論
品質に関する試験の概略	2.3.P.2 製剤開発の経緯
非臨床試験成績の概略	2.4 非臨床試験の概括評価 2.4.2 薬理試験 2.4.3 薬物動態 2.4.4 毒性

チオトロピウム+オロダテロール配合剤の COPD を適応症とした開発の経緯図を図 2:1 に示す。

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

資料の種類		年	年	年	年	年	年	年	年	年	年	年	年	年	年	年	年	CTD モジュール
		平成	年	平成	年	平成	年	平成	年	平成	年	平成	年	平成	年	平成	年	
品質	原薬	[Redacted]															3 2.S	
	製剤	[Redacted]															3 2.P	
非 臨 床	薬理試験	[Redacted]															4 2.1	
	薬物動態試験 (吸収、分布、代謝、排泄)	[Redacted]															4 2.2 5 3.2	
	毒性 試験	単回投与毒性試験	[Redacted]															4 2.3.1
		反復投与毒性試験	[Redacted]															4 2.3.2
		遺伝毒性試験	[Redacted]															4 2.3.3
		がん原性試験	[Redacted]															4 2.3.4
		生殖発生毒性試験	[Redacted]															4 2.3.5
		局所刺激性試験	[Redacted]															4 2.3.6
		その他の毒性試験	[Redacted]															4 2.3.7
臨 床	第I相	[Redacted]															5 3.3 5 3.4	
	第II相	[Redacted]															5 3.5	
	第III相	[Redacted]															5 3.5	

図 2: 1 開発の経緯図

### 3. 申請効能以外での開発状況

オロダテロール単剤は、喘息を適応症として欧米で開発が開始されたが、米国食品医薬品局（FDA）から喘息治療における長時間作用性  $\beta_2$  刺激薬の安全性対策（<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm200776.htm>）が示され、LABA 単剤による喘息治療に大きな制限がかかったことから、その科学的エビデンス及び状況を踏まえ、今後の喘息治療に対する LABA 単剤の臨床的役割は極めて限定されると判断し、開発を継続しないことを決定した。本邦では計画途中での中止であったため、日本人での投与例はない。

本剤では、喘息を適応症とした開発は計画されていない。

**第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報**

<b>JAN あるいは販売名 :</b>	チオトロピウム臭化物水和物+オロダテロール塩酸塩
<b>剤形・含量 :</b>	吸入剤 (配合剤)・1 噴霧中チオトロピウム+オロダテロール 2.5 µg/ 2.5 µg
<b>文書名 :</b>	1.6 外国における使用状況等に関する資料
<b>文書作成日 :</b>	13 July 2015
<b>Page 1 of 3</b>	
<b>Proprietary confidential information</b> © 2015 <b>Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved.</b> 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 米国の添付文書及び翻訳	3
2.3 欧州の添付文書及び翻訳	3

## 1. 外国における使用状況

米国及び欧州で 2015 年 5 月に承認され、2015 年 7 月 10 現在 19 か国で承認されている。  
主要国での承認状況を表 1:1 に示す。

表 1:1 主要国での承認状況

	欧州	米国
販売名	Spiolto Respimat 2.5 microgram/ 2.5 microgram, inhalation solution	STIOLTO™ RESPIMAT®(tiotropium bromide and olodaterol) inhalation spray, for oral inhalation use
承認年月	2015 年 5 月 20 日 <sup>注)</sup>	2015 年 5 月 21 日
効能・効果	Maintenance bronchodilator treatment to relieve symptoms in adult patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).	The long-term, once-daily maintenance treatment of airflow obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)
用法・用量	The medicinal product is intended for inhalation use only. The cartridge can only be inserted and used in the Respimat inhaler. Two puffs from the Respimat inhaler comprise one medicinal dose.	For oral inhalation only. Two inhalations of STIOLTO RESPIMAT once-daily at the same time of day.

注) 分散承認審査方式で承認勧告を受けた日

## 2. 外国における添付文書

### 2.1 企業中核データシート

1.6-2 として添付する。

### 2.2 欧州の添付文書及び翻訳

欧州の添付文書およびその和訳を 1.6-3 として添付する。

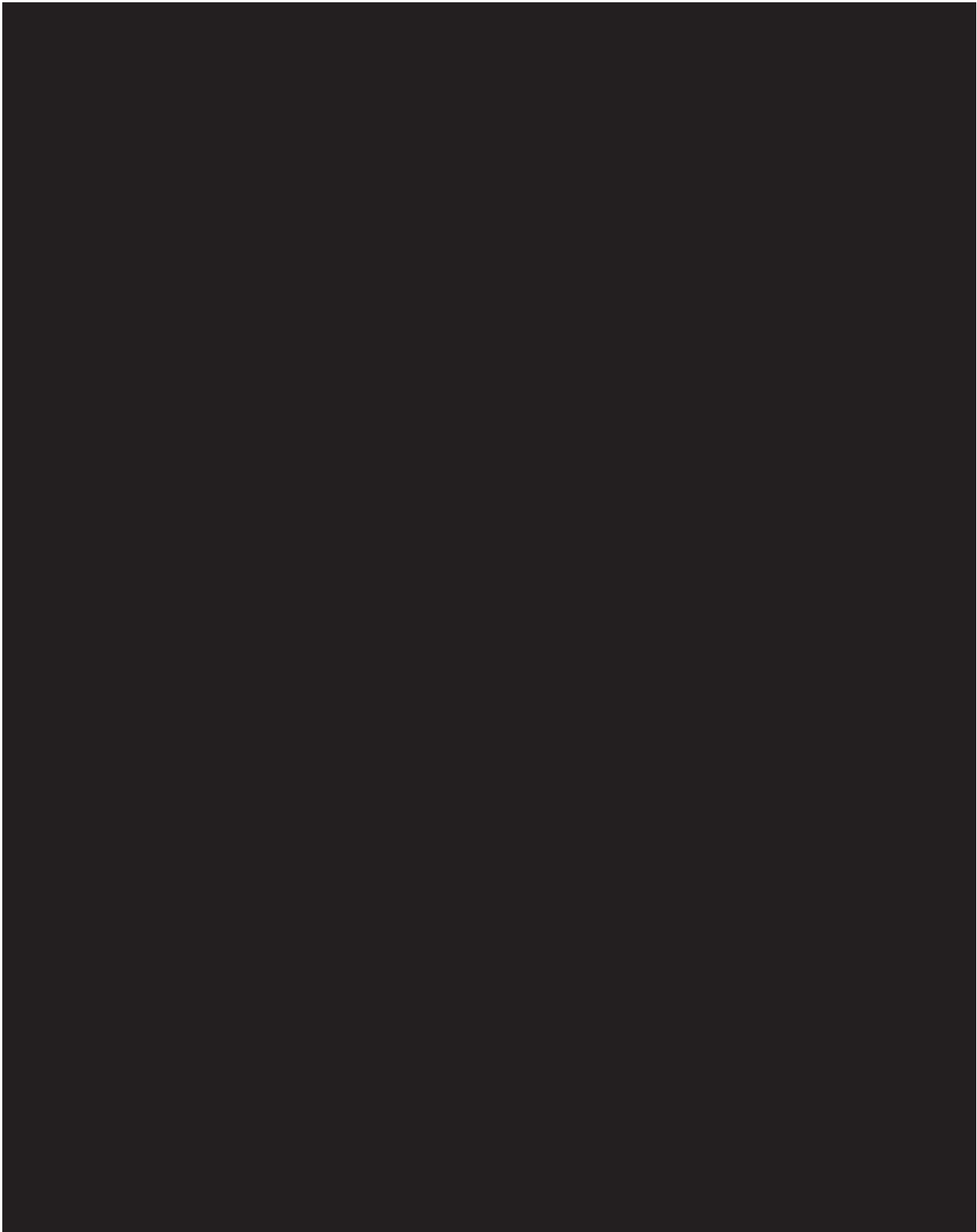
### 2.3 米国の添付文書及び翻訳

米国の添付文書およびその和訳を 1.6-4 として添付する。

## COMPANY CORE DATA SHEET



**SPIOLTO<sup>®\*</sup> RESPIMAT<sup>®</sup>**



**SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS,  
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET**

Version: May 19, 2015

## **1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Spiolto Respimat 2.5 microgram/2.5 microgram, inhalation solution

## **2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION**

The delivered dose is 2.5 microgram tiotropium (as bromide monohydrate) and 2.5 microgram olodaterol (as hydrochloride) per puff.

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**

Inhalation solution

Clear, colourless, inhalation solution

## **4. CLINICAL PARTICULARS**

### **4.1 Therapeutic indications**

Spiolto Respimat is indicated as a maintenance bronchodilator treatment to relieve symptoms in adult patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

### **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.

Two puffs from the Respimat inhaler comprise one medicinal dose.

#### Adults

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

The recommended dose should not be exceeded.

#### Elderly population

Elderly patients can use Spiolto Respimat at the recommended dose.

#### Hepatic impairment and Renal impairment

Spiolto Respimat contains tiotropium which is a predominantly renally excreted drug and olodaterol, which is predominantly metabolized in the liver.

#### Hepatic impairment

Patients with mild and moderate hepatic impairment can use Spiolto Respimat at the recommended dose.

There are no data available for use of olodaterol in patients with severe hepatic impairment.

#### Renal impairment

Renally impaired patients can use Spiolto Respimat at the recommended dose.

For patients with moderate to severe impairment (creatinine clearance  $\leq 50$  ml/min) see 4.4 and 5.2.

Spiolto Respimat contains olodaterol. There is limited experience with the use of olodaterol in patients with severe renal impairment.

#### Paediatric population

There is no relevant use of Spiolto Respimat in the paediatric population (under 18 years).

#### 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 care professionals.


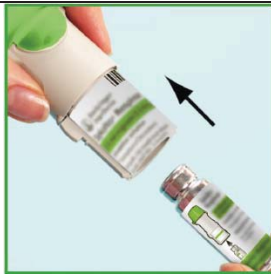
Patient's instructions for use and handling





**Spiolto Respimat inhaler and the Spiolto Respimat cartridge**


**1) Inserting the cartridge**


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


 <p>1</p>	<p><b>1</b> With the light-green cap (A) closed, press the safety catch (E) while pulling off the clear base (G).</p>
 <p>2a</p>	<p><b>2</b> Take the cartridge (H) out of the box. Push the <b>narrow</b> end of the cartridge into the inhaler until it <b>clicks</b> into place. The cartridge should be pushed <b>firmly</b> against a firm surface to ensure that it has gone all the way in (2b). <b>The cartridge will not be flush with the inhaler, you will still see the silver ring of the lower end of the cartridge.</b></p> <p>Do not remove the cartridge once it has been inserted into the inhaler.</p>

	
	<p><b>3</b> Replace the clear base (G).</p> <p>Do not remove the clear base again.</p>

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


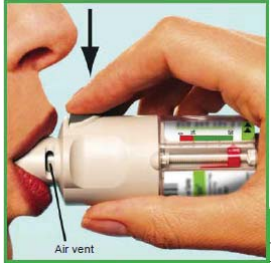
	<p><b>4</b> Hold the Spiolto Respimat inhaler upright, with the light-green cap (A) closed. Turn the base (G) in the direction of the black arrows on the label until it <b>clicks</b> (half a turn).</p>
--	---

	<p><b>5</b> Open the light-green cap (A) until it snaps fully open.</p>
---	---

	<p><b>6</b> Point the Spiolto Respimat inhaler towards the ground. Press the dose release button (D). Close the light-green cap (A).</p> <p><b>Repeat steps 4, 5 and 6 until a cloud is visible.</b></p> <p><b>Then repeat steps 4, 5 and 6 three more times to ensure the inhaler is prepared for use.</b></p> <p><b>Your Spiolto Respimat inhaler is now ready to use.</b></p> <p>These steps will not affect the number of doses available. After preparation your Spiolto Respimat inhaler will be able to deliver your 60 puffs (30 medicinal doses).</p>
---	--

## Daily use of your Spiolto Respimat inhaler

**You will need to use this inhaler ONLY ONCE A DAY.  
Each time you use it take TWO PUFFS.**

	<p><b>I</b> Hold the Spiolto Respimat inhaler upright, with the light-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).</p>
	<p><b>II</b> Open the light-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 Spiolto Respimat inhaler to the back of your throat.</p> <p>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.</p> <p><b>III Repeat steps I and II so that you get the full dose.</b></p> <p><b>You will need to use this inhaler only ONCE A DAY.</b></p> <p><b>Close the light-green cap until you use your Spiolto Respimat inhaler again.</b></p> <p>If Spiolto Respimat inhaler has not been used for more than 7 days release one puff towards the ground. If Spiolto 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.</p>

## When to get a new Spiolto Respimat inhaler



The Spiolto 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 Spiolto Respimat inhaler prescription.

Once the dose indicator has reached the end of the red scale (i.e. all 30 doses have been used), the Spiolto Respimat inhaler locks automatically – no more doses can be released. At this point, the base cannot be turned any further.

At the latest, three months after use the Spiolto 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 the performance of your Spiolto Respimat inhaler.

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

### **4.3 Contraindications**

Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients listed in section 6.1.

History of hypersensitivity to atropine or its derivatives, e.g. ipratropium or oxitropium.

### **4.4 Special warnings and precautions for use**

#### Asthma

Spiolto Respimat should not be used in asthma. The efficacy and safety of Spiolto Respimat in asthma have not been studied.

#### Not for acute use

Spiolto Respimat is not indicated for the treatment of acute episodes of bronchospasm, i.e. as rescue therapy.

#### Paradoxical bronchospasm

As with other inhaled medicines Spiolto Respimat may result in paradoxical bronchospasm that may be life-threatening. If paradoxical bronchospasm occurs Spiolto Respimat should be discontinued immediately and alternative therapy substituted.

### Anticholinergic effects related to tiotropium

#### Narrow-angle glaucoma, prostatic hyperplasia or bladder-neck obstruction

Consistent with the anticholinergic activity of tiotropium, Spiolto Respimat should be used with caution in patients with narrow-angle glaucoma, prostatic hyperplasia or bladder-neck obstruction.

#### Eye symptoms

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 Spiolto Respimat and consult a specialist immediately.

#### Dental caries

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

#### Patients with renal impairment

As plasma concentration of tiotropium increases with decreased renal function in patients with moderate to severe renal impairment (creatinine clearance  $\leq 50$  ml/min) Spiolto Respimat 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).

#### Cardiovascular effects

The experience with Spiolto Respimat is limited in patients with a history of myocardial infarction during the previous year, unstable or life-threatening cardiac arrhythmia, hospitalized for heart failure during the previous year or with a diagnosis of paroxysmal tachycardia ( $>100$  beats per minute) because these patients were excluded from the clinical trials. Spiolto Respimat should be used with caution in these patient groups.

Like other beta<sub>2</sub>-adrenergic agonists, olodaterol may produce a clinically significant cardiovascular effect in some patients as measured by increases in pulse rate, blood pressure, and/or symptoms. In case such effects occur, treatment may need to be discontinued. In addition, beta-adrenergic agonists have been reported to produce electrocardiogram (ECG) changes, such as flattening of the T wave and ST segment depression, although the clinical significance of these observations is unknown.

Long acting beta<sub>2</sub>-adrenergic agonists should be administered with caution in patients with cardiovascular disorders, especially ischaemic heart disease, severe cardiac decompensation, cardiac arrhythmias, hypertrophic obstructive cardiomyopathy, hypertension, and aneurysm, in patients with convulsive disorders or thyrotoxicosis, in patients with known or suspected prolongation of the QT interval (e.g. QT  $> 0.44$  s), and in patients who are unusually responsive to sympathomimetic amines.

#### Hypokalaemia

Beta<sub>2</sub>-adrenergic agonists may produce significant hypokalaemia in some patients, which has the potential to produce adverse cardiovascular effects. The decrease in serum potassium is usually transient, not requiring supplementation. In patients with severe COPD, hypokalaemia may be potentiated by hypoxia and concomitant treatment (see section 4.5), which may increase the susceptibility to cardiac arrhythmias.

### Hyperglycaemia

Inhalation of high doses of beta<sub>2</sub>-adrenergic agonists may produce increases in plasma glucose.

### Anaesthesia

Caution needs to be taken in case of a planned operation with halogenated hydrocarbon anaesthetics due to an increased susceptibility to the adverse cardiac effects of beta agonist bronchodilators.

Spiolto Respimat should not be used in conjunction with any other medications containing long-acting beta<sub>2</sub>-adrenergic agonists.

Patients who have been taking inhaled, short-acting beta<sub>2</sub>-adrenergic agonists on a regular basis (e.g. four times a day) should be instructed to use them only for symptomatic relief of acute respiratory symptoms.

Spiolto Respimat should not be used more frequently than once daily.

### Hypersensitivity

As with all medications, immediate hypersensitivity reactions may occur after administration of Spiolto Respimat.

## **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

Although no formal *in vivo* drug interaction studies have been performed between Spiolto Respimat and other drugs, inhaled Spiolto Respimat has been used concomitantly with other COPD medicinal products, including short acting sympathomimetic bronchodilators and inhaled corticosteroids without clinical evidence of drug interactions.

### Anticholinergic agents

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

### Adrenergic agents

Concomitant administration of other adrenergic agents (alone or as part of combination therapy) may potentiate the undesirable effects of Spiolto Respimat.

### Xanthine derivatives, steroids or diuretics

Concomitant treatment with xanthine derivatives, steroids, or non-potassium sparing diuretics may potentiate any hypokalemic effect of adrenergic agonists (see section 4.4).

### Beta-blockers

Beta-adrenergic blockers may weaken or antagonise the effect of olodaterol. Cardioselective beta-blockers could be considered, although they should be administered with caution.

### MAO inhibitors and tricyclic antidepressants, QTc Prolonging drugs

Monamine oxidase inhibitors or tricyclic antidepressants or other drugs known to prolong the QTc interval may potentiate the action of Spiolto Respimat on the cardiovascular system.

### Pharmacokinetic Drug Drug interactions

No relevant effect on systemic exposure to olodaterol has been observed in drug-drug interaction studies with co-administration of fluconazole, used as model inhibitor of CYP2C9.

Co-administration of ketoconazole as potent P-gp and CYP3A4 inhibitor increased systemic exposure to olodaterol by approximately 70%. No dose adjustment of Spiolto Respimat is necessary.

*In vitro* investigations have shown that olodaterol does not inhibit CYP enzymes or drug transporters at the plasma concentrations achieved in clinical practice.

#### **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

##### Pregnancy

###### Tiotropium

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).

###### Olodaterol

For olodaterol no clinical data on exposed pregnancies are available. Preclinical data for olodaterol revealed effects typical for beta-adrenergic agonists at high multiples of the therapeutic doses (see section 5.3).

As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of Spiolto Respimat during pregnancy.

Like other beta<sub>2</sub>-adrenergic agonists, olodaterol a component of Spiolto Respimat may inhibit labour due to a relaxant effect on uterine smooth muscle.

##### Breast-feeding

Clinical data from nursing women exposed to tiotropium and/or olodaterol are not available.

In animal studies for both tiotropium and olodaterol the substances and/or their metabolites have been detected in the milk of lactating rats, but it is not known whether tiotropium and/or olodaterol passes into human breast milk.

A decision on whether to continue/discontinue breast-feeding or to continue/discontinue therapy with Spiolto Respimat should be made taking into account the benefit of breast-feeding to the child and the benefit of Spiolto Respimat therapy to the woman.

##### Fertility

Clinical data on fertility are not available for tiotropium and olodaterol or the combination of both components. Preclinical studies performed with the individual components tiotropium and olodaterol 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.

However, patients should be advised that dizziness and blurred vision have been reported with the use of Spiolto Respimat. Therefore, caution should be recommended when driving a car or operating machinery. If patients experience such symptoms, they should avoid potentially hazardous tasks such as driving or operating machinery.

#### **4.8 Undesirable effects**

##### a. Summary of the safety profile

Many of the listed undesirable effects can be assigned to the anticholinergic properties of tiotropium bromide or to the  $\beta_2$ -adrenergic properties of olodaterol, the components of Spiolto Respimat

b. Tabulated summary of adverse reactions

The frequencies assigned to the undesirable effects listed below are based on the crude incidence rates of adverse drug reactions (i.e. events attributed to Spiolto Respimat) observed in the tiotropium 5 microgram/olodaterol 5 microgram dose group (1302 patients), pooled from 5 active or placebo-controlled, parallel group clinical trials in COPD patients with treatment periods ranging between 4 and 52 weeks.

Adverse reactions reported in all clinical trials with Spiolto Respimat are shown below according to system organ class.

These also include all adverse reactions previously reported with one of the individual components

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)*

<b>System Organ Class</b>	<b>Adverse reaction</b>	<b>Frequency</b>
<b>Infections and infestations</b>	Nasopharyngitis	rare
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	Dehydration	not known
<b>Nervous system disorders</b>	Dizziness	uncommon
	Insomnia	uncommon
	Headache	uncommon
<b>Eye disorders</b>	Vision blurred	rare
	Glaucoma	not known
	Intraocular pressure increased	not known
<b>Cardiac disorders</b>	Atrial fibrillation	uncommon
	Palpitations	uncommon
	Tachycardia	uncommon
	Supraventricular tachycardia	rare
<b>Vascular disorders</b>	Hypertension	uncommon
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>	Cough	uncommon
	Dysphonia	rare
	Epistaxis	rare
	Laryngitis	rare
	Pharyngitis	rare
	Bronchospasm	not known

	Sinusitis	not known
<b>Gastrointestinal disorders</b>	Dry mouth	common
	Constipation	uncommon
	Gingivitis	rare
	Nausea	rare
	Oropharyngeal candidiasis	rare
	Intestinal obstruction Ileus paralytic	not known
	Dental caries	not known
	Dysphagia	not known
	Gastroesophageal reflux disease	not known
	Glossitis	not known
	Stomatitis	not known
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders, Immune system disorders</b>	Angioedema	rare
	Urticaria	rare
	Hypersensitivity	rare
	Pruritus	rare
	Anaphylactic reaction	not known
	Rash	not known
	Dry skin	not known
	Skin infection and skin ulcer	not known
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>	Back pain <sup>1</sup>	rare
	Arthralgia	rare
	Joint swelling	not known
<b>Renal and urinary disorders</b>	Urinary retention	rare
	Dysuria	rare
	Urinary tract infection	not known

<sup>1</sup> undesirable effects reported with Spiolto Respimat, but not with the individual components

c. Description of selected adverse reactions

Spiolto Respimat combines anticholinergic and  $\beta_2$ -adrenergic properties due to its components tiotropium and olodaterol.

Anticholinergic adverse reaction profile

In the long term 52-weeks clinical trials with Spiolto Respimat, the most frequently observed undesirable anticholinergic effect was dry mouth which occurred in approximately 1.7% of patients treated with Spiolto Respimat and in 2.7% and 1% in the tiotropium 5 microgram and olodaterol 5

microgram arms, respectively. Dry mouth led to discontinuation in 1 of 1,029 patients (0.1 %) treated with Spiolto Respimat.

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

#### β-adrenergic adverse reaction profile

In the long term 52-weeks clinical trials with Spiolto Respimat, the most frequently observed β-adrenergic undesirable effects were palpitations, tachycardia and hypertension.

Olodaterol, one component of Spiolto Respimat is a member of the therapeutic class of long-acting beta<sub>2</sub>-adrenergic agonists. Therefore the occurrence of other undesirable effects related to the beta-adrenergic agonist class, which are not listed above, should be taken into consideration, such as, arrhythmia, myocardial ischaemia, angina pectoris, hypotension, tremor, nervousness, muscle spasms, fatigue, malaise, hypokalemia, hyperglycemia, and metabolic acidosis.

#### d. Other special populations

An increase in anticholinergic effect 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**

There is limited information on overdosing with Spiolto Respimat. Spiolto Respimat has been studied up to 5 microgram / 10 microgram (tiotropium/olodaterol) in COPD patients and up to 10 microgram / 40 microgram (tiotropium/olodaterol) in healthy subjects; no clinically relevant effects were observed. An overdose could lead to exaggerated anti-muscarinic effects of tiotropium and/or exaggerated β<sub>2</sub> agonists effects of olodaterol.

#### Symptoms

##### *Overdose of anticholinergic tiotropium*

High doses of tiotropium 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 events, beyond dry mouth/throat and dry nasal mucosa were observed following 14-day dosing of up to 40 microgram tiotropium inhalation solution in healthy volunteers with the exception of pronounced reduction in salivary flow from day 7 onwards.

##### *Overdose of β<sub>2</sub>-agonist olodaterol*

An overdose of olodaterol is likely to lead to exaggerated effects typical of beta<sub>2</sub>-adrenergic agonists, e.g. myocardial ischaemia, hypertension or hypotension, tachycardia, arrhythmias, palpitation, dizziness, nervousness, insomnia, anxiety, headache, tremor, dry mouth, muscle spasms, nausea, fatigue, malaise, hypokalemia, hyperglycemia, and metabolic acidosis.

#### Treatment of overdose

Treatment with Spiolto Respimat should be discontinued. Supportive and symptomatic treatment is indicated. Serious cases should be hospitalised. Use of cardioselective beta-blockers may be

considered, but only subject to extreme caution since the use of beta-adrenergic blocker medication may provoke bronchospasm.

## 5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

### 5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group:

Drugs for obstructive airway diseases, adrenergics in combination with anticholinergics

ATC code: R03AL06

#### Mechanism of action

##### *Spiolto Respimat*

Spiolto Respimat is a fixed dose combination inhalation solution containing a long acting muscarinic receptor antagonist, tiotropium and a long acting beta<sub>2</sub>-adrenergic agonist, olodaterol (LAMA/LABA) which is delivered via the Spiolto Respimat soft mist inhaler device.

The two active ingredients provide additive bronchodilation due to their different mode of action. Since muscarinic receptors appear to be more prominent in the central airways while β<sub>2</sub> adrenoceptors have a higher expression level in the peripheral airways, a combination of tiotropium and olodaterol should provide optimal bronchodilatation in all regions of the lungs.

##### *Tiotropium*

Tiotropium bromide is a long-acting, specific antagonist at muscarinic receptors. It has similar affinity to the subtypes, M<sub>1</sub> to M<sub>5</sub>. In the airways, tiotropium bromide competitively and reversibly binds to the M<sub>3</sub> 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.

##### *Olodaterol*

Olodaterol has a high affinity and high selectivity to the human beta<sub>2</sub>-adrenoceptor.

*In vitro* studies have shown that olodaterol has 241-fold greater agonist activity at beta<sub>2</sub>-adrenoceptors compared to beta<sub>1</sub>-adrenoceptors and 2299-fold greater agonist activity compared to beta<sub>3</sub>-adrenoceptors.

The compound exerts its pharmacological effects by binding and activation of beta<sub>2</sub>-adrenoceptors after topical administration by inhalation.

Activation of these receptors in the airways results in a stimulation of intracellular adenylyl cyclase, an enzyme that mediates the synthesis of cyclic-3',5' adenosine monophosphate (cAMP). Elevated levels of cAMP induce bronchodilation by relaxation of airway smooth muscle cells.

Olodaterol has the pre-clinical profile of a long-acting selective beta<sub>2</sub>-adrenoceptor agonist (LABA) with a fast onset of action and a duration of action of at least 24 hours.

Beta-adrenoceptors are divided into three subtypes, beta<sub>1</sub>-adrenoceptors predominantly expressed on cardiac muscle, beta<sub>2</sub>-adrenoceptors predominantly expressed on airway smooth muscle and beta<sub>3</sub>-adrenoceptors predominantly expressed on adipose tissue. Beta<sub>2</sub>-agonists cause bronchodilation. Although the beta<sub>2</sub>-adrenoceptor is the predominant adrenergic receptor in the airway smooth muscle it is also present on the surface of a variety of other cells, including lung epithelial and endothelial cells and in the heart. The precise function of beta<sub>2</sub>-receptors in the heart is not known, but their presence raises the possibility that even highly selective beta<sub>2</sub>-adrenergic agonists may have cardiac effects.

### Effects on cardiac electrophysiology

#### *Tiotropium*

In a dedicated QT study involving 53 healthy volunteers, tiotropium inhalation powder 18 microgram and 54 microgram (i.e. three times the therapeutic dose) over 12 days did not significantly prolong QT intervals of the ECG.

#### *Olodaterol*

The effect of olodaterol on the QT/QTc interval of the ECG was investigated in 24 healthy male and female volunteers in a double-blind, randomised, placebo- and active (moxifloxacin) controlled study. Olodaterol at single doses of 10, 20, 30 and 50 microgram, demonstrated that compared with placebo, the mean changes from baseline in QT interval over 20 minutes to 2 hours after dosing increased dose-dependently from 1.6 (10 microgram olodaterol) to 6.5 ms (50 microgram olodaterol), with the upper limit of the two-sided 90% confidence intervals being less than 10 ms at all dose levels for individually corrected QT (QTcI).

The effect of 5 microgram and 10 microgram olodaterol on heart rate and rhythm was assessed using continuous 24-hour ECG recording (Holter monitoring) in a subset of 772 patients in the 48-week, placebo-controlled Phase 3 trials. There were no dose- or time-related trends or patterns observed for the magnitudes of mean changes in heart rate or premature beats. Shifts from baseline to the end of treatment in premature beats did not indicate meaningful differences between olodaterol 5 microgram, 10 microgram and placebo.

#### *Spiolto Respimat*

Two 52-week randomized, double-blind trials using Spiolto Respimat enrolled 5162 patients with COPD. In a pooled analysis the number of subjects with changes from baseline-corrected QTcF (Fridericia correction) interval of >30 msec at 40 minutes post-dose on day 85, 169, and 365, ranged from 3.1%, 4.7%, and 3.6% for the Spiolto Respimat group compared to 4.1%, 4.4%, and 3.6% for olodaterol 5 microgram and 3.4%, 2.3%, and 4.6% for the tiotropium 5 microgram group, respectively.

### Clinical efficacy and safety

The Phase III clinical development program for Spiolto Respimat included three randomised, double-blind trials:

- (i) two replicate, 52 week parallel group trials comparing Spiolto Respimat with tiotropium 5 microgram and olodaterol 5 microgram (1029 received Spiolto Respimat) [Trials 1 and 2]
- (ii) one 6 week cross-over trial comparing Spiolto Respimat with tiotropium 5 microgram and olodaterol 5 microgram and placebo (139 received Spiolto Respimat) [Trial 3]

In these trials, the comparator products, tiotropium 5 microgram, olodaterol 5 microgram and placebo were administered via the Respimat inhaler.

#### Patient characteristics

The majority of the 5162 patients recruited in the global, 52 week trials [Trials 1 and 2] were male (73%), white (71%) or Asian (25%), with a mean age of 64.0 years. Mean post-bronchodilator FEV<sub>1</sub> was 1.37 L (GOLD 2 [50%], GOLD 3 [39%], GOLD 4 [11%]). Mean  $\beta_2$ -agonist responsiveness was 16.6% of baseline (0.171 L). Pulmonary medications allowed as concomitant therapy included inhaled steroids [47%] and xanthines [10%].

The 6 week trial [Trial 3] was conducted in Europe and North America. The majority of the 219 recruited patients were male (59%) and white (99%), with a mean age of 61.1 years. Mean post-bronchodilator FEV<sub>1</sub> was 1.55 L (GOLD 2 [64%], GOLD 3 [34%], GOLD 4 [2%]). Mean  $\beta_2$ -agonist responsiveness was 15.9% of baseline (0.193 L). Pulmonary medications allowed as concomitant therapy included inhaled steroids [41%] and xanthines [4%].

### Effects on lung function

In the 52 week trials, Spiolto Respimat administered once daily in the morning, provided clear improvement in lung function within 5 minutes after the first dose compared to tiotropium 5 microgram (mean increase in FEV<sub>1</sub> of 0.137 L for Spiolto Respimat vs. 0.058 L for tiotropium 5 microgram [p<0.0001] and 0.125 L for olodaterol 5 microgram [p=0.16]).

In both studies, significant improvements were observed in FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3h</sub> response and trough FEV<sub>1</sub> response after 24 weeks (lung function primary endpoints) for Spiolto Respimat compared to tiotropium 5 microgram and olodaterol 5 microgram (Table 1).

**Table 1** Difference in FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3h</sub> and trough FEV<sub>1</sub> response for Spiolto Respimat compared to tiotropium 5 microgram, olodaterol 5 microgram after 24 weeks (Trials 1 and 2)

	FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-3h</sub> response				Trough FEV <sub>1</sub> response			
	Trial 1		Trial 2		Trial 1		Trial 2	
	n	Mean	n	Mean	n	Mean	n	Mean
<b>Spiolto Respimat versus</b>	522	--	502	--	521	--	497	--
<b>Tiotropium 5 microgram</b>	526	0.117 L	500	0.103 L	520	0.071 L	498	0.050 L
<b>Olodaterol 5 microgram</b>	525	0.123 L	507	0.132 L	519	0.082 L	503	0.088 L

pre-treatment baseline FEV<sub>1</sub>: Trial 1 = 1.16 L; Trial 2 = 1.15 L

p≤0.0001 for all comparisons

n= number of patients

Patients with a higher degree of reversibility at baseline generally exhibited a higher bronchodilator response with Spiolto Respimat than patients with a lower degree of reversibility at baseline.

The increased bronchodilator effects of Spiolto Respimat compared to tiotropium 5 microgram and olodaterol 5 microgram were maintained throughout the 52 week treatment period. Spiolto Respimat also improved morning and evening PEFR (peak expiratory flow rate) compared to tiotropium 5 microgram and olodaterol 5 microgram as measured by patient's daily recordings.

In the 6 week trial, Spiolto Respimat showed a significantly greater FEV<sub>1</sub> response compared to tiotropium 5 microgram, olodaterol 5 microgram and placebo (p<0.0001) over the full 24 hour dosing interval (Table 2).

**Table 2** Average difference in FEV<sub>1</sub> (L) over 3 hr, 12 hr and 24 hr and difference in trough FEV<sub>1</sub> (L) for Spiolto Respimat compared to tiotropium 5 microgram, olodaterol 5 microgram and placebo after 6 weeks (Trial 3)

	n	3 hr average	n	12 hr average	24 hr average <sup>1</sup>	Trough
<b>Spiolto Respimat versus</b>	138		138			
<b>Tiotropium 5 microgram</b>	137	0.109	135	0.119	0.110	0.079
<b>Olodaterol 5 microgram</b>	138	0.109	136	0.126	0.115	0.092
<b>Placebo</b>	135	0.325	132	0.319	0.280	0.207

pre-treatment baseline FEV<sub>1</sub> = 1.30 L

<sup>1</sup> primary endpoint  
 p<0.0001 for all comparisons  
 n= number of patients

Health-related Quality of Life

Spiolto Respimat showed improvement in health-related quality of life as indicated by a reduction in St. George Respiratory Questionnaire ( SGRQ) total score. After 24 weeks, there was a statistically significant improvement in mean SGRQ total score for Spiolto Respimat compared to tiotropium 5 microgram and olodaterol 5 microgram (Table 3); improvements were seen in all SGRQ domains. More patients treated with Spiolto Respimat had a clinically meaningful improvement in SGRQ total score (MCID, defined as a decrease of at least 4 units from baseline) compared to tiotropium 5 microgram (57.5% vs. 48.7%, p=0.0001) and olodaterol 5 microgram (57.5% vs. 44.8%, p<0.0001).

**Table 3: SGRQ total score after 24 weeks of treatment**

		n	Treatment Mean (change from baseline)	Difference to Spiolto Respimat
				Mean (p-value)
<b>Total score</b>	<b>Baseline</b>		43.5	
	<b>Spiolto Respimat</b>	979	36.7 (-6.8)	
	<b>Tiotropium 5 microgram</b>	954	37.9 (-5.6)	-1.23 (p=0.025)
	<b>Olodaterol 5 microgram</b>	954	38.4 (-5.1)	-1.69 (p=0.002)

n= number of patients

Dyspnea

After 24 weeks, mean TDI focal score was 1.98 units for Spiolto Respimat, with a significant improvement compared to tiotropium 5 microgram (mean difference 0.36, p=0.008) and olodaterol 5 microgram (mean difference 0.42 (p=0.002).

More patients treated with Spiolto Respimat had a clinically meaningful improvement in TDI focal score (MCID, defined as a value of at least 1 unit) compared to tiotropium 5 microgram (54.9% vs. 50.6%, p=0.0546) and olodaterol 5 microgram (54.9% vs. 48.2%, p=0.0026).

Rescue Medication Use

Patients treated with Spiolto Respimat used less daytime and nighttime rescue salbutamol compared to patients treated with tiotropium 5 microgram and olodaterol 5 microgram (mean daytime rescue use for Spiolto Respimat of 0.76 occasions per day compared to 0.97 occasions per day for tiotropium 5 microgram and 0.87 occasions per day for olodaterol 5 microgram, p<0.0001; mean nighttime rescue use for Spiolto Respimat of 1.24 occasions per day compared to 1.69 occasions per day for tiotropium 5 microgram and 1.52 occasions per day for olodaterol 5 microgram, p<0.0001).

Patient Global Rating

Patients treated with Spiolto Respimat perceived a greater improvement in their respiratory condition compared to tiotropium 5 microgram and olodaterol 5 microgram, as measured by a Patient’s Global Rating (PGR) scale.

Exacerbations

Tiotropium 5 microgram has previously demonstrated a statistically significant reduction in risk of a COPD exacerbation compared to placebo. COPD exacerbations was included as an additional endpoint in the 52 week pivotal trials (Trials 1 and 2). In the combined dataset, the proportion of patients experiencing at least one moderate/severe COPD exacerbation was 27.7% for Spiolto Respimat and 28.8% for tiotropium 5 microgram (p=0.39). These studies were not specifically designed to evaluate the effect of treatments on COPD exacerbations.

### Inspiratory capacity, breathing discomfort and exercise endurance

The effect of Spiolto Respimat on inspiratory capacity, breathing discomfort and symptom-limited exercise endurance was investigated in three randomised, double-blind trials in COPD patients:

- (i) two replicate, 6 week cross-over trials comparing Spiolto Respimat with tiotropium 5 microgram, olodaterol 5 microgram and placebo during constant work rate cycling (450 received Spiolto Respimat) [Trials 4 and 5]
- (ii) one 12 week parallel group trial comparing Spiolto Respimat with placebo during constant work rate cycling (139 received Spiolto Respimat) and constant speed walking (sub-set of patients) [Trial 6]

Spiolto Respimat significantly improved inspiratory capacity at rest two hours post-dose compared to tiotropium 5 microgram (0.114 L,  $p < 0.0001$ ; Trial 4, 0.088 L,  $p = 0.0005$ ; Trial 5), olodaterol 5 microgram (0.119 L,  $p < 0.0001$ ; Trial 4, 0.080 L,  $p = 0.0015$ ; Trial 5) and placebo (0.244 L,  $p < 0.0001$ ; Trial 4, 0.265 L,  $p < 0.0001$ ; Trial 5) after 6 weeks.

In Trials 4 and 5, Spiolto Respimat significantly improved endurance time during constant work rate cycling compared to placebo after 6 weeks (Trial 4: geometric mean endurance time of 454 s for Spiolto Respimat compared to 375 seconds for placebo (20.9% improvement,  $p < 0.0001$ ); Trial 5: geometric mean endurance time of 466 seconds for Spiolto Respimat compared to 411 seconds for placebo (13.4% improvement,  $p < 0.0001$ ).

In Trial 6, Spiolto Respimat significantly improved endurance time during constant work rate cycling compared to placebo after 12 weeks (geometric endurance time of 528 seconds for Spiolto Respimat compared to 464 seconds for placebo (13.8% improvement,  $p = 0.021$ ).

### Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Spiolto Respimat in all subsets of the paediatric population in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as per decision on class waivers (see section 4.2 for information on paediatric use).

## **5.2 Pharmacokinetic properties**

### a. General Introduction

When tiotropium and olodaterol were administered in combination by the inhaled route, the pharmacokinetic parameters for each component were similar to those observed when each active substance was administered separately.

Tiotropium and olodaterol demonstrate linear pharmacokinetics in the therapeutic range. On repeated once-daily inhalation administration, steady state of tiotropium is reached by day 7. Steady state of olodaterol is achieved after 8 days of once-daily inhalation, and accumulation is up to 1.8-fold as compared to a single dose.

### b. General Characteristics of the Active Substance after Administration of the Medicinal Product

#### Absorption

*Tiotropium:* Urinary excretion data from young healthy volunteers suggests that approximately 33% of the dose inhaled via the RESPIMAT inhaler reaches the systemic circulation. The absolute bioavailability from an orally administered solution was found to be 2–3%. Maximum tiotropium plasma concentrations are observed 5–7 minutes after the inhalation via RESPIMAT.

*Olodaterol:* In healthy volunteers the absolute bioavailability of olodaterol following inhalation was estimated to be approximately 30%, whereas the absolute bioavailability was below 1% when given as

an oral solution. Maximum olodaterol plasma concentrations generally are reached within 10 to 20 minutes following drug inhalation via RESPIMAT.

#### Distribution

*Tiotropium* has a plasma protein binding of 72% and shows a volume of distribution of 32 L/kg. Studies in rats have shown that tiotropium does not penetrate the blood-brain barrier to any relevant extent.

*Olodaterol* has a plasma protein binding of approximately 60% and shows a volume of distribution of 1110 L. Olodaterol is a substrate for the P-gp, OAT1, OAT3 and OCT1 transporter. Olodaterol is not a substrate for the following transporters: BCRP, MRP, OATP2, OATP8, OATP-B, OCT2 and OCT3.

#### Biotransformation

*Tiotropium*: The extent of metabolism is small. This is evident from 74% of an intravenous dose being excreted in the urine as unchanged drug. The ester tiotropium is nonenzymatically cleaved into its alcohol and acid component (N-methylscopine and dithienylglycolic acid, respectively), both not binding to muscarinic receptors. *In vitro* experiments with human liver microsomes and human hepatocytes suggest that some further drug (<20% of the dose after intravenous administration) is metabolised by cytochrome P450 (CYP) 2D6 and 3A4 dependent oxidation and subsequent glutathion conjugation to a variety of Phase II-metabolites.

*Olodaterol* is substantially metabolized by direct glucuronidation and by O-demethylation at the methoxy moiety followed by conjugation. Of the six metabolites identified, only the unconjugated demethylation product binds to  $\beta_2$ -receptors; this metabolite however is not detectable in plasma after chronic inhalation of the recommended therapeutic dose or doses of up to 4-fold higher. Cytochrome P450 isozymes CYP2C9 and CYP2C8, with negligible contribution of CYP3A4, are involved in the O-demethylation of olodaterol, while uridine diphosphate glycosyl transferase isoforms UGT2B7, UGT1A1, 1A7 and 1A9 were shown to be involved in the formation of olodaterol glucuronides.

#### Elimination

*Tiotropium*: The total clearance in healthy volunteers is 880 mL/min. Intravenously administered tiotropium is mainly excreted unchanged in urine (74%). After inhalation by COPD patients to steady-state, urinary excretion is 18.6% of the dose, the remainder being mainly non-absorbed drug in gut that is eliminated via the faeces. The renal clearance of tiotropium exceeds the glomerular filtration rate, indicating active secretion into the urine. The effective half-life of tiotropium following inhalation by COPD patients ranges between 27 and 45 h.

*Olodaterol*: Total clearance of olodaterol in healthy volunteers is 872 mL/min, and renal clearance is 173 mL/min. Following intravenous administration of [ $^{14}$ C]-labelled olodaterol, 38% of the radioactive dose was recovered in the urine and 53% was recovered in faeces. The amount of unchanged olodaterol recovered in the urine after intravenous administration was 19%. Following oral administration, only 9% of the radioactivity (0.7% unchanged olodaterol) was recovered in urine, while the major portion was recovered in faeces (84%). More than 90% of the dose was excreted within 6 and 5 days following intravenous and oral administration, respectively. Following inhalation, excretion of unchanged olodaterol in urine within the dosing interval in healthy volunteers at steady state accounted for 5-7% of the dose. Olodaterol plasma concentrations after inhalation decline in a multiphasic manner with a terminal half-life of approximately 45 hours.

#### c. Characteristics in Patients

*Tiotropium*: As expected for all predominantly renally excreted drugs, advancing age was associated with a decrease of tiotropium renal clearance from 347 mL/min in COPD patients <65 years to 275 mL/min in COPD patients  $\geq$ 65 years. This did not result in a corresponding increase in AUC<sub>0-6,ss</sub> or C<sub>max,ss</sub> values.

*Olodaterol*: A pharmacokinetic meta-analysis utilizing data from 2 controlled clinical trials that included 405 patients with COPD and 296 patients with asthma showed that no dose adjustment is necessary due to effects of age, gender and weight on systemic exposure to olodaterol.

#### Race

*Olodaterol*: Comparison of pharmacokinetic data within and across studies with olodaterol revealed a trend for higher systemic exposure in Japanese and other Asians than in Caucasians.

No safety concerns were identified in clinical studies with olodaterol in Caucasians and Asians of up to one year with olodaterol Respimat at doses up to twice the recommended therapeutic dose.

#### Renal Insufficiency

*Tiotropium*: Following once daily inhaled administration of tiotropium to steady-state in COPD patients with mild renal impairment ( $CL_{CR}$  50-80 mL/min) resulted in slightly higher  $AUC_{0-6,ss}$  (between 1.8 to 30% higher) and similar  $C_{max,ss}$  compared to patients with normal renal function ( $CL_{CR}$  >80 mL/min). In subjects with moderate to severe renal impairment ( $CL_{CR}$  <50 mL/min) intravenous administration of tiotropium resulted in twofold higher total exposure (82% higher  $AUC_{0-4h}$  and 52% higher  $C_{max}$ ) compared to subjects with normal renal function, which was confirmed by observations after dry powder inhalation.

*Olodaterol*: There were no clinically relevant increases of systemic exposure in patients with renal impairment.

#### Hepatic Insufficiency

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

*Olodaterol*: There was no evidence for differences in elimination of olodaterol, nor did protein binding differ, between subjects with mild or moderate hepatic impairment and their healthy controls. A study in subjects with severe hepatic impairment was not performed.

### **5.3 Preclinical safety data**

#### *Tiotropium + olodaterol*

Effects in non-clinical studies with the combination tiotropium/olodaterol were observed only at exposures considered sufficiently in excess of the maximum human exposure indicating little relevance to clinical use.

#### *Tiotropium*

Studies on genotoxicity and carcinogenic potential revealed no special hazard for humans.

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. The respiratory (irritation) and urogenital (prostatitis) changes and reproductive toxicity were observed at local or systemic exposures more than five-fold the therapeutic exposure.

#### *Olodaterol*

Studies on genotoxicity and carcinogenic potential revealed no special hazard for humans.

Increased incidences were observed of mesovarian leiomyoma in rats and of uterus leiomyoma and leiomyosarcoma in mice. This is considered a class effect which is observed in rodents after long-term exposure to high doses of  $\beta_2$ -agonists. Up to now,  $\beta_2$ -agonists have not been associated with cancer in humans.

In rats, no teratogenic effects occurred after inhalation at doses of 1054 microgram/kg/day (> 2600 times the human exposure (AUC<sub>(0-24h)</sub>) at the dose of 5 mcg). In pregnant NZW rabbits, an inhalation dose of 2489 microgram/kg/day (approximately 7130 times the human exposure at 5 microgram based on AUC<sub>(0-24h)</sub>) of olodaterol exhibited fetal toxicity characteristically resulting from beta-adrenoceptor stimulation; these included patchy ossifications, short/bent bones, partially open eye, cleft palate, cardiovascular abnormalities. No significant effects occurred at an inhalation dose of 974 microgram/kg/day (approximately 1353 times the 5 microgram dose based on AUC<sub>(0-24h)</sub>).

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

Benzalkonium chloride  
Disodium edetate  
Water, purified  
1M Hydrochloric acid (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.  
Each cartridge contains 4 ml inhalation solution.

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 one 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

## **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]>

## **LABELLING**

Version: May 19, 2015

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**

**FOLDING BOX**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Spiolto Respimat 2.5 microgram/2.5 microgram, inhalation solution

tiotropium/olodaterol

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

The delivered dose is 2.5 microgram tiotropium (as bromide monohydrate) and 2.5 microgram olodaterol (as hydrochloride) per puff

**3. LIST OF EXCIPIENTS**

List of excipients:

Benzalkonium chloride

Disodium edetate

Purified water

1M Hydrochloric acid for pH adjustment

**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Inhalation solution

One cartridge contains 4.0 ml providing 60 puffs (30 medicinal doses)

Single pack: 1 Respimat Inhaler and 1 cartridge

Double pack: 2 single packages, each containing 1 Respimat Inhaler and 1 cartridge

Triple pack: 3 single packages, each containing 1 Respimat Inhaler and 1 cartridge

Eight pack: 8 single packages, each containing 1 Respimat Inhaler and 1 cartridge

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Inhalation use

Read the package leaflet before use

Insert cartridge in the Respimat inhaler before first use

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the sight and reach of children.

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**

**8. EXPIRY DATE**

EXP

In-use shelf life: 3 months

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS**

Do not freeze.

**10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE****11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Germany

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

To be completed nationally

**13. BATCH NUMBER**

Batch:

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**

Medicinal product subject to medical prescription.

**15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

Spiolto Respimat

**MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS**

**DEVICE – Front label**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Spiolto Respimat  
2.5 microgram/2.5 microgram inhalation solution  
tiotropium/olodaterol

**2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Boehringer Ingelheim

**3. EXPIRY DATE**

(See device back label)  
In-use shelf life: 3 months

**4. BATCH NUMBER**

(See device back label)

**5. OTHER**

60 puffs (30 medicinal doses)

**MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS**

**DEVICE – BACK LABEL (Requirements according to Medical Device Directive)**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Spiolto Respimat Inhaler

**2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

**3. EXPIRY DATE**

EXP

**4. BATCH NUMBER**

Batch:

**5. OTHER**

Scale for dose indicator

▷ ▷ Turn ▷ ▷

**MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS**

**CARTRIDGE LABEL**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Spiolto Respimat  
2.5 microgram/ 2.5 microgram inhalation solution  
tiotropium/olodaterol

**2. METHOD OF ADMINISTRATION**

Inhalation use

**3. EXPIRY DATE**

EXP  
In-use shelf life: 3 months

**4. BATCH NUMBER**

Batch:

**5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT**

One cartridge contains 4.0 ml providing 60 puffs (30 medicinal doses)

**6. OTHER**

## 製品概要

版：2015年5月19日

## 1. 医薬品名

Spiolto レスピマット 2.5 µg/2.5 µg, 吸入液

## 2. 成分及び含量

1 吸入につき, 容器から放出される量はチオトロピウム 2.5 µg (臭化物水和物として) 及びオロダテロール 2.5 µg (塩酸塩として) である。

放出量はマウスピースを通過した後に肺に到達する量である。

すべての添加物の一覧については 6.1 項を参照。

## 3. 剤形

吸入液

無色澄明の吸入液製剤

## 4. 臨床に関する詳細

### 4.1 効能・効果

成人慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者の諸症状の緩解を目的とした気管支拡張維持療法

### 4.2 用法・用量

#### 用量

本剤は吸入投与にのみ使用する。カートリッジはレスピマット吸入器にのみ装填し, 使用すること。

レスピマット吸入器からの 2 吸入が 1 回分の投与量である。

#### 成人

通常, 推奨用量として, レスピマット吸入器からの 1 回 2 吸入 (チオトロピウムとして 5 µg, オロダテロールとして 5 µg) を同じ時刻に 1 日 1 回吸入投与する。

推奨用量を超えて使用しないこと。

#### 高齢者

高齢者は Spiolto レスピマットを推奨用量で使用することができる。

#### 肝機能障害及び腎機能障害

Spiolto レスピマット中のチオトロピウムは主として腎から排泄され, オロダテロールは主として肝で代謝される。

#### 肝機能障害

軽度及び中等度腎機能障害患者は Spiolto レスピマットを推奨用量で使用することができる。

高度肝機能障害患者でのオロダテロール投与に関するデータはない。

#### 腎機能障害

腎機能障害患者は Spiolto レスピマットを推奨用量で使用することができる。

中等度～高度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス 50 mL/min 以下）については 4.4 及び 5.2 項を参照のこと。

Spiolto レスピマットはオロダテロールを含有する。高度腎機能障害患者でのオロダテロール投与経験は限定的である。

#### 小児集団

小児集団（年齢 18 歳以下）での Spiolto レスピマット使用経験はない。

#### 投与方法

患者が本剤を適切に使用できるよう、医師その他の医療従事者が吸入器の使用方法を患者に説明すること。

## 患者向けの使用及び取扱い方法


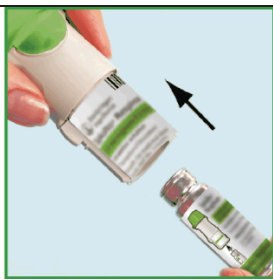


Spiolto レスピマツト吸入器及び Spiolto レスピマツトカートリッジ


### 1) カートリッジの挿入方法

最初に使用する前には、以下の1～6を行う。

<p>安全止め</p> <p>1</p>	<p>1 薄緑色のキャップ (A) を閉じた状態で、安全止め (E) を押しながら、透明ケース (G) をはずす。</p>
<p>2a</p>	<p>2 箱からカートリッジ (H) を取り出す。カートリッジの<b>細い方</b>から、<b>カチッ</b>と音がするまで吸入用器具に差し込む。カートリッジを固い平面の上で<b>しっかり押し込んで</b>、(2b)のように一番奥まで確実に挿入する。</p> <p>カートリッジと吸入用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、横から見たときに、カートリッジの底の銀色の部分は見える状態である。</p> <p>一度挿入したカートリッジは抜かないこと。</p>

	
	<p>3 1でははずした透明ケース（G）を装着する。</p> <p>一度挿入した透明ケースは取り外さないこと。</p>



## 2) Spiolto レスピマツト吸入用器具を初めて吸入する前に必要な準備

	<p>4 薄緑色のキャップ（A）を閉じた状態で Spiolto レスピマツト吸入用器具を上向きにして持つ。透明ケース（G）を黒色の矢印の方向にカチッと音がするまで回転させる（半回転）。</p>
	<p>5 薄緑色のキャップ（A）を音がするまで完全に開ける。</p>
	<p>6 Spiolto レスピマツト吸入用器具を下に向ける。 噴霧ボタン（D）を押す。薄緑色のキャップ（A）を閉じる。</p> <p>ミスト（霧）が見えるまで操作4～6を繰り返す。</p> <p>ミスト（霧）が見えてから4～6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。</p> <p>これで Spiolto レスピマツト吸入用器具は吸入可能になる。</p> <p>これらの準備段階における噴霧は、Spiolto レスピマツト吸入用器具の利用可能な回数には含まれない。Spiolto レスピマツト吸入用器具の準備完了後、60噴霧（30回分の吸入投与）が可能である。</p>

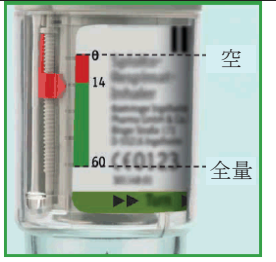
## Spiolto レスピマツト吸入用器具の吸入方法

吸入は1日1回行う。

1回分の吸入投与につき2吸入を要する。

	<p><b>I</b> Spiolto レスピマツト吸入用器具を上向きにして持つ。この際、誤って噴霧ボタンを押さないように、薄緑色のキャップ (A) は閉じた状態にしておく。透明ケース (G) を黒色の矢印の方向にカチッと音がするまで回転させる (半回転)。</p>
	<p><b>II</b> 薄緑色のキャップ (A) 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くわえる (この際、通気孔 (C) をふさがないようにすること)。Spiolto レスピマツト吸入用器具を、咽喉部へまっすぐ向ける。</p> <p>息を口からゆっくり深く吸いながら、噴霧ボタン (D) 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い程度の間息を止める。</p> <p><b>III</b> 1回分の薬剤を吸入するため、操作 I と II を繰り返す。</p> <p>吸入は1日1回行う。</p> <p>次に Spiolto レスピマツト吸入用器具を使用するまでの間、薄緑色のキャップは閉じておく。</p> <p>Spiolto レスピマツト吸入用器具を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った場合は、ミスト (霧) が見えるまで4~6の吸入前に必要な準備操作を行い、さらにミスト (霧) が見えてから4~6の操作を3回以上繰り返した後に使用すること。</p>

## Spiolto レスピマツト吸入用器具の交換時期

	<p>Spiolto レスピマツトは60吸入 (30回分の吸入投与) が可能である。目盛りは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日分 (14吸入) であり、新しい Spiolto レスピマツト吸入剤の処方が必要である。</p> <p>目盛りの針が赤い領域の端になると (30回分のすべてを使用)、Spiolto レスピマツト吸入用器具は自動的にロックがかかって、噴霧されなくなる。この時点からは透明ケースを回転させることができなくなる。</p> <p>また、Spiolto レスピマツト吸入用器具の使用開始から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>
---	--

## 吸入用器具レスピマツトの手入れ

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又はティッシュペーパーで拭く。

マウスピースは変色することがあるが、Spiolto レスピマット吸入用器具の性能には影響はない。

また、必要に応じ、Spiolto レスピマット吸入用器具の外側を湿った布で拭く。

#### **4.3 禁忌**

本剤の有効成分又は 6.1 項に記載した本剤の他の成分に対し過敏症のある患者。

また、アトロピン又はその誘導体（例：イプラトピウム、オキシトロピウム）に対し過敏症の既往歴のある患者。

#### **4.4 警告及び使用上の注意**

##### **喘息**

Spiolto レスピマットは喘息患者に使用しないこと。喘息患者における Spiolto レスピマットの有効性及び安全性は検討されていない。

##### **急性期の使用**

Spiolto レスピマットは、気管支痙攣の急性症状の治療を目的とした救援治療薬として使用しないこと。

##### **逆説的気管支痙攣**

他の吸入薬と同様、Spiolto レスピマットの吸入後に逆説的気管支痙攣が発現し、生命を脅かすおそれがある。逆説的気管支痙攣が発現した場合、直ちに Spiolto レスピマットの使用を中止し、代替療法を開始すること。

##### **チオトロピウムによる抗コリン作用**

###### **閉塞性隅角緑内障、前立腺肥大又は膀胱頸部閉塞**

チオトロピウムは抗コリン作用を有するため、Spiolto レスピマットは閉塞性隅角緑内障患者、前立腺肥大患者又は膀胱頸部閉塞患者に対しては慎重に投与すること。

###### **眼症状**

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。本剤が眼に入ると、結膜の充血及び角膜浮腫に伴う赤色眼とともに、閉塞性隅角緑内障の発現又は悪化を来したり、眼痛又は眼の不快感、一時的な霧視、視覚暈輪又は虹輪が発現したりする。これらの症状が発現した場合には、Spiolto レスピマットの使用を中止し、直ちに医療機関を受診するように患者に注意を与えること。

###### **齲歯**

抗コリン薬投与に伴う口内乾燥の発現が確認されており、長期持続した場合は齲歯が発現する可能性がある。

## **腎機能障害**

中等度から高度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 50 mL/min 以下）患者においては腎機能の低下に伴いチオトロピウムの血漿中濃度が増加するため、Spiolto レスピマツトは治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与すること。高度腎機能障害患者に対する長期投与の経験はない（5.2 項参照）。

## **心血管系への作用**

過去 1 年間に心筋梗塞の既往歴のある患者，不安定又は生命を脅かす不整脈の患者，過去 1 年間に心不全による入院歴のある患者，及び発作性頻脈（>100 bpm）の診断を受けた患者は臨床試験から除外されたため，本剤投与の経験は限定的である。したがって，これらの患者には Spiolto レスピマツトは慎重に投与すること。

オロダテロールは他の  $\beta_2$  刺激薬と同様に，一部の患者の心血管系に対して臨床的に重要な影響を及ぼし，脈拍数増加，血圧上昇，臨床症状のいずれか又はすべてが発現することがある。このような影響が発現した場合，本剤の投与の中止を要することがある。また，臨床的意義は不明であるであるが， $\beta$  刺激薬は T 波平坦化，ST 部分下降などの心電図（ECG）変化を誘発することが報告されている。

長時間作用性  $\beta_2$  刺激薬は，特に虚血性心疾患，高度の心代償不全，不整脈，肥大型閉塞性心筋症，高血圧及び動脈瘤を中心とした心血管疾患を有する患者，痙攣性疾患又は甲状腺中毒症を有する患者，QT 間隔延長（例：QT>0.44 sec）の既往歴又はその疑いのある患者，並びに交感神経作動性アミンに対する反応性が異常に高い患者に対しては慎重に投与すること。

## **低カリウム血症**

$\beta_2$  刺激薬では，一部の患者において顕著な低カリウム血症を誘発し，心血管系事象が発現する可能性がある。通常，血清カリウム濃度の減少は一過性であり，補充を要するものではない。高度 COPD 患者では，低酸素症及び併用療法（4.5 項参照）のため低カリウム血症が増強し，不整脈が発現しやすくなる可能性がある。

## **高血糖**

高用量の  $\beta_2$  刺激薬を吸入投与すると，血漿ブドウ糖が増加することがある。

## **麻酔**

ハロゲン化炭化水素麻酔薬を用いた手術を施行する場合， $\beta$  刺激性気管支拡張薬による心血管系事象の感受性が増強しているため注意すること。

Spiolto レスピマツトは，長時間作用性  $\beta_2$  刺激薬を含有する他の薬剤と併用してはならない。

患者が短時間作用性  $\beta_2$  刺激薬の吸入剤を定期的を使用している場合（例：1 日 4 回），急性呼吸器症状の症状緩和のためにのみ使用するよう注意を与えること。

Spiolto レスピマットは1日1回を超えて使用してはならない。

## 過敏症

すべての医薬品と同様、Spiolto レスピマットの投与後に即時型過敏症反応が発現することがある。

## **4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用**

正式な *in vivo* での薬物相互作用試験は実施されていないものの、Spiolto レスピマットは COPD の治療に一般的に用いられるその他の薬剤（短時間型交感神経作用性アミンの気管支拡張薬、コルチコステロイド薬など）と併用されており、薬物相互作用を示す臨床的徴候は認められていない。

### 抗コリン薬

Spiolto レスピマットの成分であるチオトロピウム臭化物と他の抗コリン作用性薬との併用は検討されていないため、推奨されない。

### アドレナリン作用薬

他のアドレナリン作用薬（単独又は配合剤の成分として）と併用すると Spiolto レスピマットの副作用が増強することがある。

### キサランチン誘導体、ステロイド、利尿薬

キサランチン誘導体、ステロイド又はカリウム保持性利尿薬以外の利尿薬と併用すると、アドレナリン作用薬のカリウム低下作用が増強することがある（4.4 項参照）。

### β 遮断薬

β 遮断薬によってオロダテロールの作用が減弱する、又は拮抗される可能性がある。心選択性の β 遮断薬を使用する場合は慎重に投与すること。

### MAO 阻害薬、三環系抗うつ薬、QTc 延長薬

モノアミンオキシダーゼ阻害薬又は三環系抗うつ薬、その他 QTc 間隔を延長させる薬物により、Spiolto レスピマットの心血管系に対する作用が増強することがある。

### 薬物動態的薬物相互作用

CYP2C9 のモデル阻害剤としてフルコナゾールをオロダテロールと併用した薬物相互作用試験において、オロダテロールの全身曝露に臨床的意義のある影響は認められなかった。

P-gp 及び CYP3A4 の強力な阻害剤であるケトコナゾールを併用したとき、オロダテロールの全身曝露は約 70%増加した。Spiolto レスピマットの用量調節は不要である。

*in vitro* 試験により、オロダテロールは推奨用量の投与後に到達される血漿中濃度で CYP 酵素及び薬物輸送体を阻害しないことが示されている。

#### 4.6 受胎能に対する影響及び妊婦・授乳婦等への投与

##### 妊婦への投与

##### チオトロピウム

妊婦へのチオトロピウム投与についてのデータは限定的である。チオトロピウムの非臨床試験によると、推奨用量で生殖毒性に関する直接的又は間接的な有害作用は確認されていない（5.3 項参照）。

##### オロダテロール

オロダテロールについては、妊娠中の曝露に関する臨床データはない。オロダテロールの非臨床データでは、推奨用量の数千倍の投与量によって  $\beta$  刺激薬に典型的な影響が発現した（5.3 項参照）。

予防措置として、妊娠中は Spiolto レスピマットの投与を避けることがのぞましい。

Spiolto レスピマットの成分であるオロダテロールは、他の  $\beta_2$  刺激薬と同様、子宮平滑筋に対する弛緩作用のため分娩を阻害することがある。

##### 授乳婦への投与

チオトロピウム及び／又はオロダテロールに曝露した授乳婦からの臨床データはない。

チオトロピウム及びオロダテロールの両者とも、非臨床試験においてラットの乳汁から未変化体若しくは代謝物、又はこの両者が検出されているものの、チオトロピウム及び／又はオロダテロールがヒト乳汁中に排出されるかは不明である。

Spiolto レスピマット投与後に授乳を継続するか、又は治療を中止するかは、授乳の児への有益性及び Spiolto レスピマット投与による母体への治療の有益性を勘案し判断すること。

##### 受胎能に対する影響

チオトロピウム及びオロダテロール、又はこの両者の配合剤についての受胎能に関する臨床データはない。各成分を別個に投与した非臨床試験では、受胎能に対する悪影響は認められていない（5.3 項参照）。

#### 4.7 運転及び機械操作能力に対する影響

自動車運転及び機械操作能力に対する影響についての試験は実施されていない。

しかし、Spiolto レスピマツト使用に伴い浮動性めまい及び霧視が報告されている。したがって、自動車運転又は機械操作について患者に注意を与えること。前記の症状が患者に発現した場合、自動車運転又は機械操作などの危険な作業を避けるように指導すること。

#### 4.8 副作用

##### a. 安全性プロファイルの要約

記載された副作用の多くは、Spiolto レスピマツトの有効成分のうちチオトロピウム臭化物の抗コリン作用又はオロダテロールの  $\beta_2$  刺激作用に起因すると判断される。

##### b. 副作用の表

下表に示した副作用の発現頻度は、COPD 患者を対象に投与期間 4～52 週間として実施した実薬又はプラセボ対照並行群間比較試験 5 試験を併合し、チオトロピウム 5  $\mu\text{g}$ /オロダテロール 5  $\mu\text{g}$  投与群 (1302 例) で観察された副作用 (Spiolto レスピマツトに起因すると判断された事象) の発現割合に基づく。

Spiolto レスピマツトのすべての臨床試験で報告された副作用を器官別大分類別に示した。配合剤の個別有効成分のいずれかで過去に報告されたすべての副作用も含まれる。

発現頻度の規定は次のとおりとした。

非常に高頻度 (*Very common*, 1/10 以上), 高頻度 (*Common*, 1/100 以上～1/10 未満), 低頻度 (*Uncommon*, 1/1000 以上～1/100 未満), まれ (*Rare*, 1/10000 以上～1/1000 未満), 非常にまれ (*Very rare*, 1/10000 未満), 不明 (*not known*, 現在のデータからは推定不能)

器官別大分類	副作用	頻度
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	まれ
代謝および栄養障害	脱水	不明
神経系障害	浮動性めまい	低頻度
	不眠症	低頻度
	頭痛	低頻度
眼障害	霧視	まれ
	緑内障	不明
	眼圧上昇	不明
心臓障害	心房細動	低頻度
	動悸	低頻度
	頻脈	低頻度
	上室性頻脈	まれ

血管障害	高血圧	低頻度
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	低頻度
	発声障害	まれ
	鼻出血	まれ
	喉頭炎	まれ
	咽頭炎	まれ
	気管支痙攣	不明
	副鼻腔炎	不明
胃腸障害	口内乾燥	高頻度
	便秘	低頻度
	歯肉炎	まれ
	悪心	まれ
	中咽頭カンジダ症	まれ
	腸閉塞麻痺性イレウス	不明
	齲歯	不明
	嚥下障害	不明
	胃食道逆流性疾患	不明
	舌炎	不明
	口内炎	不明
	皮膚および皮下組織障害, 免疫系障害	血管浮腫
蕁麻疹		まれ
過敏症		まれ
そう痒症		まれ
アナフィラキシー反応		不明
発疹		不明
皮膚乾燥		不明
皮膚感染および皮膚潰瘍		不明
筋骨格系および結合組織障害	背部痛 <sup>1</sup>	まれ
	関節痛	まれ
	関節腫脹	不明
腎および尿路障害	尿閉	まれ
	排尿困難	まれ

	尿路感染	不明
--	------	----

1 個別成分での報告がなく，Spiolto レスピマツトで報告された副作用

#### c. 副作用の説明

Spiolto レスピマツトでは，配合された成分チオトロピウム及びオロダテロールに由来する抗コリン作用及び  $\beta_2$  刺激作用が統合されている。

##### 抗コリン性副作用のプロファイル

Spiolto レスピマツトの 52 週間長期投与臨床試験で発現した主な抗コリン性の副作用は口内乾燥であり，発現割合は Spiolto レスピマツト投与群約 1.7%，チオトロピウム 5  $\mu\text{g}$  投与群 2.7%，オロダテロール投与群 1%であった。口内乾燥を理由とした中止例は，Spiolto レスピマツトを投与した 1029 例のうち 1 例（0.1%）であった。

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，尿閉が挙げられる。

##### $\beta$ 刺激性副作用のプロファイル

Spiolto レスピマツトの 52 週間長期投与臨床試験で発現した主な  $\beta$  刺激性の副作用は，動悸，頻脈及び高血圧であった。

Spiolto レスピマツトの有効成分の 1 つであるオロダテロールは，薬効分類上長時間作用性  $\beta_2$  刺激薬に分類される。したがって，上の表に記載されていない  $\beta$  刺激薬の分類に関連する他の副作用，例えば不整脈，心筋虚血，狭心症，低血圧，振戦，神経過敏，筋痙縮，疲労，倦怠感，低カリウム血症，高血糖，代謝性アシドーシスなどの発現も考慮しなければならない。

#### d. 他の特別な患者集団

加齢に伴い抗コリン作用が増強することがある。

##### 副作用の疑いの報告

医薬品承認後の副作用の疑いの報告は重要である。これにより，医薬品の有益性／危険性の均衡を継続的に監視することができる。医療従事者におかれては，付録 V\*に記載した国内報告システムを通じて副作用の疑いを報告されたい。

## 4.9 過量投与

Spiolto レスピマツトの過量投与に関する情報は限定的である。Spiolto レスピマツトは 5  $\mu\text{g}/10 \mu\text{g}$ （チオトロピウム／オロダテロール）の用量まで COPD 患者に投与され，10  $\mu\text{g}/40 \mu\text{g}$  の用量まで健康被験者に投与されており，臨床上問題となる作用は確認されていない。過量投与により，チオトロピウムの抗ムスカリン作用及び／又はオロダテロールの  $\beta_2$  刺激性作用の過剰発現が起こる可能性がある。

##### 症状

抗コリン薬のチオトロピウムの過量投与

チオトロピウムを高用量投与した場合、抗コリン作用性の徴候及び症状が発現する可能性がある。

しかしながら、健康被験者にチオトロピウム 340 µg までを吸入単回投与したとき、全身性の抗コリン性の有害事象は確認されていない。また、健康被験者にチオトロピウム最大 40 µg を吸入液として 14 日間投与したとき、口内／咽喉乾燥及び鼻粘膜の乾燥がみられ、40 µg 投与群で 7 日目以降に唾液分泌の顕著な減少がみられた点を除き、臨床的に意義のある有害事象は認められていない。

#### *β<sub>2</sub> 刺激薬のオロダテロールの過量投与*

オロダテロールの過量投与では、β<sub>2</sub> 刺激薬の典型的な作用、例えば心筋虚血、高血圧又は低血圧、頻脈、不整脈、動悸、浮動性めまい、神経過敏、不眠症、不安、頭痛、振戦、口内乾燥、筋痙縮、悪心、疲労、倦怠感、低カリウム血症、高血糖、代謝性アシドーシスなどが増強すると考えられる。

#### 過量投与の治療

Spiolto レスピマットの投与を中止すること。支持的及び対症的治療を行うこと。重篤な例は入院させること。心選択性の β 遮断薬を使用する場合は、β アドレナリン受容体遮断薬を投与すると気管支痙攣が誘発されることがあるため、細心の注意を払うこと。

## **5. 薬効薬理**

### **5.1 薬力学的特性**

薬効分類：

閉塞性気道障害用薬、アドレナリン作用薬と抗コリン薬との配合

ATC コード：R03AL06

#### 作用機序

*Spiolto* レスピマット

*Spiolto* レスピマットは、長時間作用性抗コリン薬（LAMA）であるチオトロピウム及び長時間作用性 β<sub>2</sub> 刺激薬であるオロダテロール（LABA）含有する吸入液が配合剤として *Spiolto* レスピマットソフトミスト吸入器により投与される。

2 つの有効成分は作用機序と肺内の標的受容体が異なるため、相加的な気管支拡張作用が得られる。ムスカリン受容体は気道の中央に位置しているが、β<sub>2</sub> アドレナリン受容体は気道の末梢に多く発現していることから、チオトロピウムとオロダテロールの組み合わせは、肺の全領域において最適は気管支拡張作用を与えられとされる。

チオトロピウム

チオトロピウム臭化物は長時間作用性のムスカリン受容体に特異的な拮抗薬である。M<sub>1</sub>～M<sub>5</sub>のサブタイプにほぼ同程度の親和性を示す。チオトロピウム臭化物は、気道内で気管支平滑筋の M<sub>3</sub> 受容体に競合的かつ可逆的に結合し、アセチルコリンのコリン性（気管支収縮）作用に拮抗するため、気管支平滑筋は弛緩する。作用は用量依存的であり、24 時間以上持続する。チオトロピウム臭化物は四級アンモニウム抗コリン薬として、吸入投与したとき局所（気管支）選択的であり、全身性の抗コリン作用が発現する水準に達するまでに十分な治療域を有する。

#### オロダテロール

オロダテロールはヒト  $\beta_2$  アドレナリン受容体に対して高い親和性及び高い選択性を示す。

*in vitro* 試験により、オロダテロールの  $\beta_2$  アドレナリン受容体に対する活性は  $\beta_1$  アドレナリン受容体に対する活性の 241 倍であり、 $\beta_3$  アドレナリン受容体との比較では 2299 倍であることが示された。

吸入によって局所投与された後に  $\beta_2$  アドレナリン受容体に結合し、活性化することで薬理作用を発揮する。

気道内で  $\beta_2$  アドレナリン受容体が活性化されると、細胞内のサイクリックアデノシン一リン酸（cAMP）の合成を媒介する酵素であるアデニルシクラーゼが刺激される。cAMP 値が上昇すると、気道平滑筋細胞の弛緩による気管支拡張が誘発される。

オロダテロールの非臨床特性は長時間作用性選択的  $\beta_2$  刺激薬（LABA）であり、作用は速やかに発現し、24 時間以上持続する。

$\beta$  アドレナリン受容体は、主として心筋に発現される  $\beta_1$  アドレナリン受容体、主として気道平滑筋に発現される  $\beta_2$  アドレナリン受容体、主として脂肪組織に発現される  $\beta_3$  アドレナリン受容体の 3 つのサブタイプに分類される。 $\beta_2$  刺激薬は気管支拡張を誘発する。 $\beta_2$  アドレナリン受容体は気道平滑筋の支配的なアドレナリン受容体であるものの、肺の上皮及び内皮細胞、心臓を含む他の様々な細胞の表面にも存在する。心臓の  $\beta_2$  受容体の正確な機能は不明であるが、この存在のため非常に選択性の高い  $\beta_2$  刺激薬であっても心臓に対する影響を生じる可能性がある。

#### 心臓の電気生理に対する影響

##### チオトロピウム

チオトロピウム粉末吸入投与の QT 間隔に対する影響は、健康被験者 53 例を組み入れた TQT 試験で評価された。チオトロピウム吸入用粉末 18  $\mu\text{g}$  及び 54  $\mu\text{g}$ （推奨用量の 3 倍）が 12 日間投与され、QT 間隔に著明な延長はみられなかった。

##### オロダテロール

ECG 上 QT/QTc 間隔に対するオロダテロールの影響は、健康男女成人 24 例を対象に二重盲検、無作為化、プラセボ及び陽性対照薬（モキシフロキサシン）比較試験で検討された。オロダテ

ロール用量 10, 20, 30 及び 50 µg を単回投与したところ、投与 20 分後から 2 時間後までの QT 間隔のベースラインからの平均変化量は、プラセボと比較して用量依存的に増加し、1.6 msec (オロダテロール 10 µg) から 6.5 msec (50 µg) の増加が認められた。被験者別に補正した QT (QTcI) の両側 90%信頼区間の上側限界は全用量で 10 msec 未満であった。

48 週間プラセボ対照第 III 相試験の被験者のうち 772 例の部分集団では、24 時間 ECG 記録 (ホルター心電図) を用いてオロダテロール 5 µg 及び 10 µg の心拍数及び調律に対する影響が評価された。心拍数又は期外収縮の平均変化量の規模には、用量又は時間に関連する傾向又はパターンは認められなかった。期外収縮のベースラインから投与終了までの変化については、オロダテロール 5 µg, 10 µg, プラセボの間に意味のある差は認められなかった。

#### *Spiolto* レスピマット

COPD 患者 5162 例を対象に *Spiolto* レスピマットを用いた 52 週間無作為化二重盲検試験 2 試験が実施された。2 試験を併合した解析において、投与 40 分後の、Fredericia 法を用いたベースライン補正 QT 間隔 (QTcF) に 30 msec を超える変化が認められた被験者の割合は、投与から 85 日, 169 日, 365 日後でそれぞれ *Spiolto* レスピマット群 : 3.1%, 4.7%, 3.6%, オロダテロール 5 µg 群 : 4.1%, 4.4%, 3.6%, チオトロピウム 5 µg 群 : 3.4%, 2.3%, 4.6% であった。

#### 臨床的有効性及び安全性

*Spiolto* レスピマットの第 III 相臨床開発計画には、無作為化二重盲検試験が 3 試験含まれた。

(i) *Spiolto* レスピマットをチオトロピウム 5 µg 及びオロダテロール 5 µg と比較する同一デザインの 52 週間並行群間比較試験 2 試験 (1029 例に *Spiolto* レスピマット投与) [試験 1 及び 2]

(ii) *Spiolto* レスピマットをチオトロピウム 5 µg, オロダテロール 5 µg 及びプラセボと比較する 6 週間クロスオーバー試験 (139 例に *Spiolto* レスピマット投与) [試験 3]

上記試験では、対照薬、チオトロピウム 5 µg, オロダテロール 5 µg 及びプラセボのいずれもレスピマットを用いて投与した。

#### 患者の特性

52 週間の国際共同試験 [試験 1 及び 2] に登録された 5162 例の大半は男性 (73%), 白人 (71%) 又はアジア人 (25%) であり、平均年齢は 64.0 歳であった。気管支拡張薬投与後の FEV<sub>1</sub> の平均値は 1.37 L であった (GOLD II 期 [50%], GOLD III 期 [39%], GOLD IV 期 [11%])。β<sub>2</sub> 刺激薬反応性の平均値はベースラインの 16.6% であった (0.171 L)。併用可能な呼吸器治療薬は吸入ステロイド (47%) 及びキサンチン類 (10%) であった。

6 週間試験 [試験 3] は欧州及び北米で実施された。登録された患者 219 例の大半は男性 (59%), 白人 (99%) であり、平均年齢は 61.1 歳であった。気管支拡張薬投与後の FEV<sub>1</sub> の平均値は 1.55 L であった (GOLD II 期 [64%], GOLD III 期 [34%], GOLD IV 期 [2%])。β<sub>2</sub>

刺激薬反応性の平均値はベースラインの 15.9%であった (0.193 L)。併用可能な呼吸器治療薬は吸入ステロイド (41%) 及びキサンチン類 (4%) であった。

### 肺機能への作用

2 件の 52 週間試験では, Spiolto レスピマットを 1 日 1 回朝に投与したところ, 初回投与の 5 分以内で, チオトロピウム 5 µg と比較して肺機能が明瞭に改善した (Spiolto レスピマット群の FEV<sub>1</sub> の平均増加量 0.137 L, チオトロピウム 5 µg 群 0.058 L [p<0.0001], オロダテロール 5 µg 群 0.125 L [p=0.16])。

いずれの試験でも, 投与 24 週での FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3h</sub> 及びトラフ FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量 (肺機能の主要評価項目) には, チオトロピウム 5 µg 及びオロダテロール 5 µg と比較して, Spiolto レスピマットに有意な改善が認められた (表 1)。

表1 Spiolto レスピマットによる投与 24 週での FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3h</sub> 及びトラフ FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量のチオトロピウム 5 µg 及びオロダテロール 5 µg との差 (試験 1 及び 2)

	FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-3h</sub> のベースラインからの変化量				トラフ FEV <sub>1</sub> のベースラインからの変化量			
	試験 1		試験 2		試験 1		試験 2	
	n	平均値	n	平均値	n	平均値	n	平均値
Spiolto レスピマットとの差	522	--	502	--	521	--	497	--
チオトロピウム 5 µg	526	0.117 L	500	0.103 L	520	0.071 L	498	0.050 L
オロダテロール 5 µg	525	0.123 L	507	0.132 L	519	0.082 L	503	0.088 L

治療前ベースライン FEV<sub>1</sub>: 試験 1=1.16 L, 試験 2=1.15 L

すべての比較で p≤0.0001

N: 患者数

ベースライン時に可逆性の程度が高かった患者は, 低かった患者と比較して, Spiolto レスピマットに対する気管支拡張の応答性が高かった。

Spiolto レスピマットの気管支拡張作用は, 52 週間の全投与期間を通してチオトロピウム 5 µg 及びオロダテロール 5 µg より高かった。患者日誌の記録に基づく朝及び夜の PEF<sub>R</sub> (最大呼気速度) も Spiolto レスピマットはチオトロピウム 5 µg 及びオロダテロール 5 µg より改善した。

6 週間試験では, Spiolto レスピマット投与による FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量が, 24 時間の投与間隔全体にわたりチオトロピウム 5 µg, オロダテロール 5 µg 及びプラセボより有意に大きかった (p<0.0001) (表 2)。

表 2 Spiolto レスピマットの, チオトロピウム 5 µg, オロダテロール 5 µg 及びプラセボとの差 - 投与後 3, 12, 24 時間の平均 FEV<sub>1</sub> (L) 及びトラフ FEV<sub>1</sub> (L) - 投与 6 週 (試験 3)

	n	3 時間平均	n	12 時間平均	24 時間平均 <sup>1</sup>	トラフ
Spiolto レスピマットとの差	138		138			
チオトロピウム 5 µg	137	0.109	135	0.119	0.110	0.079
オロダテロール 5 µg	138	0.109	136	0.126	0.115	0.092
プラセボ	135	0.325	132	0.319	0.280	0.207

治療前ベースライン FEV<sub>1</sub>=1.30 L

1 主要評価項目

すべての比較で p<0.0001

N: 患者数

### 健康関連生活の質

健康関連の生活の質を評価する St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ) 総スコアを, Spiolto レスピマットは改善した。24 週間投与後, Spiolto レスピマット群の平均 SGRQ 総スコアは, チオトロピウム 5 µg 及びオロダテロール 5 µg と比較して有意に改善された (表 3)。この改善は SGRQ の全ドメインに認められた。Spiolto レスピマット投与群では, 臨床的に意味のある SGRQ 総スコアの改善 (MCID, ベースラインから 4 単位以上の減少と定義) を認めた患者の割合 (57.5%) がチオトロピウム 5 µg (48.7%, p=0.0001) 及びオロダテロール 5 µg (44.8%, p<0.0001) より多かった。

表 3 投与 24 週での SGRQ 総スコア

	ベースライン	n	投与群平均 (ベースライン からの変化量)	Spiolto レスピマットとの 差
				平均値 (p 値)
総スコア	ベースライン		43.5	
	Spiolto レスピマット	979	36.7 (-6.8)	
	チオトロピウム 5 µg	954	37.9 (-5.6)	-1.23 (p=0.025)
	オロダテロール 5 µg	954	38.4 (-5.1)	-1.69 (p=0.002)

N: 患者数

### 呼吸困難

24 週間投与後, Spiolto レスピマット群の平均 TDI focal スコアは 1.98 で, チオトロピウム 5 µg (平均値の差 0.36, p=0.008) 及びオロダテロール 5 µg (平均値の差 0.42, p=0.002) と比較して有意に改善された。

Spiolto レスピマット投与群では, 臨床的に意味のある TDI focal スコアの改善 (MCID, 1 単位以上の値と定義) を認めた患者の割合 (54.9%) がチオトロピウム 5 µg (50.6%, p=0.0546) 及びオロダテロール 5 µg (48.2%, p=0.0026) より多かった。

### 救援治療薬の使用

Spiolto レスピマット群の患者では、チオトロピウム 5 µg 及びオロダテロール 5 µg と比較して日中及び夜間のサルブタモール救援治療薬使用量が減少した。(日中の使用平均は、Spiolto レスピマットは 0.76 回/日、チオトロピウム 5 µg は 0.97 回/日、及びオロダテロール 5 µg は 0.87 回/日で  $p<0.0001$ 、夜間の使用平均は、Spiolto レスピマットは 1.24 回/日、チオトロピウム 5 µg は 1.69 回/日、及びオロダテロール 5 µg は 1.52 回/日で  $p<0.0001$  であった。)

#### 患者の全般的評価

患者の全般的評価 (PGR) を確認したところ、Spiolto レスピマット群の患者が評価した呼吸器の状態の改善は、チオトロピウム 5 µg 及びオロダテロール 5 µg 群と比較して大きかった。

#### 増悪

チオトロピウム 5 µg 投与によって、COPD 増悪のリスクがプラセボと比較して統計的に有意に低下することが過去に示されている。52 週間のピボタル試験 (試験 1 及び 2) の評価項目に COPD 増悪を加えた。併合したデータセット内で、中等度/高度 COPD 増悪が発現した被験者の割合は、Spiolto レスピマット群 27.7%、チオトロピウム 5 µg 群 28.8% であった ( $p=0.39$ )。これら試験は COPD の増悪を評価するためにデザインされた試験ではない。

#### 最大吸気量, 呼吸不快感, 運動耐容能

COPD 患者を対象とした無作為化二重盲検試験 3 試験で、最大呼気量、呼吸不快感及び症候限界までの運動耐容能に対する Spiolto レスピマットの影響が検討された。

(i) 一定運動負荷による自転車エルゴメーター運動中に Spiolto レスピマットをチオトロピウム 5 µg、オロダテロール 5 µg 及びプラセボと比較する同一デザインの 6 週間クロスオーバー試験 2 試験 (450 名に Spiolto レスピマット投与) [試験 4 及び 5]

(ii) 一定運動負荷による自転車エルゴメーター運動 (139 名に Spiolto レスピマット投与) 及び定速歩行 (患者のサブセット) 中に Spiolto レスピマットをプラセボと比較する 12 週間並行群間比較試験 [試験 6]

投与 6 週の Spiolto レスピマットによる安静時の最大呼気量の改善 (投与 2 時間後) は、チオトロピウム 5 µg、オロダテロール 5 µg 及びプラセボと比較して有意であった (チオトロピウム: 試験 4 : 0.114 L,  $p<0.0001$ , 試験 5 : 0.088 L,  $p=0.0005$ , オロダテロール: 試験 4 : 0.119 L,  $p<0.0001$ , 試験 5 : 0.080 L,  $p=0.0015$ , プラセボ: 試験 4 : 0.244 L,  $p<0.0001$ , 試験 5 : 0.265 L,  $p<0.0001$ )。

試験 4 及び 5 では、Spiolto レスピマットは、投与 6 週の自転車エルゴメーターによる一定運動負荷での運動耐久時間がプラセボと比較して改善した。(試験 4 : Spiolto レスピマットの運動耐久時間の幾何平均値は 454 秒、プラセボは 375 秒 [20.9%の改善,  $p<0.0001$ ] , 試験 5 : Spiolto レスピマットの運動耐久時間の幾何平均値は 466 秒、プラセボは 411 秒 [13.4%の改善,  $p<0.0001$ ] であった。)

試験 6 では、Spiolto レスピマットは、投与 12 週の自転車エルゴメーターによる一定運動負荷での運動耐久時間がプラセボと比較して改善した。(Spiolto レスピマットの運動耐久時間の幾何平均値は 528 秒、プラセボは 464 秒 [13.8%の改善,  $p=0.021$ ] であった。)

#### 小児患者集団

欧州医薬品庁は、薬効分類に共通する免除の決定に従い、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の小児患者集団の全サブセットにおける Spiolto レスピマットの試験結果を提出する義務を免除した (小児への投与に関する情報については 4.2 項参照)。

## 5.2 薬物動態特性

### a. 一般的情報

チオトロピウム及びオロダテロールを配合して吸入投与したとき、各成分の薬物動態パラメータはそれぞれの成分を単独で投与したときのパラメータとほぼ同程度であった。

チオトロピウム及びオロダテロールは、治療的範囲の用量で線形の薬物動態を示した。1 日 1 回の吸入投与を反復したとき、チオトロピウムは 7 日目までに定常状態に到達する。オロダテロールの定常状態は 1 日 1 回の反復吸入投与の 8 日目以降に到達され、最大で単回投与時の 1.8 倍の蓄積が認められる。

### b. 医薬品投与後の有効成分の一般的特性

#### 吸収

チオトロピウム：若年健康成人の尿中排泄データにより、レスピマット吸入器から吸入投与された薬物の約 33%が体循環に到達すると示唆される。液剤として経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 2~3%であった。レスピマットからの吸入投与後のチオトロピウムの最高血漿中濃度到達時間は投与 5~7 分後である。

オロダテロール：健康成人のオロダテロール吸入投与後の絶対的バイオアベイラビリティは約 30%と推定されるのに対し、内服液剤として投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 1%未満であった。レスピマットからの吸入投与後のオロダテロールの最高血漿中濃度到達時間は一般的に投与 10~20 分後である。

#### 分布

チオトロピウムの血漿蛋白結合率は 72%であり、分布容積は 32 L/kg である。ラット試験では、臨床的に問題となる量のチオトロピウムが血液脳関門を通過しなかった。

オロダテロールの血漿蛋白結合率は約 60%であり、分布容積は 1110 L である。オロダテロールは P-gp, OAT1, OAT3 及び OCT1 輸送体の基質である。BCRP, MRP, OATP2, OATP8, OATP-B, OCT2 及び OCT3 の基質ではない。

## 代謝

チオトロピウム：代謝の程度は小さい。これは、静脈内投与後に投与量の 74%が尿中に未変化体として排泄されることから明らかである。エステルであるチオトロピウムは非酵素的にアルコール体及び酸（それぞれ N-メチルスコピン及びジチニールグリコール酸）に分解され、加水分解物はいずれもムスカリン受容体には結合しない。ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験から、さらに一部の薬物（静脈内投与量の 20%未満）がチトクロム P450（CYP）2D6 及び 3A4 に依存する酸化によって代謝され、それに続くグルタチオン抱合により様々な第 II 相代謝物を生じる。

オロダテロール：直接のグルクロン酸抱合、及びメトキシ部分の O-脱メチル化とそれに続く抱合反応によって大部分が代謝される。同定されている 6 種類の代謝物のうち、 $\beta_2$  受容体に結合するのは抱合されていない脱メチル化体のみである。しかしこの代謝物は、推奨用量又はその最大 4 倍までの用量を長期間吸入投与した後に血漿中に検出されない。オロダテロールの O-脱メチル化には主としてチトクロム P450 アイソザイム CYP2C9 及び CYP2C8、ごくわずかに CYP3A4 が関与し、一方でオロダテロールのグルクロン酸抱合体の生成にはウリジン二リン酸グリコシルトランスフェラーゼアイソフォーム UGT2B7, UGT1A1, 1A7 及び 1A9 が関与する。

## 消失

チオトロピウム：健康成人での全身クリアランスは 880 mL/min である。チオトロピウムは静脈内投与後に主として尿中に未変化体として排泄される（74%）。COPD 患者への吸入投与によって定常状態に到達した後、投与量の 18.6%が尿中に排泄される。残りは主として消化管内の吸収されない薬物であり、糞便中に排泄される。チオトロピウムの腎クリアランスは糸球体濾過率を上回り、このため尿中に能動的に分泌されると考えられる。COPD 患者に吸入投与した後のチオトロピウムの実効半減期は 27~45 時間である。

オロダテロール：健康成人でのオロダテロールの全身クリアランスは 872 mL/min であり、腎クリアランスは 173 mL/min である。 $[^{14}\text{C}]$  標識オロダテロールを静脈内投与したとき、放射能のうち 38%が尿中に回収され、53%が糞便中に回収された。静脈内投与後のオロダテロール未変化体の尿中回収率は 19%であった。経口投与後に尿中に回収された放射能は 9%のみであり（オロダテロール未変化体は 0.7%）、大部分は糞便中に回収された（84%）。静脈内投与後に投与量の 90%以上が投与後 6 日以内に排泄され、経口投与後には投与後 5 日以内に排泄された。健康成人への吸入投与後の定常状態において、投与間隔の時間内に尿中排泄されたオロダテロール未変化体は投与量の 5~7%であった。吸入投与後のオロダテロールの血漿中濃度は多相性に消失し、終末相の消失半減期は約 45 時間であった。

### c. 患者における特性

チオトロピウム：腎を主な排泄経路とするすべての薬剤で予想されるとおり、高齢者ではチオトロピウムの腎クリアランスが低下しており、年齢 65 歳未満の COPD 患者では 347 mL/min で

あるのに対して年齢 65 歳以上の COPD 患者では 275 mL/min であった。腎クリアランスは低下したが、 $AUC_{0-6,ss}$  又は  $C_{max,ss}$  の増加にはつながらなかった。

オロダテロール：COPD 患者 405 例及び喘息患者 296 例を組み入れた比較対照試験 2 試験のデータを用いた薬物動態のメタアナリシスにより、オロダテロールの全身曝露に対する年齢、性別及び体重の影響に基づく用量調節は必要ないことが示された。

### 人種

オロダテロール：オロダテロールの薬物動態データを試験内及び試験間で比較したところ、日本人及び他のアジア人の全身曝露は白人より高い傾向が認められた。

臨床試験では白人及びアジア人を対象にオロダテロールレスピマットを用いて最大で推奨用量の 2 倍の用量が最長 1 年間投与されているが、安全性の懸念は確認されていない。

### 腎機能障害

チオトロピウム：軽度腎機能障害 ( $CL_{CR}$  50~80 mL/min) の COPD 患者にチオトロピウムを 1 日 1 回吸入投与して定常状態に到達した後、腎機能正常の患者 ( $CL_{CR}$  >80 mL/min) と比較したとき  $AUC_{0-6,ss}$  はわずかに (1.8~30%) 高く、 $C_{max,ss}$  は同程度であった。中等度~高度の腎機能障害例 ( $CL_{CR}$ <50 mL/min) では、チオトロピウムの静脈内投与後の全身曝露が腎機能正常例の 2 倍となり ( $AUC_{0-4h}$  は 82%増加、 $C_{max}$  は 52%増加)、粉末剤の吸入投与後にも同様の結果が得られている。

オロダテロール：腎機能障害患者において臨床的に意義のある全身曝露の増加は認められなかった。

### 肝機能障害

チオトロピウム：肝機能障害はチオトロピウムの薬物動態に重要な影響を及ぼさないと考えられる。チオトロピウムは主として腎から排泄されるか (若年健康成人で 74%)、単なる非酵素的エステル開裂で不活化される。

オロダテロール：軽度又は中等度肝障害患者と健康被験者との間でオロダテロールの消失が異なることを示すデータはなく、また蛋白結合にも差はない。高度肝機能障害患者を対象とした試験は実施していない。

## **5.3 非臨床安全性データ**

### チオトロピウム+オロダテロール

チオトロピウム/オロダテロール配合のヒトの最大曝露を大きく超過する曝露でのみ、非臨床試験で影響が確認されており、臨床用量では影響はほとんどないと考えられる。

### チオトロピウム

遺伝毒性及びがん原性に関する試験では、ヒトに対する危険性は確認されなかった。

妊娠、胚・胎児発生、分娩又は出生後の発生に対する有害な影響は、母動物毒性が発現する投与量でのみ認められた。ラット及びウサギでチオトロピウム臭化物に催奇形性は認められなかった。治療量での曝露の5倍を超える局所又は全身曝露において、呼吸器及び尿生殖系の変化（それぞれ刺激及び前立腺炎）、並びに生殖毒性が認められた。

#### オロダテロール

遺伝毒性及びがん原性に関する試験では、ヒトに対する危険性は確認されなかった。

ラットの卵巣間膜平滑筋腫、並びにマウスの子宮平滑筋種及び平滑筋肉腫の頻度増加が確認された。これは、高用量の $\beta_2$ 刺激薬に長期間曝露したげっ歯類に発現するクラスエフェクトと判断される。これまでに、 $\beta_2$ 刺激薬がヒトのがんに関与した例はない。

ラットに1054  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を吸入投与したとき（ $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ に基づき用量5  $\mu\text{g}$ でのヒトの曝露の2600倍を超える）催奇形作用は認められなかった。妊娠ニュージーランドホワイトウサギにオロダテロール2489  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を吸入投与したとき（ $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ に基づき用量5  $\mu\text{g}$ でのヒトの曝露の約7130倍）、 $\beta$ アドレナリン受容体刺激に特徴的な胎児毒性が発現した。認められた毒性の所見として、斑状骨化、骨の短縮／弯曲、半開眼、口蓋裂、心血管異常が挙げられる。吸入投与量974  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ （ $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ に基づき用量5  $\mu\text{g}$ でのヒトの曝露の約1353倍）では、催奇形作用は認められなかった。

## 6. 薬剤に関する詳細

### 6.1 添加物

ベンザルコニウム塩酸塩

エデト酸ナトリウム

精製水

1 M 塩酸（pH 調節剤）

### 6.2 配合禁忌

該当せず

### 6.3 有効期間

3年

使用中の有効期間：3カ月

### 6.4 貯蔵時の特別な注意

凍結不可

## 6.5 容器の種類と内容物

医薬品と接触する容器の種類及び材料：

溶液はポリエチレン／ポリプロピレン製カートリッジに充填，シリコーン製シーリングリングが組み込まれたポリプロピレン製キャップで閉塞する。カートリッジはアルミニウム製シリンダーに封入される。

各カートリッジは吸入液 4 mL 入りである。

供給される包装単位及び機器：

シングルパック：レスピマツト吸入器 1 個，カートリッジ 1 個。60 吸入（30 回分の吸入投与）が可能。

ダブルパック：シングルパック 2 個入り。それぞれにレスピマツト吸入器 1 個，カートリッジ 1 個。1 個のシングルパックで 60 吸入（30 回分の吸入投与）が可能。

トリプルパック：シングルパック 3 個入り。それぞれにレスピマツト吸入器 1 個，カートリッジ 1 個。1 個のシングルパックで 60 吸入（30 回分の吸入投与）が可能。

8 個パック：シングルパック 8 個入り。それぞれにレスピマツト吸入器 1 個，カートリッジ 1 個。1 個のシングルパックで 60 吸入（30 回分の吸入投与）が可能。

全包装単位を販売するとは限らない。

## 6.6 処分及びその他の取扱い上の特別な注意

未使用の医薬品又は廃棄物はすべて各国の要件に従って処分すること。

## 7. 販売承認保持者

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173

D-55216 Ingelheim am Rhein

Germany

## 8. 販売承認番号

< [各国で記入] >

## 9. 初回承認／更新年月日

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

< [各国で記入] >

## 10. 本文改訂年月日

{MM/YYYY}

< [各国で記入] >

## HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use STIOLTO RESPIMAT safely and effectively. See full prescribing information for STIOLTO RESPIMAT

STIOLTO™ RESPIMAT® (tiotropium bromide and olodaterol) inhalation spray, for oral inhalation use  
Initial U.S. Approval: 2015

### WARNING: ASTHMA-RELATED DEATH

See full prescribing information for complete boxed warning.

- Long-acting beta<sub>2</sub>-adrenergic agonists (LABA) such as olodaterol, one of the active ingredients in STIOLTO RESPIMAT, increase the risk of asthma-related death. (5.1)
- A placebo-controlled study with another long-acting beta<sub>2</sub>-adrenergic agonist (salmeterol) showed an increase in asthma-related deaths in patients receiving salmeterol. (5.1)
- This finding of an increased risk of asthma-related death with salmeterol is considered a class effect of LABA, including olodaterol, one of the active ingredients in STIOLTO RESPIMAT. The safety and efficacy of STIOLTO RESPIMAT in patients with asthma have not been established. STIOLTO RESPIMAT is not indicated for the treatment of asthma. (4, 5.1)

### INDICATIONS AND USAGE

STIOLTO RESPIMAT is a combination of tiotropium, an anticholinergic and olodaterol, a long-acting beta<sub>2</sub>-adrenergic agonist (LABA) indicated for: The long-term, once-daily maintenance treatment of airflow obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (1.1)

Important limitations:

- STIOLTO RESPIMAT is NOT indicated to treat acute deterioration of COPD. (1.2)
- STIOLTO RESPIMAT is NOT indicated to treat asthma. (1.2)

### DOSAGE AND ADMINISTRATION

- For oral inhalation only.
- Two inhalations of STIOLTO RESPIMAT once-daily at the same time of day. (2)

### DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Inhalation spray: Each actuation from the mouthpiece contains 3.124 mcg tiotropium bromide monohydrate, equivalent to 2.5 mcg tiotropium, and 2.736 mcg olodaterol hydrochloride, equivalent to 2.5 mcg olodaterol.

Two actuations equal one dose. (3)

### CONTRAINDICATIONS

- All LABAs are contraindicated in patients with asthma without use of a long-term asthma control medication. (4) STIOLTO RESPIMAT is not indicated for the treatment of asthma. (1.2)
- Hypersensitivity to tiotropium, ipratropium, olodaterol, or any component of this product. (4)

### WARNINGS AND PRECAUTIONS

- LABA increase the risk of asthma related death. (5.1)
- Do not initiate STIOLTO RESPIMAT in acutely deteriorating COPD patients. (5.2)
- Do not use for relief of acute symptoms. Concomitant short-acting beta<sub>2</sub>-agonists can be used as needed for acute relief. (5.2)
- Do not exceed the recommended dose. Excessive use of STIOLTO RESPIMAT, or use in conjunction with other medications containing LABA can result in clinically significant cardiovascular effects and may be fatal. (5.3)
- Immediate hypersensitivity reactions: Discontinue STIOLTO RESPIMAT at once and consider alternatives if immediate hypersensitivity reactions, including angioedema, bronchospasm, or anaphylaxis, occur. (5.4)
- Life-threatening paradoxical bronchospasm can occur. Discontinue STIOLTO RESPIMAT immediately. (5.5)
- Use with caution in patients with cardiovascular or convulsive disorders, thyrotoxicosis, or sensitivity to sympathomimetic drugs. (5.6, 5.7)
- Worsening of narrow-angle glaucoma may occur. Use with caution in patients with narrow-angle glaucoma and instruct patients to consult a physician immediately if this occurs. (5.8)
- Worsening of urinary retention may occur. Use with caution in patients with prostatic hyperplasia or bladder-neck obstruction and instruct patients to consult a physician immediately if this occurs. (5.9)
- Be alert to hypokalemia and hyperglycemia. (5.11)

### ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions (>3% incidence and more than an active control) were nasopharyngitis, cough, and back pain

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. at (800) 542-6257 or (800) 459-9906 TTY, or FDA at 1-800-FDA-1088 or [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

### DRUG INTERACTIONS

- Other adrenergic drugs may potentiate effect. Use with caution. (5.3, 7.1)
- Xanthine derivatives, steroids, diuretics, or non-potassium sparing diuretics may potentiate hypokalemia or ECG changes. Use with caution. (7.2, 7.3)
- MAO inhibitors, tricyclic antidepressants, and drugs that prolong QTc interval may potentiate effect on cardiovascular system. Use with extreme caution. (7.4)
- Beta-blockers may decrease effectiveness. Use with caution and only when medically necessary. (7.5)
- Anticholinergics: May interact additively with concomitantly used anticholinergic medications. Avoid administration of STIOLTO RESPIMAT with other anticholinergic-containing drugs. (7.6)

### USE IN SPECIFIC POPULATIONS

Patients with moderate to severe renal impairment should be monitored closely for potential anticholinergic side effects. (2, 8.7)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION, Medication Guide, and Instructions for Use.

Revised: 5/2015

## FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS\*

### WARNING: ASTHMA-RELATED DEATH

#### 1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Maintenance Treatment of COPD

#### 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

#### 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

#### 4 CONTRAINDICATIONS

#### 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Asthma-Related Death

5.2 Deterioration of Disease and Acute Episodes

5.3 Excessive Use of STIOLTO RESPIMAT and Use With Other Long-Acting Beta<sub>2</sub>-Agonists

5.4 Immediate Hypersensitivity Reactions

5.5 Paradoxical Bronchospasm

5.6 Cardiovascular Effects

5.7 Coexisting Conditions

5.8 Worsening of Narrow-Angle Glaucoma

5.9 Worsening of Urinary Retention

5.10 Renal Impairment

5.11 Hypokalemia and Hyperglycemia

#### 6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

#### 7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Adrenergic Drugs

7.2 Sympathomimetics, Xanthine Derivatives, Steroids, or Diuretics

7.3 Non-Potassium Sparing Diuretics

7.4 Monoamine Oxidase Inhibitors, Tricyclic Antidepressants, QTc Prolonging Drugs

7.5 Beta-Blockers

7.6 Anticholinergics

7.7 Inhibitors of Cytochrome P450 and P-gp Efflux Transporters

**8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Labor and Delivery
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Hepatic Impairment
- 8.7 Renal Impairment

**10 OVERDOSAGE**

**11 DESCRIPTION**

**12 CLINICAL PHARMACOLOGY**

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics

12.3 Pharmacokinetics

**13 NONCLINICAL TOXICOLOGY**

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

**14 CLINICAL STUDIES**

- 14.1 Dose-Ranging Trials
- 14.2 Confirmatory Trials

**16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**

**17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**

\*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

---

## FULL PRESCRIBING INFORMATION

### WARNING: ASTHMA-RELATED DEATH

Long-acting beta<sub>2</sub>-adrenergic agonists (LABA) such as olodaterol, one of the active ingredients in STIOLTO RESPIMAT, increase the risk of asthma-related death. Data from a large, placebo-controlled US study that compared the safety of another long-acting beta<sub>2</sub>-adrenergic agonist (salmeterol) with placebo added to usual asthma therapy showed an increase in asthma-related deaths in patients receiving salmeterol. This finding with salmeterol is considered a class effect of all LABA, including olodaterol, one of the active ingredients in STIOLTO RESPIMAT. The safety and efficacy of STIOLTO RESPIMAT in patients with asthma have not been established. STIOLTO RESPIMAT is not indicated for the treatment of asthma [see *Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.1)*].

## 1 INDICATIONS AND USAGE

### 1.1 Maintenance Treatment of COPD

STIOLTO RESPIMAT is a combination of tiotropium and olodaterol indicated for long-term, once-daily maintenance treatment of airflow obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), including chronic bronchitis and/or emphysema.

#### Important Limitations of Use

- STIOLTO RESPIMAT is not indicated to treat acute deteriorations of COPD. [See *Warnings and Precautions (5.2)*]
- STIOLTO RESPIMAT is not indicated to treat asthma. The safety and effectiveness of STIOLTO RESPIMAT in asthma have not been established.

## 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

### 2.1 Recommended Dosage

The recommended dose of STIOLTO RESPIMAT is two inhalations once-daily at the same time of the day. Do not use STIOLTO RESPIMAT more than two inhalations every 24 hours.

### 2.2 Administration Information

For oral inhalation only.

Prior to first use, the STIOLTO RESPIMAT cartridge is inserted into the STIOLTO RESPIMAT inhaler and the unit is primed. When using the unit for the first time, patients are to actuate the inhaler toward the ground until an aerosol cloud is visible and then repeat the process three more times. The unit is then considered primed and ready for use. If not used for more than 3 days, patients are to actuate the inhaler once to prepare the inhaler for use. If not used for more than 21 days, patients are to actuate the inhaler until an aerosol cloud is visible and then repeat the process three more times to prepare the inhaler for use [see *Patient Counseling Information (17)*].

No dosage adjustment is required for geriatric, hepatically-impaired, or renally-impaired patients. However, patients with moderate to severe renal impairment given STIOLTO RESPIMAT should be monitored closely for anticholinergic effects [see *Warnings and Precautions (5.9), Use in Specific Populations (8.5, 8.6, 8.7), and Clinical Pharmacology (12.3)*].

## 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Inhalation Spray: STIOLTO RESPIMAT consists of a STIOLTO RESPIMAT inhaler and an aluminum cylinder (STIOLTO RESPIMAT cartridge) containing a combination of tiotropium bromide (as the monohydrate) and olodaterol (as the hydrochloride). The STIOLTO RESPIMAT cartridge is intended only for use with the STIOLTO RESPIMAT inhaler.

Each actuation from the STIOLTO RESPIMAT inhaler delivers 3.124 mcg tiotropium bromide monohydrate (equivalent to 2.5 mcg tiotropium) and 2.736 mcg olodaterol hydrochloride (equivalent to 2.5 mcg olodaterol) from the mouthpiece.

Two actuations equal one dose.

## 4 CONTRAINDICATIONS

All LABAs are contraindicated in patients with asthma without use of a long-term asthma control medication [see *Warnings and Precautions (5.1)*]. STIOLTO RESPIMAT is not indicated for the treatment of asthma.

STIOLTO RESPIMAT is contraindicated in patients with a hypersensitivity to tiotropium, ipratropium, olodaterol, or any component of this product [see *Warnings and Precautions (5.4)*].

In clinical trials and postmarketing experience with tiotropium, immediate hypersensitivity reactions, including angioedema (including swelling of the lips, tongue, or throat), itching, or rash have been reported. Hypersensitivity reactions were also reported in clinical trials with STIOLTO RESPIMAT.

## 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

### 5.1 Asthma-Related Death [See *Boxed Warning*]

- Data from a large placebo-controlled study in asthma patients showed that long-acting beta<sub>2</sub>-adrenergic agonists may increase the risk of asthma-related death. Data are not available to determine whether the rate of death in patients with COPD is increased by long-acting beta<sub>2</sub>-adrenergic agonists.
- A 28-week, placebo-controlled US study comparing the safety of another long-acting beta<sub>2</sub>-adrenergic agonist (salmeterol) with placebo, each added to usual asthma therapy, showed an increase in asthma-related deaths in patients receiving salmeterol (13/13,176 in patients treated with salmeterol vs. 3/13,179 in patients treated with placebo; RR 4.37, 95% CI 1.25, 15.34). The increased risk of asthma-related death is considered a class effect of long-acting beta<sub>2</sub>-adrenergic agonists, including olodaterol, one of the active ingredients in STIOLTO RESPIMAT. No study adequate to determine whether the rate of asthma-related death is increased in patients treated with STIOLTO RESPIMAT has been conducted. The safety and efficacy of STIOLTO RESPIMAT in patients with asthma have not been established. STIOLTO RESPIMAT is not indicated for the treatment of asthma. [See *Contraindications (4)*]

## 5.2 Deterioration of Disease and Acute Episodes

STIOLTO RESPIMAT should not be initiated in patients with acutely deteriorating COPD, which may be a life-threatening condition. STIOLTO RESPIMAT has not been studied in patients with acutely deteriorating COPD. The use of STIOLTO RESPIMAT in this setting is inappropriate.

STIOLTO RESPIMAT should not be used for the relief of acute symptoms, i.e., as rescue therapy for the treatment of acute episodes of bronchospasm. STIOLTO RESPIMAT has not been studied in the relief of acute symptoms and extra doses should not be used for that purpose. Acute symptoms should be treated with an inhaled short-acting beta<sub>2</sub>-agonist.

When beginning STIOLTO RESPIMAT, patients who have been taking inhaled, short-acting beta<sub>2</sub>-agonists on a regular basis (e.g., four times a day) should be instructed to discontinue the regular use of these drugs and use them only for symptomatic relief of acute respiratory symptoms. When prescribing STIOLTO RESPIMAT, the healthcare provider should also prescribe an inhaled, short-acting beta<sub>2</sub>-agonist and instruct the patient on how it should be used. Increasing inhaled beta<sub>2</sub>-agonist use is a signal of deteriorating disease for which prompt medical attention is indicated.

COPD may deteriorate acutely over a period of hours or chronically over several days or longer. If STIOLTO RESPIMAT no longer controls symptoms of bronchoconstriction, or the patient's inhaled, short-acting beta<sub>2</sub>-agonist becomes less effective or the patient needs more inhalation of short-acting beta<sub>2</sub>-agonist than usual, these may be markers of deterioration of disease. In this setting, a re-evaluation of the patient and the COPD treatment regimen should be undertaken at once. Increasing the daily dosage of STIOLTO RESPIMAT beyond the recommended dose is not appropriate in this situation.

## 5.3 Excessive Use of STIOLTO RESPIMAT and Use With Other Long-Acting Beta<sub>2</sub>-Agonists

As with other inhaled drugs containing beta<sub>2</sub>-adrenergic agents, STIOLTO RESPIMAT should not be used more often than recommended, at higher doses than recommended, or in conjunction with other medications containing long-acting beta<sub>2</sub>-agonists, as an overdose may result. Clinically significant cardiovascular effects and fatalities have been reported in association with excessive use of inhaled sympathomimetic drugs.

## 5.4 Immediate Hypersensitivity Reactions

Immediate hypersensitivity reactions, including urticaria, angioedema (including swelling of the lips, tongue or throat), rash, bronchospasm, anaphylaxis, or itching may occur after administration of STIOLTO RESPIMAT. If such a reaction occurs, therapy with STIOLTO RESPIMAT should be stopped at once and alternative treatments should be considered. Given the similar structural formula of atropine to tiotropium, patients with a history of hypersensitivity reactions to atropine or its derivatives should be closely monitored for similar hypersensitivity reactions to STIOLTO RESPIMAT.

## 5.5 Paradoxical Bronchospasm

As with other inhaled medicines, STIOLTO RESPIMAT may cause paradoxical bronchospasm that may be life-threatening. If paradoxical bronchospasm occurs, STIOLTO RESPIMAT should be stopped immediately and alternative therapy instituted.

## 5.6 Cardiovascular Effects

Olodaterol, like other beta<sub>2</sub>-agonists, can produce a clinically significant cardiovascular effect in some patients as measured by increases in pulse rate, systolic or diastolic blood pressure, and/or symptoms. If such effects occur, STIOLTO RESPIMAT may need to be discontinued. In addition, beta-agonists have been reported to produce ECG changes, such as flattening of the T wave, prolongation of the QTc interval, and ST segment depression. The clinical significance of these findings is unknown. Long acting beta<sub>2</sub>-adrenergic agonists should be administered with caution in patients with cardiovascular disorders, especially coronary insufficiency, cardiac arrhythmias, hypertrophic obstructive cardiomyopathy, and hypertension.

## 5.7 Coexisting Conditions

Olodaterol, like other sympathomimetic amines, should be used with caution in patients with convulsive disorders or thyrotoxicosis, in patients with known or suspected prolongation of the QT interval, and in patients who are unusually responsive to sympathomimetic amines. Doses of the related beta<sub>2</sub>-agonist albuterol, when administered intravenously, have been reported to aggravate pre-existing diabetes mellitus and ketoacidosis.

## 5.8 Worsening of Narrow-Angle Glaucoma

STIOLTO RESPIMAT should be used with caution in patients with narrow-angle glaucoma. Prescribers and patients should be alert for signs and symptoms of acute narrow-angle glaucoma (e.g., eye pain or discomfort, blurred vision, visual halos or colored images in association with red eyes from conjunctival congestion and corneal edema). Instruct patients to consult a physician immediately should any of these signs or symptoms develop.

## 5.9 Worsening of Urinary Retention

STIOLTO RESPIMAT should be used with caution in patients with urinary retention. Prescribers and patients should be alert for signs and symptoms of prostatic hyperplasia or bladder-neck obstruction (e.g., difficulty passing urine, painful urination), especially in patients with prostatic hyperplasia or bladder neck obstruction. Instruct patients to consult a physician immediately should any of these signs or symptoms develop.

## 5.10 Renal Impairment

Because tiotropium is a predominantly renally excreted drug, patients with moderate to severe renal impairment (creatinine clearance of  $\leq 60$  mL/min) treated with STIOLTO RESPIMAT should be monitored closely for anticholinergic side effects [see *Use in Specific Populations (8.7)* and *Clinical Pharmacology (12.3)*].

## 5.11 Hypokalemia and Hyperglycemia

Beta-adrenergic agonists may produce significant hypokalemia in some patients, which has the potential to produce adverse cardiovascular effects [see *Clinical Pharmacology (12.2)*]. The decrease in serum potassium is usually transient, not requiring supplementation. Inhalation of high doses of beta<sub>2</sub>-adrenergic agonists may produce increases in plasma glucose.

In patients with severe COPD, hypokalemia may be potentiated by hypoxia and concomitant treatment [see *Drug Interactions (7.2)*], which may increase the susceptibility for cardiac arrhythmias.

Clinically notable decreases in serum potassium or changes in blood glucose were infrequent during clinical studies with long-term administration of olodaterol with the rates similar to those for placebo controls. Olodaterol has not been investigated in patients whose diabetes mellitus is not well controlled.

## 6 ADVERSE REACTIONS

LABA, such as olodaterol, one of the active components in STIOLTO RESPIMAT, increase the risk of asthma-related death. STIOLTO RESPIMAT is not indicated for the treatment of asthma [see *Boxed Warning and Warning and Precautions 5.1*].

The following adverse reactions are described, or described in greater detail, in other sections:

- Immediate hypersensitivity reactions [see *Warnings and Precautions (5.4)*]
- Paradoxical bronchospasm [see *Warnings and Precautions (5.5)*]
- Worsening of narrow-angle glaucoma [see *Warnings and Precautions (5.7)*]
- Worsening of urinary retention [see *Warnings and Precautions (5.8)*]

### 6.1 Clinical Trials Experience in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, the incidence of adverse reactions observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to the incidences in the clinical trials of another drug and may not reflect the incidences observed in practice.

The clinical program for STIOLTO RESPIMAT included 7151 subjects with COPD in two 52-week active-controlled trials, one 12-week placebo-controlled trial, three 6-week placebo-controlled cross-over trials, and four additional trials of shorter duration. A total of 1988 subjects received at least 1 dose of STIOLTO RESPIMAT. Adverse reactions observed in the  $\leq 12$ -week trials were consistent with those observed in the 52-week trials, which formed the primary safety database.

The primary safety database consisted of pooled data from the two 52-week double-blind, active-controlled, parallel group confirmatory clinical trials. These trials included 5162 adult COPD patients (72.9% males and 27.1% females) 40 years of age and older. Of these patients, 1029 were treated with STIOLTO RESPIMAT once daily. The STIOLTO RESPIMAT group was composed of mostly Caucasians (71.1%) with a mean age of 63.8 years and a mean percent predicted FEV<sub>1</sub> at baseline of 43.2%. In these two trials, tiotropium 5 mcg and olodaterol 5 mcg were included as active control arms and no placebo was used.

In these two clinical trials, 74% of patients exposed to STIOLTO RESPIMAT reported an adverse reaction compared to 76.6% and 73.3% in the olodaterol 5 mcg and tiotropium 5 mcg groups, respectively. The proportion of patients who discontinued due to an adverse reaction was 7.4% for STIOLTO RESPIMAT treated patients compared to 9.9% and 9.0% for olodaterol 5 mcg and tiotropium 5 mcg treated patients. The adverse reaction most commonly leading to discontinuation was worsening COPD.

The most common serious adverse reactions were COPD exacerbation and pneumonia.

Table 1 shows all adverse drug reactions that occurred with an incidence of  $>3\%$  in the STIOLTO RESPIMAT treatment group and a higher incidence rate than the active comparator groups listed.

**Table 1: Number and frequency of adverse drug reactions greater than 3% (and higher than any of the comparators tiotropium and/or olodaterol) in COPD patients exposed to STIOLTO RESPIMAT: Pooled data from the two 52-week, double-blind, active-controlled clinical trials in COPD patients 40 years of age and older**

Treatment	STIOLTO RESPIMAT (once daily)	Tiotropium (5 mcg once daily)	Olodaterol (5 mcg once daily)
<b>Body system (adverse drug reaction)</b>	<b>n=1029</b> <b>n (%)</b>	<b>n=1033</b> <b>n (%)</b>	<b>n=1038</b> <b>n (%)</b>
Infections and infestations			
Nasopharyngitis	128 (12.4)	121 (11.7)	131 (12.6)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders			
Cough	40 (3.9)	45 (4.4)	31 (3.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders			
Back Pain	37 (3.6)	19 (1.8)	35 (3.4)

Other adverse drug reactions in patients receiving STIOLTO RESPIMAT that occurred in  $\leq 3\%$  of patients in clinical studies are listed below:

*Metabolism and nutrition disorders:* dehydration

*Nervous system disorders:* dizziness, insomnia

*Eye disorders:* glaucoma, intraocular pressure increased, vision blurred

*Cardiac/vascular disorders:* atrial fibrillation, palpitations, supraventricular tachycardia, tachycardia, hypertension

*Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders:* epistaxis, pharyngitis, dysphonia, bronchospasm, laryngitis, sinusitis

*Gastrointestinal disorders:* dry mouth, constipation, oropharyngeal candidiasis, dysphagia, gastroesophageal reflux disease, gingivitis, glossitis, stomatitis, intestinal obstruction including ileus paralytic

*Skin and subcutaneous disorders:* rash, pruritus, angioneurotic edema, urticaria, skin infection, and skin ulcer, dry skin, hypersensitivity (including immediate reactions)

*Musculoskeletal and connective tissue disorders:* arthralgia, joint swelling

*Renal and urinary disorders:* urinary retention, dysuria, and urinary tract infection.

## 7 DRUG INTERACTIONS

### 7.1 Adrenergic Drugs

If additional adrenergic drugs are to be administered by any route, they should be used with caution because the sympathetic effects of olodaterol, one component of STIOLTO RESPIMAT may be potentiated [see *Warnings and Precautions (5.3, 5.6, 5.10, 5.11)*].

### 7.2 Sympathomimetics, Xanthine Derivatives, Steroids, or Diuretics

Tiotropium has been used concomitantly with short-acting and long-acting sympathomimetic (beta-agonists) bronchodilators, methylxanthines, and oral and inhaled steroids, without increases in adverse reactions. Concomitant treatment with xanthine derivatives, steroids, or diuretics may potentiate any hypokalemic effect of olodaterol [see *Warnings and Precautions (5.11)*].

### 7.3 Non-Potassium Sparing Diuretics

The ECG changes and/or hypokalemia that may result from the administration of non-potassium sparing diuretics (such as loop or thiazide diuretics) can be acutely worsened by beta-agonists, especially when the recommended dose of the beta-agonist is exceeded. Although the clinical significance of these effects is not known, caution is advised in the co-administration of STIOLTO RESPIMAT with non-potassium sparing diuretics.

### 7.4 Monoamine Oxidase Inhibitors, Tricyclic Antidepressants, QTc Prolonging Drugs

STIOLTO RESPIMAT, as with other drugs containing beta<sub>2</sub>-agonists, should be administered with extreme caution to patients being treated with monoamine oxidase inhibitors or tricyclic antidepressants or other drugs known to prolong the QTc interval because the action of adrenergic agonists on the cardiovascular system may be potentiated by these agents. Drugs that are known to prolong the QTc interval may be associated with an increased risk of ventricular arrhythmias.

### 7.5 Beta-Blockers

Beta-adrenergic receptor antagonists (beta-blockers) and the olodaterol component of STIOLTO RESPIMAT may interfere with the effect of each other when administered concurrently. Beta-blockers not only block the therapeutic effects of beta-agonists, but may produce severe bronchospasm in COPD patients. Therefore, patients with COPD should not normally be treated with beta-blockers. However, under certain circumstances, e.g. as prophylaxis after myocardial infarction, there may be no acceptable alternatives to the use of beta-blockers in patients with COPD. In this setting, cardioselective beta-blockers could be considered, although they should be administered with caution.

### 7.6 Anticholinergics

There is potential for an additive interaction with concomitantly used anticholinergic medications. Therefore, avoid co-administration of STIOLTO RESPIMAT with other anticholinergic-containing drugs as this may lead to an increase in anticholinergic adverse effects [see *Warnings and Precautions (5.7, 5.8) and Adverse Reactions (6)*].

### 7.7 Inhibitors of Cytochrome P450 and P-gp Efflux Transporter

In a drug interaction study using the strong dual CYP and P-gp inhibitor ketoconazole, a 1.7-fold increase of olodaterol maximum plasma concentrations and AUC was observed [see *Pharmacokinetics (12.3)*]. Olodaterol was evaluated in clinical trials for up to one year at doses up to twice the recommended therapeutic dose. No dose adjustment of STIOLTO RESPIMAT is necessary.

## 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

### 8.1 Pregnancy

*Teratogenic Effects: Pregnancy Category C.*

There are no adequate and well-controlled studies with STIOLTO RESPIMAT or its individual components, tiotropium bromide and olodaterol, in pregnant women. Animal reproduction studies were conducted with the individual components of STIOLTO RESPIMAT, tiotropium bromide and olodaterol. STIOLTO RESPIMAT should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

#### Tiotropium

No evidence of structural alterations was observed in rats and rabbits at approximately 790 and 8 times the recommended human daily inhalation dose (RHDID; on a mcg/m<sup>2</sup> basis at maternal inhalation doses of 1471 and 7 mcg/kg/day in rats and rabbits, respectively). However, in rats, tiotropium caused fetal resorption, litter loss, decreases in the number of live pups at birth and the mean pup weights, and a delay in pup sexual maturation at approximately 40 times the RHDID (on a mcg/m<sup>2</sup> basis at a maternal inhalation dose of 78 mcg/kg/day). In rabbits, tiotropium caused an increase in post-implantation loss at approximately 430 times the RHDID (on a mcg/m<sup>2</sup> basis at a maternal inhalation dose of 400 mcg/kg/day). Such effects were not observed at approximately 5 and 95 times the RHDID (on a mcg/m<sup>2</sup> basis at maternal inhalation doses of 9 and 88 mcg/kg/day in rats and rabbits, respectively).

#### Olodaterol

Olodaterol was not teratogenic in rats at approximately 2731 times the RHDID (on an AUC basis at a maternal inhalation dose of 1054 mcg/kg/day). Placental transfer of olodaterol was observed in pregnant rats.

Olodaterol has been shown to be teratogenic in New Zealand rabbits at approximately 7130 times the RHDID in adults (on an AUC basis at a maternal inhalation dose of 2489 mcg/kg/day). Olodaterol exhibited the following fetal toxicities: enlarged or small heart atria or ventricles, eye abnormalities, and split or distorted sternum. No significant effects occurred at approximately 1353 times the RHDID in adults (on an AUC basis at a maternal inhalation dose of 974 mcg/kg/day).

### 8.2 Labor and Delivery

There are no adequate and well-controlled human studies that have investigated the effects of STIOLTO RESPIMAT on preterm labor or labor at term. Because of the potential for beta-agonist interference with uterine contractility, use of STIOLTO RESPIMAT during labor should be restricted to those patients in whom the benefits clearly outweigh the risks.

### 8.3 Nursing Mothers

Clinical data from nursing women or infants exposed to STIOLTO RESPIMAT or its individual active components are not available. Tiotropium, olodaterol, and metabolites of olodaterol are excreted into the milk of lactating rats. It is not known whether these compounds are excreted in human milk, but because many drugs are excreted in human milk and given these findings in rats, caution should be exercised if STIOLTO RESPIMAT is administered to a nursing woman.

### 8.4 Pediatric Use

COPD does not normally occur in children. The safety and effectiveness of STIOLTO RESPIMAT in the pediatric population has not been established.

### 8.5 Geriatric Use

Based on available data, no adjustment of STIOLTO RESPIMAT dosage in geriatric patients is warranted [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

Of the 1029 patients who received STIOLTO RESPIMAT at the recommended dose once daily in the clinical studies from the pooled 1-year database, 525 (51.0%) were <65 years of age, 407 (39.6%) were 65 to <75, 96 (9.3%) were 75 to <85, and 1 (0.1%) was ≥85.

No overall differences in effectiveness were observed, and in the 1-year pooled data, the adverse drug reaction profiles were similar in the older population compared to the patient population overall.

## 8.6 Hepatic Impairment

No dose adjustment is needed in patients with mild and moderate hepatic impairment. A study in subjects with severe hepatic impairment was not performed [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

## 8.7 Renal Impairment

No dose adjustment is required for patients with renal impairment. However, patients with moderate to severe renal impairment (creatinine clearance of  $\leq 60$  mL/min) treated with STIOLTO RESPIMAT should be monitored closely for anticholinergic side effects [see *Dosage and Administration* (2), *Warnings and Precautions* (5.9), and *Clinical Pharmacology* (12.3)].

## 10 OVERDOSAGE

STIOLTO RESPIMAT contains both tiotropium bromide and olodaterol; therefore, the risks associated with overdosage for the individual components described below apply to STIOLTO RESPIMAT.

### Tiotropium

High doses of tiotropium may lead to anticholinergic signs and symptoms. However, there were no systemic anticholinergic adverse effects following a single inhaled dose of up to 282 mcg tiotropium in 6 healthy volunteers. In a study of 12 healthy volunteers, bilateral conjunctivitis and dry mouth were seen following repeated once-daily inhalation of 141 mcg of tiotropium. Dry mouth/throat and dry nasal mucosa occurred in a dose-dependent [10-40 mcg daily] manner, were observed following 14-day dosing of up to 40 mcg tiotropium bromide inhalation solution in healthy subjects.

### Olodaterol

The expected signs and symptoms with overdosage of olodaterol are those of excessive beta-adrenergic stimulation and occurrence or exaggeration of any of the signs and symptoms, e.g., myocardial ischemia, angina pectoris, hypertension or hypotension, tachycardia, arrhythmias, palpitations, dizziness, nervousness, insomnia, anxiety, headache, tremor, dry mouth, muscle spasms, nausea, fatigue, malaise, hypokalemia, hyperglycemia, and metabolic acidosis. As with all inhaled sympathomimetic medications, cardiac arrest and even death may be associated with an overdose of olodaterol.

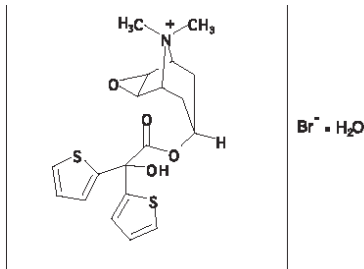
Treatment of overdosage consists of discontinuation of STIOLTO RESPIMAT together with institution of appropriate symptomatic and supportive therapy. The judicious use of a cardioselective beta-receptor blocker may be considered, bearing in mind that such medication can produce bronchospasm. There is insufficient evidence to determine if dialysis is beneficial for overdosage of STIOLTO RESPIMAT. Cardiac monitoring is recommended in cases of overdosage.

## 11 DESCRIPTION

STIOLTO RESPIMAT is a combination of tiotropium, an anticholinergic, and olodaterol, a long-acting beta<sub>2</sub>-adrenergic agonist (LABA).

The drug substance tiotropium bromide monohydrate is chemically described as (1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 4 $\beta$ , 5 $\alpha$ , 7 $\beta$ )-7-[(Hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0<sup>2,4</sup>] nonane bromide monohydrate. It is a synthetic, non-chiral, quaternary ammonium compound. Tiotropium bromide is a white or yellowish white powder. It is sparingly soluble in water and soluble in methanol.

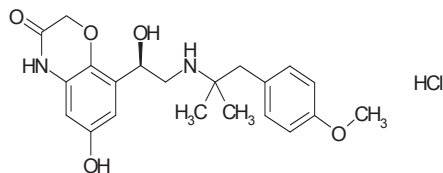
The structural formula is:



Tiotropium bromide (monohydrate) has a molecular mass of 490.4 and a molecular formula of C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>2</sub>Br • H<sub>2</sub>O.

The drug substance olodaterol hydrochloride is chemically described as 2H-1,4-Benzoxazin-3H(4H)-one, 6-hydroxy-8-[(1R)-1-hydroxy-2-[[2-(4-methoxyphenyl)-1,1-dimethylethyl]-amino]ethyl]-, monohydrochloride. Olodaterol hydrochloride is a white to off-white powder that is sparingly-slightly soluble in water and slightly soluble in ethanol. The molecular weight is 422.9 g/mole (salt): 386.5 g/mole (base), and the molecular formula is C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> x HCl as a hydrochloride. The conversion factor from salt to free base is 1.094.

The structural formula is:



The drug product, STIOLTO RESPIMAT, is composed of a sterile aqueous solution of tiotropium bromide and olodaterol hydrochloride filled into a 4.5 mL plastic container crimped into an aluminum cylinder (STIOLTO RESPIMAT cartridge) for use with the STIOLTO RESPIMAT inhaler.

Excipients include water for injection, benzalkonium chloride, edetate disodium, and hydrochloric acid.

The STIOLTO RESPIMAT cartridge is only intended for use with the STIOLTO RESPIMAT inhaler. The STIOLTO RESPIMAT inhaler is a hand held, pocket sized oral inhalation device that uses mechanical energy to generate a slow-moving aerosol cloud of medication from a metered volume of the drug solution. The STIOLTO RESPIMAT inhaler has a light green-colored cap.

When used with the STIOLTO RESPIMAT inhaler each cartridge, containing 4 grams of sterile aqueous solution, delivers 60 (or 28) metered actuations after preparation for use, the equivalent of 30 days' (or 14 days') medication when used as two actuations once a day. Each dose (one dose equals two actuations) from the STIOLTO RESPIMAT inhaler delivers 5 mcg tiotropium and 5 mcg olodaterol in 22.1 mL from the mouthpiece. As with all inhaled drugs, the actual amount of drug delivered to the lung may depend on patient factors, such as the coordination between the actuation of the inhaler and inspiration through the delivery system. The duration of inspiration should be at least as long as the spray duration (1.5 seconds).

## 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

### 12.1 Mechanism of Action

#### STIOLTO RESPIMAT

STIOLTO RESPIMAT contains both tiotropium and olodaterol. The properties described below for the individual components apply to STIOLTO RESPIMAT. These drugs represent 2 different classes of medication (an anticholinergic and a beta-agonist) that have different effects on clinical and physiological indices.

#### Tiotropium

Tiotropium is a long-acting, muscarinic antagonist which is often referred to as an anticholinergic. It has similar affinity to the subtypes of muscarinic receptors, M<sub>1</sub> to M<sub>5</sub>. In the airways, it exhibits pharmacological effects through inhibition of M<sub>3</sub>-receptors at the smooth muscle leading to bronchodilation. The competitive and reversible nature of antagonism was shown with human and animal origin receptors and isolated organ preparations. In preclinical *in vitro* as well as *in vivo* studies, prevention of methacholine-induced bronchoconstriction effects was dose-dependent and lasted longer than 24 hours. The bronchodilation following inhalation of tiotropium is predominantly a site-specific effect.

#### Olodaterol

Olodaterol is a long-acting beta<sub>2</sub>-adrenergic agonist (LABA). The compound exerts its pharmacological effects by binding and activation of beta<sub>2</sub>-adrenoceptors after topical administration by inhalation. Activation of these receptors in the airways results in a stimulation of intracellular adenylyl cyclase, an enzyme that mediates the synthesis of cyclic-3', 5' adenosine monophosphate (cAMP). Elevated levels of cAMP induce bronchodilation by relaxation of airway smooth muscle cells. *In vitro* studies have shown that olodaterol has 241-fold greater agonist activity at beta<sub>2</sub>-adrenoceptors compared to beta<sub>1</sub>-adrenoceptors and 2299-fold greater agonist activity compared to beta<sub>3</sub>-adrenoceptors. The clinical significance of these findings is unknown.

Beta-adrenoceptors are divided into three subtypes: beta<sub>1</sub>-adrenoceptors predominantly expressed on cardiac muscle, beta<sub>2</sub>-adrenoceptors predominantly expressed on airway smooth muscle, and beta<sub>3</sub>-adrenoceptors predominantly expressed on adipose tissue. Beta<sub>2</sub>-agonists cause bronchodilation. Although the beta<sub>2</sub>-adrenoceptor is the predominant adrenergic receptor in the airway smooth muscle, it is also present on the surface of a variety of other cells, including lung epithelial and endothelial cells and in the heart. The precise function of beta<sub>2</sub>-receptors in the heart is not known, but their presence raises the possibility that even highly selective beta<sub>2</sub>-agonists may have cardiac effects.

### 12.2 Pharmacodynamics

#### Cardiac Electrophysiology

##### STIOLTO RESPIMAT

In two 52-week randomized, double-blind trials using STIOLTO RESPIMAT that enrolled 5162 patients with COPD, ECG assessments were performed post-dose on days 1, 85, 169, and 365. In a pooled analysis the number of subjects with changes from baseline-corrected QT interval of >30 msec using both the Bazett (QTcB) and Fredericia (QTcF), corrections of QT for heart rate were not different for the STIOLTO RESPIMAT group compared to olodaterol 5 mcg and tiotropium 5 mcg across the assessments conducted.

#### Tiotropium

The effect of tiotropium dry powder for inhalation on QT interval was also evaluated in a randomized, placebo- and positive-controlled crossover study in 53 healthy volunteers. Subjects received tiotropium inhalation powder 18 mcg, 54 mcg (3 times the recommended dose), or placebo for 12 days. ECG assessments were performed at baseline and throughout the dosing interval following the first and last dose of study medication. Relative to placebo, the maximum mean change from baseline in study-specific QTc interval was 3.2 msec and 0.8 msec for tiotropium inhalation powder 18 mcg and 54 mcg, respectively. No subject showed a new onset of QTc >500 msec or QTc changes from baseline of ≥60 msec.

In a multicenter, randomized, double-blind trial using tiotropium dry powder for inhalation that enrolled 198 patients with COPD, the number of subjects with changes from baseline-corrected QT interval of 30–60 msec was higher in the tiotropium group as compared with placebo. This difference was apparent using both the Bazett (QTcB) [20 (20%) patients vs. 12 (12%) patients] and Fredericia (QTcF) [16 (16%) patients vs. 1 (1%) patient] corrections of QT for heart rate. No patients in either group had either QTcB or QTcF of >500 msec. Other clinical trials with tiotropium did not detect an effect of the drug on QTc intervals.

#### Olodaterol

The effect of olodaterol on the QT/QTc interval of the ECG was investigated in 24 healthy male and female volunteers in a double-blind, randomized, placebo- and active (moxifloxacin)- controlled study at single doses of 10, 20, 30, and 50 mcg. Dose-dependent QtcI (individual subject corrected QT interval) prolongation was observed. The maximum mean (one-sided 95% upper confidence bound) difference in QTcI from placebo after baseline correction was 2.5 (5.6) ms, 6.1 (9.2) ms, 7.5 (10.7) ms, and 8.5 (11.6) ms following doses of 10, 20, 30, and 50 mcg, respectively.

The effect of 5 mcg and 10 mcg olodaterol on heart rate and rhythm was assessed using continuous 24-hour ECG recording (Holter monitoring) in a subset of 772 patients in the 48-week, placebo-controlled phase 3 trials. There were no dose- or time-related trends or patterns observed for the magnitudes of mean changes in heart rate or premature beats. Shifts from baseline to the end of treatment in premature beats did not indicate meaningful differences between olodaterol 5 mcg, 10 mcg, and placebo.

### 12.3 Pharmacokinetics

#### STIOLTO RESPIMAT

When STIOLTO RESPIMAT was administered by the inhalation route, the pharmacokinetic parameters for tiotropium and for olodaterol were similar to those observed when each active substance was administered separately.

#### Tiotropium

Tiotropium is administered as an inhalation spray. Some of the pharmacokinetic data described below were obtained with higher doses than recommended for therapy.

### Olodaterol

Olodaterol showed linear pharmacokinetics. On repeated once-daily inhalation, steady-state of olodaterol plasma concentrations was achieved after 8 days, and the extent of exposure was increased up to 1.8-fold as compared to a single dose.

### Absorption

#### *Tiotropium*

Following inhalation of the solution by young healthy volunteers, urinary excretion data suggests that approximately 33% of the inhaled dose reaches the systemic circulation. Oral solutions of tiotropium have an absolute bioavailability of 2% to 3%. Food is not expected to influence the absorption of tiotropium for the same reason. Maximum tiotropium plasma concentrations were observed 5 to 7 minutes after inhalation.

#### *Olodaterol*

Olodaterol reaches maximum plasma concentrations generally within 10 to 20 minutes following drug inhalation. In healthy volunteers the absolute bioavailability of olodaterol following inhalation was estimated to be approximately 30%, whereas the absolute bioavailability was below 1% when given as an oral solution. Thus, the systemic availability of olodaterol after inhalation is mainly determined by lung absorption, while any swallowed portion of the dose only negligibly contributes to systemic exposure.

### Distribution

#### *Tiotropium*

The drug has a plasma protein binding of 72% 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 does not penetrate the blood-brain barrier.

#### *Olodaterol*

Olodaterol exhibits multi-compartmental disposition kinetics after inhalation as well as after intravenous administration. The volume of distribution is high (1110 L), suggesting extensive distribution into tissue. *In vitro* binding of [<sup>14</sup>C] olodaterol to human plasma proteins is independent of concentration and is approximately 60%.

### Elimination

#### *Metabolism*

#### *Tiotropium*

The extent of metabolism is small. This is evident from a urinary excretion of 74% of unchanged substance after an intravenous dose to young healthy volunteers. Tiotropium, an ester, is nonenzymatically cleaved to the alcohol N-methylscopine and dithienylglycolic acid, both not binding to muscarinic receptors.

*In vitro* experiments with human liver microsomes and human hepatocytes suggest that a fraction of the administered dose (74% of an intravenous dose is excreted unchanged in the urine, leaving 25% for metabolism) is metabolized by cytochrome P450-dependent oxidation and subsequent glutathione conjugation to a variety of Phase 2 metabolites. This enzymatic pathway can be inhibited by CYP450 2D6 and 3A4 inhibitors, such as quinidine, ketoconazole, and gestodene. Thus, CYP450 2D6 and 3A4 are involved in the metabolic pathway that is responsible for the elimination of a small part of the administered dose. *In vitro* studies using human liver microsomes showed that tiotropium in supra-therapeutic concentrations does not inhibit CYP450 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, or 3A4.

#### *Olodaterol*

Olodaterol is substantially metabolized by direct glucuronidation and by O-demethylation at the methoxy moiety followed by conjugation. Of the six metabolites identified, only the unconjugated demethylation product binds to beta<sub>2</sub>-receptors. This metabolite, however, is not detectable in plasma after chronic inhalation of the recommended therapeutic dose.

Cytochrome P450 isozymes CYP2C9 and CYP2C8, with negligible contribution of CYP3A4, are involved in the O-demethylation of olodaterol, while uridine diphosphate glycosyl transferase isoforms UGT2B7, UGT1A1, 1A7, and 1A9 were shown to be involved in the formation of olodaterol glucuronides.

### Excretion

#### *Tiotropium*

The terminal half-life of tiotropium in COPD patients following once daily inhalation of 5 mcg tiotropium was approximately 25 hours. Total clearance was 880 mL/min after an intravenous dose in young healthy volunteers. Intravenously administered tiotropium bromide is mainly excreted unchanged in urine (74%). After inhalation of the solution by patients with COPD, urinary excretion is 18.6% (0.932 mcg) of the dose, the remainder being mainly non-absorbed drug in the gut that is eliminated via the feces. The renal clearance of tiotropium exceeds the creatinine clearance, indicating secretion into the urine. After chronic once-daily inhalation by COPD patients, pharmacokinetic steady state was reached by day 7 with no accumulation thereafter.

#### *Olodaterol*

Total clearance of olodaterol in healthy volunteers is 872 mL/min, and renal clearance is 173 mL/min. The terminal half-life following intravenous administration is 22 hours. The terminal half-life following inhalation in contrast is about 45 hours, indicating that the latter is determined by absorption rather than by elimination processes. However, the effective half-life at daily dose of 5 mcg calculated from C<sub>max</sub> from COPD patients is 7.5 hours.

Following intravenous administration of [<sup>14</sup>C]-labeled olodaterol, 38% of the radioactive dose was recovered in the urine and 53% was recovered in feces. The amount of unchanged olodaterol recovered in the urine after intravenous administration was 19%. Following oral administration, only 9% of olodaterol and/or its metabolites was recovered in urine, while the major portion was recovered in feces (84%). More than 90% of the dose was excreted within 6 and 5 days following intravenous and oral administration, respectively. Following inhalation, excretion of unchanged olodaterol in urine within the dosing interval in healthy volunteers at steady state accounted for 5% to 7% of the dose.

### Drug Interactions

#### *STIOLTO RESPIMAT*

Pharmacokinetic drug interaction studies with STIOLTO RESPIMAT have not been performed; however such studies have been conducted with individual components tiotropium and olodaterol.

When tiotropium and olodaterol were administered in combination by the inhaled route, the pharmacokinetic parameters for each component were similar to those observed when each active substance was administered separately.

### Tiotropium

An interaction study with tiotropium (14.4 mcg intravenous infusion over 15 minutes) and cimetidine 400 mg three times daily or ranitidine 300 mg once-daily was conducted. Concomitant administration of cimetidine with tiotropium resulted in a 20% increase in the AUC<sub>0-4h</sub>, a 28% decrease in the renal clearance of tiotropium and no significant change in the C<sub>max</sub> and amount excreted in urine over 96 hours. Co-administration of tiotropium with ranitidine did not affect the pharmacokinetics of tiotropium.

Common concomitant medications (long-acting beta<sub>2</sub>-adrenergic agonists (LABA), inhaled corticosteroids (ICS)) used by patients with COPD were not found to alter the exposure to tiotropium.

### Olodaterol

Drug-drug interaction studies were carried out using fluconazole as a model inhibitor of CYP 2C9 and ketoconazole as a potent P-gp (and CYP3A4, 2C8, 2C9) inhibitor.

Fluconazole: Co-administration of 400 mg fluconazole once a day for 14 days had no relevant effect on systemic exposure to olodaterol.

Ketoconazole: Co-administration of 400 mg ketoconazole once a day for 14 days increased olodaterol C<sub>max</sub> by 66% and AUC<sub>0-1</sub> by 68%.

Tiotropium: Co-administration of tiotropium bromide, delivered as a fixed-dose combination with olodaterol, for 21 days had no relevant effect on systemic exposure to olodaterol, and vice versa.

### Specific Populations

#### Olodaterol

A pharmacokinetic meta-analysis showed that no dose adjustment is necessary based on the effect of age, gender, and weight on systemic exposure in COPD patients after inhalation of olodaterol.

#### Geriatric Patients

##### Tiotropium

As expected for all predominantly renally excreted drugs, advancing age was associated with a decrease of tiotropium renal clearance (347 ml/min in COPD patients <65 years to 275 ml/min in COPD patients ≥65 years). This did not result in a corresponding increase in AUC<sub>0-6,ss</sub> and C<sub>max,ss</sub> values.

#### Renal Impairment

##### Tiotropium

Following inhaled administration of therapeutic doses of tiotropium to steady-state to patients with COPD, mild renal impairment (creatinine clearance 60-90 mL/min) resulted in 23% higher AUC<sub>0-6,ss</sub> and 17% higher C<sub>max,ss</sub> values. Moderate renal impairment (creatinine clearance 30-60 mL/min) resulted in 57 % higher AUC<sub>0-6,ss</sub> and 31% higher C<sub>max,ss</sub> values compared to COPD patients with normal renal function (creatinine clearance >90 mL/min). In COPD patients with severe renal impairment (CLCR <30 mL/min), a single intravenous administration of tiotropium bromide resulted in 94% higher AUC<sub>0-4</sub> and 52% higher C<sub>max</sub> compared to COPD patients with normal renal function.

##### Olodaterol

Olodaterol levels were increased by approximately 40% in subjects with severe renal impairment. A study in subjects with mild and moderate renal impairment was not performed.

#### Hepatic Impairment

##### Tiotropium

The effects of hepatic impairment on the pharmacokinetics of tiotropium were not studied.

##### Olodaterol

Subjects with mild and moderate hepatic impairment showed no changes in C<sub>max</sub> or AUC, nor did protein binding differ between mild and moderate hepatically impaired subjects and their healthy controls. A study in subjects with severe hepatic impairment was not performed.

## **13 NONCLINICAL TOXICOLOGY**

### **13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility**

#### STIOLTO RESPIMAT

No studies of the carcinogenicity, *in vitro* mutagenicity, or impairment of fertility were conducted with STIOLTO RESPIMAT, however, studies are available for the individual components, tiotropium and olodaterol.

#### Tiotropium

No evidence of tumorigenicity was observed in a 104-week inhalation study in rats at tiotropium doses up to 59 mcg/kg/day, in an 83-week inhalation study in female mice at doses up to 145 mcg/kg/day, and in a 101-week inhalation study in male mice at doses up to 2 mcg/kg/day. These doses correspond to approximately 30, 40, and 0.5 times the recommended human daily inhalation dose (RHDID) on a mcg/m<sup>2</sup> basis, respectively.

Tiotropium bromide demonstrated no evidence of mutagenicity or clastogenicity in the following assays: the bacterial gene mutation assay, the V79 Chinese hamster cell mutagenesis assay, the chromosomal aberration assay in human lymphocytes *in vitro*, the mouse micronucleus assay *in vivo*, and the unscheduled DNA synthesis assay in primary rat hepatocytes *in vitro*.

In rats, decreases in the number of corpora lutea and the percentage of implants were noted at inhalation tiotropium doses of 78 mcg/kg/day or greater (approximately 35 times the RHDID on a mcg/m<sup>2</sup> basis). No such effects were observed at 9 mcg/kg/day (approximately 4 times than the RHDID on a mcg/m<sup>2</sup> basis). The fertility index; however, was not affected at inhalation doses up to 1689 mg/kg/day (approximately 760 times the RHDID on a mcg/m<sup>2</sup> basis).

#### Olodaterol

Two-year inhalation studies were conducted in rats and mice to assess the carcinogenic potential of olodaterol. Lifetime treatment of female rats induced leiomyomas of the mesovarium at doses of 25.8 and 270 mcg/kg/day (approximately 18- and 198-fold, respectively, the RHDID on an AUC basis). No tumor findings were observed in male rats at doses up to 270 mcg/kg/day (approximately 230-fold the RHDID on an AUC basis). Lifetime treatment of female mice induced leiomyomas and leiomyosarcomas of the uterus at doses ≥76.9 mcg/kg/day (approximately 106-fold the RHDID on an AUC basis). No tumor findings were observed in male mice at doses up to 255 mcg/kg/day (approximately 455-fold the RHDID on an AUC basis). Increases in leiomyomas and leiomyosarcomas of the female rodent reproductive tract have been similarly demonstrated with other beta<sub>2</sub>-adrenergic agonist drugs. The relevance of these findings to human use is unknown.

Olodaterol was not mutagenic in the *in vitro* Ames test or in the *in vitro* mouse lymphoma assay. Olodaterol produced increased frequency of micronuclei in rats after intravenous doses. The increased frequency of micronuclei was likely related to drug enhanced (compensatory) erythropoiesis. The mechanism for induction of micronuclei formation is likely not relevant at clinical exposures.

Olodaterol did not impair male or female fertility in rats at inhalation doses up to 3068 mcg/kg/day (approximately 2322 times the RHDID on an AUC basis).

#### 14 CLINICAL STUDIES

The safety and efficacy of STIOLTO RESPIMAT were evaluated in a clinical development program that included three dose ranging trials, two active-controlled trials, three active- and placebo-controlled trials, and one placebo-controlled trial. The efficacy of STIOLTO RESPIMAT is based primarily on two 4-week dose-ranging trials in 592 COPD patients and two confirmatory active-controlled 52-week trials (Trials 1 and 2) in 5162 COPD patients.

##### Dose-Ranging Trials

Dose selection for STIOLTO RESPIMAT was primarily based on trials for the individual components, tiotropium bromide and olodaterol.

Dose selection was also supported by two randomized, double-blind, active-controlled, 4-week trials. In one trial in 232 patients with COPD, three tiotropium doses (1.25, 2.5, and 5 mcg) were given in combination with olodaterol 5 or 10 mcg and were evaluated compared to olodaterol monotherapy. Results demonstrated improvement in trough FEV<sub>1</sub> for the combination when compared to olodaterol alone. The difference in trough FEV<sub>1</sub> for the tiotropium bromide/olodaterol doses of 1.25/5, 2.5/5, and 5/5 mcg once daily from olodaterol 5 mcg were 0.054 L (95% CI 0.016, 0.092), 0.065 L (0.027, 0.103), and 0.084 L (0.046, 0.122), respectively. In the second trial in 360 patients with COPD, three olodaterol doses (2, 5, and 10 mcg) were given in combination with tiotropium 5 mcg and were evaluated compared to tiotropium monotherapy. The difference in trough FEV<sub>1</sub> for the tiotropium/olodaterol doses of 5/2, 5/5, and 5/10 mcg once daily from tiotropium 5 mcg were 0.024 L (95% CI -0.029, 0.076), 0.033 L (-0.019, 0.085), and 0.057 L (0.004, 0.110), respectively. Results of these trials supported the evaluation of once-daily doses of tiotropium bromide/olodaterol 2.5/5 mcg and 5/5 mcg in the confirmatory trials.

##### Confirmatory Trials

A total of 5162 COPD patients (1029 receiving STIOLTO RESPIMAT, 1038 receiving olodaterol 5 mcg, and 1033 receiving tiotropium bromide 5 mcg) were studied in two confirmatory trials of STIOLTO RESPIMAT. Trials 1 and 2 were 52-week, replicate, randomized, double-blind, active controlled, parallel group trials that compared STIOLTO RESPIMAT to tiotropium 5 mcg and olodaterol 5 mcg. In these trials, all products were administered via the RESPIMAT inhaler.

The trials enrolled patients 40 years of age or older with a clinical diagnosis of COPD, a smoking history of more than 10 pack-years, and moderate to very severe pulmonary impairment (post-bronchodilator FEV<sub>1</sub> less than 80% predicted normal [GOLD Stage 2-4]; post-bronchodilator FEV<sub>1</sub> to FVC ratio of less than 70%). All treatments were administered once daily in the morning. The primary endpoints were change from baseline in FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3hr</sub> and trough FEV<sub>1</sub> after 24-weeks of treatment.

The majority of the 5162 patients were male (73%), white (71%) or Asian (25%), with a mean age of 64.0 years. Mean post-bronchodilator FEV<sub>1</sub> was 1.37 L (GOLD 2 [50%], GOLD 3 [39%], GOLD 4 [11%]). Mean beta<sub>2</sub>-agonist responsiveness was 16.6% of baseline (0.171 L). Pulmonary medications allowed as concomitant therapy included inhaled steroids [47%] and xanthines [10%].

In both Trials 1 and 2, STIOLTO RESPIMAT demonstrated significant improvements in FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3hr</sub> and trough FEV<sub>1</sub> after 24 weeks compared to tiotropium 5 mcg and olodaterol 5 mcg (Table 2). The increased bronchodilator effects of STIOLTO RESPIMAT compared to tiotropium 5 mcg and olodaterol 5 mcg were maintained throughout the 52-week treatment period. STIOLTO RESPIMAT displayed a mean increase in FEV<sub>1</sub> from baseline of 0.137 L (range: 0.133-0.140 L) within 5 minutes after the first dose. Patients treated with STIOLTO RESPIMAT used less rescue medication compared to patients treated with tiotropium 5 mcg and olodaterol 5 mcg.

**Table 2 FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3hr</sub> and Trough FEV<sub>1</sub> response for STIOLTO RESPIMAT compared to tiotropium 5 mcg and olodaterol 5 mcg after 24 weeks (primary endpoints; Trials 1 and 2)**

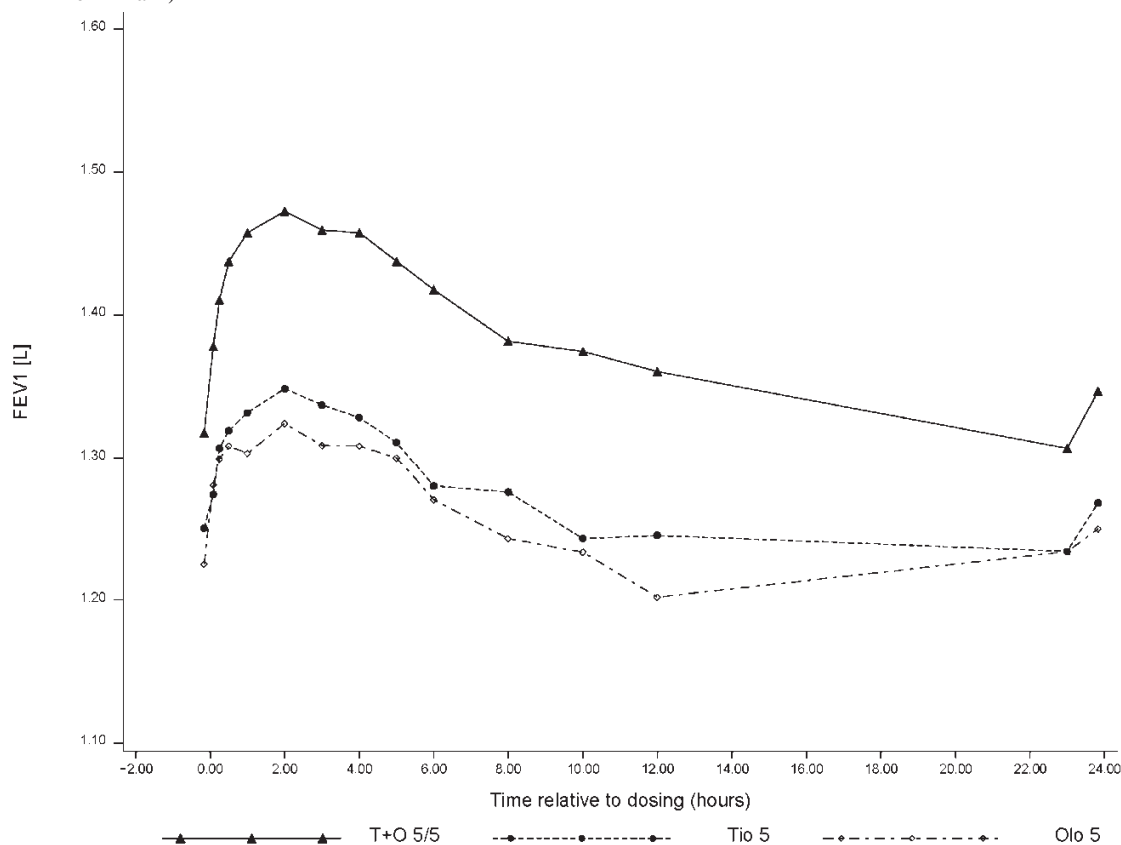
	Trial 1			Trial 2		
	n	Mean (L)	Difference (L) (95% CI)	n	Mean (L)	Difference (L) (95% CI)
<b>FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3hr</sub> response</b>						
<b>STIOLTO RESPIMAT</b>	522	0.256	-	502	0.268	-
<b>Tiotropium 5 mcg</b>	526	0.139	0.117 (0.094, 0.140)	500	0.165	0.103 (0.078, 0.127)
<b>Olodaterol 5 mcg</b>	525	0.133	0.123 (0.100, 0.146)	507	0.136	0.132 (0.108, 0.157)
<b>Trough FEV<sub>1</sub> response</b>						
<b>STIOLTO RESPIMAT</b>	521	0.136	-	497	0.145	-
<b>Tiotropium 5 mcg</b>	520	0.065	0.071 (0.047, 0.094)	498	0.096	0.050 (0.024, 0.075)
<b>Olodaterol 5 mcg</b>	519	0.054	0.082 (0.059, 0.106)	503	0.057	0.088 (0.063, 0.113)

Pre-treatment baseline FEV<sub>1</sub>: Trial 1=1.16 L; Trial 2=1.15 L

p≤0.0001 for all comparisons between STIOLTO RESPIMAT and the monotherapies.

For the subset of patients (n=521) who completed extended lung function measurements up to 12 hours post-dose, STIOLTO RESPIMAT showed a significantly greater FEV<sub>1</sub> response compared to tiotropium 5 mcg and olodaterol 5 mcg over the full 24-hour dosing interval. Results from Trial 2 are shown in Figure 1.

**Figure 1** FEV<sub>1</sub> profile for STIOLTO RESPIMAT, tiotropium 5 mcg and olodaterol 5 mcg over a 24-hour dosing interval after 24 weeks (12 hr PFT subset from Trial 2)



## 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

STIOLTO RESPIMAT Inhalation Spray is supplied in a labeled carton containing one STIOLTO RESPIMAT cartridge and one STIOLTO RESPIMAT inhaler.

The STIOLTO RESPIMAT cartridge is provided as an aluminum cylinder with a tamper protection seal on the cap. The STIOLTO RESPIMAT cartridge is only intended for use with the STIOLTO RESPIMAT inhaler and should not be interchanged with any other RESPIMAT device delivered product.

The STIOLTO RESPIMAT inhaler is a cylindrical shaped plastic inhalation device with a gray colored body and a clear base. The clear base is removed to insert the cartridge. The inhaler contains a dose indicator. The light green-colored cap and the written information on the label of the gray inhaler body indicate that it is labeled for use with the STIOLTO RESPIMAT cartridge.

STIOLTO RESPIMAT Inhalation Spray is available as:

- STIOLTO RESPIMAT Inhalation Spray: 60 metered actuations (NDC 0597-0155-61)
- STIOLTO RESPIMAT Inhalation Spray: 28 metered actuations (NDC 0597-0155-31) (institutional pack)

The STIOLTO RESPIMAT cartridge has a net fill weight of at least 4 grams and when used with the STIOLTO RESPIMAT inhaler, is designed to deliver the labeled number of metered actuations (60 or 28) after preparation for use; which is respectively, the equivalent of 30 or 14 days of medication when used according to the Instructions for Use (one dose equals two actuations).

When the labeled number of actuations (60 or 28) has been dispensed from the inhaler, the RESPIMAT locking mechanism will be engaged and no more actuations can be dispensed.

After assembly, the STIOLTO RESPIMAT inhaler should be discarded at the latest 3 months after first use or when the locking mechanism is engaged, whichever comes first.

Keep out of reach of children. Do not spray into eyes.

### Storage

**Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15°C to 30°C (59°F to 86°F)** [see USP Controlled Room Temperature]. Avoid freezing.

## 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide and Instructions for Use).

### Asthma-Related Death

Inform patients that LABA, such as STIOLTO RESPIMAT, increase the risk of asthma-related death. STIOLTO RESPIMAT is not indicated for the treatment of asthma.

### Not for Acute Symptoms

STIOLTO RESPIMAT is not meant to relieve acute asthma symptoms or exacerbations of COPD and extra doses should not be used for that purpose. Acute symptoms should be treated with an inhaled, short-acting beta<sub>2</sub>-agonist such as albuterol. (The healthcare provider should provide the patient with such medication and instruct the patient in how it should be used.)

Instruct patients to notify their physician immediately if they experience any of the following:

- Worsening of symptoms
- Decreasing effectiveness of inhaled, short-acting beta<sub>2</sub>-agonists
- Need for more inhalations than usual of inhaled, short-acting beta<sub>2</sub>-agonists
- Significant decrease in lung function as outlined by the physician

Instruct patients not to stop therapy with STIOLTO RESPIMAT without physician/provider guidance since symptoms may recur after discontinuation.

### Do Not Use Additional Long-Acting Beta<sub>2</sub>-Agonists

Patients who have been taking inhaled, short-acting beta<sub>2</sub>-agonists on a regular basis should be instructed to discontinue the regular use of these products and use them only for the symptomatic relief of acute symptoms.

When patients are prescribed STIOLTO RESPIMAT, other inhaled medications containing long-acting beta<sub>2</sub>-agonists should not be used. Patients should not use more than the recommended once-daily dose of STIOLTO RESPIMAT. Excessive use of sympathomimetics may cause significant cardiovascular effects, and may be fatal.

### Risks Associated with Beta<sub>2</sub>-Agonist Therapy

Inform patients of adverse effects associated with beta<sub>2</sub>-agonists, such as palpitations, chest pain, rapid heart rate, tremor, or nervousness.

### Paradoxical Bronchospasm

Inform patients that STIOLTO RESPIMAT can produce paradoxical bronchospasm. Advise patients that if paradoxical bronchospasm occurs, patients should discontinue STIOLTO RESPIMAT.

### Urinary Retention

Difficulty passing urine and dysuria may be symptoms of new or worsening prostatic hyperplasia or bladder outlet obstruction. Patients should be instructed to consult a physician immediately should any of these signs or symptoms develop.

### Visual Effects

Eye pain or discomfort, blurred vision, visual halos or colored images in association with red eyes from conjunctival congestion and corneal edema may be signs of acute narrow-angle glaucoma. Inform patients to consult a physician immediately should any of these signs and symptoms develop. Advise patients that miotic eye drops alone are not considered to be effective treatment.

Inform patients that care must be taken not to allow the aerosol cloud to enter into the eyes as this may cause blurring of vision and pupil dilation.

Since dizziness and blurred vision may occur with the use of STIOLTO RESPIMAT, caution patients about engaging in activities such as driving a vehicle or operating appliances or machinery.

### Instructions for Administering STIOLTO RESPIMAT

It is important for patients to understand how to correctly administer STIOLTO RESPIMAT inhalation spray using the STIOLTO RESPIMAT inhaler. Instruct patients that STIOLTO RESPIMAT inhalation spray should only be administered via the STIOLTO RESPIMAT inhaler and the STIOLTO RESPIMAT inhaler should not be used for administering other medications.

Instruct patients that priming STIOLTO RESPIMAT is essential to ensure appropriate content of the medication in each actuation.

When using the unit for the first time, the STIOLTO RESPIMAT cartridge is inserted into the STIOLTO RESPIMAT inhaler and the unit is primed. STIOLTO RESPIMAT patients are to actuate the inhaler toward the ground until an aerosol cloud is visible and then to repeat the process three more times. The unit is then considered primed and ready for use. If not used for more than 3 days, patients are to actuate the inhaler once to prepare the inhaler for use. If not used for more than 21 days, patients are to actuate the inhaler until an aerosol cloud is visible and then repeat the process three more times to prepare the inhaler for use.

Distributed by:

Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.  
Ridgefield, CT 06877 USA

SPIRIVA<sup>®</sup>, HandiHaler<sup>®</sup>, STRIVERDI<sup>®</sup>, STIOLTO<sup>™</sup> and RESPIMAT<sup>®</sup> are registered trademarks and are used under license from Boehringer Ingelheim International GmbH

Copyright © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH,  
ALL RIGHTS RESERVED

IT6053AE202015  
305630-01

## 添付文書の重要事項

以下の重要事項には、STIOLTO レスピマツトを安全かつ有効に使用するために必要な情報がすべて記載されているわけではない。STIOLTO レスピマツトの処方情報の全文を参照のこと。

STIOLTO™ レスピマツト® (チオトロピウム臭化物及びオロダテロール) 吸入スプレー

### 経口吸入用

米国での初回承認：2015年

#### 警告：喘息関連死

黒枠警告の詳細は添付文書全文を参照のこと。

- STIOLTO レスピマツトの有効成分の1つであるオロダテロールなどの長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬 (LABA) は、喘息関連死のリスクを増大させる (5.1)。
- 他の長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬 (サルメテロール) を用いたプラセボ対照試験から、サルメテロール投与患者における喘息関連死の増加が示された (5.1)。
- サルメテロールによる喘息関連死のリスク増大の所見は、STIOLTO レスピマツトの有効成分の1つであるオロダテロールなどのLABAのクラスエフェクトであると考えられる。喘息患者におけるSTIOLTO レスピマツトの安全性及び有効性は確立されていない。STIOLTO レスピマツトは喘息の治療の適応を有していない (4, 5.1)。

#### -----効能・効果-----

STIOLTO レスピマツトは抗コリン薬であるチオトロピウムと、長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬 (LABA) であるオロダテロールの配合剤であり、以下の治療を目的として用いられる。

慢性気管支炎又は肺気腫、若しくはその両方を伴う慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者における気流閉塞の1日1回投与長期維持療法 (1.1)。

## 重要な制限事項

- STIOLTO レスピマツトはCOPDの急性増悪の治療の適応は有していない (1.2)。
- STIOLTO レスピマツトは喘息の治療の適応は有していない (1.2)。

#### -----用法・用量-----

- 経口吸入使用専用。
- 毎日同じ時間に1日1回、STIOLTO レスピマツトを1回2吸入 (2)。

#### -----剤形及び含量-----

吸入スプレー：マウスピースからの1回噴霧量は、チオトロピウム臭化物水和物 3.124  $\mu\text{g}$  (チオトロピウムとして2.5  $\mu\text{g}$ ) とオロダテロール塩酸塩 2.736  $\mu\text{g}$  (オロダテロールとして2.5  $\mu\text{g}$ ) を含有する。  
2回噴霧が1投与量である (3)。

#### -----禁忌-----

- すべてのLABA製剤は、長期にわたり喘息をコントロールする薬剤を使用していない喘息患者への投与は禁忌である (4)。STIOLTO レスピマツトは喘息の治療の適応は有していない (1.2)。
- チオトロピウム、イプラトロピウム、オロダテロール又は本剤の成分に対して過敏症のある患者 (4)。

#### -----警告及び使用上の注意-----

- LABAは喘息関連死のリスクを増加させる (5.1)。
- COPDの急性増悪患者にSTIOLTO レスピマツトの投与を開始しないこと (5.2)。
- 急性症状の軽減のために使用しないこと。急性症状の軽減に必要な場合は、短時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬を併用することができる (5.2)。
- 推奨用量を超えて使用してはならない。STIOLTO レスピマツトの過度の使用、又はLABA含有の他の薬剤との併用は、心

血管系に臨床的に重大な影響を及ぼす  
ことがあり、致命的になるおそれがある  
(5.3)。

- 即時型過敏反応：血管浮腫，気管支痙攣，  
又はアナフィラキシー等の即時型過敏  
反応が生じた場合，直ちに STIOLTO レ  
スピマットの使用を中止し，代替治療を  
考慮する (5.4)。
- 生命を脅かす奇異性気管支痙攣が生じ  
ることがある。その際は，直ちに  
STIOLTO レスピマットの使用を中止す  
る (5.5)。
- 心血管疾患，痙攣性疾患，又は甲状腺中  
毒症を有する患者，あるいは交感神経作  
用薬に対する反応性が高い患者には慎  
重に投与すること (5.6, 5.7)。
- 閉塞性隅角緑内障の悪化が生じること  
がある。閉塞性隅角緑内障を有する患者  
には慎重に投与し，悪化が生じた場合は  
直ちに医師に相談するよう患者に指導  
する (5.8)。
- 尿閉の悪化が生じることがある。前立腺  
肥大症又は膀胱頸部閉塞を有する患者  
には慎重に投与し，悪化が生じた場合は  
直ちに医師に相談するよう患者に指  
導する (5.9)。
- 低カリウム血症と高血糖に注意するこ  
と (5.11)。

-----副作用-----

最もよくみられる副作用 (>3%，かつ実薬対  
照より発現率が高い) は，鼻咽頭炎，咳嗽及び  
背部痛であった。

**副作用が疑われる事象を報告する場合には，  
Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc**

**(800) 542-6257 若しくは (800) 459-9906 TTY  
又は FDA 1-800-FDA-1088 若しくは  
[www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch) まで連絡してください。**

-----薬物相互作用-----

- 他のアドレナリン作用薬と併用すると  
作用が増強するおそれがある。慎重に投  
与すること (5.3, 7.1)。
- キサンチン誘導体，ステロイド，利尿薬  
又は非カリウム保持性利尿薬は，低カリ  
ウム血症又は心電図の変化を増強する  
ことがある。慎重に投与すること (7.2,  
7.3)。
- MAO 阻害薬，三環系抗うつ薬及び QTc  
間隔を延長する薬剤は，本剤の心血管系  
に対する影響を増強することがある。厳  
重に注意して投与すること (7.4)。
- $\beta$  刺激薬の投与により効果が低下するお  
それがある。医学的に必要な場合のみ慎  
重に投与すること (7.5)。
- 抗コリン薬：抗コリン薬と併用すると相  
加的な相互作用が生じるおそれがある。  
STIOLTO レスピマットと他の抗コリン  
薬含有製剤との併用を避けること (7.6)。

-----特別な集団における使用-----

中等度又は高度腎機能障害を有する患者は，  
抗コリン作動性の副作用の発現に注意するこ  
と (2, 8.7)。

**「17 患者カウンセリング情報」，投薬ガイ  
ド及び使用説明書を参照すること。**

**改訂：2015年5月**

添付文書全文：目次\*

警告：喘息関連死

1. 効能・効果

1.1 COPD の維持療法

2. 用法・用量

3. 剤形及び含量

4. 禁忌

5. 警告及び使用上の注意

5.1 喘息関連死 [黒枠警告を参照]

5.2 疾患の増悪及び急性発作

5.3 STIOLTO レスピマットの過度使用  
及び他の長時間作用性  $\beta_2$  刺激薬の  
使用

5.4 即時型過敏反応

5.5 奇異性気管支痙攣

5.6 心血管系に及ぼす影響

5.7 合併症

5.8 閉塞性隅角緑内障の悪化

5.9 尿閉の悪化

5.10 腎機能障害

5.11 低カリウム血症及び高血糖

6. 副作用

6.1 慢性閉塞性肺疾患における臨床試  
験成績

7. 薬物相互作用

7.1 アドレナリン作用薬

7.2 交感神経刺激薬, キサンチン誘導体,  
ステロイド又は利尿薬

7.3 カリウム保持性利尿薬以外の利尿  
薬

7.4 モノアミンオキシダーゼ阻害薬, 三  
環系抗うつ薬, QTc 延長薬

7.5  $\beta$  遮断薬

7.6 抗コリン薬

7.7 チトクロム P450 及び P-糖蛋白排出  
輸送系トランスポーターを阻害す  
る薬剤

8. 特別な集団における使用

8.1 妊婦への投与

8.2 分娩・出産時における投与

8.3 授乳婦への投与

8.4 小児への投与

8.5 高齢者への投与

8.6 肝機能障害

8.7 腎機能障害

10. 過量投与

11. 性状

12. 臨床薬理

12.1 作用機序

12.2 薬力学

12.3 薬物動態

13. 非臨床毒性

13.1 がん原性, 変異原性, 生殖能障害

14. 臨床試験

14.1 用量設定試験

14.2 確証試験

16. 包装/貯法及び取扱い

17. 患者カウンセリング情報

\*処方情報全文から省略されたセクション又  
はサブセクションは掲示していない。

## 添付文書全文

### 警告：喘息関連死

STIOLTO レスピマットの有効成分の1つであるオロダテロールなどの長時間作用性  $\beta_2$  刺激薬 (LABA) は、喘息関連死のリスクを増大させる。通常の喘息治療に上乗せした別の長時間作用性  $\beta_2$  刺激薬 (サルメテロール) の安全性をプラセボに対し比較した米国における大規模プラセボ対照試験のデータから、サルメテロール投与患者において喘息関連死の増加が示された。サルメテロールによる本所見は、STIOLTO レスピマットの有効成分の1つであるオロダテロールなどの LABA のクラスエフェクトであると考えられる。喘息患者における STIOLTO レスピマットの安全性及び有効性は確立されていない。STIOLTO レスピマットは喘息の治療には適応がない [禁忌 (4) , 警告及び使用上の注意 (5.1) を参照]。

## 1. 効能・効果

### 1.1 COPD の維持療法

STIOLTO レスピマットはチオトロピウムとオロダテロールの配合剤であり、慢性気管支炎又は肺気腫、あるいはその両者を伴う慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者における気流閉塞の 1 日 1 回投与長期維持療法を目的として用いられる。

#### 使用に関する重要な制限事項

STIOLTO レスピマットは COPD の急性増悪の治療の適応は有していない [警告及び使用上の注意 (5.2) を参照]。

STIOLTO レスピマットは喘息の治療の適応は有していない。喘息を対象とした STIOLTO レスピマットの安全性及び有効性は確立されていない。

## 2. 用法・用量

### 2.1 推奨用量

STIOLTO レスピマットは、毎日同じ時間に 1 日 1 回 2 吸入すること。24 時間に 2 吸入を超えて使用しないこと。

### 2.2 投与情報

経口で吸入すること。

初回使用前に、STIOLTO レスピマットのカートリッジを STIOLTO レスピマット吸入器に挿入し、吸入用器具の準備を行う。吸入用器具を初めて使用する際、患者はミスト (霧) が見えるまで下に向け噴霧ボタンを押し、この操作をさらに 3 回繰り返すことで準備完了となる。3 日間以上使用しなかった場合は、1 回噴霧した後に使用させる。また、21 日間以上使用しなかった場合は、ミスト (霧) が見えるまで噴霧を行い、この操作をさらに 3 回繰り返す [患者カウンセリング情報 (17) を参照]。

高齢者、軽度及び中等度肝障害、又は腎機能障害のある患者での投与量の調節は必要ない。ただし、STIOLTO レスピマットを使用した中等度～高度腎機能障害のある患者は、抗コリン作用の

発現を綿密に観察すること [警告及び使用上の注意 (5.9) , 特別な集団における使用 (8.5, 8.6, 8.7) , 及び臨床薬理 (12.3) を参照] 。

### 3. 剤形及び含量

吸入噴霧剤 : STIOLTO レスピマットは, STIOLTO レスピマット吸入器とチオトロピウム臭化物 (水和物として) 及びオロダテロール (塩酸塩として) の配合剤を含有するアルミニウムシリンダー (STIOLTO レスピマットのカートリッジ) からなる。STIOLTO レスピマットのカートリッジは STIOLTO レスピマット吸入器とのみ使用すること。

STIOLTO レスピマット吸入器の 1 回噴霧により, マウスピースからチオトロピウム臭化物水和物 3.124 µg (チオトロピウムとして 2.5 µg) 及びオロダテロール塩酸塩 2.736 µg (オロダテロールとして 2.5 µg) が送達される。

2 回噴霧で 1 投与量である。

### 4. 禁忌

すべての LABA 製剤は, 長期にわたり喘息をコントロールする薬剤を使用していない喘息患者には禁忌である [警告及び使用上の注意 (5.1) を参照]。STIOLTO レスピマットは喘息の治療には適応がない。

STIOLTO レスピマットは, チオトロピウム, イプラトロピウム, オロダテロール又は本剤のその他の成分に対して過敏症の既往歴のある患者に禁忌である [警告及び使用上の注意 (5.4) を参照] 。

チオトロピウムの臨床試験及び市販後調査において, 血管浮腫 (口唇, 舌又は咽頭の腫脹を含む), そう痒, 又は発疹等の即時型過敏反応が報告されている。過敏症反応は STIOLTO レスピマットの臨床試験でも報告された。

### 5. 警告及び使用上の注意

#### 5.1 喘息関連死 [黒枠警告を参照]

- 喘息患者を対象とした大規模プラセボ対照試験のデータから, 長時間作用性  $\beta_2$  刺激薬は喘息関連死のリスクを増大させることがあることが示された。COPD 患者における死亡率が長時間作用性  $\beta_2$  刺激薬によって増加するかどうかを判断できるデータはない。
- 通常の喘息治療に上乘せした, 他の長時間作用性  $\beta_2$  刺激薬 (サルメテロール) とプラセボの安全性を比較した米国における 28 週間プラセボ対照試験から, サルメテロール投与患者において喘息関連死の増加が示された (サルメテロール群 13176 名中 13 名 vs プラセボ群 13179 名中 3 名, RR 4.37, 95%CI 1.25~15.34)。喘息関連死のリスク増大は STIOLTO レスピマットの有効成分のひとつであるオロダテロールを含む長時間作用性  $\beta_2$  刺激薬のクラスエフェクトであると考えられる。喘息関連死亡率が STIOLTO レスピマット投与患者で増加するかを検討した試験は実施されていない。喘息患者における STIOLTO レスピマッ

トの安全性及び有効性は確立されていない。STIOLTO レスピマットは喘息の治療には適応がない [禁忌 (4) を参照]。

## 5.2 疾患の増悪及び急性発作

STIOLTO レスピマットは生命を脅かす病態のこともある COPD の急性増悪患者に投与開始しないこと。STIOLTO レスピマットは COPD の急性増悪患者では検討されていない。このような状況で STIOLTO レスピマットを使用するのは適していない。

STIOLTO レスピマットは急性症状の軽減，すなわち気管支痙攣の急性発作の治療のための救済治療薬として使用しないこと。STIOLTO レスピマットは急性症状の軽減について検討されておらず，急性症状の軽減を目的として追加投与しないこと。急性症状は吸入短時間作用性  $\beta_2$  刺激薬により治療すること。

STIOLTO レスピマットの開始時に，定期的に（1日4回など）吸入短時間作用性  $\beta_2$  刺激薬を使用している場合，吸入短時間作用性  $\beta_2$  刺激薬の定期的使用を中止し，急性呼吸器症状の軽減にのみ使用するよう指導すること。STIOLTO レスピマットを処方する際，医療従事者は吸入短時間作用性  $\beta_2$  刺激薬を処方し，患者にその使用方法を指導すること。吸入  $\beta_2$  刺激薬の使用増加は疾患増悪の徴候であり，速やかに医療機関を受診する必要がある。

COPD は数時間で急激に増悪することや，数日以上にわたって慢性的に増悪することがある。STIOLTO レスピマットが気管支収縮症状をもはやコントロールできない，吸入短時間作用性  $\beta_2$  刺激薬が効果を示さなくなった，又は通常よりも頻回に短時間作用性  $\beta_2$  刺激薬の吸入を必要とする場合，疾患の増悪を示している可能性がある。このような場合，直ちに患者及び COPD 治療計画を再評価すること。この場合に STIOLTO レスピマットの1日投与量を，推奨用量を超えて増量することは適切でない。

## 5.3 STIOLTO レスピマットの過度使用及び他の長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬の使用

$\beta_2$  刺激薬を含有する他の吸入製剤と同様に，過量投与をもたらすことがあるため，STIOLTO レスピマットは推奨されているよりも頻回に使用したり，推奨用量より高用量で使用したり，又は長時間作用性  $\beta_2$  刺激薬含有の他の薬剤と併用してはならない。交感神経刺激吸入剤の過剰使用に伴って，臨床的に問題となる心血管作用及び死亡が報告されている。

## 5.4 即時型過敏反応

蕁麻疹，血管浮腫（口唇，舌又は咽頭の腫脹を含む），発疹，気管支痙攣，アナフィラキシー，又はそう痒といった即時型過敏反応が，STIOLTO レスピマット投与後に発現することがある。このような反応が発現した場合，直ちに STIOLTO レスピマットによる治療を中止し，代替治療を検討すること。アトロピンとチオトロピウムの構造式が似ていることから，アトロピン又はその誘導体に対して過敏症反応の既往歴のある患者では STIOLTO レスピマットに対する類似の過敏症反応に注意すること。

## 5.5 奇異性気管支痙攣

他の吸入薬と同様、STIOLTO レスピマットも奇異性気管支痙攣を引き起こし、生命を脅かす事態に至ることがある。奇異性気管支痙攣が発現した場合、直ちに STIOLTO レスピマットを中止し、代替療法を開始する。

## 5.6 心血管系に及ぼす影響

オロダテロールは他の  $\beta_2$  刺激薬と同様、臨床的に重要な心血管系作用を引き起こし、脈拍数増加、収縮期又は拡張期血圧上昇又は症状が現れることがある。このような作用が発現した場合、STIOLTO レスピマットの中止を検討すること。また、 $\beta$  刺激薬は T 波の平坦化、QTc 間隔延長及び ST 低下などの心電図の変化をもたらすことが報告されている。これらの所見の臨床的意義は不明である。心血管疾患、特に冠不全、不整脈、肥大型閉塞性心筋症及び高血圧を有する患者には、長時間作用性  $\beta_2$  刺激薬は慎重に投与すること。

## 5.7 合併症

他の交感神経作動性アミンと同様に、オロダテロールは、痙攣性疾患又は甲状腺亢進症を有する患者、QT 間隔延長の既往歴又はその疑いのある患者、及び交感神経作動性アミンに対し異常な感受性を示す患者には慎重に投与すべきである。類似の  $\beta_2$  刺激薬であるアルブテロールは静脈内投与後に、既存の糖尿病及びケトアシドーシスを悪化させることが報告されている。

## 5.8 閉塞性隅角緑内障の悪化

STIOLTO レスピマットは閉塞性隅角緑内障患者には慎重に投与すること。処方医及び患者に対して、急性閉塞性隅角緑内障の徴候及び症状（例えば、結膜の充血及び角膜浮腫に伴う赤色眼とともに眼痛若しくは眼の不快感、霧視、視覚暈輪又は虹輪）への注意を喚起すること。これらの徴候又は症状が発現した場合には、直ちに受診するように患者に指導すること。

## 5.9 尿閉の悪化

STIOLTO レスピマットは尿閉患者には慎重に投与すること。処方医及び患者は、特に前立腺肥大症又は膀胱頸部閉塞を有する患者に投与する際は前立腺肥大症又は膀胱頸部閉塞の徴候及び症状（例えば、排尿困難、排尿痛）に注意すること。これらの徴候又は症状が発現した場合には、直ちに受診するように患者に指導すること。

## 5.10 腎機能障害

チオトロピウムは主に腎から排泄される薬剤であるため、STIOLTO レスピマットで治療している中等度～高度の腎機能障害を伴う患者（クレアチニンクリアランス値が 60 mL/min 以下）では抗コリン作動性副作用の発現を綿密に観察すること [特別な集団における使用 (8.7) 及び臨床薬理 (12.3) を参照]。

## 5.11 低カリウム血症及び高血糖

$\beta$  刺激薬は、一部の患者で重大な低カリウム血症を誘発し、心血管系に対する有害な影響に至る可能性がある [臨床薬理 (12.2) を参照]。血清カリウムの低下は通常一過性であり、補充を必要としない。高用量の  $\beta_2$  刺激薬の吸入は血漿グルコースの増加をもたらすことがある。

高度 COPD 患者では、低カリウム血症が低酸素症及び併用薬によって増強されることがあり [薬物相互作用 (7.2) を参照]、そのため不整脈を誘発しやすくなる。

オロダテロール長期投与の臨床試験において、臨床的に意味のある血清カリウムの低下又は血糖の変化がまれにみられたが、その発現率はプラセボ対照とほぼ同程度であった。コントロール不良の糖尿病患者におけるオロダテロールの検討は行われていない。

## 6. 副作用

STIOLTO レスピマットの有効成分の 1 つであるオロダテロールなどの LABA は、喘息関連死のリスクを増大させる。STIOLTO レスピマットは喘息の治療には適応がない [黒枠警告並びに警告及び使用上の注意 (5.1) を参照]。

以下の副作用の記載又詳細は他の項を参照。

- 即時型過敏反応 [警告及び使用上の注意 (5.4) を参照]。
- 奇異性気管支痙攣 [警告及び使用上の注意 (5.5) を参照]。
- 閉塞性隅角緑内障の悪化 [警告及び使用上の注意 (5.7) を参照]。
- 尿閉の悪化 [警告及び使用上の注意 (5.8) を参照]。

### 6.1 慢性閉塞性肺疾患における臨床試験成績

臨床試験は種々の条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験での副作用発現率を他の薬剤の臨床試験での発現率と直接比較することはできず、また、臨床試験での副作用発現率は臨床現場での発現率を反映しない場合がある。

STIOLTO レスピマットの臨床プログラムは、52 週間実薬対照試験 2 試験、12 週間プラセボ対照試験 1 試験、6 週間プラセボ対照クロスオーバー試験 3 試験及び短期間の追加試験 4 試験で、COPD 患者 7151 名を対象とした。合計 1988 名に STIOLTO レスピマットが少なくとも 1 回投与された。12 週間以内の試験で認められた副作用は、主要安全性データベースを構成する 52 週間の試験で認められたものと一致していた。

主要安全性データベースは、52 週間実薬対照二重盲検並行群間比較で実施した検証試験 2 試験の併合データで構成される。これらの試験は、40 歳以上の成人 COPD 患者 5162 名（男性 72.9% 及び女性 27.1%）が対象となった。このうち 1029 名には STIOLTO レスピマットが 1 日 1 回投与された。STIOLTO レスピマット群は大半が白人（71.1%）で、平均年齢が 63.8 歳であり、ベースラインにおける FEV<sub>1</sub> の予測値に対する平均割合は 43.2%であった。これら 2 試験では、チオトロピウム 5  $\mu$ g 及びオロダテロール 5  $\mu$ g が実薬対照群とされ、プラセボは使用されなかった。

これら 2 試験において、STIOLTO レスピマット投与群の 74%が副作用を報告したのに対し、オロダテロール 5  $\mu$ g 群及びチオトロピウム 5  $\mu$ g 群ではそれぞれ 76.6%及び 73.3%であった。投薬

中止に至った副作用が発現した患者の割合は、STIOLTO レスピマット投与例では 7.4%であったのに対し、オロダテロール 5 µg 及びチオトロピウム 5 µg 投与例ではそれぞれ 9.9%及び 9.0%であった。投薬中止に至った副作用のうち最も多かったのは、COPD の悪化であった。

最も多くみられた重篤な副作用は COPD の増悪及び肺炎であった。

STIOLTO レスピマット投与群での発現率が 3%を超え、実薬対照群より発現率が高かったすべての副作用を表 1 に示す。

表 1：STIOLTO レスピマット投与例における発現率が 3%を超えた（かつ、比較薬チオトロピウム及び／又はオロダテロール投与例での発現率より高かった）副作用の発現例数及び発現率：40 歳以上の COPD 患者を対象とした 52 週間実薬対照二重盲検試験 2 試験の一括評価データ

投与	STIOLTO レスピマット (1 日 1 回)	チオトロピウム (5 µg 1 日 1 回)	オロダテロール (5 µg 1 日 1 回)
器官別分類 (副作用)	n=1029 n (%)	n=1033 n (%)	n=1038 n (%)
感染症および寄生虫症			
鼻咽頭炎	128 (12.4)	121 (11.7)	131 (12.6)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			
咳嗽	40 (3.9)	45 (4.4)	31 (3.0)
筋骨格系及び結合組織障害			
背部痛	37 (3.6)	19 (1.8)	35 (3.4)

STIOLTO レスピマットが投与された患者に発現した副作用のうち、発現率が 3%以下であった副作用は以下のとおり。

代謝及び栄養障害：脱水

神経系障害：浮動性めまい、不眠症

眼障害：緑内障、眼圧上昇、霧視

心血管障害：心房細動、動悸、上室性頻脈、頻脈、高血圧

呼吸器、胸郭及び縦隔障害：鼻出血、咽頭炎、発声障害、気管支痙攣、喉頭炎、副鼻腔炎

胃腸障害：口内乾燥、便秘、中咽頭カンジダ症、嚥下障害、胃食道逆流性疾患、歯肉炎、舌炎、口内炎、麻痺性イレウスを含む腸閉塞

皮膚及び皮下組織障害：発疹、そう痒症、血管神経性浮腫、蕁麻疹、皮膚感染、及び皮膚潰瘍、皮膚乾燥、過敏症（即時型反応を含む）

筋骨格系及び結合組織障害：関節痛、関節腫脹

腎及び尿路障害：尿閉、排尿困難、及び尿路感染。

## 7. 薬物相互作用

### 7.1 アドレナリン作用薬

投与経路に関係なく追加のアドレナリン作用薬を投与する場合、STIOLTO レスピマットの成分の1つであるオロダテロールの交感神経刺激作用が増強される可能性があるため、慎重に投与すること [警告及び使用上の注意 (5.3, 5.6, 5.10, 5.11) を参照]。

### 7.2 交感神経刺激薬, キサンチン誘導体, ステロイド又は利尿薬

チオトロピウムは短時間作用性及び長時間作用性交感神経刺激 ( $\beta$  刺激) 血管拡張薬, メチルキサンチン, 並びに経口及び吸入ステロイドと併用で投与されているが, 副作用の増加はみられていない。キサンチン誘導体, ステロイド又は利尿薬との併用投与はオロダテロールのカリウム低下作用を増強することがある [警告及び使用上の注意 (5.11) を参照]。

### 7.3 カリウム保持性利尿薬以外の利尿薬

カリウム保持性利尿薬以外の利尿薬 (ループ利尿薬又はサイアザイド系利尿薬など) の投与により生じる可能性のある心電図変化及び/又は低カリウム血症が,  $\beta$  刺激薬によって急激に悪化することがあり, 特に推奨用量を超えて  $\beta$  刺激薬を投与した場合にみられる。これらの作用の臨床的意義は不明であるが, STIOLTO レスピマットとカリウム保持性利尿薬以外の利尿薬を併用する際は注意が必要である。

### 7.4 モノアミンオキシダーゼ阻害薬, 三環系抗うつ薬, QTc 延長薬

他の  $\beta_2$  刺激薬含有薬剤と同様, STIOLTO レスピマットをモノアミンオキシダーゼ阻害薬又は三環系抗うつ薬, あるいは QTc 間隔を延長することが既知の他の薬剤で治療中の患者に投与する際は, 心血管系に対するアドレナリン作用薬の作用がこれらの薬剤によって増強する可能性があるため, 厳重な注意を払うこと。QTc 間隔を延長することが既知の薬剤は, 心室性不整脈のリスク増大をもたらす可能性がある。

### 7.5 $\beta$ 遮断薬

$\beta$  アドレナリン受容体拮抗薬 ( $\beta$  遮断薬) と STIOLTO レスピマットのオロダテロール成分は, 併用投与した場合に, 互いの作用を妨げる可能性がある。 $\beta$  遮断薬は  $\beta$  刺激薬の治療効果を阻止するだけでなく, COPD 患者に高度の気管支痙攣をもたらす可能性がある。したがって, COPD 患者には通常,  $\beta$  遮断薬を投与してはならない。ただし, 例えば, 心筋梗塞後の予防としてなど特定の状況下では, COPD 患者における  $\beta$  遮断薬の使用に代わる許容可能な治療法がないことがある。このような状況では, 心臓選択性  $\beta$  遮断薬を考慮することができるが, 慎重に投与すること。

## 7.6 抗コリン薬

併用される抗コリン薬と相加的な相互作用を起こす可能性がある。したがって、STIOLTO レスピマットと他の抗コリン薬含有薬剤との併用投与は、抗コリン薬の副作用の増加を招く可能性があるため避けること [警告及び使用上の注意 (5.7, 5.8) 及び副作用 (6) を参照]。

## 7.7 チトクロム P450 及び P-糖蛋白排出輸送系トランスポーターを阻害する薬剤

CYP 及び P-gp の強力な二重阻害剤であるケトコナゾールを用いた薬物相互作用試験において、ケトコナゾールはオロダテロールの最高血漿中濃度及び AUC を 1.7 倍上昇させることが認められた [薬物動態 (12.3) を参照]。臨床試験において、オロダテロールは推奨治療用量の最高 2 倍の用量で最大 1 年間評価された。STIOLTO レスピマットの用量調節は必要ない。

## 8. 特別な集団における使用

### 8.1 妊婦への投与

催奇形性：妊娠カテゴリー C

STIOLTO レスピマット又はその個々の成分であるチオトロピウム臭化物及びオロダテロールを用いた、妊娠女性を対象とする適切な対照をおいた適切なデザインの試験は実施されていない。STIOLTO レスピマット又はその個々の成分であるチオトロピウム臭化物及びオロダテロールの各成分で動物の生殖試験を実施している。STIOLTO レスピマットの妊娠中の使用は、胎児への有益性が危険性を上回ると考えられる場合のみに限定すること。

#### チオトロピウム

ラット及びウサギにおいて、 $\mu\text{g}/\text{m}^2$  換算でそれぞれヒト推奨 1 日吸入用量 (RHDID) の約 790 倍及び 8 倍のチオトロピウム吸入用量、すなわちそれぞれ 1471 及び 7  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  を投与した場合に、構造変化の所見は認められなかった。ただし、ラットにおいて、チオトロピウムを  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  換算で RHDID の約 40 倍の吸入用量である 78  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  を母動物に吸入投与したとき、胎児吸収、同腹児死亡、生存出生児数及び平均児体重の減少、並びに児の性成熟遅延がみとめられた。ウサギでは、チオトロピウムを  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  換算で RHDID の約 430 倍の吸入用量である 400  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  を母動物に吸入投与したとき、着床後死亡が増加した。このような影響はラット及びウサギにおいて  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  換算でそれぞれ RHDID の約 5 倍及び 95 倍の吸入用量である 9  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  及び 88  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  を母動物に吸入投与したときには認められなかった。

#### オロダテロール

オロダテロールはラットにおいて、AUC 換算で RHDID の約 2731 倍の用量 (母体吸入用量 1054  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ) を投与した場合に催奇形性を示さなかった。妊娠ラットではオロダテロールの胎盤移行が認められた。

オロダテロールはニュージーランドウサギにおいて、AUC 換算で成人の RHDID の約 7130 倍の吸入用量 (母体吸入用量 2489  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ) を投与した場合に、催奇形性を示すことが明らかにされ

ている。オロダテロールは胎児毒性として、心房又は心室の拡大又は矮小、眼の異常、胸骨の開裂又は歪みを示した。AUC 換算で成人の RHDID の約 1353 倍の用量 (母体吸入用量 974 µg/kg/日) では、重大な影響は生じなかった。

## 8.2 分娩・出産時における投与

STIOLTO レスピマットの早期産又は正期産への影響を検討する、ヒトでの適切な対照をおいた適切なデザインの試験は実施されていない。β 刺激薬が子宮収縮に干渉する可能性があるため、分娩中の STIOLTO レスピマットの投与は明らかな有益性が危険性を上回る場合に限定すべきである。

## 8.3 授乳婦への投与

STIOLTO レスピマット又はその個々の有効成分に曝露された授乳婦又は乳児の臨床データは入手されていない。チオトロピウム、オロダテロール及びオロダテロールの代謝物は、授乳中のラットの母乳に移行する。これらがヒト母乳中に移行するかどうかは不明であるが、ヒト母乳中に移行する薬剤が多いこと、及びラットで移行が認められたことから、STIOLTO レスピマットを授乳婦に投与する場合は注意を払うこと。

## 8.4 小児への投与

COPD は通常小児には発現しない。小児集団における STIOLTO レスピマットの安全性及び有効性は確立されていない。

## 8.5 高齢者への投与

入手されているデータによると、高齢患者において STIOLTO レスピマットの用量調節は必要ない [臨床薬理 (12.3) を参照]。

一括評価 1 年データベースに記載されている、臨床試験において STIOLTO レスピマットが推奨用量で 1 日 1 回投与された 1029 名のうち、525 名 (51.0%) が 65 歳未満、407 名 (39.6%) が 65 歳以上 75 歳未満、96 名 (9.3%) が 75 歳以上 85 歳未満、1 名 (0.1%) が 85 歳以上であった。

全般的な有効性の差は認められず、1 年一括評価データでは、高齢集団と患者集団全体を比較して副作用プロファイルは類似していた。

## 8.6 肝機能障害

軽度及び中等度肝機能障害を伴う患者に対し用量調節は必要ない。高度肝障害を伴う患者における試験は実施されていない。 [臨床薬理 (12.3) を参照]

## 8.7 腎機能障害

軽度及び中等度腎機能障害を伴う患者に対し用量調節は必要ない。しかし、中等度～高度腎機能障害を伴う患者 (クレアチニンクリアランス 60 mL/min 以下) に対する STIOLTO レスピマット

の投与は、抗コリン作動性副作用の発現に注意すること〔用法・用量（2）、警告及び使用上の注意（5.9）及び臨床薬理（12.3）を参照〕。

## 10. 過量投与

STIOLTO レスピマツトはチオトロピウム臭化物とオロダテロールの両薬剤を含有する。したがって、以下に記述する個々の成分の過量投与に関連したリスクが STIOLTO レスピマツトにも該当する。

### チオトロピウム

チオトロピウムを高用量投与した場合、抗コリン作用性の徴候及び症状が発現する可能性がある。ただし、健康成人 6 名にチオトロピウム最高 282 µg を単回吸入投与したとき、全身性の抗コリン作動性有害事象は認められなかった。健康成人 12 名の試験では、チオトロピウム 141 µg を 1 日 1 回反復吸入投与したとき、両眼の結膜炎及び口内乾燥がみられた。健康成人を対象にチオトロピウム臭化物吸入液を 40 µg まで 14 日間投与したとき、用量依存的（10～40 µg1 日 1 回）に口内、咽頭乾燥及び鼻粘膜の乾燥が発現した。

### オロダテロール

オロダテロールの過量投与で予想される徴候及び症状としては、過剰な β アドレナリン受容体刺激によるものや、例えば心筋虚血、狭心症、高血圧又は低血圧、頻脈、不整脈、動悸、浮動性めまい、神経過敏、不眠症、不安、頭痛、振戦、口内乾燥、筋痙縮、悪心、疲労、倦怠感、低カリウム血症、高血糖及び代謝性アシドーシスなどの徴候及び症状の発現又は増悪が挙げられる。すべての吸入交感神経刺激薬と同様に、オロダテロールの過量投与に伴って心停止を来すことや、時には死亡する可能性がある。

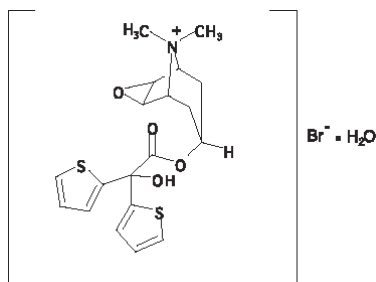
過量投与の治療法は、適切な対症療法及び支持療法の開始とともに、STIOLTO レスピマツトの投与中止である。気管支痙攣が発現する可能性を考慮した上で、心臓選択性 β 受容体遮断薬を慎重に投与することも考えられる。透析が STIOLTO レスピマツトの過量投与に対して有益であるか否かについては、判断できるだけの十分な証拠がない。過量投与の場合には心臓モニタリングを行うことが勧められる。

## 11. 性状

STIOLTO レスピマツトは抗コリン薬であるチオトロピウムと、長時間作用性 β<sub>2</sub> 刺激薬 (LABA) であるオロダテロールの配合剤である。

チオトロピウム臭化物水和物の化学名は(1α, 2β, 4β, 5α, 7β)-7-[(Hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0<sup>2,4</sup>] nonane bromide monohydrate である。本薬は合成、非キラル、四級アンモニウム化合物である。チオトロピウム臭化物は白色又は帯黄白色の粉末である。水にやや溶けにくく、メタノールにやや溶けやすい。

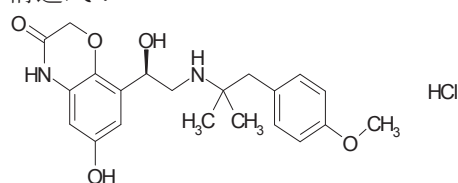
構造式：



チオトロピウム臭化物（水和物）は分子量が 490.4，分子式は  $C_{19}H_{22}NO_4S_2Br \cdot H_2O$  である。

原薬オロダテロール塩酸塩の化学名は 2H-1,4-Benzoxazin-3H(4H)-one, 6-hydroxy-8-[(1R)-1-hydroxy-2-[[2-(4-methoxyphenyl)-1,1-dimethylethyl]-amino]ethyl]-, monohydrochloride である。オロダテロール塩酸塩は白色～灰白色の粉末であり，水にやや溶けにくい～溶けにくい，エタノールに溶けにくい。分子量は 422.9 g/モル（塩酸塩）：386.5 g/モル（フリー体）であり，分子式は塩酸塩として  $C_{21}H_{26}N_2O_5 \cdot HCl$  である。塩酸塩からフリー体への換算係数は 1.094 である。

構造式：



STIOLTO レスピマツト製剤はチオトロピウム臭化物とオロダテロール塩酸塩の滅菌水溶液からなり，STIOLTO レスピマツト吸入器とともに使用するためのアルミニウム製シリンダーに圧着された 4.5 mL プラスチック製容器に充填されている（STIOLTO レスピマツトのカートリッジ）。

添加物は注射用水，ベンザルコニウム塩化物，エデト酸二ナトリウム及び塩酸である。

STIOLTO レスピマツトのカートリッジは STIOLTO レスピマツト吸入器とともに使用することのみ意図されている。STIOLTO レスピマツト吸入器は手に持てる小型の経口吸入用器具であり，機械的エネルギーを使用して定量噴霧された薬液からソフトミストを生成させる。STIOLTO レスピマツト吸入器には薄緑色のキャップが付いている。

STIOLTO レスピマツト吸入器とともに使用する際に，吸入のための準備を終えた滅菌水溶液 4 g 入りのカートリッジからは 60 噴霧（又は 28 噴霧）が可能であり，これは 1 日 2 噴霧として使用する場合に 30 日分（又は 14 日分）に相当する。STIOLTO レスピマツト吸入器からの各回の投与量（1 回投与量は 2 噴霧に相当）は，マウスピースから吸入液 22.1  $\mu$ L 中チオトロピウム 5  $\mu$ g 及びオロダテロール 5  $\mu$ g である。すべての吸入薬と同様に，肺に送達される実際の薬剂量は，吸入用器具の噴霧と送達システムを通じて息を吸い込むことの協調などの患者要因に左右されることがある。息を吸い込んでいる時間は少なくとも噴霧ボタンを押している時間とする（1.5 秒）。

## 12. 臨床薬理

### 12.1 作用機序

#### STIOLTO レスピマット

STIOLTO レスピマットはチオトロピウムとオロダテロールを含有する。個々の成分に関して以下に記載した特性がSTIOLTO レスピマットにも該当する。これらの薬剤は2つの異なるクラス(抗コリン薬及び $\beta_2$  刺激薬) の薬剤であり、臨床的及び生理学的指標に対して異なる影響を及ぼす。

#### チオトロピウム

チオトロピウムは長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬であり、薬理クラスでは抗コリン薬に分類される。ムスカリン受容体サブタイプである  $M_1$ ~ $M_5$  受容体にほぼ同程度の親和性を示す。気道では、平滑筋の  $M_3$  受容体の阻害を通じて薬理作用を示し、気管支拡張をもたらす。拮抗作用の競合性及び可逆性がヒト及び動物由来の受容体並びに摘出臓器標本を用いて示された。非臨床の *in vitro* 及び *in vivo* 試験において、メサコリン誘発気管支収縮作用の抑制は用量依存的であり、24 時間以上持続した。チオトロピウム吸入後の気管支拡張は主に部位特異的作用である。

#### オロダテロール

オロダテロールは長時間作用性  $\beta_2$  刺激薬 (LABA) である。本薬は吸入による局所投与後に  $\beta_2$  アドレナリン受容体に結合し、本受容体を活性化することで、薬理作用を発揮する。気道に存在するこれらの受容体が活性化されると、細胞内のサイクリックアデノシン一リン酸 (cAMP) の合成を媒介する酵素であるアデニルシクラーゼが刺激される。cAMP 値が上昇すると、気道平滑筋細胞の弛緩による気管支拡張が誘発される。*In vitro* 試験において、オロダテロールは  $\beta_2$  受容体の刺激活性が  $\beta_1$  受容体と比べて 241 倍大きく、 $\beta_3$  受容体と比べて 2299 倍大きかった。これらの所見の臨床的意義は不明である。

$\beta$  アドレナリン受容体は、主として心筋に発現される  $\beta_1$  アドレナリン受容体、主として気道平滑筋に発現される  $\beta_2$  アドレナリン受容体、主として脂肪組織に発現される  $\beta_3$  アドレナリン受容体の3つのサブタイプに分類される。 $\beta_2$  刺激薬は気管支拡張を誘発する。 $\beta_2$  アドレナリン受容体は主に気道平滑筋に存在するものの、肺の上皮及び内皮細胞、心臓を含む他の様々な細胞の表面にも存在する。心臓の  $\beta_2$  受容体の正確な機能は不明であるが、この存在のため非常に選択性の高い  $\beta_2$  刺激薬であっても心臓に対する影響を生じる可能性がある。

### 12.2 薬力学

#### 電気生理学

#### STIOLTO レスピマット

COPD 患者 5162 名を対象に STIOLTO レスピマットを用いた 52 週間無作為化二重盲検試験 2 試験では、投与開始日、投与 12 週、投与 24 週及び投与 52 週後に心電図評価が実施された。併合解析において、心拍数補正法として Bazett 法及び Fredericia 法を用いたベースライン補正 QT 間隔

(それぞれ QTcB 及び QTcF) に 30 msec を超える変化が認められた被験者数の割合は、STIOLTO レスピマット群でオロダテロール 5 µg 群及びチオトロピウム 5 µg と違いはなかった。

#### チオトロピウム

チオトロピウム乾燥粉末吸入剤の QT 間隔に対する影響は、健康被験者 53 名を組み入れた無作為化、プラセボ及び陽性対照薬比較、クロスオーバー試験でも評価された。被験者にはチオトロピウム吸入用粉末 18 µg, 54 µg (推奨用量の 3 倍) 又はプラセボが 12 日間投与された。ベースライン時に心電図が評価され、さらに治験薬の初回及び最終投与後の投与間隔にわたって評価された。プラセボと比較したとき、試験独自の QTc 間隔のベースラインからの平均変化量は最大値としてチオトロピウム吸入用粉末 18 µg で 3.2 msec, 54 µg で 0.8 msec であった。QTc 500 msec 超が新たに発現した被験者及び QTc のベースラインからの変化量が 60 msec 以上となった被験者はいなかった。

COPD 患者 198 名を登録し、チオトロピウム乾燥粉末吸入剤を用いた多施設共同、無作為化二重盲検試験において、ベースライン補正 QT 間隔に 30~60 msec の変化が認められた被験者数は、チオトロピウム群がプラセボ群に比較して多かった。この差は心拍数で QT を補正する Bazett 法 (QTcB) を用いた場合とのいずれでも明白であった [QTcB ではチオトロピウム群 20 名 (20%), プラセボ群 12 名 (12%), QTcF では各群 16 名 (16%), 1 名 (1%) ]。いずれの投与群にも QTcB 又は QTcF が 500 msec を超えた被験者はなかった。チオトロピウムを用いた他の臨床試験では、本薬の QTc 間隔への影響は検出されなかった。

#### オロダテロール

心電図上 QT/QTc 間隔に対するオロダテロールの影響は、健康男女被験者 24 名を対象にプラセボ及び実薬 (モキシフロキサシン) 対照、二重盲検無作為化試験において、オロダテロール 10, 20, 30 及び 50 µg の単回投与で検討した。用量依存的な QTcI (被験者別に補正した QT 間隔) の延長が認められた。ベースライン補正後の QTcI のプラセボとの最大平均差 (片側 95%信頼期間上限値) は、10, 20, 30 及び 50 µg の用量でそれぞれ 2.5 (5.6) msec, 6.1 (9.2) msec, 7.5 (10.7) msec 及び 8.5 (11.6) msec であった。

48 週間プラセボ対照第 III 相試験の被験者のうち 772 名の部分集団では、24 時間連続心電図記録 (ホルター心電図) を用いてオロダテロール 5 µg 及び 10 µg の心拍数及び期外収縮に対する影響が評価された。心拍数又は期外収縮の平均変化量の規模には、用量又は時間に関連する傾向又はパターン認められなかった。期外収縮のベースラインから投与終了までの変化については、オロダテロール 5 µg, 10 µg, プラセボ群の間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

## 12.3 薬物動態

### STIOLTO レスピマット

STIOLTO レスピマットを吸入投与したときのチオトロピウム及びオロダテロールの薬物動態パラメータは、有効成分それぞれを単独で投与したときのパラメータとほぼ同程度であった。

### チオトロピウム

チオトロピウムを吸入スプレーとして投与した。以下に記述する薬物動態データの一部は、治療に推奨される用量より高用量で得られたものである。

### オロダテロール

オロダテロールは線形の薬物動態を示した。1日1回反復吸入投与時、オロダテロールの血漿中濃度は8日後に定常状態に達し、曝露量は単回投与時と比べて最大1.8倍増大した。

### 吸収

#### チオトロピウム

若年健康被験者に溶液を吸入投与したときの尿中排泄データによると、吸入用量の約33%が体循環に到達した。チオトロピウムの経口液剤の絶対バイオアベイラビリティは2~3%であった。この理由から、食事はチオトロピウムの吸収に影響を及ぼさないと予測される。チオトロピウムの最高血漿中濃度は吸入後5~7分で認められた。

#### オロダテロール

オロダテロールは吸入後おおむね10~20分以内に最高血漿中濃度に達する。健康被験者では、吸入投与後のオロダテロールの絶対バイオアベイラビリティは約30%であると推定されたが、経口液剤として投与したときは絶対バイオアベイラビリティは1%未満であった。したがって、吸入後のオロダテロールの全身アベイラビリティは主に肺吸収によって決まるが、投与量のうち嚥下された部分のごくわずかしが全身曝露に寄与しない。

### 分布

#### チオトロピウム

本薬の血漿蛋白結合率は72%であり、分布容積は32 L/kgである。肺内の局所濃度は不明であるが、吸入投与であることから肺内濃度はかなり高いことが示唆される。ラット試験では、チオトロピウムが血液脳関門を通過しなかった。

#### オロダテロール

オロダテロールは吸入投与及び静脈内投与後にマルチコンパートメントモデルに従う沈着動態を示した。分布容積は高く(1110 L)、広範囲にわたる組織への分布が示唆される。*In vitro*における<sup>14</sup>C]オロダテロールのヒト血漿蛋白との結合は濃度に依存せず、約60%であった。

### 消失

#### 代謝

#### チオトロピウム

代謝の範囲は小さい。これは若年健康被験者に対する静脈内投与後の未変化体の尿中排泄率が74%であることから明らかである。エステル化合物であるチオトロピウムは非酵素的に分解され、アルコールであるN-メチルスコピン及びジチエニルグリコール酸が生成されるが、両者ともムスカリン受容体に結合しない。

ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験で、投与量の一部(静脈内投与量の74%が未変化体として尿中に排泄され、25%が代謝される)がチトクロム P450 依存性の酸化と引き続きグルタチオン抱合によって代謝され、種々の第 II 相代謝物が生成された。この酵素的経路はキニジン、ケトコナゾール及び gestodene などの CYP450 2D6 及び 3A4 阻害薬によって阻害される。したがって、CYP450 2D6 及び 3A4 が、投与された用量の消失のごく一部に関与する代謝経路に関わっている。ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験で、チオトロピウムは治療濃度を上回る濃度でも CYP450 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 及び 3A4 を阻害しないことが認められた。

#### オロダテロール

オロダテロールは直接のグルクロン酸抱合及びメトキシ基のO-脱メチル化に続く抱合によってかなり代謝される。同定された6代謝物のうち、未抱合の脱メチル化産物のみが  $\beta_2$  受容体と結合する。ただし、本代謝物は推奨治療用量で慢性吸入投与後の血漿中に検出されない。

チトクロム P450 アイソザイムの CYP2C9 及び CYP2C8 と、ごくわずかに CYP3A4 が、オロダテロールのO-脱メチル化に関与しているが、ウリジン二リン酸グリコシルトランスフェラーゼアイソフォームである UGT2B7, UGT1A1, 1A7 及び 1A9 は、オロダテロールのグルクロン酸抱合体の生成に関与していることが認められた。

#### 排泄

##### チオトロピウム

チオトロピウムの COPD 患者での消失半減期は1日1回5  $\mu\text{g}$  吸入投与後25時間である。若年健康被験者における静脈内投与後の全身クリアランスは880 mL/min であった。静脈内投与したチオトロピウム臭化物は主に未変化体として尿中に排泄された(74%)。COPD 患者が溶液を吸入投与したときの尿中排泄率は投与量の18.6% (0.932  $\mu\text{g}$ ) であり、残りは主に腸管に吸収されず、糞便を介して排泄された。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り、尿中に分泌されることが示唆された。COPD 患者に1日1回反復吸入投与したときの薬物動態学的定常状態には7日目に到達し、それ以後に蓄積はみられなかった。

##### オロダテロール

健康被験者におけるオロダテロールの全身クリアランスは872 mL/min であり、腎クリアランスは173 mL/min である。静脈内投与したときの終末相半減期は22時間である。これに対し、吸入投与したときの終末相半減期は約45時間であり、後者は消失よりもむしろ吸収の過程によって決定されることが示された。ただし、COPD 患者において  $C_{\text{max}}$  から算出した1日用量5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  における有効半減期は7.5時間である。

[<sup>14</sup>C] 標識オロダテロールを静脈内投与したとき、投与放射能の 38%は尿中に排泄され、53%は糞便中に排泄された。静脈内投与後に尿中に排泄された未変化体の量は 19%であった。経口投与後に尿中に排泄されたのはオロダテロール及び/又は代謝物の 9%のみであったが、大部分は糞便中に回収された (84%)。投与量の 90%以上が静脈内及び経口投与後それぞれ 6 及び 5 日以内に排泄された。吸入投与した場合は、健康被験者において定常状態の投与間隔内での未変化体の尿中排泄率は投与量の 5%~7%を占めた。

### 薬物相互作用

#### *STIOLTO* レスピマット

STIOLTO レスピマットを用いた薬物相互作用試験は実施していないが、チオトロピウム及びオロダテロール単剤で実施している。

チオトロピウムとオロダテロールを併用で吸入投与したとき、各成分の薬物動態パラメータは、有効成分それぞれを単独で投与したときのパラメータとほぼ同程度であった。

#### チオトロピウム

チオトロピウム (14.4 µg を 15 分かけて点滴静注) とシメチジン 400 mg 1 日 3 回又はラニチジン 300 mg 1 日 1 回を用いた相互作用試験を実施した。シメチジンとチオトロピウムの併用投与により AUC<sub>0-4hr</sub> は 20%増加し、チオトロピウムの腎クリアランスは 28%低下したが、C<sub>max</sub> 及び 96 時間までの尿中排泄量には有意な変化はみられなかった。チオトロピウムとラニチジンの併用投与はチオトロピウムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

COPD 患者によく使用される併用薬 (長時間作用性 β<sub>2</sub> 刺激薬 [LABA], 吸入ステロイド [ICS]) によるチオトロピウムの曝露量の変化は認められなかった。

#### オロダテロール

CYP2C9 の代表的阻害薬としてフルコナゾールを、強力な P-gp (及び CYP3A4, 2C8, 2C9) 阻害薬としてケトコナゾールを用いた薬物間相互作用試験を実施した。

フルコナゾール : フルコナゾール 400 mg を 1 日 1 回 14 日間併用投与したとき、オロダテロールの全身曝露量に問題となる影響はみられなかった。

ケトコナゾール : ケトコナゾール 400 g を 1 日 1 回 14 日間併用投与したとき、オロダテロールの C<sub>max</sub> は 66%, AUC<sub>0-1hr</sub> は 68%上昇した。

チオトロピウム : オロダテロールとの配合剤として 21 日間投与したとき、チオトロピウムはオロダテロールの全身曝露量に問題となる影響を及ぼさず、逆もまた同じであった。

### 特別な集団

#### オロダテロール

薬物動態のメタアナリシスから、オロダテロールの吸入投与後の COPD 患者の全身曝露量への年齢、性別及び体重の影響に基づき、用量調節は必要ないことが示された。

## 高齢者

### チオトロピウム

腎排泄型の薬剤ではすべてに該当するように、加齢はチオトロピウムの腎クリアランスの低下をもたらした（65歳未満の COPD 患者で 347 mL/min, 65 歳以上の COPD 患者で 275 mL/min）。これに対応した AUC<sub>0-6,ss</sub> 及び C<sub>max,ss</sub> 値の増加はみられなかった。

## 腎機能障害

### チオトロピウム

COPD 患者に対して定常状態においてチオトロピウムを治療用量で吸入したとき、軽度腎機能障害（クレアチンクリアランス 60~90 mL/min）では AUC<sub>0-6,ss</sub> 及び C<sub>max,ss</sub> はそれぞれ 23%, 17% 高値となった。中等度腎機能障害（クレアチンクリアランス 30~60 mL/min）では、正常腎機能の COPD 患者（クレアチンクリアランス >90 mL/min）と比べて AUC<sub>0-6,ss</sub> 及び C<sub>max,ss</sub> がそれぞれ 57%, 31% 高値となった。高度腎機能障害を伴う COPD 患者（クレアチンクリアランス <30 mL/min）では、正常腎機能の COPD 患者と比べて、チオトロピウム臭化物の単回静脈内投与で AUC<sub>0-4</sub> が 94% 高値, C<sub>max</sub> が 52% 高値となった。

### オロダテロール

高度腎機能障害を伴う患者では、オロダテロール濃度は約 40% 増加した。軽度及び中等度腎機能障害を伴う患者を対象とした試験は実施されていない。

## 肝機能障害

### チオトロピウム

チオトロピウムの肝機能に対する影響を調べる試験は実施されていない。

### オロダテロール

軽度及び中等度肝機能障害を伴う患者は C<sub>max</sub> 又は AUC の変化を示さず、軽度及び中等度肝機能障害を伴う患者と健康成人の蛋白結合率に差はなかった。高度肝機能障害を伴う患者を対象とした試験は実施されていない。

## **13. 非臨床毒性**

### **13.1 がん原性, 変異原性, 生殖能障害**

#### STIOLTO レスピマット

STIOLTO レスピマットを用いた *in vitro* のがん原性, 変異原性及び生殖能障害に関する試験は実施しなかったが、構成成分であるチオトロピウム及びオロダテロール単剤で試験を実施している。

### チオトロピウム

ラットにチオトロピウムを最高 59 µg/kg/日の用量で 104 週間吸入投与した試験，雌マウスに最高 145 µg/kg/日の用量で 83 週間吸入投与した試験，及び雄マウスに最高 2 µg/kg/日の用量で 101 週間吸入投与した試験において，腫瘍原性の所見は認められなかった。これらの用量は mg/m<sup>2</sup> 換算でヒト推奨 1 日吸入用量（RHDID）のそれぞれ約 30，40 及び 0.5 倍に相当した。

チオトロピウム臭化物は細菌を用いた遺伝子変異試験，V79 チャイニーズハムスター細胞を用いた変異原性試験，ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験及び *in vivo* マウス小核試験，ラット初代培養肝細胞を用いた *in vitro* 不定期 DNA 合成試験において，変異原性及び染色体異常誘発性を示さなかった。

ラットでは，78 µg/kg/日（µg/m<sup>2</sup> 換算で RHDID の約 35 倍）以上のチオトロピウム吸入用量で，黄体数及び着床率の減少が認められた。9 µg/kg/日（µg/m<sup>2</sup> 換算で RHDID の約 4 倍）ではこのような作用は認められなかった。ただし，受胎率は最高 1689 mg/kg/日（µg/m<sup>2</sup> 換算で RHDID の約 760 倍）の吸入用量で影響を受けなかった。

### オロダテロール

オロダテロールのがん原性を評価するためにラット及びマウスを用いて 2 年間吸入投与試験を実施した。雌ラットに対する 25.8 及び 270 µg/kg/日（AUC 換算で RHDID のそれぞれ約 18 及び 198 倍）の用量での生涯にわたる投与は，卵巣間膜の平滑筋腫を誘発した。雄ラットでは最高 270 µg/kg/日（AUC 換算で RHDID の約 230 倍）の用量で腫瘍所見は認められなかった。雌マウスに対する 76.9 µg/kg/日以上（AUC 換算で RHDID の約 106 倍）の用量の生涯にわたる投与は子宮の平滑筋腫及び平滑筋肉腫を誘発した。雄マウスでは最高 255 µg/kg/日（AUC 換算で RHDID の約 455 倍）の用量で腫瘍所見は認められなかった。他の β<sub>2</sub> 刺激薬でも同様に雌のげっ歯類生殖管の平滑筋腫及び平滑筋肉腫の増加が認められている。これらの所見がヒトへの投与時に関連するかは不明である。

オロダテロールは *in vitro* の Ames 試験及び *in vitro* のマウスリンパ腫を用いた試験において変異原性を示さなかった。オロダテロールは静脈内投与したラットにおいて小核出現頻度増加をもたらした。小核出現頻度増加は薬剤による（代償性）造血増強と関連する可能性がある。小核形成の誘発機序は臨床的曝露量では関連がないと考えられた。

オロダテロールは最高 3068 µg/kg/日（AUC 換算で RHDID の約 2322 倍）の吸入用量では雌雄ラットの生殖能を低下させなかった。

## **14. 臨床試験**

STIOLTO レスピマットの安全性及び有効性は，用量設定試験 3 試験，実薬対照試験 2 試験，実薬及びプラセボ対照試験 3 試験，プラセボ対照試験 1 試験で評価した。STIOLTO レスピマットの有効性は，592 名の COPD 患者を対象とした 4 週間の用量設定試験 2 試験及び 5162 名の COPD 患者を対象とした 52 週間の実薬対照検証試験 2 試験（Trial 1 及び 2）に基づく。

### 用量設定試験

STIOLTO レスピマットの用量選択は個々の成分であるチオトロピウム臭化物及びオロダテロール単剤の試験に基づき、まず決定された。

用量選択は、4週間の実薬対照ランダム化二重盲検試験2試験によっても裏付けられた。232名のCOPD患者を対象とした試験では、3用量のチオトロピウム（1.25, 2.5, 5 µg）及びオロダテロール5 µg及び10 µgが併用投与され、オロダテロール単剤と比較された。併用投与では、オロダテロール単剤投与と比較してトラフFEV<sub>1</sub>が改善した。チオトロピウム／オロダテロール1.25/5, 2.5/5, 及び5/5 µg1日1回投与時のトラフFEV<sub>1</sub>のオロダテロール5 µg投与時との差はそれぞれ0.054 L（95%信頼区間：0.016, 0.092）、0.065 L（0.027, 0.103）、及び0.084 L（0.046, 0.122）であった。360名のCOPD患者を対象とした試験では、3用量のオロダテロール（2, 5, 10 µg）及びチオトロピウム5 µgが併用投与され、チオトロピウム単剤と比較された。チオトロピウム／オロダテロール5/2, 5/5, 及び5/10 µg1日1回投与時のトラフFEV<sub>1</sub>のチオトロピウム5 µg投与時との差はそれぞれ0.024 L（95%信頼区間：-0.029, 0.076）、0.033 L（-0.019, 0.085）、及び0.057 L（0.004, 0.110）であった。これら試験結果により検証試験で用いたチオトロピウム／オロダテロールの1日1回の投与量2.5/5及び5/5 µgが裏付けられた。

### 検証試験

合計5162名のCOPD患者（STIOLTO レスピマット投与例：1029名、オロダテロール5 µg投与例：1038名、チオトロピウム5 µg投与例：1033名）を対象としてSTIOLTO レスピマットの検証試験2試験が実施された。試験1及び2は52週間の実薬対照ランダム化並行群間二重盲検試験として同デザインで実施され、STIOLTO レスピマットをチオトロピウム5 µg及びオロダテロール5 µgに対して比較した。いずれの薬剤もレスピマット吸入器を用いて投与した。

第III相試験には、COPDと診断され、年齢40歳以上で、10 pack-years以上の喫煙歴を有し、中等度から重度の肺機能障害を有する（気管支拡張薬投与後のFEV<sub>1</sub>が予測正常値の80%未満 [GOLD病期分類II~IV期]、気管支拡張薬投与後のFEV<sub>1</sub>/FVC比が70%未満）である患者を登録した。1日1回朝に投与した。主要評価項目は投与24週でのFEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3hr</sub>及びトラフFEV<sub>1</sub>のベースラインからの変化であった。

52週間の国際共同試験（試験1及び2）で登録された5162名の大多数は男性（73%）、白人（71%）又はアジア人（25%）であり、平均年齢は64.0歳であった。気管支拡張薬吸入後の平均FEV<sub>1</sub>は1.37 L（GOLD II期 [50%]、GOLD III期 [39%]、GOLD IV期 [11%]）であった。平均β<sub>2</sub>刺激薬に対する反応性はベースラインで16.6%（0.171 L）であった。併用可能な呼吸器用薬は吸入ステロイド（47%）とキサンチン類（10%）であった。

試験1及び2両試験とも、STIOLTO レスピマット群はチオトロピウム5 µg群及びオロダテロール5 µg群と比較して、24週後のFEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3hr</sub>反応及びトラフFEV<sub>1</sub>反応に有意な改善が認められた（表2）。チオトロピウム5 µg及びオロダテロール5 µgと比較して大きかったSTIOLTO レスピマットの気管支拡張効果は、52週にわたって維持した。STIOLTO レスピマットのFEV<sub>1</sub>のベースラインからの平均変化量は初回投与から5分以内で0.137 L（範囲：0.133 - 0.140 L）増加し

た。STIOLTO レスピマット群では、チオトロピウム 5 µg 群及びオロダテロール 5 µg 群と比較して救済治療薬の使用が少なかった。

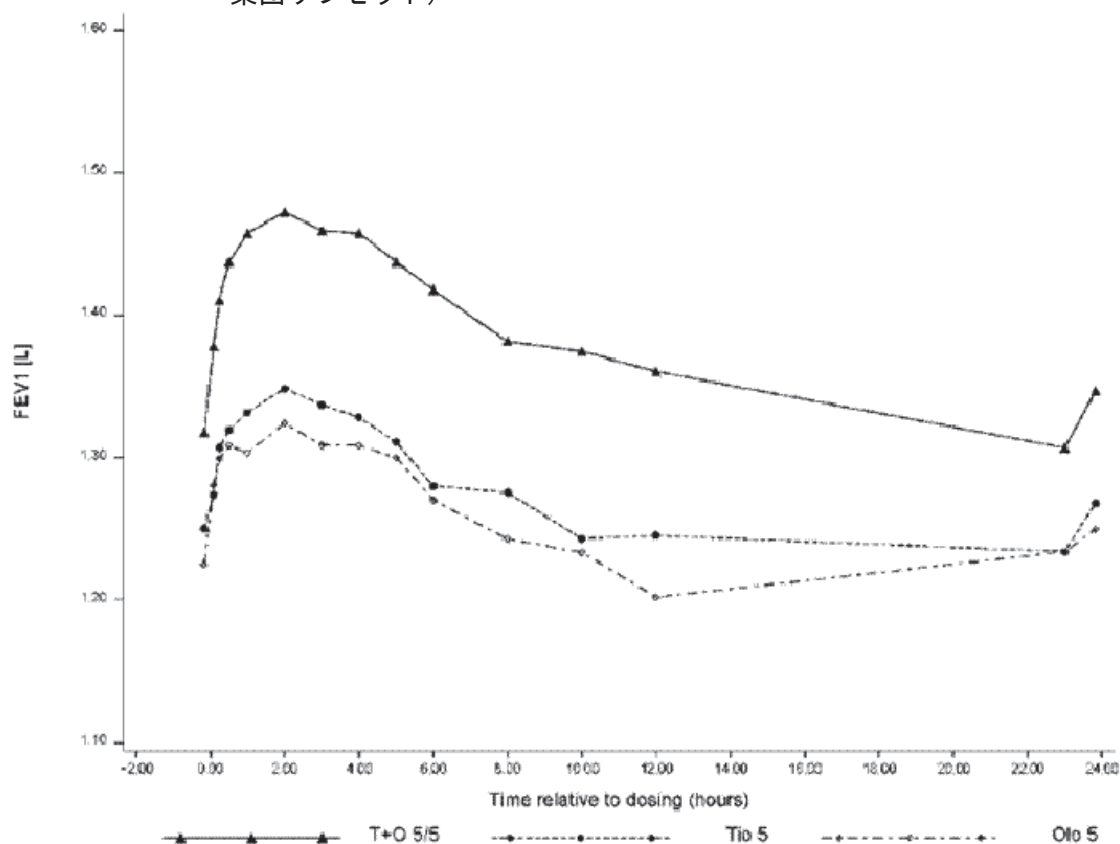
表 2 チオトロピウム 5 µg 及びオロダテロール 5 µg と比較した STIOLTO レスピマットの 24 週後の FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3hr</sub> 及びトラフ FEV<sub>1</sub> の変化量の差（主要評価項目、試験 1 及び 2）

	Trial 1			Trial 2		
	n	平均値 (L)	差 (L) (95%信頼区間)	n	平均値 (L)	差 (L) (95%信頼区間)
<b>FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3hr</sub> 変化量</b>						
STIOLTO レスピマット	522	0.256	-	502	0.268	-
チオトロピウム 5 µg	526	0.139	0.117 (0.094, 0.140)	500	0.165	0.103 (0.078, 0.127)
オロダテロール 5 µg	525	0.133	0.123 (0.100, 0.146)	507	0.136	0.132 (0.108, 0.157)
<b>トラフ FEV<sub>1</sub> 変化量</b>						
STIOLTO レスピマット	521	0.136	-	497	0.145	-
チオトロピウム 5 µg	520	0.065	0.071 (0.047, 0.094)	498	0.069	0.050 (0.024, 0.075)
オロダテロール 5 µg	519	0.054	0.082 (0.059, 0.106)	503	0.057	0.088 (0.063, 0.113)

投与前ベースライン FEV<sub>1</sub> : 試験 1=1.61 L, 試験 2=1.15 L  
STIOLTO レスピマットと単剤との比較すべてで p<0.0001

投与後 12 時間まで肺機能検査を実施した一部の患者集団 (521 名) では、STIOLTO レスピマットはチオトロピウム 5 µg 及びオロダテロール 5 µg と比較して、24 時間の投与間隔全体にわたって、有意に高い FEV<sub>1</sub> 値を示した (試験 1 及び 2, 図 1)。

図1 STIOLTO レスピマツト, チオトロピウム 5  $\mu\text{g}$  及びオロダテロール 5  $\mu\text{g}$  の24週後の24時間投与間隔にわたるFEV<sub>1</sub>の推移 (試験2の12時間肺機能検査集団サブセット)



## 16. 包装/貯法及び取扱い

STIOLTO レスピマツト吸入スプレーは、STIOLTO レスピマツトカートリッジ1個とSTIOLTO レスピマツト吸入器1個が箱に入っている。

STIOLTO レスピマツトカートリッジは、キャップに不正開封防止シールを貼ったアルミニウム製シリンダーとして提供される。STIOLTO レスピマツトカートリッジはSTIOLTO レスピマツト吸入器とともに使用し、他のレスピマツト吸入器と使用しないこと。

STIOLTO レスピマツト吸入器は円筒型のプラスチック製吸入用器具で、本体は灰色で、底部のケースは透明である。カートリッジを挿入するために、透明ケースを取り外す。吸入器には目盛りが付いている。薄緑色のキャップと灰色の吸入器本体のラベルに記載のとおり、STIOLTO レスピマツトのカートリッジとともに使用すること。

STIOLTO レスピマツト吸入スプレーには以下の製剤がある。

- STIOLTO レスピマツト吸入スプレー：60回定量噴霧用 (NDC 0597-0155-61)
- STIOLTO レスピマツト吸入スプレー：28回定量噴霧用 (NDC 0597-0155-31) (使用サンプル [institutional pack])

STIOLTO レスピマットカートリッジは総充填量が少なくとも 4 g で、STIOLTO レスピマット吸入器とともに使用するとき、吸入前の準備を終えた後ラベルに表示された定量噴霧回数（60 回又は 28 回）が送達できるようデザインされており、使用説明書に従って使用したときの 30 日分又は 14 日分の薬剤に相当する（2 回噴霧で 1 投与量である）。

表示された噴霧回数（60 回又は 28 回）を吸入器から投与すると、レスピマットのロックがかかり、それ以上噴霧ができなくなる。

カートリッジを挿入後は、初回使用から最長 3 カ月後又はロックがかかったとき、いずれか早い時点で STIOLTO レスピマット吸入器を廃棄すること。

小児の手の届かないところに保管すること。薬剤が目に入らないようにすること。

#### 貯法

25°C (77°F) で保存すること。許容温度範囲は 15~30°C (59~86°F) [米国薬局方 制御された室温を参照]。凍結を避けること。

## 17. 患者カウンセリング情報

FDA 承認済み患者向け資料（医薬品ガイド及び使用に関する指示）を参照。

### 喘息関連死

STIOLTO レスピマットなどの LABA は喘息関連死のリスクを増大させることを患者に知らせること。STIOLTO レスピマットは喘息の治療には適応がない。

### 急性症状の治療に使用しないこと

STIOLTO レスピマットは急性喘息症状又は COPD の増悪を軽減させるためのものではないことから、これらの軽減を目的とした追加の投与を行わないこと。急性症状の治療は、アルブテロールのような短時間作用性吸入  $\beta_2$  刺激薬を使用すること（医療提供者は短時間作用性吸入  $\beta_2$  刺激薬を患者に処方し、その使用法を指示すること）。

以下のいずれかがみとめられた場合は、直ちに医師に連絡するよう患者に指導すること。

- ・症状の悪化
- ・短時間作用性吸入  $\beta_2$  刺激薬の効果の減少
- ・短時間作用性吸入  $\beta_2$  刺激薬の通常以上の吸入回数の必要
- ・医師が規定した著しい肺機能の低下

症状が再発する可能性があるため、医師／提供者の指図なしに STIOLTO レスピマットによる治療を中止してはならないことを患者に指導すること。

### 長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬を追加投与しないこと

短時間作用性吸入  $\beta_2$  刺激薬を定期的を使用している患者には、これらの薬剤の定期的使用を中止し、急性症状を軽減するための対症療法としてのみ使用するよう指示すること。

患者に STIOLTO レスピマットが処方されている場合、長時間作用性  $\beta_2$  刺激薬を含有する他の吸入剤は使用しないこと。患者は推奨 1 日 1 回用量を超えて STIOLTO レスピマットを使用してはならない。交感神経刺激薬の過度の使用は心血管系に重大な影響を及ぼすことがあり、致命的になることがある。

#### $\beta_2$ 刺激薬療法に伴うリスク

動悸、胸痛、脈拍数増加、振戦又は神経過敏などの  $\beta_2$  刺激薬に伴う副作用を患者に知らせておくこと。

#### 奇異性気管支痙攣

STIOLTO レスピマットは奇異性気管支痙攣をもたらす場合があることを患者に知らせておくこと。奇異性気管支痙攣が生じた場合には、STIOLTO レスピマットの使用を中止するよう患者に指導すること。

#### 尿閉

排尿困難は前立腺肥大症又は膀胱出口部閉塞の新規発症又は悪化の症状の可能性ある。これらの徴候又は症状が発現した場合は、直ちに受診するよう患者に指導すること。

#### 視覚への影響

結膜の充血及び角膜浮腫に伴う赤色眼とともに眼痛又は眼の不快感、霧視、視覚暈輪若しくは虹輪は、急性閉塞性隅角緑内障の徴候の可能性ある。これらの徴候及び症状が発現した場合には、直ちに受診するよう患者に指導すること。縮瞳性点眼剤のみでは効果的な治療ではないことを患者に知らせておくこと。

ミスト（霧）が目に入ると霧視や瞳孔散大をもたらすことがあるため、目に入らないように注意するよう患者に指導すること。

STIOLTO レスピマットの吸入に伴って、浮動性めまい及び霧視が生じることがあるので、乗り物の運転あるいは電気機器又は機械類の操作などの作業への従事には注意するよう患者に指導すること。

#### STIOLTO レスピマットの吸入に関する指示

患者が STIOLTO レスピマット吸入器を用いて STIOLTO レスピマット吸入スプレーを正しく投与する方法を理解することが重要である。STIOLTO レスピマット吸入スプレーは必ず STIOLTO レスピマット吸入器を用いて吸入し、STIOLTO レスピマット吸入器は他の薬剤の吸入に使用しないよう患者に指導すること。

STIOLTO レスピマットは、毎回の噴霧の際に適切な量の薬剤が必ず噴霧されるように、吸入前の準備を行うことが不可欠であることを患者に指導すること。

吸入用器具の初回使用時は、STIOLTO レスピマットのカートリッジを STIOLTO レスピマット吸入器に挿入して、吸入用器具の準備を行う。患者はミスト（霧）が見えるまで下に向けて噴霧ボタンを押し、この操作をさらに 3 回繰り返す。これで吸入用器具は準備完了とみなされる。3 日間以上使用しなかった場合は 1 回噴霧した後に使用させる。また、21 日間以上しなかった場合は、ミスト（霧）が見えるまで噴霧を行い、さらにこの操作を 3 回繰り返して吸入の準備を行わせる。

販売元：

Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.

Ridgefield, CT 06877 USA

SPIRIVA<sup>®</sup>, HandiHaler<sup>®</sup>, STRIVERDI<sup>®</sup>, STIOLTO<sup>™</sup>, 及び Resmipat<sup>®</sup>は登録商標であり、その使用には Boehringer Ingelheim International GmbH の許可が必要である。

Copyright © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH,

ALL RIGHTS RESERVED

IT6053AE202015

305630-01

**第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報**

<b>JAN あるいは販売名 :</b>	チオトロピウム臭化物水和物+オロダテロール塩酸塩
<b>剤形・含量 :</b>	吸入剤 (配合剤) ・ 1 噴霧中チオトロピウム+オロダテロール 2.5 µg/ 2.5 µg
<b>文書名 :</b>	1.7 同種同効品一覧表
<b>文書作成日 :</b>	24 July 2015
<b>Page 1 of 31</b>	
<b>Proprietary confidential information</b> © 2015 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

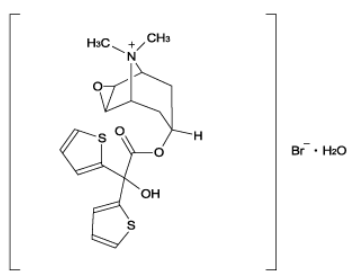
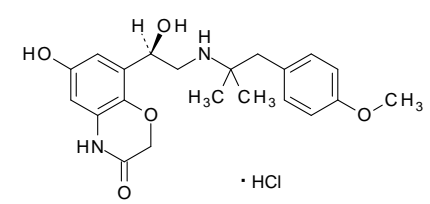
目 次	2
1. 同種同効品一覧表	3
1.1 申請薬剤	3
1.2 対照薬	8
1.3 同種同効品	15
1.3.1 長時間作用性抗コリン薬	15
1.3.2 長時間作用性 <sub>2</sub> 刺激薬	20
1.3.3 長時間作用性抗コリン薬及び長時間作用性 <sub>2</sub> 刺激薬の配合剤	24

## 1. 同種同効品一覧表

## 1.1 申請薬剤

本剤は長時間作用性抗コリン薬のチオトロピウム臭化物水和物及び長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬のオロダテロール塩酸塩の配合剤であり、表 1.1: 1 に示す。

表 1.1: 1 申請薬剤

一般的名称	チオトロピウム臭化物水和物／オロダテロール塩酸塩
販売名	スピオルト レスピマツト 28 吸入, スピオルト レスピマツト 60 吸入
会社名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
承認年月日	
再評価年月日	
再審査年月日	
規制区分	処方箋医薬品
化学名	チオトロピウム臭化物水和物：(1 $\alpha$ ,2 $\beta$ ,4 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,7 $\beta$ )-7-[(Hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0 <sup>2,4</sup> ]nonane bromide monohydrate オロダテロール塩酸塩： 6-Hydroxy-8-((1R)-1-hydroxy-2-[[2-(4-methoxyphenyl)-1,1-dimethylethyl]amino]ethyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-one monohydrochloride
化学構造式	チオトロピウム臭化物水和物：  オロダテロール塩酸塩： 
剤形・含量	吸入剤・1 噴霧中チオトロピウム 2.5 $\mu\text{g}$ (チオトロピウム臭化物水和物として 3.124 $\mu\text{g}$ ) 及びオロダテロール 2.5 $\mu\text{g}$ (オロダテロール塩酸塩として 2.736 $\mu\text{g}$ )
効能・効果	慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎，肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解（長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入 $\beta_2$ 刺激剤の併用が必要な場合） <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（COPD：慢性気管支炎，肺気腫）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 $\mu\text{g}$ 及びオロダテロールとして 5 $\mu\text{g}$ ）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> 本剤は 1 日 1 回，できるだけ同じ時間帯に吸入すること。患者に対し，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1回を超えて投与しないよう注意を与えること。（「重要な基本的注意」、「過量投与」の項参照）
禁忌	<ol style="list-style-type: none"> <li>(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。]</li> <li>(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。]</li> <li>(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</li> </ol>
使用上の注意	<p><b>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(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]</li> <li>(2) 心血管障害（冠不全、不整脈、肥大型閉塞性心筋症等）のある患者 [交感神経刺激作用により症状を悪化させるおそれがある。また、QT延長があらわれるおそれがある。]</li> <li>(3) 高血圧の患者 [血圧を上昇させるおそれがある。]</li> <li>(4) 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） [チオトロピウムは腎排泄型であり、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]</li> <li>(5) 痙攣性疾患のある患者 [痙攣の症状を悪化させるおそれがある。]</li> <li>(6) 糖尿病の患者 [高用量の<math>\beta_2</math>刺激薬を投与すると、血糖値が上昇するおそれがある。]</li> <li>(7) 甲状腺機能亢進症の患者 [甲状腺機能亢進症の症状を悪化させるおそれがある。]</li> <li>(8) 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。]</li> </ol> <p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 本剤はCOPDの急性増悪の治療を目的としていない。COPD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。</li> <li>(2) 本剤は気管支喘息治療を目的とした薬剤ではないため、気管支喘息治療の目的には使用しないこと。なお、気管支喘息を合併した慢性閉塞性肺疾患患者に投与する場合には、気管支喘息の治療が適切に行われるよう注意すること。</li> <li>(3) 本剤を他の長時間作用性抗コリン薬、長時間作用性<math>\beta_2</math>刺激薬又はこれらを含む配合剤と同時に使用しないこと。本剤の投与中に短時間作用性吸入<math>\beta_2</math>刺激薬を使用する場合は、労作時の呼吸困難等、急性呼吸器症状の緩和のみに使用するよう患者に注意を与えること。[「その他の注意」の項参照]</li> <li>(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。</li> <li>(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。</li> <li>(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、視覚量輪あるいは虹輪が発現した場合、急性閉塞隅角緑内障の徴候の可能性があるので、これらの症状が発現した場合には、可及的速やかに医療機関を受診するように患者に注意を与えること。</li> <li>(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]</li> </ol>

(8) 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よう注意すること。

**3. 相互作用**

オロダテロールは主にグルクロン酸抱合及びO-脱メチル化により代謝される。  
併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 MAO 阻害剤 三環系抗うつ等	QT 間隔が延長され心室性不整脈等のリスクが増大するおそれがある。	いずれも QT 間隔を延長させる可能性がある。
交感神経刺激剤	オロダテロールの交感神経刺激作用が増強され、心拍数増加、血圧上昇等がみられるおそれがある。	交感神経刺激剤との併用により、アドレナリン作動性神経刺激が増大する可能性がある。
キサンチン誘導体 ステロイド剤 非カリウム保持性利尿剤	低カリウム血症による心血管事象を起こすおそれがあるため、血清カリウム値に注意すること。	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、血清カリウム値の低下が増強する可能性がある。 ステロイド剤及びこれらの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可能性がある。
β 遮断剤	オロダテロールの作用が減弱するおそれがある。やむを得ず併用する場合には、心選択性 β 遮断剤が望ましいが、注意すること。	β 遮断剤との併用により、オロダテロールの作用が拮抗される可能性がある。

**4. 副作用**

COPD 患者を対象として、本剤を 52 週間投与した第 III 相国際共同試験及び国内長期投与試験にて、1070 例（日本人 120 例を含む）中 76 例（7.1%）に副作用がみとめられ、主な副作用は口渇 14 例（1.3%）であった。（承認申請時）

**(1) 重大な副作用**

- 心不全、心房細動、期外収縮**：心不全（頻度不明<sup>注1)</sup>）、心房細動（1%未満）、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〕
- イレウス**（頻度不明<sup>注1)</sup>）：イレウス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。
- 閉塞隅角緑内障**（頻度不明<sup>注1)</sup>）：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。
- アナフィラキシー**（頻度不明<sup>注1)</sup>）：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。

注）チオトロピウム、オロダテロール単剤でのみ認められた事象は頻度不明とした。

**(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 <sup>注1)</sup>	1%未満 <sup>注1)</sup>	頻度不明 <sup>注2)</sup>

眼		霧視	眼圧上昇
皮膚		痒疹, 蕁麻疹, 脱毛	発疹, 皮膚感染, 皮膚潰瘍, 皮膚乾燥
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 (1.3%)	便秘	消化不良, 口内炎, 舌炎, 嚥下障害, 胃食道逆流性疾患, 歯肉炎
代謝		高尿酸血症	脱水
循環器		動悸, 頻脈, 上室性頻脈, 高血圧	
血液			好酸球増多, 白血球減少
呼吸器		発声障害, 咳嗽, 鼻出血, 咽頭炎, 鼻咽頭炎, 喉頭炎, 中咽頭カンジダ症, 咽喉刺激感, 呼吸困難	喘鳴, 副鼻腔炎, 気管支痙攣
泌尿器		排尿障害, 尿閉	血尿, 夜間頻尿, クレアチニン上昇, 腎機能異常, 尿路感染
筋骨格系		関節痛, 背部痛	関節腫脹
一般的全身障害		過敏症(血管浮腫を含む)	

注1) 第III相国際共同試験及び国内長期投与試験において外国又は国内でみとめられた事象

注2) チオトロピウム又はオロダテロール単剤でのみ認められた事象は頻度不明とした。

**5. 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。[「重要な基本的注意」, 「薬物動態」の項参照]

**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。高用量オロダテロール (2489 µg/kg/日) の妊娠ウサギへの吸入投与により、その胎児に骨格, 眼及び心血管の発生異常が報告されている。チオトロピウム及びオロダテロールいずれも、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。[チオトロピウム及びオロダテロールいずれも、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。]

**7. 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]

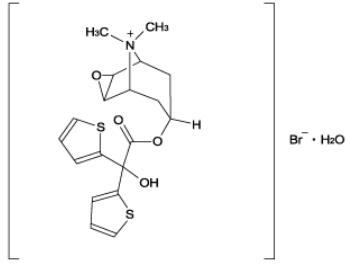
**8. 過量投与**  
 徴候及び症状: 本剤を高用量投与した場合、抗コリン作動薬の徴候及び症状 (口渇, 動悸, 排尿困難等) 並びに β<sub>2</sub> 刺激薬の徴候及び症状 (心筋虚血, 高血圧, 低血圧, 頻脈, 不整脈, 頭痛, 振戦, 口渇, 筋痙攣, 悪心, 疲労, 倦怠, 低カリウム血症, 高血糖, 代謝性アシドーシス等) が発現する可能性がある。

	<p>健康成人（海外）にチオトロピウム 10, 20 及び 40 µg 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, 40 µg 群で 7 日目以降に唾液分泌の顕著な減少がみられた。</p> <p>健康成人（海外）にオロダテロール（10, 20, 30, 50 µg）を単回吸入投与したとき, 20 µg 以上で用量依存的に QT 間隔延長がみられた。[「薬物動態」の項参照]</p> <p>健康成人（海外）にチオトロピウム+オロダテロール 5 µg/2 µg, 5 µg/10 µg, 及び 10 µg/40 µg<sup>注)</sup> を 1 日 1 回, 14 日間吸入投与したとき, 検討した最高投与量（10 µg/40 µg）では, β<sub>2</sub> 刺激薬又は抗リン薬の薬理学的作用による症状と考えられる有害事象（頭痛, 落ち着きのなさ, 口内乾燥）が認められた。</p> <p>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 及びオロダテロールとして 5 µg）を 1 日 1 回投与である。</p> <p>処置：本剤の投与を中止し, 支持療法, 対症療法を行うこと。また, 症状が重篤な場合には入院させること。心選択性 β 遮断剤を使用する際は, 気管支痙攣を誘発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><b>9. 適用上の注意</b> 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><b>10. その他の注意</b> 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>
備考	部会時添付文書案

## 1.2 対照薬

臨床試験で対照薬として用いた、本剤の構成成分である長時間作用性抗コリン薬のチオトロピウムを表 1.2: 1 に、及び長時間作用性長時間作用性  $\beta_2$  刺激薬であるホルモテロールフマル酸塩水和物を表 1.2: 2 に示す。

表 1.2: 1 対照薬・長時間作用性抗コリン薬（チオトロピウム）

一般的名称	チオトロピウム臭化物水和物
販売名	スピリーバ 2.5 $\mu\text{g}$ レスピマット 60 吸入
会社名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
承認年月日	2010 年 1 月 20 日
再評価年月日	
再審査年月日	
規制区分	処方箋医薬品
化学名	チオトロピウム：(1 $\alpha$ ,2 $\beta$ ,4 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,7 $\beta$ )-7-[(Hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0 <sup>2,4</sup> ]nonane 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 2.5 $\mu\text{g}$ （チオトロピウム臭化物水和物として 3.124 $\mu\text{g}$ ）
効能・効果	<p>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）</p> <p>&lt;効能・効果に関連する使用上の注意&gt; 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>
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 5 <math>\mu\text{g}</math>）を 1 日 1 回吸入投与する。</p> <p>&lt;用法・用量に関連する主要上の注意&gt; 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>
禁忌	<p>(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。]</p> <p>(2) 前立腺肥大等による排尿障害のある患者 [更に尿を出にくくすることがある。]</p> <p>(3) アトロピン及びその類縁物質あるいは本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者</p>
使用上の注意	<p><b>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</b></p> <p>(1) 心不全，心房細動，期外収縮の患者，又はそれらの既往歴のある患者 [心不全，心房細動，期外収縮が発現することがある。「重大な副作用」の項参照]</p>

	<p>(2) 腎機能が高度あるいは中等度低下している患者（クレアチニンクリアランス値が 50 mL/min 以下の患者） [本剤は腎排泄型であり、腎機能低下患者では血中濃度の上昇がみられる。「薬物動態」の項参照]</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><b>2. 重要な基本的注意</b></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。</p> <p>(2) 急性症状を緩和するためには、短時間作用性吸入 <math>\beta_2</math> 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。</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、急性閉塞性隅角緑内障の徴候の可能性がある。これらの症状が発現した場合には、可及的速やかに医療機関を受診するよう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><b>3. 副作用</b></p> <p>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 <math>\mu</math>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。</p> <p>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 <math>\mu</math>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）。</p> <p>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 <math>\mu</math>g 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 <math>\mu</math>g 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。</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 5 <math>\mu</math>g 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</p>
--	---

(13.89%) に副作用が認められ、主な副作用は口渴 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、嘔声及び口渴各 2 例 (1.75%) 等であった (承認時)。

#### (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<sup>注)</sup>), 心房細動 (頻度不明<sup>注)</sup>), 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<sup>注)</sup>) 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<sup>注)</sup>)

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 <sup>注)</sup>
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	嘔声, 不眠
感覚器			味覚倒錯, 嗅覚錯誤
消化器	口渴 (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	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

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渴は高齢者でより高い発現率が認められている。

[「重要な基本的注意」, 「薬物動態」の項参照]

#### 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。]

	<p><b>6. 小児等への投与</b> 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><b>7. 過量投与</b> 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 40 µg 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, 40 µg 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><b>8. 適用上の注意</b> 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><b>9. その他の注意</b> 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>
備考	2014 年 11 月改訂 (第 5 版) 対照薬

表 1.2: 2 対照薬・長時間作用性<sub>2</sub>刺激薬（ホルモテロール）

一般的名称	ホルモテロールフマル酸塩水和物
販売名	オーキシス 9 µg タービュヘイラー28 吸入, オーキシス 9 µg タービュヘイラー 60 吸入
会社名	アストラゼネカ株式会社
承認年月日	2012年6月29日
再評価年月日 再審査年月日	
規制区分	処方箋医薬品
化学名	<i>N</i> -(2-Hydroxy-5-((1 <i>R</i> )-1-hydroxy-2-((1 <i>R</i> )-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethylamino)ethyl)phenyl) formamidehemifumarate monohydrate
化学構造式	 <p>・HO<sub>2</sub>C-CH=CH-CO<sub>2</sub>H・2H<sub>2</sub>O 及び鏡像異性体</p>
剤形・含量	ドライパウダー式吸入剤・ホルモテロールフマル酸塩水和物 9 µg (1回吸入量 [容器から放出される量])
効能・効果	慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎，肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解 <効能・効果に関連する使用上の注意> 本剤は慢性閉塞性肺疾患の症状の長期管理に用いること。本剤は慢性閉塞性肺疾患の急性増悪の治療を目的として使用する薬剤ではない。
用法・用量	通常，成人には1回1吸入（ホルモテロールフマル酸塩水和物として9 µg）を1日2回吸入投与する。 <用法・用量に関連する使用上の注意> 患者に対し，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，用法・用量を超えて使用しないよう注意を与えること。
禁忌	本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意	<b>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</b> (1) 甲状腺機能亢進症の患者 [甲状腺機能亢進症の症状を悪化させるおそれがある。] (2) 高血圧の患者 [血圧を上昇させるおそれがある。] (3) 心疾患のある患者 [β <sub>1</sub> 作用により症状を増悪させるおそれがある。] (4) 糖尿病の患者 [グリコーゲン分解作用により症状を増悪させるおそれがある。] (5) 低カリウム血症の患者 [Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> ATPaseを活性化し細胞外カリウムを細胞内へ移動させることにより低カリウム血症を増悪させるおそれがある。] (6) 重度な肝機能障害のある患者 [本剤は主に肝臓で代謝されるため血中濃度が上昇する可能性がある。]  <b>2. 重要な基本的注意</b> (1) 本剤は急性増悪の治療を目的としておらず，慢性閉塞性肺疾患に基づく症状を安定させるためには，本剤を継続して投与する必要がある。ただし，用法・用量どおり正しく使用しても効果が認められない場合には，本剤が適当ではないと考えられるので，漫然と投与を継続せず中止すること。 (2) 過度に本剤の使用を続けた場合，不整脈，場合により心停止を起こすおそれがあるため，用法・用量を超えて投与しないよう注意すること。 (3) 気管支喘息を合併した慢性閉塞性肺疾患患者に本剤を適用する場合には，気管支喘息の管理が十分行われるよう注意すること。

(4) 本剤を他の長時間作動型  $\beta_2$  刺激剤又は長時間作動型  $\beta_2$  刺激剤を含む配合剤と同時に使用しないこと。

**3. 相互作用**

本剤は主としてグルクロン酸抱合を受ける。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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ので, 副作用の発現に注意し, 異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。	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 テオフィリン, アミノフィリン等	低カリウム血症による不整脈を起こすおそれがある。血清カリウム値のモニターを行うことが望ましい。	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, 血清カリウム値の低下を増強することがある。
全身性ステロイド剤 プレドニゾン, ベタメタゾン等		全身性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。
利尿剤 フロセミド等		
$\beta$ 遮断剤 アテノロール等	本剤の作用を減弱する可能性がある。	$\beta$ 受容体において競合的に拮抗する。
QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 抗不整脈剤, 三環系抗うつ剤等	QT 間隔が延長され心室性不整脈等のリスクが増大するおそれがある。	いずれも QT 間隔を延長させる可能性がある。

**4. 副作用**

国内臨床試験及び国際共同臨床試験（日本人患者を含む）において、安全性評価対象 637 例中 21 例（3.3%）に副作用が認められた（承認時）。

(1) 重大な副作用

重篤な血清カリウム値の低下（0.01～0.1%未満）： $\beta_2$  刺激剤による重篤な血清カリウム値の低下が報告されている。また、 $\beta_2$  刺激剤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。

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) その他の副作用

	1～10%未満	0.1～1%未満	0.01～0.1%未満	0.01%未満
過敏症 <sup>注1)</sup>			発疹, 蕁麻疹, 接触性皮膚炎等の過敏症状	
口腔・呼吸器			気管支痙攣 <sup>注2)</sup>	
消化器			悪心	
精神神経系	頭痛, 振戦	激越, 情緒不安, 睡眠障害		味覚障害, めまい
循環器	動悸	頻脈	不整脈（心房細	狭心症, 血圧

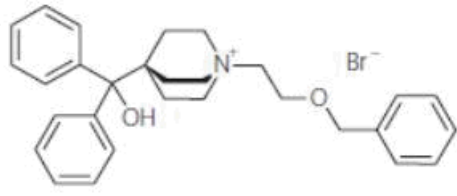
			動, 上室性頻脈, 期外収縮等)	上昇
筋・骨格系		筋痙攣		
内分泌				高血糖
<p>注1) このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>注2) 短時間作動型吸入<math>\beta_2</math>刺激剤を投与するなどの適切な処置を行うこと。発現頻度は企業中核データシートに基づき記載した。</p> <p><b>5. 高齢者への投与</b> 一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p> <p><b>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b> (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〔ホルモテロール 3 mg/kg/日あるいは 15 mg/kg/日の経口投与により、ラット母動物では、着床数の減少及び吸収胚数並びに出生児損失の増加がみられ、同腹児数及び同腹児重量が低下した。〕 (2) 授乳中の婦人に対しては、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。〔ホルモテロールはラット乳汁への移行が報告されている。〕</p> <p><b>7. 小児等への投与</b> 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（国内での使用経験がない）。</p> <p><b>8. 過量投与</b> 本剤の過量投与により、動悸、頻脈、不整脈、振戦、頭痛及び筋痙攣等、<math>\beta</math>刺激剤の薬理学的作用による全身作用が発現する可能性がある。また、重篤な症状として、血圧低下、代謝性アシドーシス、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。このような症状がみ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。</p> <p><b>9. 適用上の注意</b> (1) 本剤は口腔内への吸入投与のみに使用すること。 (2) 本剤の投与にあたって、吸入器の操作法、吸入法等を十分に説明すること。（「取扱い上の注意」の項参照）</p>				
備考	2015年1月改訂（第5版） 対照薬			

## 1.3 同種同効品

## 1.3.1 長時間作用性抗コリン薬

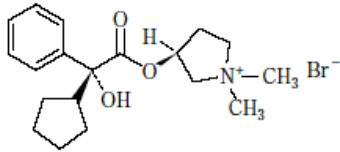
本剤の構成成分であるチオトロピウムの同種同効薬として、同じ長時間作用性抗コリン薬であるウメクリジニウム臭化物を表 1.3.1: 1 グリコピロニウム臭化物を表 1.3.1: 2 に示す。

表 1.3.1: 1 長時間作用性抗コリン薬（ウメクリジニウム）

一般的名称	ウメクリジニウム臭化物
販売名	エンクラッセ 62.5 µg エリプタ 7 吸入用 エンクラッセ 62.5 µg エリプタ 30 吸入用
会社名	ノバルティス ファーマ株式会社
承認年月日	2015 年 3 月 26 日
再評価年月日 再審査年月日	
規制区分	処方箋医薬品
化学名	1-[2-(Benzyloxy)ethyl]-4-(hydroxydiphenylmethyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
化学構造式	
剤形・含量	本品は定量式吸入粉末剤で、ブリスターの内容物は白色の粉末である。 1 ブリスター中ウメクリジニウム臭化物 74.2µg（ウメクリジニウムとして 62.5µg）
効能・効果	慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎，肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解 ＜効能又は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の症状の長期管理に用いること。 (2) 本剤は慢性閉塞性肺疾患の増悪時の急性期治療を目的として使用する薬剤ではない。
用法・用量	通常，成人にはエンクラッセ 62.5 µg エリプタ 1 吸入（ウメクリジニウムとして 62.5 µg）を 1 日 1 回吸入投与する。 ＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞ 本剤はなるべく同じ時間帯に 1 日 1 回吸入するよう患者を指導すること。
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〔抗コリン作用により，眼圧が上昇し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がある患者〔抗コリン作用により，尿閉を誘発するおそれがある。〕 3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意	<b>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</b> (1) 心不全，心房細動，期外収縮の患者又はこれらの既往歴のある患者〔心不全，心房細動，期外収縮が発現又は悪化するおそれがある。〕 (2) 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。〕 <b>2. 重要な基本的注意</b> (1) 本剤は急性増悪の治療を目的としておらず，慢性閉塞性肺疾患に基づく症状を安定させるためには，本剤を継続して投与する必要がある。ただし，用法・用量どおり正しく使用しても効果が認められない場合には，本剤が適当で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>(2) 本剤の吸入後に奇異性気管支痙攣があらわれることがある。そのような状態では、患者の生命が脅かされる可能性があるため、気管支痙攣が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p><b>3. 副作用</b></p> <p>第 III 相国際共同臨床試験 3 試験において、本剤又はウメクリジニウム（以下、UMEC）125 µg*が投与された 963 例（日本人 52 例を含む）中 71 例（7.4%）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、咳嗽 6 例（0.6%）、呼吸困難 3 例（0.3%）、口腔咽頭痛 3 例（0.3%）、便秘 3 例（0.3%）、味覚異常 3 例（0.3%）、上気道感染 3 例（0.3%）であった。</p> <p>国内長期投与試験において、UMEC 125 µg*が投与された 131 例中 13 例（9.9%）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、発声障害 3 例（2.3%）であった。（承認時）</p> <p>*）本剤の承認された用量は、UMEC 62.5 µg 1 日 1 回である。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>心房細動（頻度不明<sup>注)</sup>）：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）</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="411 817 1372 952"> <tr> <td></td> <td>0.5%以上</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td>頻脈</td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td>咳嗽</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>口内乾燥、便秘</td> </tr> </table> <p>注) 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><b>4. 高齢者への投与</b></p> <p>一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら注意して投与すること。</p> <p><b>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b></p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合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。〕</p> <p>(2) 授乳中の婦人に対しては、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。〔ラットの授乳期に UMEC を皮下投与したとき、生後 10 日の出生児血漿中に UMEC が検出された (2/54 例)。〕</p> <p><b>6. 小児等への投与</b></p> <p>低出生体重児、新生児、乳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><b>7. 過量投与</b></p> <p>徴候・症状：本剤の過量投与により、抗コリン剤の薬理学的作用による症状（口内乾燥、視調節障害及び頻脈等）が発現するおそれがある。</p> <p>処置：対症療法を行うとともに、必要に応じて患者をモニターすること</p> <p><b>8. 適用上の注意</b></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）。医療従事者は、患者に正しい使用方法を十分に説明すること。）</p>		0.5%以上	循環器	頻脈	呼吸器	咳嗽	消化器	口内乾燥、便秘
	0.5%以上								
循環器	頻脈								
呼吸器	咳嗽								
消化器	口内乾燥、便秘								
備考	2015 年 3 月作成（第 1 版）								

表 1.3.1: 2 長時間作用性抗コリン薬（グリコピロニウム）

一般的名称	グリコピロニウム臭化物
販売名	シーブリ吸入用カプセル 50 µg
会社名	ノバルティス ファーマ株式会社
承認年月日	2012年9月28日
再評価年月日 再審査年月日	
規制区分	処方箋医薬品
化学名	(3RS)-3-[(2SR)-(2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidinium bromide
化学構造式	 <p style="text-align: center;">及び鏡像異性体</p>
剤形・含量	硬カプセル・1カプセル中グリコピロニウム臭化物 63 µg（グリコピロニウムとして 50 µg）
効能・効果	慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎，肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解 <効能又は効果に関連する使用上の注意> 本剤は慢性閉塞性肺疾患の症状の長期管理に用いること。本剤は慢性閉塞性肺疾患の増悪時における急性期治療を目的として使用する薬剤ではない。
用法・用量	通常，成人には1回1カプセル（グリコピロニウムとして 50 µg）を1日1回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。 <用法及び用量に関連する使用上の注意> 1. 本剤は吸入用カプセルであり，必ず本剤専用の吸入用器具（ブリーズヘラー®）を用いて吸入し，内服しないこと。（「適用上の注意」の項参照） 2. 本剤は1日1回，一定の時間帯に吸入すること。吸入できなかった場合は，可能な限り速やかに1回分を吸入すること。ただし1日1回を超えて吸入しないこと。
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〔抗コリン作用により，眼圧が上昇し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がある患者〔抗コリン作用により，尿閉を誘発するおそれがある。〕 3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意	<b>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</b> (1) 心不全，心房細動，期外収縮の患者又はこれらの既往歴のある患者〔心不全，心房細動，期外収縮が発現又は悪化するおそれがある。〕 (2) 重度の腎機能障害のある患者（推算糸球体濾過量（eGFR）が 30 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> 未満の患者）又は透析を必要とする末期腎不全の患者〔本剤の血中濃度が上昇し，副作用が増強されるおそれがある。〕（【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。〕  <b>2. 重要な基本的注意</b> (1) 吸入薬の場合，薬剤の吸入により気管支痙攣が誘発され生命を脅かすおそれがある。気管支痙攣が認められた場合は，直ちに投与を中止し，適切な処置を行うこと。 (2) 本剤の投与時に，本剤が目に入らないように患者に注意を与えること。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，視覚量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。

- (3) 重度の腎機能障害のある患者又は透析を必要とする末期腎不全の患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、副作用の発現に注意すること。（「慎重投与」、【薬物動態】の項参照）
- (4) 本剤は急性増悪の治療を目的としておらず、慢性閉塞性肺疾患に基づく症状を安定させるためには、本剤を継続して投与する必要がある。ただし、用法・用量どおり正しく使用しても効果が認められない場合には、本剤が適当ではないと考えられるので、漫然と投与を継続せず中止すること。

### 3. 副作用

慢性閉塞性肺疾患を対象として本剤 50 µg を 26 週間投与した国際共同第 III 相臨床試験において、550 例（日本人 64 例含む）中 34 例（6.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、口内乾燥 4 例（0.7%）等であった。日本人患者では 64 例中 4 例（6.3%）に副作用が認められた。

慢性閉塞性肺疾患を対象として本剤 50 µg を 52 週間投与した国内長期投与試験において、123 例中 14 例（11.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、口内乾燥 2 例（1.6%）、排尿困難 2 例（1.6%）等であった。（承認時までの集計）

#### (1) 重大な副作用

心房細動（0.53%<sup>注1)</sup>）

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 1) 国際共同第 III 相臨床試験及び国内長期投与試験の日本人投与例における頻度に基づく。

#### (2) その他の副作用

	頻度不明 <sup>注2)</sup>	1%以上	1%未満
感染症	鼻炎, 膀胱炎, 鼻咽頭炎	—	—
代謝及び栄養障害	高血糖, 糖尿病	—	—
精神障害	不眠症	—	—
神経系障害	感覚鈍麻	—	—
心臓障害	動悸	—	—
呼吸器障害	副鼻腔うっ血, 湿性咳嗽, 咽喉刺激感, 鼻出血	—	—
胃腸障害	胃腸炎, 消化不良, 齶歯, 嘔吐	口内乾燥	—
過敏症	血管浮腫	—	発疹
筋骨格系障害	四肢痛, 筋骨格系胸痛, 筋骨格痛, 頸部痛	—	—
腎及び尿路障害	尿閉	排尿困難	—
全身障害	疲労, 無力症	—	—

注 2) 承認時までに外国でのみ認められた副作用は頻度不明とした。

### 4. 高齢者への投与

臨床試験において 75 歳以上の高齢者では、尿路感染、頭痛の発現率がプラセボ群 1.5%、0%に比べて本剤投与群で高く、3.0%、2.3%であった。一方、65 歳以上 75 歳未満の高齢者では、それぞれプラセボ群 2.1%、3.6%に対し、本剤投与群では 2.3%、3.6%と同様であった。

### 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

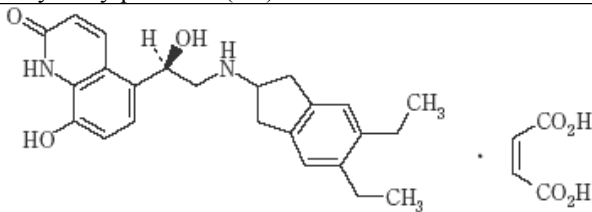
- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（マウス、ウサギ、イヌ）で、胎盤通過性が報告されている。〕
- (2) 授乳中の婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

	<p>み投与すること。〔動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。〕</p> <p><b>6. 小児等への投与</b> 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><b>7. 過量投与</b> 本剤を高用量投与した場合，抗コリン作用性の徴候及び症状（口内乾燥，動悸，排尿困難等）が発現する可能性がある。しかし，慢性閉塞性肺疾患患者に1日1回100 µg若しくは200 µgを28日間吸入投与した反復投与試験において，安全性上の問題は認められなかった。 健康成人にグリコピロニウム臭化物150 µg（グリコピロニウムとして120 µg）を静脈内投与後の最高血漿中濃度及び全身暴露量は，本剤の推奨用量（50 µg）を吸入投与した場合に比べそれぞれ50倍及び6倍高かったが，安全性上の問題は認められなかった。 本剤の経口投与後のバイオアベイラビリティ（生物学的利用率）は低いため，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><b>8. 適用上の注意</b> 本剤は必ず専用の吸入用器具（ブリーズヘラー<sup>®</sup>）を用いて吸入し，内服しないこと。医療従事者は，患者に正しい使用方法を十分に説明すること。また，呼吸状態の改善が認められない場合には，本剤を吸入せずに内服していないか確認すること。（【取扱い上の注意】の項参照）</p> <p><b>9. その他の注意</b> 本剤と他の抗コリン作動性気管支拡張剤との併用に関する臨床試験成績はなく，有効性及び安全性は確立していないことから，併用は推奨されない。</p>
備考	2015年3月改訂（第5版）

1.3.2 長時間作用性  $\beta_2$  刺激薬

本剤の構成成分であるオロダテロールの同種同効薬として、同じ長時間作用性  $\beta_2$  刺激薬であるインダカテロールマレイン酸を表 1.3.2: 1 に示す。

表 1.3.2: 1 長時間作用性  $\beta_2$  刺激薬 (インダカテロール)

一般的名称	インダカテロールマレイン酸塩
販売名	オンプレス吸入用カプセル 150 $\mu$ g
会社名	ノバルティス ファーマ株式会社
承認年月日	2011 年 7 月 1 日
再評価年月日	
再審査年月日	
規制区分	処方箋医薬品
化学名	5-{(1R)-2-[(5,6-Diethyl-2, 3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]-1-hydroxyethyl}-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one monomaleate
化学構造式	
剤形・含量	硬カプセル・1カプセル中インダカテロールマレイン酸塩 194 $\mu$ g (インダカテロールとして 150 $\mu$ g)
効能・効果	慢性閉塞性肺疾患 (慢性気管支炎, 肺気腫) の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解 <効能又は効果に関連する使用上の注意> 本剤は慢性閉塞性肺疾患の症状の長期管理に用いること。本剤は慢性閉塞性肺疾患の増悪時における急性期治療を目的として使用する薬剤ではない。
用法・用量	通常, 成人には 1 回 1 カプセル (インダカテロールとして 150 $\mu$ g) を 1 日 1 回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。 <用法及び用量に関連する使用上の注意> (1) 本剤は吸入用カプセルであり, 必ず専用の吸入用器具 (ブリーズヘラー <sup>®</sup> ) を用いて吸入し, 内服しないこと。 (「適用上の注意」の項参照) (2) 本剤は 1 日 1 回, 一定の時間帯に吸入すること。吸入できなかった場合は, 翌日, 通常吸入している時間帯に 1 回分を吸入すること。 (3) 患者に対し, 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 1 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 24 時間持続するので, その間は次の投与を行わないこと)。
禁忌	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意	<b>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</b> (1) 甲状腺機能亢進症の患者 [甲状腺機能亢進症の症状を悪化させるおそれがある。] (2) 心血管障害 (冠動脈疾患, 急性心筋梗塞, 不整脈, 高血圧等) のある患者 [交感神経刺激作用により症状を悪化させるおそれがある。] (3) 糖尿病の患者 [高用量の $\beta_2$ 刺激薬を投与すると, 血糖値が上昇するおそれがある。血糖値をモニタリングするなど慎重に投与すること。] (4) てんかん等の痙攣性疾患のある患者 [痙攣の症状を悪化させるおそれがある。]

**2. 重要な基本的注意**

- (1) 本剤は気管支喘息治療を目的とした薬剤ではないため、気管支喘息治療の目的には使用しないこと。なお、気管支喘息を合併した慢性閉塞性肺疾患患者に本剤を適用する場合には、気管支喘息の管理が十分行われるよう注意すること。
- (2) 吸入薬の場合、薬剤の吸入により気管支痙攣が誘発され生命を脅かすおそれがある。気管支痙攣が認められた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (3) 本剤を他の長時間作用性 $\beta_2$ 刺激剤又は長時間作用性 $\beta_2$ 刺激剤を含む配合剤と同時に使用しないこと。
- (4) 本剤の交感神経刺激作用により脈拍増加、血圧上昇等の心血管系症状があらわれるおそれがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (5) 本剤は急性増悪の治療を目的としておらず、慢性閉塞性肺疾患に基づく症状を安定させるためには、本剤を継続して投与する必要がある。ただし、用法・用量どおり正しく使用しても効果が認められない場合には、本剤が適当ではないと考えられるので、漫然と投与を継続せず中止すること。
- (6) 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よう注意すること。

**3. 相互作用**

本剤は主に代謝酵素チトクローム P450 3A4 (CYP3A4) で代謝され、また P 糖蛋白 (Pgp) の基質であることから、本剤の薬物動態は CYP3A4 又は Pgp を阻害する薬剤により影響を受けると考えられる。

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 を阻害する薬剤 エリスロマイシン等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。エリスロマイシンとの併用投与により本剤の $C_{max}$ 及び AUC がそれぞれ 1.2 倍及び 1.4~1.6 倍に上昇したとの報告がある。	CYP3A4 の活性を阻害することにより、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇すると考えられる。
リトナビル	本剤の AUC が上昇するおそれがある。リトナビルとの併用投与により本剤の AUC が 1.6~1.8 倍に上昇したとの報告がある。	CYP3A4 及び P 糖蛋白の活性を阻害することにより、本剤の代謝及び排泄が阻害されると考えられる。
P 糖蛋白を阻害する薬剤 ベラパミル等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。ベラパミルとの併用投与により本剤の $C_{max}$ 及び AUC がそれぞれ 1.5 倍及び 1.4~2.0 倍に上昇したとの報告がある。	P 糖蛋白の活性を阻害することにより、本剤の排泄が阻害され、血中濃度が上昇すると考えられる。
QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 MAO 阻害剤, 三環系抗うつ剤等	QT 間隔が延長され心室性不整脈等のリスクが増大するおそれがある。	いずれも QT 間隔を延長させる可能性がある。
交感神経刺激剤	本剤の作用が増強するおそれがある。	交感神経刺激剤との併用により、アドレナリン作動性神経刺激が増大する可能性がある。

キサンチン誘導体 ステロイド剤 利尿剤 サイアザイド系利尿剤, サイアザイド系類似利尿剤, ループ利尿剤	低カリウム血症による心血管事象（不整脈）を起こすおそれがあるため、血清カリウム値に注意すること。	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、血清カリウム値の低下が増強する可能性がある。 ステロイド剤及びこれらの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可能性がある。
β遮断剤（点眼剤を含む）	本剤の作用が減弱するおそれがある。やむを得ず併用する場合には、心選択性β遮断剤が望ましいが、注意すること。	β遮断剤との併用により、本剤の作用が拮抗される可能性がある。

#### 4. 副作用

慢性閉塞性肺疾患を対象として本剤 150 µg 又は 300 µg<sup>注1)</sup> を投与した国際共同第III相臨床試験において、総症例 230 例（日本人 102 例含む）中 27 例（11.7%）に副作用が認められ、主な副作用は、咳嗽 10 例（4.3%）、蕁麻疹 3 例（1.3%）等であった。日本人患者では 102 例中 20 例（19.6%）に副作用が認められ、主な副作用は、咳嗽 9 例（8.8%）、蕁麻疹 2 例（2.0%）等であった。

慢性閉塞性肺疾患を対象として本剤 300 µg<sup>注1)</sup> を投与した国内長期投与試験において、125 例中 27 例（21.6%）に副作用が認められ、主な副作用は、咳嗽 11 例（8.8%）、筋痙縮 3 例（2.4%）等であった。（承認時までの集計）

注 1) 本剤の承認された用法及び用量は、1 日 1 回 150 µg の吸入投与である。

##### (1) 重大な副作用

重篤な血清カリウム値の低下：β<sub>2</sub>刺激剤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、β<sub>2</sub>刺激剤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（サイアザイド系利尿剤、サイアザイド系類似利尿剤、ループ利尿剤）の併用により増強することがあるので注意すること。更に、低酸素血症により血清カリウム値の低下の心リズムに及ぼす影響が増強されることがある。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) その他の副作用

	頻度不明 <sup>注2)</sup>	5%以上	5%未満
感染症	上気道感染、副鼻腔炎	-	鼻咽頭炎
代謝及び栄養障害	糖尿病・高血糖	-	-
神経系障害	めまい、錯感覚	-	頭痛
心血管障害	虚血性心疾患、頻脈	-	心房細動、動悸
呼吸器障害	鼻漏、気管支痙攣	咳嗽	口腔咽頭痛
過敏症	血管浮腫、そう痒症、発疹	-	蕁麻疹
筋骨格系障害	筋肉痛、筋骨格痛	-	筋痙縮
その他	胸痛、胸部不快感、口渇	-	末梢性浮腫

注 2) 承認時までに外国でのみ認められた副作用は頻度不明とした。

#### 5. 高齢者への投与

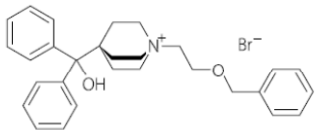
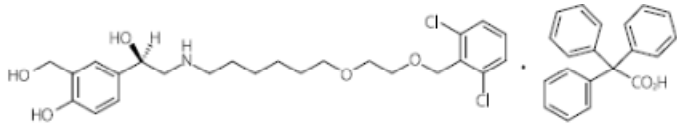
本剤は高齢者に対して用量調節の必要はないが、臨床試験において、年齢とともに最高血中濃度及び全身暴露量が増加することが示唆されているため、高齢者に対しては患者の状態を観察しながら注意して投与すること。（【薬物動態】の項参照）

	<p><b>6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与</b></p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合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（ウサギ）で骨格変異の発生率増加を伴う生殖毒性が報告されている。また，動物実験（ラット）で，胎盤通過性が報告されている。〕</p> <p>(2) 授乳中の婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。〕</p> <p><b>7. 小児等への投与</b></p> <p>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><b>8. 過量投与</b></p> <p>徴候，症状：<math>\beta_2</math>刺激剤の薬理学的作用による症状（頻脈，振戦，動悸，頭痛，悪心，嘔吐，傾眠，心室性不整脈，代謝性アシドーシス，低カリウム血症及び高血糖等）が過度にあらわれるおそれがある。外国において，慢性閉塞性肺疾患患者に対する 3000 <math>\mu\text{g}</math> の単回投与で，中等度の脈拍増加，収縮期血圧上昇及び QT 間隔延長が認められた。また，本剤 1 日 1 回 600 <math>\mu\text{g}</math> を 1 年間投与した場合に認められた副作用は，推奨用量を投与した場合と全般的に類似していたが，更に振戦と貧血が認められた。</p> <p>処置：支持療法，対症療法を行うこと。また，症状が重篤な場合には入院させること。治療剤として心選択性 <math>\beta</math> 遮断剤があるが，気管支痙攣を誘発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><b>9. 適用上の注意</b></p> <p>本剤は必ず専用の吸入用器具（ブリーズヘラー<sup>®</sup>）を用いて吸入し，内服しないこと。医療従事者は，患者に正しい使用方法を十分に説明すること。また，呼吸状態の改善が認められない場合には，本剤を吸入せずに内服していないか確認すること（【取扱い上の注意】の項参照）</p> <p><b>10. その他の注意</b></p> <p>臨床試験において，本剤吸入直後の散発的な咳嗽（多くは 15 秒以内に発現し，持続時間は 10 秒程度）が平均 11.3%～23.1%観察され，227 例中 1 例（300 <math>\mu\text{g}</math> <sup>注3)</sup> 投与例）が咳嗽のため投与中止した。これらの咳嗽と気管支痙攣の発現や慢性閉塞性肺疾患の増悪，本剤の有効性低下との関連性は認められなかったと報告されている。</p> <p>注 3) 本剤の承認された用法及び用量は，1 日 1 回 150 <math>\mu\text{g}</math> の吸入投与である。</p>
備考	2015 年 3 月改訂（第 7 版）

1.3.3 長時間作用性抗コリン薬及び長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬の配合剤

長時間作用性抗コリン薬及び長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬の配合剤として、ウメクリジニウム臭化物+ビランテロールトリフェニル酢酸塩の配合剤を表 1.3.3: 1 に、グリコピロニウム臭化物/インダカテロールマレイン酸塩の配合剤を表 1.3.3: 2 に示す。

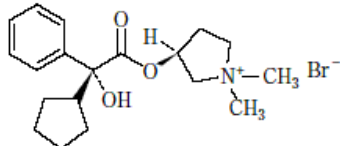
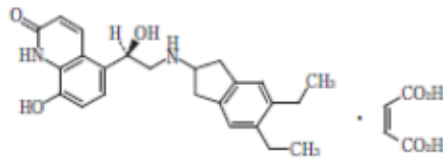
表 1.3.3: 1 長時間作用性抗コリン薬及び長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬の配合剤（ウメクリジニウム臭化物+ビランテロールトリフェニル酢酸塩）

一般的名称	ウメクリジニウム臭化物/ビランテロールトリフェニル酢酸塩
販売名	アノーロエリプタ7吸入用
会社名	グラクソ・スミスクライン株式会社
承認年月日	2014年7月4日
再評価年月日 再審査年月日	
規制区分	処方箋医薬品
化学名	1-[2-(Benzyloxy)ethyl]-4-(hydroxydiphenylmethyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-Dichlorobenzyl)oxy]ethoxy}hexyl)amino]-1-hydroxyethyl}-2-(hydroxymethyl)phenol mono(2,2,2-triphenylacetate)
化学構造式	ウメクリジニウム：  ビランテロール： 
剤形・含量	吸入粉末剤・1ブリスター中ウメクリジニウム臭化物 74.2 $\mu\text{g}$ （ウメクリジニウムとして 62.5 $\mu\text{g}$ ）及びビランテロールトリフェニル酢酸塩 40 $\mu\text{g}$ （ビランテロールとして 25 $\mu\text{g}$ ）
効能・効果	慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解（長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入 $\beta_2$ 刺激剤の併用が必要な場合） <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の症状の長期管理に用いること。 (2) 本剤は慢性閉塞性肺疾患の増悪時の急性期治療を目的として使用する薬剤ではない。
用法・用量	通常、成人にはアノーロエリプタ1吸入（ウメクリジニウムとして 62.5 $\mu\text{g}$ 及びビランテロールとして 25 $\mu\text{g}$ ）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> 患者に対し、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、本剤を1日1回なるべく同じ時間帯に吸入するよう（1日1回を超えて投与しないよう）注意を与えること。（「重要な基本的注意」、「過量投与」の項参照）
禁忌	(1) 閉塞隅角緑内障の患者〔抗コリン作用により、眼圧が上昇し症状を悪化させ

	<p>るおそれがある。]</p> <p>(2) 前立腺肥大等による排尿障害がある患者 [抗コリン作用により、尿閉を誘発するおそれがある。]</p> <p>(3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>												
使用上の注意	<p><b>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</b></p> <p>(1) 甲状腺機能亢進症の患者 [甲状腺機能亢進症の症状を悪化させるおそれがある。]</p> <p>(2) 心疾患を有する患者 [抗コリン作用により心不全、心房細動、期外収縮が発現又は悪化するおそれがある。[<math>\beta_2</math>刺激作用により上室性頻脈、期外収縮等の不整脈が発現又は悪化するおそれがある。また、QT延長が発現するおそれがある。]</p> <p>(3) 高血圧の患者 [血圧を上昇させるおそれがある。]</p> <p>(4) 糖尿病の患者 [高用量の<math>\beta_2</math>刺激剤を投与すると、血糖値が上昇するおそれがある。血糖値をモニタリングするなど慎重に投与すること。]</p> <p>(5) 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><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(1) 本剤は気管支喘息治療を目的とした薬剤ではないため、気管支喘息治療の目的には使用しないこと。なお、気管支喘息を合併した慢性閉塞性肺疾患患者に本剤を適用する場合には、気管支喘息の管理が十分行われるよう注意すること。</p> <p>(2) 本剤は急性増悪の治療を目的としておらず、慢性閉塞性肺疾患に基づく症状を安定させるためには、本剤を継続して投与する必要がある。ただし、用法・用量どおり正しく使用しても効果が認められない場合には、本剤が適当で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>(3) 本剤の吸入後に奇異性気管支痙攣があらわれることがある。そのような状態では、患者の生命が脅かされる可能性があるため、気管支痙攣が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(4) 過度に本剤の使用を続けた場合、不整脈、場合により心停止を起こすおそれがあるため、用法・用量を超えて投与しないよう注意すること。（「過量投与」の項参照）</p> <p><b>3. 相互作用</b></p> <p>ビランテロールトリフェニル酢酸塩は、主としてCYP3A4で代謝される。また、ウメクリジニウム臭化物は、主としてCYP2D6で代謝される。</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="424 1451 1337 1872"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CYP3A4阻害作用を有する薬剤 リトナビル、ケトコナゾール（経口剤：国内未発売）、エリスロマイシン等</td> <td>ケトコナゾール（経口剤）を併用した臨床薬理試験において、血中のビランテロールの曝露量の増加が認められたとの報告がある。</td> <td>CYP3A4による代謝が阻害されることにより、ビランテロールの血中濃度が上昇する可能性がある。（「薬物動態」の項参照）</td> </tr> <tr> <td><math>\beta</math>遮断薬</td> <td>ビランテロールの作用が減弱するおそれがある。</td> <td><math>\beta</math>受容体においてビランテロールと競合する。</td> </tr> <tr> <td>QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 抗不整脈剤 三環系抗うつ剤等</td> <td>QT間隔が延長され心室性不整脈等のリスクが増大するおそれがある。</td> <td>いずれもQT間隔を延長させる可能性がある。（「薬物動態」の項参照）</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>4. 副作用</b></p> <p>第III相国際共同臨床試験2試験において、本剤又はウメクリジニウム（UMEC）/ビランテロール（VI）125/25 <math>\mu\text{g}^*</math>が投与された816例（日本人39例を含む）中</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、ケトコナゾール（経口剤：国内未発売）、エリスロマイシン等	ケトコナゾール（経口剤）を併用した臨床薬理試験において、血中のビランテロールの曝露量の増加が認められたとの報告がある。	CYP3A4による代謝が阻害されることにより、ビランテロールの血中濃度が上昇する可能性がある。（「薬物動態」の項参照）	$\beta$ 遮断薬	ビランテロールの作用が減弱するおそれがある。	$\beta$ 受容体においてビランテロールと競合する。	QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 抗不整脈剤 三環系抗うつ剤等	QT間隔が延長され心室性不整脈等のリスクが増大するおそれがある。	いずれもQT間隔を延長させる可能性がある。（「薬物動態」の項参照）
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、ケトコナゾール（経口剤：国内未発売）、エリスロマイシン等	ケトコナゾール（経口剤）を併用した臨床薬理試験において、血中のビランテロールの曝露量の増加が認められたとの報告がある。	CYP3A4による代謝が阻害されることにより、ビランテロールの血中濃度が上昇する可能性がある。（「薬物動態」の項参照）											
$\beta$ 遮断薬	ビランテロールの作用が減弱するおそれがある。	$\beta$ 受容体においてビランテロールと競合する。											
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 抗不整脈剤 三環系抗うつ剤等	QT間隔が延長され心室性不整脈等のリスクが増大するおそれがある。	いずれもQT間隔を延長させる可能性がある。（「薬物動態」の項参照）											

	<p>61例（7.5%）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7例（0.9%）、口内乾燥7例（0.9%）、咳嗽6例（0.7%）、味覚異常5例（0.6%）であった。</p> <p>国内長期投与試験において、UMEC/VI 125/25 µg*が投与された130例中8例（6.0%）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、高血圧2例（1.5%）であった。（承認時）</p> <p>*）本剤の承認された用量は、UMEC/VI 62.5/25 µg1日1回である。</p> <p>(1) 重大な副作用 心房細動（頻度不明）：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）</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="424 607 1074 775"> <tr> <td></td> <td>0.5%以上</td> <td>頻度不明<sup>注)</sup></td> </tr> <tr> <td>感染症</td> <td></td> <td>咽頭炎</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td>頻脈</td> <td></td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td>咳嗽</td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>口内乾燥</td> <td>便秘</td> </tr> </table> <p>注) 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><b>5. 高齢者への投与</b> 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら注意して投与すること。</p> <p><b>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b></p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[ビランテロールの高用量の吸入又は皮下投与により、ウサギの胎児に眼瞼開存、口蓋裂などの所見及び発育抑制が報告されている。]</p> <p>(2) 授乳中の婦人に対しては、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。[ラットの授乳期にビランテロールを経口投与又はウメクリジニウムを皮下投与したとき、生後10日の出生児血漿中にビランテロール又はウメクリジニウムが検出された（それぞれ1/54及び2/54例）。]</p> <p><b>7. 小児等への投与</b> 低出生体重児、新生児、乳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><b>8. 過量投与</b> 徴候・症状：本剤の過量投与により、抗コリン剤の薬理学的作用による症状（口内乾燥、視調節障害及び頻脈等）の発現やβ<sub>2</sub>刺激剤の薬理学的作用による症状（頻脈、不整脈、振戦、頭痛及び筋痙攣等）が発現するおそれがある。また、外国人健康成人にUMEC/VI 500/100 µgを1日1回10日間吸入投与したときQT間隔延長が認められた。（「薬物動態」の項参照） 処置：対症療法を行うとともに、必要に応じて患者をモニターすること。</p> <p><b>9. 適用上の注意</b> 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）。医療従事者は、患者に正しい使用方法を十分に説明すること。</p>		0.5%以上	頻度不明 <sup>注)</sup>	感染症		咽頭炎	循環器	頻脈		呼吸器	咳嗽		消化器	口内乾燥	便秘
	0.5%以上	頻度不明 <sup>注)</sup>														
感染症		咽頭炎														
循環器	頻脈															
呼吸器	咳嗽															
消化器	口内乾燥	便秘														
備考	2014年7月（第1版）															

表 1.3.3: 2 長時間作用性抗コリン薬及び長時間作用性  $\beta_2$  刺激薬の配合剤（グリコピロニウム臭化物+インダカテロールマレイン酸塩）

一般的名称	グリコピロニウム臭化物／インダカテロールマレイン酸塩
販売名	ウルティプロ吸入用カプセル
会社名	ノバルティス ファーマ株式会社
承認年月日	2013年9月20日
再評価年月日	
再審査年月日	
規制区分	処方箋医薬品
化学名	(3 <i>RS</i> )-3-[(2 <i>S</i> )-(2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidinium bromide 5-{(1 <i>R</i> )-2-[(5,6-Diethyl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -inden-2-yl)amino]-1-hydroxyethyl}-8-hydroxyquinolin-2(1 <i>H</i> )-one monomaleate
化学構造式	<p>グリコピロニウム：</p>  <p>及び鏡像異性体</p> <p>インダカテロール：</p> 
剤形・含量	硬カプセル・1カプセル中グリコピロニウム臭化物 63 $\mu\text{g}$ (グリコピロニウムとして 50 $\mu\text{g}$ ) 及びインダカテロールマレイン酸塩 143 $\mu\text{g}$ (インダカテロールとして 110 $\mu\text{g}$ )
効能・効果	慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎，肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解（長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入 $\beta_2$ 刺激剤の併用が必要な場合） <効能又は効果に関連する使用上の注意> 本剤は慢性閉塞性肺疾患の症状の長期管理に用いること。本剤は慢性閉塞性肺疾患の増悪時における急性期治療を目的として使用する薬剤ではない。
用法・用量	通常，成人には1回1カプセル（グリコピロニウムとして 50 $\mu\text{g}$ 及びインダカテロールとして 110 $\mu\text{g}$ ）を1日1回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。 <用法及び用量に関連する使用上の注意> 1. 本剤は吸入用カプセルであり，必ず本剤専用の吸入用器具（ブリーズヘラー <sup>®</sup> ）を用いて吸入し，内服しないこと。（「適用上の注意」の項参照） 2. 本剤は1日1回，一定の時間帯に吸入すること。吸入できなかった場合は，可能な限り速やかに1回分を吸入すること。ただし1日1回を超えて吸入しないこと。 3. 患者に対し，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1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 24 時間持続するので，その間は次の投与を行わないこと）。
禁忌	1. 閉塞隅角緑内障の患者〔抗コリン作用により，眼圧が上昇し症状を悪化させるおそれがある。〕

	<p>2. 前立腺肥大等による排尿障害がある患者 [抗コリン作用により、尿閉を誘発するおそれがある。]</p> <p>3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>
使用上の注意	<p><b>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</b></p> <p>(1) 甲状腺機能亢進症の患者 [甲状腺機能亢進症の症状を悪化させるおそれがある。]</p> <p>(2) 心血管障害（冠動脈疾患，急性心筋梗塞，不整脈，高血圧等）のある患者 [交感神経刺激作用により症状を悪化させるおそれがある。]（「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>(3) 心不全，心房細動，期外収縮の患者又はこれらの既往歴のある患者 [心不全，心房細動，期外収縮が発現又は悪化するおそれがある。]</p> <p>(4) 糖尿病の患者 [高用量の <math>\beta_2</math> 刺激剤を投与すると，血糖値が上昇するおそれがある。血糖値をモニタリングするなど慎重に投与すること。]</p> <p>(5) てんかん等の痙攣性疾患のある患者 [痙攣の症状を悪化させるおそれがある。]</p> <p>(6) 重度の腎機能障害のある患者（推算糸球体濾過量（eGFR）が 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満の患者）又は透析を必要とする末期腎不全の患者 [グリコピロニウムの血中濃度が上昇し，副作用が増強されるおそれがある。]（「重要な基本的注意」，【薬物動態】の項参照）</p> <p>(7) 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><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(1) 本剤は気管支喘息治療を目的とした薬剤ではないため，気管支喘息治療の目的には使用しないこと。なお，気管支喘息を合併した慢性閉塞性肺疾患患者に本剤を適用する場合には，気管支喘息の管理が十分行われるよう注意すること。</p> <p>(2) 吸入薬の場合，薬剤の吸入により気管支痙攣が誘発され生命を脅かすおそれがある。気管支痙攣が認められた場合は，直ちに投与を中止し，適切な処置を行うこと。</p> <p>(3) 重度の腎機能障害のある患者又は透析を必要とする末期腎不全の患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，副作用の発現に注意すること。（「慎重投与」，【薬物動態】の項参照）</p> <p>(4) 本剤の投与時に，本剤が目に入らないように患者に注意を与えること。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>(5) 本剤の交感神経刺激作用により脈拍増加，血圧上昇等の心血管系症状があらわれるおそれがあるので，異常が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(6) 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よう注意すること。</p> <p>(7) 本剤を他の長時間作用性抗コリン剤，長時間作用性 <math>\beta_2</math> 刺激剤又はこれらを含む配合剤と同時に使用しないこと。（「その他の注意」の項参照）</p> <p>(8) 本剤は急性増悪の治療を目的としておらず，慢性閉塞性肺疾患に基づく症状を安定させるためには，本剤を継続して投与する必要がある。ただし，用法・用量どおり正しく使用しても効果が認められない場合には，本剤が適当ではないと考えられるので，漫然と投与を継続せず中止すること。</p> <p><b>3. 相互作用</b></p> <p>インダカテロールは主に代謝酵素チトクローム P450 3A4 (CYP3A4) で代謝され，また P 糖蛋白 (Pgp) の基質であることから，本剤の薬物動態は CYP3A4 又は Pgp を阻害する薬剤により影響を受けると考えられる。</p> <p>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 を阻害する薬剤 エリスロマイシン等	インダカテロールの血中濃度が上昇するおそれがある。エリスロマイシンとの併用投与によりインダカテロールの C <sub>max</sub> 及び AUC がそれぞれ 1.2 倍及び 1.4~1.6 倍に上昇したとの報告がある。	CYP3A4 の活性を阻害することにより、インダカテロールの代謝が阻害され、血中濃度が上昇すると考えられる。
P 糖蛋白を阻害する薬剤 ベラパミル等	インダカテロールの血中濃度が上昇するおそれがある。ベラパミルとの併用投与によりインダカテロールの C <sub>max</sub> 及び AUC がそれぞれ 1.5 倍及び 1.4~2.0 倍に上昇したとの報告がある。	P 糖蛋白の活性を阻害することにより、インダカテロールの排泄が阻害され、血中濃度が上昇すると考えられる。
リトナビル	インダカテロールの AUC が上昇するおそれがある。リトナビルとの併用投与によりインダカテロールの AUC が 1.6~1.8 倍に上昇したとの報告がある。	CYP3A4 及び P 糖蛋白の活性を阻害することにより、インダカテロールの代謝及び排泄が阻害されると考えられる。
QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 MAO 阻害剤, 三環系抗うつ剤等	QT 間隔が延長され心室性不整脈等のリスクが増大するおそれがある。	いずれも QT 間隔を延長させる可能性がある。
交感神経刺激剤	インダカテロールの作用が増強するおそれがある。	交感神経刺激剤との併用により、アドレナリン作動性神経刺激が増大する可能性がある。
キサンチン誘導体 ステロイド剤 利尿剤 サイアザイド系利尿剤, サイアザイド系類似利尿剤, ループ利尿剤	低カリウム血症による心血管事象（不整脈）を起こすおそれがあるため、血清カリウム値に注意すること。	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、血清カリウム値の低下が増強する可能性がある。 ステロイド剤及びこれらの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可能性がある。
β 遮断剤（点眼剤を含む）	インダカテロールの作用が減弱するおそれがある。やむを得ず併用する場合には、心選択性 β 遮断剤が望ましいが、注意すること。	β 遮断剤との併用により、インダカテロールの作用が拮抗される可能性がある。
<p><b>4. 副作用</b></p> <p>慢性閉塞性肺疾患を対象として本剤を 26 週間投与した国際共同第 III 相臨床試験において、474 例（日本人 42 例含む）中 27 例（5.7%）に副作用が認められ、主な副作用は、咳嗽 12 例（2.5%）等であった。日本人患者では 42 例中 7 例（16.7%）に副作用が認められた。</p> <p>慢性閉塞性肺疾患を対象として本剤を 52 週間投与した国内長期投与試験において、119 例中 24 例（20.2%）に副作用が認められ、主な副作用は、口内乾燥 3 例</p>		

(2.5%) 等であった。(承認時までの集計)

(1) 重大な副作用

1) 重篤な血清カリウム値の低下(頻度不明<sup>注1)</sup>):  $\beta_2$  刺激剤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、 $\beta_2$  刺激剤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(サイアザイド系利尿剤、サイアザイド系類似利尿剤、ループ利尿剤)の併用により増強することがあるので注意すること。更に、低酸素血症により血清カリウム値の低下の心リズムに及ぼす影響が増強されることがある。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) 心房細動(頻度不明<sup>注1)</sup>): 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)

(2) その他の副作用

	頻度不明 <sup>注2)</sup>	1%以上	1%未満
感染症	鼻咽頭炎, 鼻炎, 副鼻腔炎	上気道感染	尿路感染
代謝及び栄養障害	高血糖, 糖尿病	—	—
精神障害	不眠症	—	—
神経系障害	感覚鈍麻, 錯感覚, めまい	頭痛	—
眼障害	緑内障	—	—
心臓障害	頻脈	—	動悸, 虚血性心疾患
呼吸器障害	鼻出血, 鼻漏, 副鼻腔うっ血, 気管支痙攣	—	咳嗽・湿性咳嗽, 口腔咽頭痛・咽喉刺激感
胃腸障害	消化不良, 嘔吐, 齲歯	口内乾燥	胃腸炎
過敏症 <sup>注2)</sup>	血管浮腫, 蕁麻疹, そう痒症	—	発疹
筋骨格系障害	筋肉痛, 筋骨格痛, 四肢痛, 頸部痛	—	筋痙攣
腎及び尿路障害	膀胱閉塞	—	尿閉
全身障害	疲労, 無力症, 胸部不快感, 胸痛	発熱	末梢性浮腫

注1) 本剤において外国でのみ認められた副作用又はグリコピロニウム、インダカテロール単剤でのみ認められた副作用は頻度不明とした。

注2) このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

### 5. 高齢者への投与

本剤の臨床試験において、尿路感染の発現率はプラセボ群に比べて本剤投与群で高く、高齢になるとともに発現率が高くなる傾向が認められた。それぞれの発現率は、65歳未満ではプラセボ群0%、本剤群1.1%、65歳以上75歳未満ではプラセボ群0.7%、本剤群2.1%、75歳以上ではプラセボ群2.8%、本剤群3.5%であった。

### 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。インダカテロールの動物実験(ウサギ)で骨格変異の発生率増加を伴う生殖毒性が報告されている。また、グリコピロニウム及びインダカテロールの動物実験で胎盤通過性が報告されている(グリコピロニウム: マウス, ウサギ, イヌ, インダカテロール: ラット)。]

(2) 授乳中の婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にの

	<p>み投与すること。〔グリコピロニウム及びインダカテロールの動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。〕</p> <p><b>7. 小児等への投与</b> 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><b>8. 過量投与</b> 徴候，症状：抗コリン作用性の徴候及び症状（口内乾燥，動悸，排尿困難等）及び<math>\beta_2</math>刺激剤の薬理学的作用による症状（頻脈，振戦，動悸，頭痛，悪心，嘔吐，傾眠，心室性不整脈，代謝性アシドーシス，低カリウム血症及び高血糖等）があらわれるおそれがある。 慢性閉塞性肺疾患患者に本剤を14日間投与した試験において，グリコピロニウム100<math>\mu</math>g/インダカテロール300<math>\mu</math>g群（N=51），グリコピロニウム100<math>\mu</math>g/インダカテロール600<math>\mu</math>g群（N=49）で心室性期外収縮が増加した。また，非持続性心室頻拍が4例で認められ，最大で4秒間に9拍認められた。 処置：支持療法，対症療法を行うこと。また，症状が重篤な場合には入院させること。<math>\beta</math>刺激作用による心血管症状に対する治療剤として心選択性<math>\beta</math>遮断剤があるが，気管支痙攣を誘発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><b>9. 適用上の注意</b> 本剤は必ず専用の吸入用器具（ブリーズヘラー<sup>®</sup>）を用いて吸入し，内服しないこと。医療従事者は，患者に正しい使用方法を十分に説明すること。また，呼吸状態の改善が認められない場合には，本剤を吸入せずに内服していないか確認すること。（【取扱い上の注意】の項参照）</p> <p><b>10. その他の注意</b> 本剤と短時間作用性抗コリン剤（イプラトロピウム，オキシトロピウム等）との併用に関する臨床試験成績はなく，有効性及び安全性は確立していないことから，併用は推奨されない。（「重要な基本的注意」の項参照）</p>
備考	2015年3月改訂（第4版）

**第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報**

<b>JAN あるいは販売名 :</b>	チオトロピウム臭化物水和物+オロダテロール塩酸塩
<b>剤形・含量 :</b>	吸入剤 (配合剤)・1 噴霧中チオトロピウム+オロダテロール 2.5 µg/ 2.5 µg
<b>文書名 :</b>	1.8 添付文書 (案)
<div style="border: 1px solid red; padding: 5px; display: inline-block;"><b>最新の添付文書を参照すること</b></div>	
<b>文書作成日 :</b>	31 July 2015
<b>Page 1 of 19</b>	
<b>Proprietary confidential information</b> © 2015 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 設定根拠	3
1.2 有効性の臨床試験成績	3
1.2.1 FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-3h</sub>	3
1.2.2 トラフ FEV <sub>1</sub>	4
1.2.3 SGRQ 総スコア	4
1.2.4 呼吸困難（TDI 総スコア）	5
1.2.5 COPD の増悪	5
1.2.6 長期の有効性	5
1.3 安全性の臨床試験成績	5
1.4 効能・効果の設定根拠の結論	6
2. 用法・用量の設定根拠	7
2.1 オロダテロール単剤の用量設定根拠	8
2.2 チオトロピウム+オロダテロール配合剤の用量設定根拠	9
2.2.1 チオトロピウムと併用したときのオロダテロールの用量反応性及び配合剤の第 III 相試験での用量選択	9
2.2.2 オロダテロールと併用したときのチオトロピウムの用量反応性及び配合剤の第 III 相試験での用量選択	10
2.2.3 第 III 相試験での用量の比較	10
3. 使用上の注意の設定根拠	12
3.1 禁忌	12
3.2 慎重投与	12
3.3 重要な基本的注意	13
3.4 相互作用	14
3.5 副作用	15
3.5.1 重大な副作用	15
3.5.2 その他の副作用	15
3.6 高齢者への投与	16
3.7 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	16
3.8 小児等への投与	17
3.9 過量投与	17
3.10 適用上の注意	18
3.11 その他の注意	18
4. 添付文書（案）	19

## 1. 効能・効果の設定根拠

## 【効能・効果】 (申請時)

COPD (慢性閉塞性肺疾患：慢性気管支炎，肺気腫) の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解  
 <効能・効果に関連する使用上の注意>

本剤は慢性閉塞性肺疾患 (COPD：慢性気管支炎，肺気腫) 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。

## 1.1 設定根拠

COPD (慢性閉塞性肺疾患) に対するチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg (本剤) の有効性を示す主な根拠は，同一の試験デザインで実施した 2 つの大規模，国際共同，二重盲検，実薬対照 (チオトロピウム単剤及びオロダテロール単剤)，第 III 相長期投与試験 (試験 1237.5 及び 1237.6) の結果である。

また，主要な安全性の評価は，これら 2 試験の結果に加え，同様のデザインで実施した日本人 COPD 患者を対象とした国内第 III 相長期投与試験 (試験 1237.22) の結果に基づいている。

## 1.1.1 有効性の臨床試験成績

試験 1237.5 及び 1237.6 では，肺機能の指標である FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3h</sub> 及びトラフ FEV<sub>1</sub> の治験薬投与 24 週のベースラインからの変化量を有効性の同時主要評価項目とした。

また，試験 1237.5 及び 1237.6 の併合データでは，第 3 の同時主要評価項目として生活の質の指標である St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ) の投与 24 週での総スコアを評価した。

これら同時主要評価項目は，試験全体での検証 (全体集団) と日本人での一貫性 (日本人部分集団) を確認した。

また，重要な副次評価項目として，呼吸困難の程度の指標である TDI 総スコアを，探索的評価項目として COPD の増悪を検討した。

1.1.1.1 FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3h</sub>

全体集団の投与 24 週での FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3h</sub> のベースラインからの変化量は，チオトロピウム 5 µg 単剤投与及びオロダテロール 5 µg 単剤投与と比較して，本剤で統計学的に有意に大きかった (表 1.1.1.1: 1)。日本人部分集団でも，全体集団の結果との一貫性が認められた。

表 1.1.1.1: 1 投与 24 週 (Day 169) での FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3h</sub> 変化量 [L] の調整平均値の投与群間比較 (試験 1237.5 及び 1237.6, FAS)

Comparison	1237.5			1237.6		
	Treatment difference			Treatment difference		
	Adjusted mean (SE)	p-value	(95% CI)	Adjusted mean (SE)	p-value	(95% CI)
全体集団 <sup>注1)</sup>						
T+O 5/5 – Olo 5	0.123 (0.012)	<.0001	(0.100, 0.146)	0.132 (0.013)	<.0001	(0.108, 0.157)
T+O 5/5 – Tio 5	0.117 (0.012)	<.0001	(0.094, 0.140)	0.103 (0.012)	<.0001	(0.078, 0.127)
日本人集団 <sup>注2)</sup>						

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

T+O 5/5 – Olo 5	0.155 (0.034)	(0.087, 0.222)	0.143 (0.034)	(0.076, 0.211)
T+O 5/5 – Tio 5	0.184 (0.037)	(0.112, 0.256)	0.078 (0.037)	(0.006, 0.150)

注1) ベースライン値(SE) : 1237.5: 1.158 (0.010), 1237.6: 1.150 (0.010)

注2) ベースライン値(SE) : 1237.5: 1.086 (0.031), 1237.6: 1.154 (0.033)

T+O 5/5:チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg, Olo 5:オロダテロール 5 µg, Tio 5:チオトロピウム 5 µg

引用元 : CTD 2.5\_表 4.4.1.4.1: 1, 表 4.4.1.4.1: 2

1.1.1.2 トラフ FEV<sub>1</sub>

全体集団の投与 24 週でのトラフ FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量は、本剤でそれぞれの単剤投与と比較して統計学的に有意に大きかった (表 1.1.1.2: 1)。日本人部分集団でも、全体集団の結果との一貫性が認められた。

表 1.1.1.2: 1 投与 24 週 (Day 170) でのトラフ FEV<sub>1</sub> 変化量 [L] の調整平均値の投与群間比較 (試験 1237.5 及び 1237.6, FAS)

Comparison	1237.5			1237.6		
	Treatment difference			Treatment difference		
	Adjusted mean (SE)	p-value	(95% CI)	Adjusted mean (SE)	p-value	(95% CI)
全体集団 <sup>注1)</sup>						
T+O 5/5 – Olo 5	0.082 (0.012)	<.0001	(0.059, 0.106)	0.088 (0.013)	<.0001	(0.063, 0.113)
T+O 5/5 – Tio 5	0.071 (0.012)	<.0001	(0.047, 0.094)	0.050 (0.013)	0.0001	(0.024, 0.075)
日本人集団 <sup>注2)</sup>						
T+O 5/5 – Olo 5	0.134 (0.032)		(0.072, 0.196)	0.124 (0.034)		(0.056, 0.192)
T+O 5/5 – Tio 5	0.152 (0.034)		(0.085, 0.218)	0.059 (0.037)		(-0.014, 0.131)

注1) ベースライン値(SE) : 1237.5: 1.161 (0.010), 1237.6: 1.150 (0.010)

注2) ベースライン値(SE) : 1237.5: 1.086 (0.031), 1237.6: 1.154 (0.033)

T+O 5/5:チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg, Olo 5:オロダテロール 5 µg, Tio 5:チオトロピウム 5 µg

引用元 : CTD 2.5\_表 4.4.1.4.1: 1, 表 4.4.1.4.1: 2

## 1.1.1.3 SGRQ 総スコア

全体集団の投与 24 週での SGRQ 総スコアは、各単剤投与と比較して、本剤で統計学的に有意な改善 (減少) が認められた (表 1.1.1.3: 1)。日本人部分集団でも、全体集団の結果との一貫性が認められた。

表 1.1.1.3: 1 投与 24 週での SGRQ 総スコアの投与群間比較 (試験 1237.5 及び 1237.6 併合, FAS)

Comparison	全体集団 <sup>注1)</sup>			日本人集団 <sup>注2)</sup>	
	Adjusted Mean (SE)	p-value	(95% CI)	Adjusted Mean (SE)	(95% CI)
T+O 5/5 – Olo 5	-1.693 (0.553)	0.0022	(-2.778, -0.608)	-3.331 (1.529)	(-6.334, -0.328)
T+O 5/5 – Tio 5	-1.233 (0.551)	0.0252	(-2.313, -0.153)	-3.604 (1.582)	(-6.712, -0.497)

注1) Common baseline mean (SE) : 43.512 (0.259)

注2) Common baseline mean (SE) : 33.713 (0.793)

T+O 5/5:チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg, Olo 5:オロダテロール 5 µg, Tio 5:チオトロピウム 5 µg

引用元 : CTD 2.5\_表 4.4.1.5.1: 1, 表 4.4.1.5.1: 2

#### 1.1.1.4 呼吸困難 (TDI 総スコア)

試験 1237.5 及び 1237.6 の併合データで、呼吸困難を評価する TDI (Transitional Dyspnea Index) 総スコアでベースラインからの変化を検討した。

投与 24 週の TDI 総スコアは、本剤は 1.98、チオトロピウム 5 µg は 1.63、オロダテロール 5 µg は 1.56 であり、各単剤に比べて本剤で高値であった。本剤とオロダテロール 5 µg を比較したときの投与群間の差は 0.420 ( $p=0.0019$ )、チオトロピウム 5 µg との投与群間の差は 0.356 であった ( $p=0.0082$ )。

#### 1.1.1.5 COPD の増悪

試験 1237.5 及び 1237.6 の併合データで、少なくとも 1 回の中程度又は高度の COPD 増悪がみられた患者の割合は、本剤で 27.7%、オロダテロール 5 µg で 31.9%、チオトロピウム 5 µg で 28.8% であった。

本剤対オロダテロール 5 µg のハザード比 (Hazard ratio) HR=0.81 ( $p=0.0091$ )

本剤対チオトロピウム 5 µg のハザード比 (Hazard ratio) HR=0.93 ( $p=0.3857$ )

患者・年での中等度又は高度 COPD 増悪の年発現率は、本剤で 0.471、オロダテロール 5 µg で 0.564、チオトロピウム 5 µg で 0.509 であった。

本剤対オロダテロール 5 µg のリスク比 (Rate ratio) RR=0.83 ( $p=0.0332$ )

本剤対チオトロピウム 5 µg のリスク比 (Rate ratio) RR=0.92 ( $p=0.3631$ )

#### 1.1.1.6 長期の有効性

試験 1237.5, 1237.6 及び国内長期投与試験 (試験 1237.22) の併合データで、日本人集団での投与 52 週間の有効性を検討した。

52 週間にわたるすべての来院日で、FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3h</sub> 変化量及びトラフ FEV<sub>1</sub> 変化量は、本剤は各単剤投与と比較して一貫して大きかった。

#### 1.1.2 安全性の臨床試験成績

52 週間投与の第 III 相並行群間比較試験 (試験 1237.5 及び 1237.6) で、中等度～極めて高度の気流閉塞を有する COPD 患者 (GOLD Stage II～IV) に、本剤は 1029 名、オロダテロール 5 µg は 1038 名、チオトロピウム 5 µg は 1033 名に投与された。有害事象が認められた患者数は、各投与群で同程度であった (本剤: 74.0%, オロダテロール 5 µg: 76.6%, チオトロピウム 5 µg: 73.3%)。有害事象の大多数は、軽度～中等度であった。高度の有害事象の発現割合は各投与群で同程度であった。最も多くみられた有害事象 (基本語) は慢性閉塞性肺疾患であり、発現割合は、オロダテロール 5 µg (35.6%, 370 名) 及びチオトロピウム 5 µg (32.9%, 340 名) より、本剤 (32.3%, 332 名) で少なかった。

52 週間投与の第 III 相並行群間比較試験 (試験 1237.5, 1237.6 及び 1237.22) の日本人患者集団で、有害事象が認められた患者の割合は、各投与群で同程度であった (本剤 : 82.5%, オロダテロール 5 µg : 83.2%, チオトロピウム 5 µg : 82.9%)。有害事象の大多数は、軽度～中等度であった。

第 III 相試験の全体集団 (試験 1237.5 及び 1237.6) と日本人患者集団 (試験 1237.5, 1237.6 及び 1237.22) の比較では、本剤投与による有害事象全体の発現は、日本人患者集団 (81.7%) で全体集団 (74.4%) よりやや高かったが、発現割合が高い有害事象の内容は類似していた。

本剤を吸入投与したときの長期安全性及び忍容性は良好であった。本剤の、有害事象、重篤な有害事象及び死亡の発現割合は、各単剤投与時と同程度であり、本剤投与時に有害事象の増加は認められなかった。過去に実施したプラセボ対象試験結果を参考にすると、本剤の主要な第 III 相試験 (試験 1237.5 及び 1237.6) でみられた有害事象の発現割合は、過去に同じ対象集団で実施した試験のプラセボ群での発現割合と同程度であり、有害事象プロファイルも同様であった。

### 1.1.3 効能・効果の設定根拠の結論

本剤は、同一の試験デザインで実施した 2 つの大規模、国際共同、二重盲検、実薬対照第 III 相検証試験 (試験 1237.5 及び 1237.6) において、各単剤に比べて FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3h</sub> 及びトラフ FEV<sub>1</sub> を統計学的に有意に低下させた。日本人部分集団での効果の一貫性が確認された。

本剤でみられた有害事象プロファイルは、各単剤投与時と同程度であり、本剤の投与時に有害事象の増加は認められなかった。日本人患者集団での有害事象プロファイルは、全体と同様であった。

以上の結果から、本剤の効能・効果を「COPD (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」と設定した。

なお、効能・効果に「COPD」を併記した理由は次の通りである。COPD は喫煙・大気汚染等の外的刺激による肺の慢性的な炎症を基本病態とする呼吸器疾患で、日本人の死亡原因の第 9 位になっている (2010 年)。しかし、40 歳以上の COPD の有病率は、患者数 530 万人 (2000 年) と推定されているものの、2008 年患者調査によると治療患者数は約 17 万 3 千人に過ぎず、大多数の患者が未診断又は未治療の状況と考えられている。その最大の要因としては、新しい疾患名であることから、国民に十分認知されていないことがある。そのため、COPD という疾患の国民の認知率を急速に高める必要があると言われてきている (健康日本 21 [第 2 次] の推進に関する参考資料)。現状の認知率はわずか 25% (2011 年) であるが、健康日本 21 では 10 年後 (2022 年度) に 80% まで向上させることを目標としている。以上から、本剤の添付文書でも、「COPD」の認知率向上のために「慢性閉塞性肺疾患」に加えて「COPD」を効能・効果に併記すべきと考えた。(申請時)

これらに関する承認審査の結果に基づき、本剤の効能・効果を以下のとおりとした。

#### 【効能・効果】

慢性閉塞性肺疾患 (慢性気管支炎, 肺気腫) の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解 (長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入 β<sub>2</sub> 刺激剤の併用が必要な場合)

## 1.2 効能・効果に関連する使用上の注意

日本のガイドライン「COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン第4版（日本呼吸器学会）」では長時間作用性気管支拡張薬は安定期に使用される薬剤として位置づけられている。本剤は長時間作用性気管支拡張薬であり、増悪時の急性期治療に使用する薬剤ではないことから、「本剤は COPD（慢性気管支炎，肺気腫）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。」を設定した。

## 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 及びオロダテロールとして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＞

本剤は1日1回、できるだけ同じ時間帯に吸入すること。患者に対し、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1回を超えて投与しないよう注意を与えること。（「重要な基本的注意」, 「過量投与」の項参照）

### 2.1 設定根拠

配合されている成分であるオロダテロール単剤の用法・用量設定及びチオトロピウム+オロダテロール配合剤の用法・用量設定について述べる。

#### 2.1.1 オロダテロール単剤の用量設定根拠

オロダテロール単剤の海外での臨床推奨用量は、海外で実施した第 II 相用量設定試験（試験 1222.5）にて検討した。また、単剤での有効性の評価は同一試験デザインで実施した 2 つの海外第 III 相試験、2 セット（試験 1222.11 及び 1222.12, 並びに試験 1222.13 及び 1222.14）で評価し、臨床推奨用量を決定した。

日本人での臨床推奨用量は、海外で実施した第 II 相用量設定試験（試験 1222.5）と、同様の試験デザインで日本人 COPD 患者を対象とした国内第 II 相用量設定試験（試験 1222.22）で検討するブリッジングストラテジーに基づき決定した。長期投与時の至適用量の評価は、本ブリッジング試験での結果から、海外で実施した第 III 相試験 4 試験の結果を外挿した。

海外で実施した第 II 相用量設定試験（試験 1222.5）では、オロダテロール全用量群（2 µg, 5 µg, 10 µg 及び 20 µg）で、主要評価項目である投与 4 週でのトラフ FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量がプラセボ群に対して有意に改善した。用量反応性がみられ、オロダテロール 2 µg は用量反応曲線の急勾配部分に位置し、10 µg 及び 20 µg の作用は同程度で、10 µg で用量反応曲線がプラトーに達することが示唆された。

用量設定試験のブリッジング試験であった、日本人 COPD 患者を対象とした国内第 II 相用量設定試験（試験 1222.22）では、オロダテロール全用量群（2 µg, 5 µg 及び 10 µg）で、主要評価項目である投与 4 週でのトラフ FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量でプラセボ群に対して有意に改善した。用量反応関係が認められ、オロダテロール 2 µg が用量反応曲線の急勾配部分に位置すると推定された。本ブリッジング試験の結果から、長期投与時のオロダテロール単剤投与の評価を海外で実施した第 III 相試験結果が外挿可能と判断された。

海外で実施した第 III 相長期投与試験（試験 1222.11 及び 1222.12, 並びに試験 1222.13 及び 1222.14）ではオロダテロール 2 用量, 5 µg 及び 10 µg の長期間投与時の有効性を評価した。いずれの試験でも FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3h</sub> 及びトラフ FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量を同時有効性評価項目とし、試

験 1222.11 及び 1222.12 では投与 12 週、試験 1222.13 及び 1222.14 では、投与 24 週を有効性の主要評価とした。各試験での FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3h</sub> 及びトラフ FEV<sub>1</sub> の変化量 (試験 1222.12 を除く) でオロダテロール 5 µg, 10 µg のプラセボに対する優越性が検証され、試験 1222.12 のトラフ FEV<sub>1</sub> ではオロダテロール 5 µg, 10 µg でプラセボより数値的に大きな改善がみられた。オロダテロール 5 µg と 10 µg の効果は同様であったことから、オロダテロールの臨床推奨用量は 5 µg と結論付けられた。

オロダテロールの投与回数は、トラフ FEV<sub>1</sub> (投与後 24 時間後の肺機能検査結果) で一貫した肺機能の改善がみられ、オロダテロール単剤投与もチオトロピウム同様に 1 日 1 回投与が支持される。なお、24 時間肺機能の結果 (試験 1222.24, 1222.25, 1222.39 及び 1222.40) 並びに 1 日 1 回投与と 2 回投与を比較した試験 (試験 1222.26) の結果からも本結論は支持された。

### 2.1.2 チオトロピウム+オロダテロール配合剤の用量設定根拠

配合剤の第 III 相試験では、チオトロピウム単剤の海外及び日本での承認用量とオロダテロール単剤の臨床推奨用量を配合した配合剤 (チオトロピウム 5 µg 及びオロダテロール 5 µg の配合剤) を各単剤と比較検証した。

オロダテロールは、終了した第 III 相試験結果から、5 µg が選択された。

一方、チオトロピウムは、配合剤の第 III 相開発プログラム開始時点では、チオトロピウムレスピマット 5 µg は FDA の承認審査中で、追加で求められた、チオトロピウム 5 µg 及び 2.5 µg を用量として含む臨床試験 (試験 205.452/TioSpir 及び試験 205.458) を実施していた。これら試験の実施と並行して、配合剤の開発プログラムを開始したため、チオトロピウム 5 µg に加え、2.5 µg を含め、低用量の配合剤 (チオトロピウム 2.5 µg 及びオロダテロール 5 µg の配合剤) についても同様に比較検証を行い、最終的に推奨用量を選択するための情報とした。

#### 2.1.2.1 チオトロピウムと併用したときのオロダテロールの用量反応性及び配合剤の第 III 相試験での用量選択

中等度から高度の気流閉塞を有する COPD 患者を対象に、4 週間投与並行群間比較試験 (試験 1237.4) で評価した。試験 1237.4 では、チオトロピウム 5 µg 投与下でのオロダテロール (2 µg, 5 µg, 10 µg) の用量反応 (配合剤として投与) は、オロダテロール単剤投与のみでの用量反応と同様で、オロダテロール 2 µg は用量反応曲線の急勾配部分であった。

第 II 相クロスオーバー試験 (試験 1237.9) では、チオトロピウム+オロダテロール配合剤の 2 つの投与群 5 µg/ 5 µg, 5 µg/ 2 µg 間で有効性 (FEV<sub>1</sub>) に差は認められなかった。しかしながら、他のオロダテロール用量を含む配合剤投与群はなく、またチオトロピウム単剤群も設定されなかったことから、用量反応の点からの結果の解釈は困難であると考えた。

次項 (2.2.2 項) で示す試験 1237.18 (オロダテロール 5 µg 及び 10 µg を含む) の結果も踏まえ、オロダテロール単剤での用量反応関係は、チオトロピウムを併用した影響は受けないと総合的に判断した。配合剤の第 III 相試験での用量選択では、終了していたオロダテロール単剤の長期投与

第 III 相試験 (試験 1222.11 及び 1222.12 並びに 1222.13 及び 1222.14) から、オロダテロール 5 µg を設定した。

#### 2.1.2.2 オロダテロールと併用したときのチオトロピウムの用量反応性及び配合剤の第 III 相試験での用量選択

中等度から高度の気流閉塞を有する COPD 患者を対象に、4 週間投与不完備型クロスオーバー試験 (試験 1237.18) で評価した。試験 1237.18 では、オロダテロール 5 µg 又は 10 µg 併用投与下での、チオトロピウム (1.25 µg, 2.5 µg, 5 µg) の用量反応では、いずれのオロダテロール投与量でも、チオトロピウムの用量に依存した段階的な肺機能の改善がみられた。

チオトロピウム 1.25 µg の作用は若干弱く、過去のチオトロピウム 5 µg の臨床試験成績及び進行中であったチオトロピウム 2.5 µg を含む大規模臨床試験結果を踏まえて用量を検討する目的で、配合剤の第 III 相臨床試験でのチオトロピウムの配合用量は 2.5 µg 及び 5 µg を選択した。

#### 2.1.2.3 第 III 相試験での用量の比較

第 III 相試験ではチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2 用量、5 µg/ 5 µg 及び 2.5 µg/ 5 µg をそれぞれの成分であるオロダテロール単剤及びチオトロピウム単剤と比較した。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤の第 III 相国際共同試験 (試験 1237.5 及び 1237.6) では、肺機能の主要評価項目 (FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3h</sub> の変化量, トラフ FEV<sub>1</sub> の変化量) について、チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 µg/ 5 µg 投与で、各単剤投与 (オロダテロール 5 µg 及びチオトロピウム 5 µg) と比べて統計学的に有意な改善がみられ、かつ 2 試験の併合データでの健康関連 QOL の主要評価項目 (SGRQ 総スコア) でも、単剤投与と比べて統計学的に有意な改善がみられた。

上記試験でチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 µg/ 5 µg は肺機能の主要評価項目 (FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3h</sub> の変化量, トラフ FEV<sub>1</sub> の変化量) で、各単剤投与 (オロダテロール 5 µg 及びチオトロピウム 2.5 µg) に対し統計学的に有意な改善がみられたが、2 試験の併合データでの健康関連 QOL の主要評価項目 (SGRQ 総スコア) では、単剤投与に対し統計学的に有意な差は認められなかった。

上記試験での主要評価項目であった FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3h</sub> 及びトラフ FEV<sub>1</sub> の変化量、並びに 2 試験の併合データでの主要評価項目であった SGRQ 総スコアで、チオトロピウム+オロダテロール 5 µg/ 5 µg は 2.5 µg/ 5 µg と比べて、数値上で一貫して改善がみられた。

また、日本人部分集団において、チオトロピウム+オロダテロール 5 µg/ 5 µg 及び 2.5 µg/ 5 µg のいずれの用量でも、3 つの主要評価項目で、全体集団との結果の一貫性が認められた。

以上の結果から、全体集団及び日本人部分集団で、チオトロピウム+オロダテロール 5 µg/ 5 µg が適切な推奨用量であることが示された。

## 2.2 用法・用量に関連する使用上の注意

本剤は1日1回投与の薬剤であり、1回の吸入で24時間気管支拡張効果が持続することから、「本剤は1日1回、できるだけ同じ時間帯に吸入すること。」と設定した。

過量投与により、本剤の交感神経刺激作用による症状が発現するおそれがあることから、「患者に対し、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1回を超えて投与しないよう注意を与えること。」を設定した。

## 3. 使用上の注意の設定根拠

## 3.1 禁忌

## 【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) チオトロピウムの抗コリン作用により散瞳とともに房水通路が狭くなり、眼内圧を高め、症状を悪化させるおそれがあるため設定した。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報告が複数あり、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」にもこのことが記載されていることから、閉塞隅角緑内障とした。
- (2) チオトロピウムの抗コリン作用による膀胱括約筋の収縮と排尿筋の弛緩により、さらに尿を出にくくすることがあるため設定した。
- (3) 薬物療法の一般的な注意として設定した。

## 3.2 慎重投与

- (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) 心血管障害（冠不全、不整脈、肥大型閉塞性心筋症等）のある患者 [交感神経刺激作用により症状を悪化させるおそれがある。また、QT延長があらわれるおそれがある。]
- (3) 高血圧の患者 [血圧を上昇させるおそれがある。]
- (4) 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） [チオトロピウムは腎排泄型であり、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]
- (5) 痙攣性疾患のある患者 [痙攣の症状を悪化させるおそれがある。]
- (6) 糖尿病の患者 [高用量の $\beta_2$ 刺激薬を投与すると、血糖値が上昇するおそれがある。]
- (7) 甲状腺機能亢進症の患者 [甲状腺機能亢進症の症状を悪化させるおそれがある。]
- (8) 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。]

## 設定根拠

- (1) チオトロピウムの国内臨床試験において、副作用として心不全、心房細動、期外収縮が認められていることから設定した。
- (2) オロダテロールの $\beta_2$ 受容体刺激作用により、脈拍増加、血圧上昇等の心血管系の症状又はQT延長が引き起こされる可能性があり、心血管障害を有する患者では注意を要するため設定した。

- (3) オロダテロールの  $\beta_2$  受容体刺激作用により、血圧上昇が引き起こされる可能性があり、高血圧を有する患者では注意を要するため設定した。
- (4) チオトロピウムは腎排泄型の薬剤であることから、本剤の投与における注意を喚起するために設定した。
- (5) 痙攣性疾患がある患者では、オロダテロールの  $\beta_2$  受容体刺激作用により痙攣の症状が悪化するおそれがあるため設定した。
- (6) オロダテロールの  $\beta_2$  受容体刺激作用により、肝臓でのグリコーゲン分解が促進され、血糖値が上昇する可能性があるため設定した。
- (7) 甲状腺ホルモンは  $\beta$  受容体の数と親和性を増大させるため、甲状腺機能亢進症患者では  $\beta$  受容体を介するシステムの感受性が高まっており、 $\beta_2$  受容体刺激作用を持つ本剤に過剰反応する可能性がある。そのため、甲状腺機能亢進症患者に本剤を投与すると、甲状腺機能亢進症の症状を悪化させるおそれがあることから設定した。
- (8) チオトロピウムの抗コリン作用による膀胱括約筋の収縮と排尿筋の弛緩により、排尿障害を誘発するおそれがあるため設定した。

### 3.3 重要な基本的注意

- (1) 本剤は COPD の急性増悪の治療を目的としていない。COPD 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) 本剤は気管支喘息治療を目的とした薬剤ではないため、気管支喘息治療の目的には使用しないこと。なお、気管支喘息を合併した慢性閉塞性肺疾患患者に投与する場合には、気管支喘息の治療が適切に行われるよう注意すること。
- (3) 本剤を他の長時間作用性抗コリン薬、長時間作用性  $\beta_2$  刺激薬又はこれらを含む配合剤と同時に使用しないこと。本剤の投与中に短時間作用性吸入  $\beta_2$  刺激薬を使用する場合は、労作時の呼吸困難等、急性呼吸器症状の緩和のみに使用するよう患者に注意を与えること。[「その他の注意」の項参照]
- (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があるので、これらの症状が発現した場合には、可及的速やかに医療機関を受診するように患者に注意を与えること。
- (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]

- (8) 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よう注意すること。

### 設定根拠

- (1) 本剤の目的は定期的使用により、症状の予防・軽減、QOLの改善、運動能力の向上、急性増悪の回数を減少させることである。そのため、日々の適切な定期的・継続的使用について設定した。
- (2) 本剤の気管支喘息患者に対する有効性・安全性については確認されていないため、気管支喘息の治療には用いないことを注意喚起するために設定した。
- (3) 本剤を他の長時間作用性抗コリン剤又は長時間作用性 $\beta_2$ 刺激剤と同時に使用すると、副作用が増強されるおそれがあるため設定した。
- (4) 企業中核データシートに基づき設定した。
- (5) 吸入薬使用時の気管支への刺激を考慮して設定した。
- (6) 本剤服薬時に本剤が目に入ると、チオトロピウムの抗コリン作用により急性閉塞性隅角緑内障の症状が発現する可能性がある。したがって、誤って目に入れないための患者への適切な指導が必要なことを注意喚起した。このような症状に対して、専門医による速やかな治療が必要であるためことも併せて設定した。
- (7) 本剤は高齢者に投与される場合が多い。腎機能が低下している高齢者及び排尿障害を合併している高齢者に対して注意を喚起するために設定した。
- (8) 本剤を過量投与した場合、交感神経刺激作用による不整脈や心停止などの重大な心疾患の発現に至る危険性があることから設定した。

### 3.4 相互作用

オロダテロールは主にグルクロン酸抱合及びO-脱メチル化により代謝される。

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 MAO阻害剤 三環系抗うつ剤等	QT間隔が延長され心室性不整脈等のリスクが増大するおそれがある。	いずれもQT間隔を延長させる可能性がある。
交感神経刺激剤	オロダテロールの交感神経刺激作用が増強され、心拍数増加、血圧上昇等がみられるおそれがある。	交感神経刺激剤との併用により、アドレナリン作動性神経刺激が増大する可能性がある。
キササンチン誘導体 ステロイド剤 非カリウム保持性利尿剤	低カリウム血症による心血管事象を起こすおそれがあるため、血清カリウム値に注意すること。	キサ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、血清カリウム値の低下が増強する可能性がある。 ステロイド剤及びこれらの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可能性がある。
$\beta$ 遮断剤	オロダテロールの作用が減弱するおそれがある。やむを得ず併用する	$\beta$ 遮断剤との併用により、オロダテロールの作用が拮抗される可能性

	場合には、心選択性β遮断剤が望ましいが、注意すること。	がある。
--	-----------------------------	------

### 設定根拠

オロダテロールは主にグルクロン酸抱合及びO-脱メチル化により代謝されることが確認されている。

併用注意に関しては、薬理作用によりオロダテロールの副作用が増強されるおそれのある薬剤及びオロダテロールの効果が減弱する薬剤について、企業中核データシートに基づき設定した。

## 3.5 副作用

COPD患者を対象として、本剤を52週間投与した第III相国際共同試験及び国内長期投与試験にて、1070例（日本人120例を含む）中76例（7.1%）に副作用がみとめられ、主な副作用は口渇14例（1.3%）であった。（承認申請時）

### 設定根拠

COPD患者を対象として実施した52週間投与の第III相国際共同試験（1237.5及び1237.6試験）及び国内長期投与試験（1237.22試験）の全体集団での成績に基づいて設定した。

### 3.5.1 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<sup>注</sup>）、心房細動（1%未満）、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**（頻度不明<sup>注</sup>）：イレウス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<sup>注</sup>）：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<sup>注</sup>）：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。

注) チオトロピウム、オロダテロール単剤でのみ認められた事象は頻度不明とした。

### 設定根拠

チオトロピウムの国内添付文書に基づき設定した。

### 3.5.2 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 <sup>注1)</sup>	1%未満 <sup>注1)</sup>	頻度不明 <sup>注2)</sup>
眼		霧視	眼圧上昇
皮膚		痒疹、蕁麻疹、脱毛	発疹、皮膚感染、皮膚潰瘍、皮膚乾燥
中枢神経系		浮動性めまい、不眠	

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

感覚器		味覚倒錯	嗅覚錯誤
消化器	口渇 (1.3%)	便秘	消化不良, 口内炎, 舌炎, 嚥下障害, 胃食道逆流性疾患, 歯肉炎
代謝		高尿酸血症	脱水
循環器		動悸, 頻脈, 上室性頻脈, 高血圧	
血液			好酸球増多, 白血球減少
呼吸器		発声障害, 咳嗽, 鼻出血, 咽頭炎, 鼻咽頭炎, 喉頭炎, 中咽頭カンジダ症, 咽喉刺激感, 呼吸困難	喘鳴, 副鼻腔炎, 気管支痙攣
泌尿器		排尿障害, 尿閉	血尿, 夜間頻尿, クレアチニン上昇, 腎機能異常, 尿路感染
筋骨格系		関節痛, 背部痛	関節腫脹
一般的全身障害		過敏症 (血管浮腫を含む)	

注1) 第III相国際共同試験及び国内長期投与試験において外国又は国内でみとめられた事象

注2) チオトロピウム又はオロダテロール単剤でのみ認められた事象は頻度不明とした。

### 設定根拠

企業中核データシート, チオトロピウムの国内添付文書, 並びに COPD 患者を対象として実施した 52 週間投与の第 III 相国際共同試験 (1237.5 及び 1237.6 試験) 及び国内長期投与試験 (1237.22 試験) 成績に基づき設定した。

なお, 上記「頻度不明」の副作用のうち皮膚感染, 皮膚潰瘍, 皮膚乾燥, 嚥下障害, 胃食道逆流性疾患, 歯肉炎, 脱水, 副鼻腔炎, 気管支痙攣, 尿路感染及び関節腫脹はチオトロピウムの国内添付文書には副作用として記載されていない (PMDA 安全部との相談結果に基づく)。しかし, これらはチオトロピウム単剤でのみ認められた事象であり, チオトロピウムの副作用としてチオトロピウム及び本剤の企業中核データシートに記載されているため, 本剤の国内添付文書 (案) では副作用として設定した。

### 3.6 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。[「重要な基本的注意」, 「薬物動態」の項参照]

### 設定根拠

チオトロピウムの国内添付文書に基づき設定した。

### 3.7 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。高用量オロダテロール (2489 µg/kg/日) の妊娠ウサギへの吸入投与により, その胎児に骨格, 眼及び心血管の発生異常が報告されている。チオトロピウム及びオロダテロールいずれも, 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。[チオトロピウム及びオロダテロールいずれも, 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。]

### 設定根拠

- (1) 妊婦を対象とした臨床試験は実施しておらず、妊娠中の投与に関する安全性は確立していないことから設定した。
- (2) 授乳中の婦人を対象とした臨床試験は実施しておらず、チオトロピウム及びオロダテロールがヒトの乳汁中に移行するかは不明であるが、動物実験（ラット）で両薬剤とも乳汁中に移行することが報告されていることから設定した。

### 3.8 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〕

#### 設定根拠

これまでに小児等（低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児）を対象とした試験は実施していないことから記載した。

### 3.9 過量投与

徴候及び症状：本剤を高用量投与した場合、抗コリン作動薬の徴候及び症状（口渇、動悸、排尿困難等）並びに $\beta_2$ 刺激薬の徴候及び症状（心筋虚血、高血圧、低血圧、頻脈、不整脈、頭痛、振戦、口渇、筋痙攣、悪心、疲労、倦怠、低カリウム血症、高血糖、代謝性アシドーシス等）が発現する可能性がある。

健康成人（海外）にチオトロピウム 10、20 及び 40  $\mu\text{g}$  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、40  $\mu\text{g}$  群で 7 日目以降に唾液分泌の顕著な減少がみられた。

健康成人（海外）にオロダテロール（10、20、30、50  $\mu\text{g}$ ）を単回吸入投与したとき、20  $\mu\text{g}$  以上で用量依存的に QT 間隔延長がみられた。〔「薬物動態」の項参照〕

健康成人（海外）にチオトロピウム+オロダテロール配合剤 5  $\mu\text{g}/2 \mu\text{g}$ 、5  $\mu\text{g}/10 \mu\text{g}$ 、及び 10  $\mu\text{g}/40 \mu\text{g}$  <sup>注</sup> を 1 日 1 回、14 日間吸入投与したとき、検討した最高投与量（10  $\mu\text{g}/40 \mu\text{g}$ ）では、 $\beta_2$  刺激薬又は抗コリン薬の薬理学的作用による症状と考えられる有害事象（頭痛、落ち着きのなさ、口内乾燥）が認められた。

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  $\mu\text{g}$  及びオロダテロールとして 5  $\mu\text{g}$ ）を 1 日 1 回投与である。

処置：本剤の投与を中止し、支持療法、対症療法を行うこと。また、症状が重篤な場合には入院させること。心選択性 $\beta$ 遮断剤を使用する際は、気管支痙攣を誘発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。

#### 設定根拠

本剤の薬理作用から考えられる症状及び本剤の有効成分を高用量使用した臨床試験で認められた症状を記載した。また、基本的には対症療法を行うこととなるが、 $\beta$  遮断剤を使用する場合、気管支痙攣に注意が必要となることから設定した。

### 3.10 適用上の注意

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。

#### 設定根拠

本剤は専用の吸入器具を用いて吸入するので、正しい使用方法を十分に理解することが必要であることから設定した。

### 3.11 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。

#### 設定根拠

本剤と短時間作用型抗コリン性気管支拡張剤との併用についてはデータがなく、併用による有効性、安全性は確立していないことから、「その他の注意」として設定した。

4. 添付文書（案）

以下に添付文書（案）を示す。

## 添付文書（案）

日本標準商品分類番号

872259

## 新規作成

貯 法	冷凍しないこと。 （【取扱い上の注意】の項参照）
使用期限	外箱，容器に使用期限を表示

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2015年5月

## COPD 治療配合剤

処方箋医薬品<sup>注)</sup>スピオルト<sup>®</sup>レスピマツト<sup>®</sup>28 吸入Spiolto<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup> 28 puffs

チオトロピウム臭化物水和物／オロダテロール塩酸塩製剤

®=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

## 【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 及びオロダテロールとして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＞

本剤は1日1回，できるだけ同じ時間帯に吸入すること。患者に対し，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1回を超えて投与しないよう注意を与えること。（「重要な基本的注意」，「過量投与」の項参照）

## 【組成・性状】

販売名	スピオルト レスピマツト 28 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）及びオロダテロール 2.5 µg（オロダテロール塩酸塩として 2.736 µg）
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
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】

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（長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入 β<sub>2</sub> 刺激剤の併用が必要な場合）

## ＜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（COPD：慢性気管支炎，肺気腫）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。

## 【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) 心血管障害（冠不全，不整脈，肥大型閉塞性心筋症）のある患者  
〔交感神経刺激作用により症状を悪化させるおそれがある。また，QT 延長があらわれるおそれがある。〕
- (3) 高血圧の患者  
〔血圧を上昇させるおそれがある。〕
- (4) 腎機能が高度あるいは中等度低下している患者（クレアチンクリアランス値が 50 mL/min 以下の患者）  
〔チオトロピウムは腎排泄型であり，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]

- (5) 痙攣性疾患のある患者  
[痙攣の症状を悪化させるおそれがある。]
- (6) 糖尿病の患者  
[高用量の  $\beta_2$  刺激薬を投与すると、血糖値が上昇するおそれがある。]
- (7) 甲状腺機能亢進症の患者  
[甲状腺機能亢進症の症状を悪化させるおそれがある。]
- (8) 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

- (1) 本剤は COPD の急性増悪の治療を目的としていない。COPD 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) 本剤は気管支喘息治療を目的とした薬剤ではないため、気管支喘息治療の目的には使用しないこと。なお、気管支喘息を合併した慢性閉塞性肺疾患患者に投与する場合には、気管支喘息の治療が適切に行われるよう注意すること。
- (3) 本剤を他の長時間作用性抗コリン薬、長時間作用性  $\beta_2$  刺激薬又はこれらを含む配合剤と同時に使用しないこと。本剤の投与中に短時間作用性吸入  $\beta_2$  刺激薬を使用する場合は、急性の気管支痙攣等、急性呼吸器症状の緩和のみに使用するよう患者に注意を与えること。  
[「その他の注意」の項参照]
- (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]

- (8) 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よう注意すること。

## 3. 相互作用

オロダテロールは主にグルクロン酸抱合及び O-脱メチル化により代謝される。

### 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 MAO 阻害剤 三環系抗うつ剤等	QT 間隔が延長され心室性不整脈等のリスクが増大するおそれがある。	いずれも QT 間隔を延長させる可能性がある。
交感神経刺激剤	オロダテロールの交感神経刺激作用が増強され、心拍数増加、血圧上昇等がみられるおそれがある。	交感神経刺激剤との併用により、アドレナリン作動性神経刺激が増大する可能性がある。
キサンチン誘導体 ステロイド剤 非カリウム保持性利尿剤	低カリウム血症による心血管事象を起こすおそれがあるため、血清カリウム値に注意すること。	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、血清カリウム値の低下が増強する可能性がある。ステロイド剤及びこれらの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可能性がある。
$\beta$ 遮断剤	オロダテロールの作用が減弱するおそれがある。やむを得ず併用する場合には、心選択性 $\beta$ 遮断剤が望ましいが、注意すること。	$\beta$ 遮断剤との併用により、オロダテロールの作用が拮抗される可能性がある。

## 4. 副作用

COPD 患者を対象として、本剤を 52 週間投与した第 III 相国際共同試験及び国内長期投与試験にて、

1070 例（日本人 120 例を含む）中 76 例（7.1%）に副作用がみとめられ、主な副作用は口渇 14 例（1.3%）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<sup>注1)</sup>）、心房細動（1%未満）、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**（頻度不明<sup>注1)</sup>）：イレウス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<sup>注1)</sup>）：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<sup>注1)</sup>）：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。

注) チオトロピウム、オロダテロール単剤でのみ認められた事象は頻度不明とした。

### (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 <sup>注1)</sup>	1%未満 <sup>注1)</sup>	頻度不明 <sup>注2)</sup>
眼		霧視	眼圧上昇
皮膚		痒疹、蕁麻疹、脱毛	発疹、皮膚感染、皮膚潰瘍、皮膚乾燥
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 (1.3%)	便秘	消化不良、口内炎、舌炎、嚥下障害、胃食道逆流性疾患、歯肉炎
代謝		高尿酸血症	脱水
循環器		動悸、頻脈、上室性頻脈、高血圧	
血液			好酸球増多、白血球減少
呼吸器		発声障害、咳嗽、鼻出血、咽頭炎、鼻咽頭炎、喉頭炎、中咽頭カンジダ症、咽喉刺	喘鳴、副鼻腔炎、気管支痙攣

		激感、呼吸困難	
泌尿器		排尿障害、尿閉	血尿、夜間頻尿、クレアチニン上昇、腎機能異常、尿路感染
筋骨格系		関節痛、背部痛	関節腫脹
一般的全身障害		過敏症（血管浮腫を含む）	

注1) 第 III 相国際共同試験及び国内長期投与試験において外国又は国内でみとめられた事象

注2) チオトロピウム又はオロダテロール単剤でのみ認められた事象は頻度不明とした。

### 5. 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。[「重要な基本的注意」、 「薬物動態」の項参照]

### 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。高用量オロダテロール（2489 µg/kg/日）の妊娠ウサギへの吸入投与により、その胎児に骨格、眼及び心血管の発生異常が報告されている。チオトロピウム及びオロダテロールいずれも、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。[チオトロピウム及びオロダテロールいずれも、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。]

### 7. 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]

### 8. 過量投与

徴候及び症状：本剤を高用量投与した場合、抗コリン作動薬の徴候及び症状（口渇、動悸、排尿困難等）並びに β<sub>2</sub> 刺激薬の徴候及び症状（心筋虚血、高血圧、低血圧、頻脈、不整脈、頭痛、振戦、口渇、筋痙攣、悪心、疲労、倦怠、低カリウム血症、高血糖、代謝性アシドーシス等）が発現する可能性がある。

健康成人(海外)にチオトロピウム 10, 20 及び 40  $\mu\text{g}$  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, 40  $\mu\text{g}$  群で 7 日目以降に唾液分泌の顕著な減少がみられた。

健康成人(海外)にオロダテロール (10, 20, 30, 50  $\mu\text{g}$ ) を単回吸入投与したとき, 20  $\mu\text{g}$  以上で用量依存的に QT 間隔延長がみられた。[「薬物動態」の項参照]

健康成人(海外)にチオトロピウム+オロダテロール 5  $\mu\text{g}/2 \mu\text{g}$ , 5  $\mu\text{g}/10 \mu\text{g}$ , 及び 10  $\mu\text{g}/40 \mu\text{g}$  (注) を 1 日 1 回, 14 日間吸入投与したとき, 検討した最高投与量 (10  $\mu\text{g}/40 \mu\text{g}$ ) では,  $\beta_2$  刺激薬又は抗コリン薬の薬理学的作用による症状と考えられる有害事象 (頭痛, 落ち着きのなさ, 口内乾燥) が認められた。

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  $\mu\text{g}$  及びオロダテロールとして 5  $\mu\text{g}$ ) を 1 日 1 回投与である。

処置: 本剤の投与を中止し, 支持療法, 対症療法を行うこと。また, 症状が重篤な場合には入院させること。心選択性  $\beta$  遮断剤を使用する際は, 気管支痙攣を誘発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。

## 9. 適用上の注意

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。

## 10. 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。

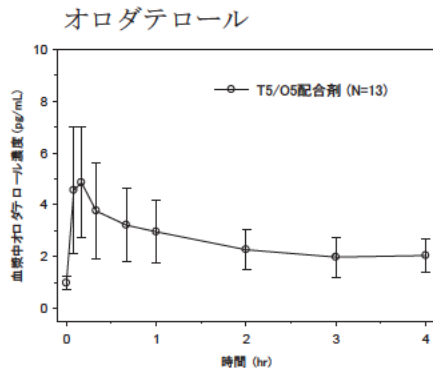
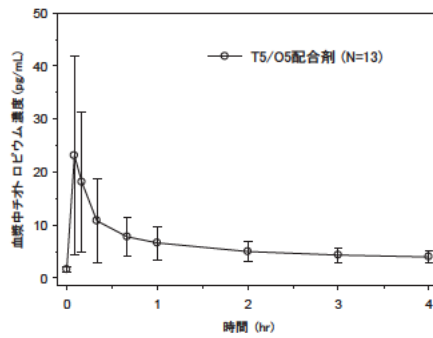
### 【薬物動態】

#### 1. チオトロピウム及びオロダテロール併用投与時の薬物動態

日本人 COPD 患者を対象に本剤を 3 週間反復吸入投与したときのチオトロピウム及びオロダテロールの血漿中濃度は約 5 分, 約 10 分で最高値に達した<sup>1)</sup>。

血漿中濃度推移 (算術平均 $\pm$ 標準偏差) 及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

<血漿中濃度推移>  
チオトロピウム



T5/O5 配合剤: チオトロピウム 5  $\mu\text{g}$ +オロダテロール 5  $\mu\text{g}$  配合剤

#### <薬物動態パラメータ>

反復投与 (21 日目)	チオトロピウム	オロダテロール
例数	13	13
パラメータ [単位]	gMean (gCV%)	gMean (gCV%)
$C_{\text{max,ss}}$ [pg/mL]	16.5 (92.0)	4.33 (53.7)
$t_{\text{max,ss}}$ [h] <sup>a)</sup>	0.100 (0.100–0.333)	0.183 (0.100–0.333)
$AUC_{0-4h,ss}$ [pg·h/mL] <sup>b)</sup>	23.3 (44.8)	9.94 (29.9)
$fe_{0-4,ss}$ [%]	6.72 (119)	1.50 (100)

a) 中央値 (範囲)

b) n=12

<チオトロピウムとオロダテロールの相互作用>

COPD 患者 (海外) に, チオトロピウム 5  $\mu\text{g}$  及びオロダテロール 10  $\mu\text{g}$  を 1 日 1 回 3 週間反復吸入投与したとき, チオトロピウム及びオロダテロールとも, 単独投与時と比較して顕著な薬物相互作用は認められなかった<sup>2)</sup>。

#### 2. チオトロピウム及びオロダテロールの単独投与時の薬物動態

##### (1) 吸収

チオトロピウム (吸入液剤) を健康成人 (海外) に吸入投与したとき, 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<sup>3,4)</sup>。

オロダテロールを健康成人（海外）に吸入投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、約 30% と推定された<sup>5, 6)</sup>。

## (2) 分布

チオトロピウムの血漿蛋白との結合率 (*in vitro* 試験) は 72% で<sup>7)</sup>、分布容積は 32 L/kg であった (海外)<sup>4)</sup>。

オロダテロールの血漿蛋白との結合率 (*in vitro* 試験) は約 60% で<sup>8)</sup>、分布容積は 1110 L であった (海外)<sup>6)</sup>。

## (3) 代謝

健康成人（海外）にチオトロピウムを静脈内投与したとき、チオトロピウムの代謝はわずかであった<sup>4)</sup>。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<sup>9)</sup>。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<sup>10, 11)</sup>、この代謝は CYP2D6 及び 3A4 の阻害薬により抑制された<sup>10)</sup>。

*In vivo* 試験において、オロダテロールの主な代謝経路は直接的なグルクロン酸抱合化及びメトキシ部分の O-脱メチル化であった<sup>12)</sup>。オロダテロールの O-脱メチル化には、CYP2C8 及び CYP2C9 が関与しており<sup>13)</sup>、オロダテロールのグルクロン酸抱合体生成には、UDP グルクロン酸転移酵素 UGT1A1, UGT1A7, UGT1A9 及び UGT2B7 が関与していた<sup>14)</sup>。

## (4) 排泄

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 880 mL/min で、尿中未変化体排泄率は 74% であった<sup>4)</sup>。

健康成人（海外）にオロダテロールを静脈内持続投与したとき、全身クリアランスは 872 mL/min であった<sup>6)</sup>。

健康成人（海外）に [<sup>14</sup>C] 標識オロダテロールを静脈内投与したとき、投与した放射能の 38% が尿中に、53% が糞中に排泄された。静脈内投与時の尿中未変化体排泄率は 19% であり、6 日以内に投与した放射能の 90% 以上が排泄された<sup>6)</sup>。

## (5) 薬物相互作用

オロダテロールとフルコナゾール<sup>15)</sup>

健康成人（海外）にオロダテロール 10 µg (吸入投与) とフルコナゾール 400 mg (経口投与) を 1 日 1 回 14 日間併用したとき、オロダテロールの  $C_{max}$  及び AUC の併用時/非併用時の比 (90%信頼区間) は、それぞれ 109% (102%~117%) 及び 113% (106%~121%) であった。

オロダテロールとケトコナゾール<sup>16)</sup>

健康成人（海外）にオロダテロール 10 µg (吸入投与) とケトコナゾール 400 mg (経口投与) を 1 日 1 回 14 日間併用したとき、オロダテロールの  $C_{max}$  が 66%、AUC が 68% 上昇した。

## (6) 高齢者における薬物動態

高齢者（海外）にチオトロピウム（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 COPD 患者で 326 mL/min, 69 歳以上の COPD 患者で 163 mL/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<sup>17)</sup>。

一方、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  $AUC_{0-4h}$  (幾何平均値 [範囲]) は、非高齢者（海外）では 18.2 (10.0~61.7) pg · h/mL, 高齢者（海外）では 26.1 (10.5~56.0) pg · h/mL で、高齢者で非高齢者に比較して高かったが、個体間変動を考慮すると、血中濃度に加齢による大きな差はないと考えられた<sup>17)</sup>。

## (7) 腎機能低下患者における薬物動態

軽度の腎機能低下患者（クレアチニンクリアランスが 50~80 mL/min の患者、海外）では、チオトロピウム 4.8 µg 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<sup>18)</sup>。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 50 mL/min 未満の患者、海外）で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)。

高度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満、海外）では、オロダテロールを単回吸入投与したときの  $AUC_{0-4h}$  は健康成人（海外）に比較して約 40% 増加した<sup>19)</sup>。

## (8) 肝機能低下患者における薬物動態

オロダテロールの  $C_{max}$  及び AUC (投与量補正值) の肝機能障害患者/健康成人の比 (90%信頼区間) は、軽度で 112% (84%~151%) 及び 97% (75%~125%)、中等度で 99% (73%~135%) 及び 105% (79%~140%) であった (海外)<sup>20)</sup>。

## (9) 心電図への影響

健康成人（海外）にオロダテロールを単回吸入投与したときの、QTcI 間隔 (個体ごと補正した QT 間隔) のベースラインからの変化量のプラセボとの差の最大値 (調整済み平均値 [両側 90% 信頼区間]) は、オロダテロール 10, 20, 30 及び 50 µg 投与でそれぞれ 2.1 ms [-1.4, 5.5], 6.3 ms [2.3, 10.2], 7.7 ms [3.7, 11.8], 8.6 ms [4.7, 12.6] であった<sup>21)</sup>。日本人 COPD 患者に本剤を 3 週間投与したときのベースラインからの QTcF 間隔の変化量の平均値は -7.6 (投与 15 分前) ~ -2.3 ms (投与後 1 時間) であった<sup>1)</sup>。

## 【臨床成績】

## 1. 国際共同第 III 相試験成績<sup>22, 23, 24)</sup>

COPD 患者 5162 名（日本人 413 名を含む）を対象とした、実薬対照、ランダム化二重盲検並行群間比較試験（同じデザインで実施した 2 試験：TONADO 1 及び TONADO 2）で、本剤を COPD 患者 1024 名（日本人 78 名を含む）に 1 日 1 回 52 週間吸入投与した。本剤は投与 5 分で肺機能（FEV<sub>1</sub>）の改善がみられ、投与 24 週後の FEV<sub>1</sub>AUC<sub>0-3h</sub> 及びトラフ FEV<sub>1</sub> 並びに St. George's Respiratory Questionnaire（SGRQ）による生活の質（QOL）は単剤（チオトロピウム 5 µg 及びオロダテロール 5 µg）に対して、統計学的に有意な差が示された。また、日本人集団でも同様の結果が得られた。

### (1) 投与 24 週後の FEV<sub>1</sub>AUC<sub>0-3h</sub> (L)

	TONADO 1			TONADO 2		
	本剤	チオトロピウム	オロダテロール	本剤	チオトロピウム	オロダテロール
全体集団						
ベースライン	1.110 ± 0.462 (522)	1.148 ± 0.491 (526)	1.159 ± 0.519 (525)	1.154 ± 0.516 (502)	1.146 ± 0.499 (500)	1.173 ± 0.490 (507)
投与 24 週後	1.363 ± 0.517 (498)	1.298 ± 0.527 (489)	1.314 ± 0.575 (475)	1.413 ± 0.569 (455)	1.307 ± 0.555 (460)	1.325 ± 0.527 (452)
変化量	0.258 ± 0.211 (498)	0.140 ± 0.188 (489)	0.138 ± 0.207 (475)	0.271 ± 0.240 (455)	0.166 ± 0.222 (460)	0.139 ± 0.210 (452)
本剤との群間差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> , p 値 <sup>a)</sup>	/	0.117 [0.094, 0.140] p<0.0001	0.123 [0.100, 0.146] p<0.0001	/	0.103 [0.078, 0.127] p<0.0001	0.132 [0.108, 0.157] p<0.0001
日本人部分集団						
ベースライン	0.989 ± 0.394 (45)	1.070 ± 0.432 (38)	1.094 ± 0.486 (53)	1.185 ± 0.588 (34)	1.146 ± 0.507 (37)	1.207 ± 0.418 (54)
投与 24 週後	1.307 ± 0.458 (42)	1.194 ± 0.440 (38)	1.290 ± 0.545 (48)	1.414 ± 0.530 (30)	1.361 ± 0.550 (36)	1.369 ± 0.394 (49)
変化量	0.315 ± 0.169 (42)	0.125 ± 0.134 (38)	0.158 ± 0.273 (48)	0.279 ± 0.203 (30)	0.201 ± 0.145 (36)	0.138 ± 0.209 (49)
本剤との群間差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	/	0.184 [0.112, 0.256]	0.155 [0.087, 0.222]	/	0.078 [0.006, 0.150]	0.143 [0.076, 0.211]

平均値 ± 標準偏差 (例数)

a) 投与群, 投与日, 投与群と投与日の交互作用, ベースライン値, ベースライン値と投与日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 (MMRM)

### (2) 投与 24 週後のトラフ FEV<sub>1</sub> (L)

	TONADO 1			TONADO 2		
	本剤	チオトロピウム	オロダテロール	本剤	チオトロピウム	オロダテロール
全体集団						
ベースライン	1.110 ± 0.462	1.148 ± 0.491	1.159 ± 0.519	1.154 ± 0.516	1.146 ± 0.499	1.173 ± 0.490

	(522)	(526)	(525)	(502)	(500)	(507)
投与 24 週後	1.223 ± 0.491 (498)	1.210 ± 0.500 (489)	1.212 ± 0.541 (476)	1.265 ± 0.530 (455)	1.213 ± 0.526 (460)	1.219 ± 0.505 (452)
変化量	0.118 ± 0.183 (498)	0.052 ± 0.176 (489)	0.035 ± 0.106 (476)	0.123 ± 0.213 (455)	0.073 ± 0.199 (460)	0.033 ± 0.196 (452)
本剤との群間差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> , p 値 <sup>a)</sup>	/	0.071 [0.047, 0.094] p<0.0001	0.082 [0.059, 0.106] p<0.0001	/	0.050 [0.024, 0.075] p=0.0001	0.088 [0.063, 0.113] p<0.0001
日本人部分集団						
ベースライン	0.989 ± 0.394 (45)	1.070 ± 0.432 (38)	1.094 ± 0.486 (53)	1.185 ± 0.588 (34)	1.146 ± 0.507 (37)	1.207 ± 0.418 (54)
投与 24 週後	1.199 ± 0.438 (42)	1.125 ± 0.434 (38)	1.214 ± 0.524 (48)	1.311 ± 0.507 (30)	1.290 ± 0.555 (36)	1.286 ± 0.390 (49)
変化量	0.207 ± 0.147 (42)	0.055 ± 0.143 (38)	0.083 ± 0.240 (48)	0.176 ± 0.161 (30)	0.129 ± 0.145 (36)	0.055 ± 0.203 (49)
本剤との群間差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	/	0.152 [0.085, 0.218]	0.134 [0.072, 0.196]	/	0.059 [-0.014, 0.131]	0.124 [0.056, 0.192]

平均値 ± 標準偏差 (例数)

a) 投与群, 投与日, 投与群と投与日の交互作用, ベースライン値, ベースライン値と投与日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 (MMRM)

(3) 生活の質 (QOL) に関する成績 (併合データ [TONADO 1+2])

投与 24 週での SGRQ 総スコアは, 本剤はベースラインから 6.8 改善 (減少) し, 本剤とオロダテロール 5 µg の差は -1.693 (p=0.0022), 本剤とチオトロピウム 5 µg の差は -1.233 (p=0.0252) で, 本剤は各単剤と比較して統計学的に有意に優れていた。本剤のレスポンス割合<sup>注)</sup>は 57.5%で, オロダテロール 5 µg (44.8%, オッズ比 1.6703, [p<0.0001]) 及びチオトロピウム 5 µg (48.7%, オッズ比 1.4261 [p=0.0001]) と比較して統計学的に有意に優れていた。

注) 投与 24 週の SGRQ 総スコアがベースラインと比較して臨床的に意味のある最小の差である 4 以上の改善があった患者の割合

## 2. 国内及び国際共同第 III 相臨床試験成績 (長期投与成績)<sup>22, 23, 25)</sup>

国内で実施した臨床試験及び国際共同試験 (TONADO 1+2) 試験に参加した日本人患者 (本剤投与 120 名) で, 投与 52 週時のベースラインからの変化量は, FEV<sub>1</sub>AUC<sub>0-3h</sub> で 0.247 L, トラフ FEV<sub>1</sub> で 0.148 L であり, 日本人患者集団における 52 週までの効果の継続が確認された。

### 【薬効薬理】

## 1. チオトロピウム

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  $M_1 \sim M_5$  受容体にほぼ同程度の親和性を示す<sup>26)</sup>。気道においては、気道平滑筋の  $M_3$  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<sup>27, 28)</sup>。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（ $M_3$  受容体拮抗作用）はアセチルコリン遊離増強作用（ $M_2$  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。

## 2. オロダテロール<sup>29)</sup>

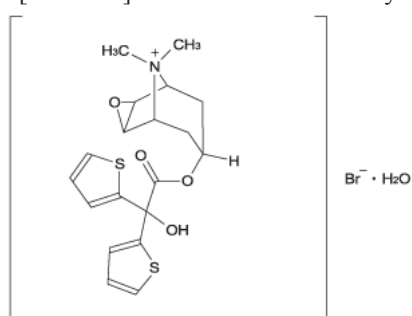
オロダテロールは長時間持続型ヒト  $\beta_2$  受容体刺激薬であり、*in vitro* 試験において、オロダテロールは  $h\beta_1$ -AR 及び  $h\beta_3$ -AR と比較すると  $h\beta_2$ -AR に対して241倍及び2299倍の刺激作用を示した。吸入による局所投与後、オロダテロールは  $h\beta_2$ -AR を活性化することで細胞内のアデニル酸シクラーゼを活性化し、環状アデノシンリン酸（cAMP）の生成を促し、気管支平滑筋を弛緩させる。モルモット及びイヌのアセチルコリン誘発性気管支収縮モデルにおいて、オロダテロールは用量に依存した気管支収縮抑制作用を示し、その作用は24時間持続した。

### 【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  
(Tiotropium Bromide Hydrate)

化学名：(1 $\alpha$ ,2 $\beta$ ,4 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,7 $\beta$ )-7-[(Hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]nonane bromide monohydrate

化学構造式：



分子式：C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>4</sub>S<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>O

分子量：490.43

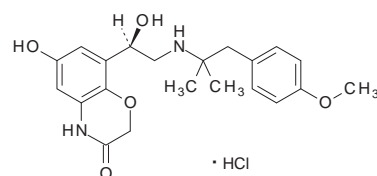
性状：白色～帯黄白色の粉末である。水にやや溶けにくく、エタノール（99.5）に溶けにくい。

一般名：オロダテロール塩酸塩（Olodaterol Hydrochloride）

化学名：6-Hydroxy-8-((1*R*)-1-hydroxy-2-[[2-(4-methoxyphenyl)-1,1-dimethylethyl]amino]

ethyl)-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-one monohydrochloride

化学構造式：



分子式：C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> · HCl

分子量：422.90

性状：白色の粉末である。メタノール及び*N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、水にやや溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。

### 【取扱い上の注意】

- (1) 患者には専用の吸入用器具レスピマット®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従うこと。

### 【包装】

スピオルト®レスピマット®28吸入：

吸入用器具レスピマット®1個及びカートリッジ1本（0.5 mL：28噴霧 [14回投与分]）

### 【主要文献】

- 1) 社内資料：日本人 COPD 患者を対象とした3週間投与薬物動態試験，滝沢綾子ほか [1237.24]
- 2) 社内資料：COPD 患者を対象とした3週間投与 DDI 試験 [1237.3]
- 3) 社内資料：健康成人での反復投与薬物動態試験 [205.112]
- 4) 社内資料：健康成人でのバイオアベイラビリティ試験 [205.105]
- 5) 社内資料：健康被験者を対象とした用量漸増単回吸入投与試験 [1222.1]
- 6) 社内資料：健康被験者を対象とした静脈内及び経口投与によるヒト ADME 試験 [1222.9]
- 7) 社内資料：チオトロピウムの薬物動態試験（分布：血漿蛋白結合） [B1279]
- 8) 社内資料：オロダテロールの薬物動態試験（分布：血漿蛋白結合） [8222052]
- 9) 社内資料：チオトロピウムの薬物動態試験（代謝：血漿中加水分解） [B1013]
- 10) 社内資料：チオトロピウムの薬物動態試験（代謝：肝ミクロソーム） [B1014]
- 11) 社内資料：チオトロピウムの薬物動態試験 [B1153]

- 験 (代謝: 肝細胞)
- 12) 社内資料: オロダテロールの薬物動態試験 [B3697]  
験 (代謝: ヒトにおける代謝)
  - 13) 社内資料: オロダテロールの薬物動態試験 [B2647]  
験 (代謝: チトクローム P450 及び肝細胞)
  - 14) 社内資料: オロダテロールの薬物動態試験 [B3951]  
験 (代謝: *in vitro* phase II 酵素)
  - 15) 社内資料: フルコナゾールとの薬物相互作用試験 [1222.48]
  - 16) 社内資料: ケトコナゾールとの薬物相互作用試験 [1222.47]
  - 17) 社内資料: 高齢者における薬物動態試験 [205.133]
  - 18) Tuerck D, et al.: J Clin Pharmacol 44 (2), 163, 2004
  - 19) 社内資料: 腎機能障害患者を対象とした試験 [1222.35]
  - 20) 社内資料: 肝機能障害患者を対象とした試験 [1222.20]
  - 21) 社内資料: オロダテロールの TQT 試験 [1222.8]
  - 22) 社内資料: COPD 患者を対象とした 52 週間投与第 III 相国際共同試験 (TONADO 1) [1237.5]
  - 23) 社内資料: COPD 患者を対象とした 52 週間投与第 III 相国際共同試験 (TONADO 2) [1237.6]
  - 24) 社内資料: COPD 患者を対象とした 52 週間投与第 III 相国際共同試験の併合解析 [1237.9991]
  - 25) 社内資料: 日本人 COPD 患者を対象とした 52 週間投与第 III 相試験, 滝沢綾子ほか [1237.22]
  - 26) Disse B, et al.: Life Sci 64 (6/7), 457, 1999
  - 27) Disse B, et al.: Life Sci 52 (5/6), 537, 1993
  - 28) 大村剛史ほか: 医学と薬学 51 (5), 711, 2004
  - 29) Bouyssou T. et al.: J Pharmacol Exp Ther 334 (1), 53, 2010

### 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

### 【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)

### 【投薬期間制限医薬品に関する情報】

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第 107 号 (平成 18 年 3 月 6 日付) に基づき、薬価基準への収載の日の属する月の翌月の初日から起算して 1 年を経過するまで 1 回 14 日分を超える投薬は認められていません。

## 添付文書（案）

日本標準商品分類番号
872259

## 新規作成

貯 法	冷凍しないこと。 （【取扱い上の注意】の項参照）
使用期限	外箱，容器に使用期限を表示

	28 吸入	60 吸入
承認番号		
薬価収載		
販売開始		
国際誕生	2015 年 5 月	2015 年 5 月

## COPD 治療配合剤

処方箋医薬品<sup>注)</sup>スピオルト<sup>®</sup>レスピマツト<sup>®</sup>28 吸入スピオルト<sup>®</sup>レスピマツト<sup>®</sup>60 吸入Spiolto<sup>®</sup>Respimat<sup>®</sup> 28 puffs / Spiolto<sup>®</sup>Respimat<sup>®</sup> 60 puffs

チオトロピウム臭化物水和物 / オロダテロール塩酸塩製剤

®=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

炎，肺気腫）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 及びオロダテロールとして 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＞

本剤は 1 日 1 回，できるだけ同じ時間帯に吸入すること。患者に対し，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 1 回を超えて投与しないよう注意を与えること。（「重要な基本的注意」，「過量投与」の項参照）

## 【組成・性状】

販売名	スピオルト レスピマツト 28 吸入	スピオルト レスピマツト 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）及びオロダテロール 2.5 µg（オロダテロール塩酸塩として 2.736 µg）	
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	
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】

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（長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入 β<sub>2</sub> 刺激剤の併用が必要な場合）

## ＜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（COPD：慢性気管支

## 【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) 心血管障害（冠不全，不整脈，肥大型閉塞性心筋症）のある患者  
[交感神経刺激作用により症状を悪化させるおそれがある。また，QT 延長があらわれるおそれがある。]
- (3) 高血圧の患者  
[血圧を上昇させるおそれがある。]

- (4) 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）  
[チオトロピウムは腎排泄型であり、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]
- (5) 痙攣性疾患のある患者  
[痙攣の症状を悪化させるおそれがある。]
- (6) 糖尿病の患者  
[高用量の  $\beta_2$  刺激薬を投与すると、血糖値が上昇するおそれがある。]
- (7) 甲状腺機能亢進症の患者  
[甲状腺機能亢進症の症状を悪化させるおそれがある。]
- (8) 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

- (1) 本剤は COPD の急性増悪の治療を目的としていない。COPD 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) 本剤は気管支喘息治療を目的とした薬剤ではないため、気管支喘息治療の目的には使用しないこと。なお、気管支喘息を合併した慢性閉塞性肺疾患患者に投与する場合には、気管支喘息の治療が適切に行われるよう注意すること。
- (3) 本剤を他の長時間作用性抗コリン薬、長時間作用性  $\beta_2$  刺激薬又はこれらを含む配合剤と同時に使用しないこと。本剤の投与中に短時間作用性吸入  $\beta_2$  刺激薬を使用する場合は、急性の気管支痙攣等、急性呼吸器症状の緩和のみに使用するよう患者に注意を与えること。  
[「その他の注意」の項参照]
- (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、視覚量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]
- (8) 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よう注意すること。

## 3. 相互作用

オロダテロールは主にグルクロン酸抱合及び O-脱メチル化により代謝される。

### 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 MAO 阻害剤 三環系抗うつ剤等	QT 間隔が延長され心室性不整脈等のリスクが増大するおそれがある。	いずれも QT 間隔を延長させる可能性がある。
交感神経刺激剤	オロダテロールの交感神経刺激作用が増強され、心拍数増加、血圧上昇等がみられるおそれがある。	交感神経刺激剤との併用により、アドレナリン作動性神経刺激が増大する可能性がある。
キサンチン誘導体 ステロイド剤 非カリウム保持性利尿剤	低カリウム血症による心血管事象を起こすおそれがあるため、血清カリウム値に注意すること。	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、血清カリウム値の低下が増強する可能性がある。ステロイド剤及びこれらの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可能性がある。
$\beta$ 遮断剤	オロダテロールの作用が減弱するおそれがある。やむを得ず併用する場合には、心選択性 $\beta$ 遮断剤が望ましいが、注意すること。	$\beta$ 遮断剤との併用により、オロダテロールの作用が拮抗される可能性がある。

#### 4. 副作用

COPD患者を対象として、本剤を52週間投与した第III相国際共同試験及び国内長期投与試験にて、1070例（日本人120例を含む）中76例（7.1%）に副作用がみとめられ、主な副作用は口渇14例（1.3%）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<sup>注1)</sup>）、心房細動（1%未満）、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**（頻度不明<sup>注1)</sup>）：イレウス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<sup>注1)</sup>）：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<sup>注1)</sup>）：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。

注) チオトロピウム、オロダテロール単剤でのみ認められた事象は頻度不明とした。

##### (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 <sup>注1)</sup>	1%未満 <sup>注1)</sup>	頻度不明 <sup>注2)</sup>
眼		霧視	眼圧上昇
皮膚		痒疹、蕁麻疹、脱毛	発疹、皮膚感染、皮膚潰瘍、皮膚乾燥
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 (1.3%)	便秘	消化不良、口内炎、舌炎、嚥下障害、胃食道逆流性疾患、歯肉炎
代謝		高尿酸血症	脱水
循環器		動悸、頻脈、上室性頻脈、高血圧	
血液			好酸球増多、白血球減少

呼吸器		発声障害、咳嗽、鼻出血、咽頭炎、鼻咽喉頭炎、喉頭炎、中咽頭カンジダ症、咽喉刺激感、呼吸困難	喘鳴、副鼻腔炎、気管支痙攣
泌尿器		排尿障害、尿閉	血尿、夜間頻尿、クレアチニン上昇、腎機能異常、尿路感染
筋骨格系		関節痛、背部痛	関節腫脹
一般的全身障害		過敏症（血管浮腫を含む）	

注1) 第III相国際共同試験及び国内長期投与試験において外国又は国内でみとめられた事象

注2) チオトロピウム又はオロダテロール単剤でのみ認められた事象は頻度不明とした。

#### 5. 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。[「重要な基本的注意」、 「薬物動態」の項参照]

#### 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。高用量オロダテロール（2489 µg/kg/日）の妊娠ウサギへの吸入投与により、その胎児に骨格、眼及び心血管の発生異常が報告されている。チオトロピウム及びオロダテロールいずれも、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。[チオトロピウム及びオロダテロールいずれも、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。]

#### 7. 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]

#### 8. 過量投与

徴候及び症状：本剤を高用量投与した場合、抗コリン作動薬の徴候及び症状（口渇、動悸、排尿困難等）並びにβ<sub>2</sub>刺激薬の徴候及び症状（心筋虚血、高

血圧、低血圧、頻脈、不整脈、頭痛、振戦、口渇、筋痙攣、悪心、疲労、倦怠、低カリウム血症、高血糖、代謝性アシドーシス等)が発現する可能性がある。

健康成人(海外)にチオトロピウム 10, 20 及び 40 µg 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、40 µg 群で 7 日目以降に唾液分泌の顕著な減少がみられた。

健康成人(海外)にオロダテロール (10, 20, 30, 50 µg) を単回吸入投与したとき、20 µg 以上で用量依存的に QT 間隔延長がみられた。[「薬物動態」の項参照]

健康成人(海外)にチオトロピウム+オロダテロール 5 µg/2 µg, 5 µg/10 µg, 及び 10 µg/40 µg<sup>注)</sup>を 1 日 1 回、14 日間吸入投与したとき、検討した最高投与量 (10 µg/40 µg) では、β<sub>2</sub> 刺激薬又は抗コリン薬の薬理学的作用による症状と考えられる有害事象 (頭痛、落ち着きのなさ、口内乾燥) が認められた。

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 及びオロダテロールとして 5 µg) を 1 日 1 回投与である。

処置：本剤の投与を中止し、支持療法、対症療法を行うこと。また、症状が重篤な場合には入院させること。心選択性 β 遮断剤を使用する際は、気管支痙攣を誘発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。

## 9. 適用上の注意

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。

## 10. 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】

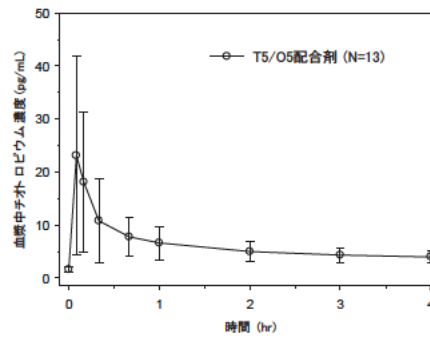
#### 1. チオトロピウム及びオロダテロール併用投与時の薬物動態

日本人 COPD 患者を対象に本剤を 3 週間反復吸入投与したときのチオトロピウム及びオロダテロールの血漿中濃度は約 5 分、約 10 分で最高値に達した<sup>1)</sup>。

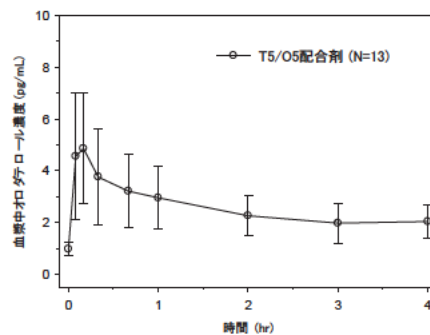
血漿中濃度推移 (算術平均±標準偏差) 及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

##### <血漿中濃度推移>

チオトロピウム



##### オロダテロール



T5/O5 配合剤：チオトロピウム 5 µg+オロダテロール 5 µg 配合剤

#### <薬物動態パラメータ>

反復投与 (21 日目)	チオトロピウム	オロダテロール
例数	13	13
パラメータ [単位]	gMean (gCV%)	gMean (gCV%)
C <sub>max,ss</sub> [pg/mL]	16.5 (92.0)	4.33 (53.7)
t <sub>max,ss</sub> [h] <sup>a)</sup>	0.100 (0.100–0.333)	0.183 (0.100–0.333)
AUC <sub>0-4h,ss</sub> [pg·h/mL] <sup>b)</sup>	23.3 (44.8)	9.94 (29.9)
fe <sub>0-4,ss</sub> [%]	6.72 (119)	1.50 (100)

a) 中央値 (範囲)

b) n=12

##### <チオトロピウムとオロダテロールの相互作用>

COPD 患者 (海外) に、チオトロピウム 5 µg 及びオロダテロール 10 µg を 1 日 1 回 3 週間反復吸入投与したとき、チオトロピウム及びオロダテロールとも、単独投与時と比較して顕著な薬物相互作用は認められなかった<sup>2)</sup>。

#### 2. チオトロピウム及びオロダテロールの単独投与時の薬物動態

##### (1) 吸収

チオトロピウム (吸入液剤) を健康成人 (海外) に吸入投与したとき、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<sup>3,4)</sup>。

オロダテロールを健康成人（海外）に吸入投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、約 30% と推定された<sup>5, 6)</sup>。

## (2) 分布

チオトロピウムの血漿蛋白との結合率 (*in vitro* 試験) は 72% で<sup>7)</sup>、分布容積は 32 L/kg であった (海外)<sup>4)</sup>。

オロダテロールの血漿蛋白との結合率 (*in vitro* 試験) は約 60% で<sup>8)</sup>、分布容積は 1110 L であった (海外)<sup>6)</sup>。

## (3) 代謝

健康成人（海外）にチオトロピウムを静脈内投与したとき、チオトロピウムの代謝はわずかであった<sup>4)</sup>。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<sup>9)</sup>。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<sup>10, 11)</sup>、この代謝は CYP2D6 及び 3A4 の阻害薬により抑制された<sup>10)</sup>。

*In vivo* 試験において、オロダテロールの主な代謝経路は直接的なグルクロン酸抱合化及びメトキシ部分の O-脱メチル化であった<sup>12)</sup>。オロダテロールの O-脱メチル化には、CYP2C8 及び CYP2C9 が関与しており<sup>13)</sup>、オロダテロールのグルクロン酸抱合体生成には、UDP グルクロン酸転移酵素 UGT1A1, UGT1A7, UGT1A9 及び UGT2B7 が関与していた<sup>14)</sup>。

## (4) 排泄

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 880 mL/min で、尿中未変化体排泄率は 74% であった<sup>4)</sup>。

健康成人（海外）にオロダテロールを静脈内持続投与したとき、全身クリアランスは 872 mL/min であった<sup>6)</sup>。

健康成人（海外）に [<sup>14</sup>C] 標識オロダテロールを静脈内投与したとき、投与した放射能の 38% が尿中に、53% が糞中に排泄された。静脈内投与時の尿中未変化体排泄率は 19% であり、6 日以内に投与した放射能の 90% 以上が排泄された<sup>6)</sup>。

## (5) 薬物相互作用

オロダテロールとフルコナゾール<sup>15)</sup>

健康成人（海外）にオロダテロール 10 µg (吸入投与) とフルコナゾール 400 mg (経口投与) を 1 日 1 回 14 日間併用したとき、オロダテロールの  $C_{max}$  及び AUC の併用時/非併用時の比 (90%信頼区間) は、それぞれ 109% (102%~117%) 及び 113% (106%~121%) であった。

オロダテロールとケトコナゾール<sup>16)</sup>

健康成人（海外）にオロダテロール 10 µg (吸入投与) とケトコナゾール 400 mg (経口投与) を 1 日 1 回 14 日間併用したとき、オロダテロールの  $C_{max}$  が 66%、AUC が 68% 上昇した。

## (6) 高齢者における薬物動態

高齢者（海外）にチオトロピウム（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 COPD 患者で 326 mL/min, 69 歳以上の COPD 患者で 163 mL/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<sup>17)</sup>。

一方、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  $AUC_{0-4h}$  (幾何平均値 [範囲]) は、非高齢者（海外）では 18.2 (10.0~61.7) pg · h/mL, 高齢者（海外）では 26.1 (10.5~56.0) pg · h/mL で、高齢者で非高齢者に比較して高かったが、個体間変動を考慮すると、血中濃度に加齢による大きな差はないと考えられた<sup>17)</sup>。

## (7) 腎機能低下患者における薬物動態

軽度の腎機能低下患者（クレアチニンクリアランスが 50~80 mL/min の患者、海外）では、チオトロピウム 4.8 µg 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<sup>18)</sup>。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 50 mL/min 未満の患者、海外）で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)。

高度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満、海外）では、オロダテロールを単回吸入投与したときの  $AUC_{0-4h}$  は健康成人（海外）に比較して約 40% 増加した<sup>19)</sup>。

## (8) 肝機能低下患者における薬物動態

オロダテロールの  $C_{max}$  及び AUC (投与量補正值) の肝機能障害患者/健康成人の比 (90%信頼区間) は、軽度で 112% (84%~151%) 及び 97% (75%~125%)、中等度で 99% (73%~135%) 及び 105% (79%~140%) であった (海外)<sup>20)</sup>。

## (9) 心電図への影響

健康成人（海外）にオロダテロールを単回吸入投与したときの、QTcI 間隔 (個体ごと補正した QT 間隔) のベースラインからの変化量のプラセボとの差の最大値 (調整済み平均値 [両側 90% 信頼区間]) は、オロダテロール 10, 20, 30 及び 50 µg 投与でそれぞれ 2.1 ms [-1.4, 5.5], 6.3 ms [2.3, 10.2], 7.7 ms [3.7, 11.8], 8.6 ms [4.7, 12.6] であった<sup>21)</sup>。日本人 COPD 患者に本剤を 3 週間投与したときのベースラインからの QTcF 間隔の変化量の平均値は -7.6 (投与 15 分前) ~ -2.3 ms (投与後 1 時間) であった<sup>1)</sup>。

## 【臨床成績】

## 1. 国際共同第 III 相試験成績<sup>22, 23, 24)</sup>

COPD 患者 5162 名（日本人 413 名を含む）を対象とした、実薬対照、ランダム化二重盲検並行群間比較試験（同じデザインで実施した 2 試験：TONADO 1 及び TONADO 2）で、本剤を COPD 患者 1024 名（日本人 78 名を含む）に 1 日 1 回 52 週間吸入投与した。本剤は投与 5 分で肺機能（FEV<sub>1</sub>）の改善がみられ、投与 24 週後の FEV<sub>1</sub>AUC<sub>0-3h</sub> 及びトラフ FEV<sub>1</sub> 並びに St. George's Respiratory Questionnaire（SGRQ）による生活の質（QOL）は単剤（チオトロピウム 5 µg 及びオロダテロール 5 µg）に対して、統計学的に有意な差が示された。また、日本人集団でも同様の結果が得られた。

### (1) 投与 24 週後の FEV<sub>1</sub>AUC<sub>0-3h</sub> (L)

	TONADO 1			TONADO 2		
	本剤	チオトロピウム	オロダテロール	本剤	チオトロピウム	オロダテロール
全体集団						
ベースライン	1.110 ± 0.462 (522)	1.148 ± 0.491 (526)	1.159 ± 0.519 (525)	1.154 ± 0.516 (502)	1.146 ± 0.499 (500)	1.173 ± 0.490 (507)
投与 24 週後	1.363 ± 0.517 (498)	1.298 ± 0.527 (489)	1.314 ± 0.575 (475)	1.413 ± 0.569 (455)	1.307 ± 0.555 (460)	1.325 ± 0.527 (452)
変化量	0.258 ± 0.211 (498)	0.140 ± 0.188 (489)	0.138 ± 0.207 (475)	0.271 ± 0.240 (455)	0.166 ± 0.222 (460)	0.139 ± 0.210 (452)
本剤との群間差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> , p 値 <sup>a)</sup>	/	0.117 [0.094, 0.140] p<0.0001	0.123 [0.100, 0.146] p<0.0001	/	0.103 [0.078, 0.127] p<0.0001	0.132 [0.108, 0.157] p<0.0001
日本人部分集団						
ベースライン	0.989 ± 0.394 (45)	1.070 ± 0.432 (38)	1.094 ± 0.486 (53)	1.185 ± 0.588 (34)	1.146 ± 0.507 (37)	1.207 ± 0.418 (54)
投与 24 週後	1.307 ± 0.458 (42)	1.194 ± 0.440 (38)	1.290 ± 0.545 (48)	1.414 ± 0.530 (30)	1.361 ± 0.550 (36)	1.369 ± 0.394 (49)
変化量	0.315 ± 0.169 (42)	0.125 ± 0.134 (38)	0.158 ± 0.273 (48)	0.279 ± 0.203 (30)	0.201 ± 0.145 (36)	0.138 ± 0.209 (49)
本剤との群間差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	/	0.184 [0.112, 0.256]	0.155 [0.087, 0.222]	/	0.078 [0.006, 0.150]	0.143 [0.076, 0.211]

平均値 ± 標準偏差 (例数)

a) 投与群, 投与日, 投与群と投与日の交互作用, ベースライン値, ベースライン値と投与日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 (MMRM)

### (2) 投与 24 週後のトラフ FEV<sub>1</sub> (L)

	TONADO 1			TONADO 2		
	本剤	チオトロピウム	オロダテロール	本剤	チオトロピウム	オロダテロール
全体集団						
ベースライン	1.110 ± 0.462	1.148 ± 0.491	1.159 ± 0.519	1.154 ± 0.516	1.146 ± 0.499	1.173 ± 0.490

	(522)	(526)	(525)	(502)	(500)	(507)
投与 24 週後	1.223 ± 0.491 (498)	1.210 ± 0.500 (489)	1.212 ± 0.541 (476)	1.265 ± 0.530 (455)	1.213 ± 0.526 (460)	1.219 ± 0.505 (452)
変化量	0.118 ± 0.183 (498)	0.052 ± 0.176 (489)	0.035 ± 0.106 (476)	0.123 ± 0.213 (455)	0.073 ± 0.199 (460)	0.033 ± 0.196 (452)
本剤との群間差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> , p 値 <sup>a)</sup>	/	0.071 [0.047, 0.094] p<0.0001	0.082 [0.059, 0.106] p<0.0001	/	0.050 [0.024, 0.075] p=0.0001	0.088 [0.063, 0.113] p<0.0001
日本人部分集団						
ベースライン	0.989 ± 0.394 (45)	1.070 ± 0.432 (38)	1.094 ± 0.486 (53)	1.185 ± 0.588 (34)	1.146 ± 0.507 (37)	1.207 ± 0.418 (54)
投与 24 週後	1.199 ± 0.438 (42)	1.125 ± 0.434 (38)	1.214 ± 0.524 (48)	1.311 ± 0.507 (30)	1.290 ± 0.555 (36)	1.286 ± 0.390 (49)
変化量	0.207 ± 0.147 (42)	0.055 ± 0.143 (38)	0.083 ± 0.240 (48)	0.176 ± 0.161 (30)	0.129 ± 0.145 (36)	0.055 ± 0.203 (49)
本剤との群間差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	/	0.152 [0.085, 0.218]	0.134 [0.072, 0.196]	/	0.059 [-0.014, 0.131]	0.124 [0.056, 0.192]

平均値 ± 標準偏差 (例数)

a) 投与群, 投与日, 投与群と投与日の交互作用, ベースライン値, ベースライン値と投与日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 (MMRM)

### (3) 生活の質 (QOL) に関する成績 (併合データ [TONADO 1+2])

投与 24 週での SGRQ 総スコアは、本剤はベースラインから 6.8 改善 (減少) し、本剤とオロダテロール 5 µg の差は -1.693 (p=0.0022)、本剤とチオトロピウム 5 µg の差は -1.233 (p=0.0252) で、本剤は各単剤と比較して統計学的に有意に優れていた。本剤のレスポンス割合<sup>注)</sup>は 57.5%で、オロダテロール 5 µg (44.8%, オッズ比 1.6703, [p<0.0001]) 及びチオトロピウム 5 µg (48.7%, オッズ比 1.4261 [p=0.0001]) と比較して統計学的に有意に優れていた。

注) 投与 24 週の SGRQ 総スコアがベースラインと比較して臨床的に意味のある最小の差である 4 以上の改善があった患者の割合

## 2. 国内及び国際共同第 III 相臨床試験成績 (長期投与成績)<sup>22, 23, 25)</sup>

国内で実施した臨床試験及び国際共同試験 (TONADO 1+2) 試験に参加した日本人患者 (本剤投与 120 名) で、投与 52 週時のベースラインからの変化量は、FEV<sub>1</sub>AUC<sub>0-3h</sub> で 0.247 L, トラフ FEV<sub>1</sub> で 0.148 L であり、日本人患者集団における 52 週までの効果の継続が確認された。

### 【薬効薬理】

## 1. チオトロピウム

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  $M_1 \sim M_5$  受容体にほぼ同程度の親和性を示す<sup>26)</sup>。気道においては、気道平滑筋の  $M_3$  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<sup>27, 28)</sup>。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（ $M_3$  受容体拮抗作用）はアセチルコリン遊離増強作用（ $M_2$  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。

## 2. オロダテロール<sup>29)</sup>

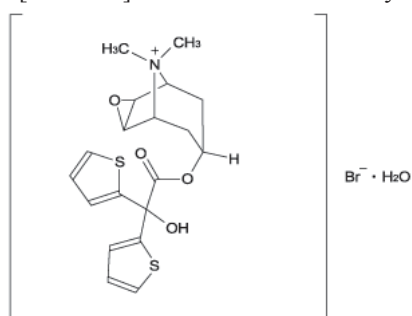
オロダテロールは長時間持続型ヒト  $\beta_2$  受容体刺激薬であり、*in vitro* 試験において、オロダテロールは  $h\beta_1$ -AR 及び  $h\beta_3$ -AR と比較すると  $h\beta_2$ -AR に対して241倍及び2299倍の刺激作用を示した。吸入による局所投与後、オロダテロールは  $h\beta_2$ -AR を活性化することで細胞内のアデニル酸シクラーゼを活性化し、環状アデノシンリン酸（cAMP）の生成を促し、気管支平滑筋を弛緩させる。モルモット及びイヌのアセチルコリン誘発性気管支収縮モデルにおいて、オロダテロールは用量に依存した気管支収縮抑制作用を示し、その作用は24時間持続した。

### 【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  
(Tiotropium Bromide Hydrate)

化学名：(1 $\alpha$ ,2 $\beta$ ,4 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,7 $\beta$ )-7-[(Hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]nonane bromide monohydrate

化学構造式：



分子式：C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>4</sub>S<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>O

分子量：490.43

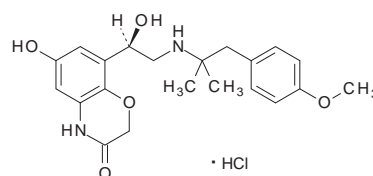
性状：白色～帯黄白色の粉末である。水にやや溶けにくく、エタノール（99.5）に溶けにくい。

一般名：オロダテロール塩酸塩（Olodaterol Hydrochloride）

化学名：6-Hydroxy-8-((1*R*)-1-hydroxy-2-[[2-(4-methoxyphenyl)-1,1-dimethylethyl]amino]

ethyl)-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-one monohydrochloride

化学構造式：



分子式：C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> · HCl

分子量：422.90

性状：白色の粉末である。メタノール及び*N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、水にやや溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。

### 【取扱い上の注意】

- (1) 患者には専用の吸入用器具レスピマット<sup>®</sup>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従うこと。

### 【包装】

スピオルト<sup>®</sup>レスピマット<sup>®</sup>28 吸入：

吸入用器具レスピマット<sup>®</sup>1 個及びカートリッジ1本（0.5 mL：28 噴霧 [14 回投与分]）

スピオルト<sup>®</sup>レスピマット<sup>®</sup>60 吸入：

吸入用器具レスピマット<sup>®</sup>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) 社内資料：日本人 COPD 患者を対象とした3週間投与薬物動態試験，滝沢綾子ほか [1237.24]
- 2) 社内資料：COPD 患者を対象とした3週間投与 DDI 試験 [1237.3]
- 3) 社内資料：健康成人での反復投与薬物動態試験 [205.112]
- 4) 社内資料：健康成人でのバイオアベイラビリティ試験 [205.105]
- 5) 社内資料：健康被験者を対象とした用量漸増単回吸入投与試験 [1222.1]
- 6) 社内資料：健康被験者を対象とした静脈内及び経口投与によるヒト ADME 試験 [1222.9]
- 7) 社内資料：チオトロピウムの薬物動態試験（分布：血漿蛋白結合） [B1279]
- 8) 社内資料：オロダテロールの薬物動態試験（分布：血漿蛋白結合） [8222052]
- 9) 社内資料：チオトロピウムの薬物動態試験（代謝：血漿中加水分解） [B1013]

- 10) 社内資料：チオトロピウムの薬物動態試験 (代謝：肝ミクロソーム) [B1014]
- 11) 社内資料：チオトロピウムの薬物動態試験 (代謝：肝細胞) [B1153]
- 12) 社内資料：オロダテロールの薬物動態試験 (代謝：ヒトにおける代謝) [B3697]
- 13) 社内資料：オロダテロールの薬物動態試験 (代謝：チトクローム P450 及び肝細胞) [B2647]
- 14) 社内資料：オロダテロールの薬物動態試験 (代謝：in vitro phase II 酵素) [B3951]
- 15) 社内資料：フルコナゾールとの薬物相互作用試験 [1222.48]
- 16) 社内資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用試験 [1222.47]
- 17) 社内資料：高齢者における薬物動態試験 [205.133]
- 18) Tuerck D, et al.: J Clin Pharmacol 44 (2), 163, 2004
- 19) 社内資料：腎機能障害患者を対象とした試験 [1222.35]
- 20) 社内資料：肝機能障害患者を対象とした試験 [1222.20]
- 21) 社内資料：オロダテロールの TQT 試験 [1222.8]
- 22) 社内資料：COPD 患者を対象とした 52 週間投与第 III 相国際共同試験 (TONADO 1) [1237.5]
- 23) 社内資料：COPD 患者を対象とした 52 週間投与第 III 相国際共同試験 (TONADO 2) [1237.6]
- 24) 社内資料：COPD 患者を対象とした 52 週間投与第 III 相国際共同試験の併合解析 [1237.9991]
- 25) 社内資料：日本人 COPD 患者を対象とした 52 週間投与第 III 相試験，滝沢綾子ほか [1237.22]
- 26) Disse B, et al.: Life Sci 64 (6/7), 457, 1999
- 27) Disse B, et al.: Life Sci 52 (5/6), 537, 1993
- 28) 大村剛史ほか：医学と薬学 51 (5), 711, 2004
- 29) Bouyssou T. et al.: J Pharmacol Exp Ther 334 (1), 53, 2010

### 【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**

<b>JAN あるいは販売名 :</b>	チオトロピウム臭化物水和物+オロダテロール塩酸塩
<b>剤形・含量 :</b>	吸入剤 (配合剤)・1 噴霧中チオトロピウム+オロダテロール 2.5 µg/ 2.5 µg
<b>文書名 :</b>	1.9 一般的名称に係る文書
<b>文書作成日 :</b>	7 October 2014
<b>Page 1 of 4</b>	
<b>Proprietary confidential information</b> © 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. 国内の一般的名称 (JAN)	3
1.1 チオトロピウム臭化物水和物	3
1.2 オロダテロール塩酸塩	3
2. 国際一般的名称 (INN)	4
2.1 チオトロピウム臭化物水和物	4
2.2 オロダテロール塩酸塩	4

## 1. 国内の一般的名称 (JAN)

本剤は配合剤であるため、該当しない。本剤の有効成分であるチオトロピウム臭化物水和物 (治験成分記号: Ba679, Ba 679 BR Respiamat) 及びオロダテロール塩酸塩 (治験成分記号: BI1744, BI 1744 CL) の一般的名称は以下のとおりである。

## 1.1 チオトロピウム臭化物水和物

日本名: チオトロピウム臭化物水和物

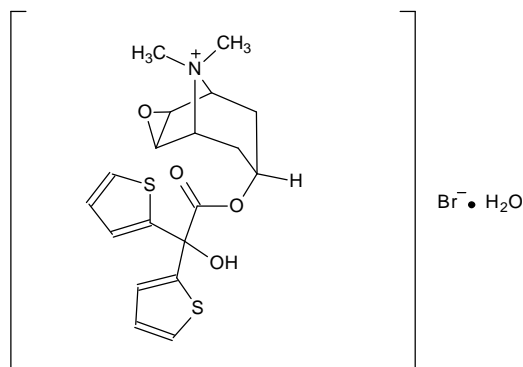
(平成 19 年 8 月 6 日付薬食審査発第 0806001 号)

英名: Tiotropium Bromide Hydrate

化学名 (日本名): 臭化-(1 $\alpha$ ,2 $\beta$ ,4 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,7 $\beta$ )-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<sup>2,4</sup>]ノナン 一水和物

化学名 (英名): (1 $\alpha$ ,2 $\beta$ ,4 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,7 $\beta$ )-7-[(Hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo [3.3.1.0<sup>2,4</sup>]nonane bromide monohydrate

化学構造式:



## 1.2 オロダテロール塩酸塩

日本名: オロダテロール塩酸塩

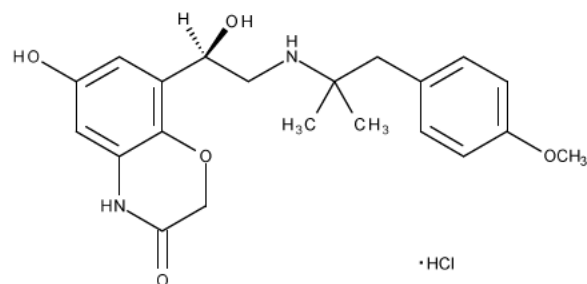
(平成 23 年 9 月 22 日付薬食審査発 0922 第 1 号)

英名: Olodaterol Hydrochloride

化学名 (日本名): 6-ヒドロキシ-8-((1*R*)-1-ヒドロキシ-2-{{2-(4-メトキシフェニル)-1,1-ジメチルエチル}アミノ}エチル)-2*H*-1,4-ベンゾキサジン-3(4*H*)-オン 一塩酸塩

化学名 (英名): 6-Hydroxy-8-((1*R*)-1-hydroxy-2-{{2-(4-methoxyphenyl)-1,1-dimethylethyl}amino}ethyl)-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-one monohydrochloride

化学構造式:



## 2. 国際一般的名称 (INN)

## 2.1 チオトロピウム臭化物水和物

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

## 2.2 オロダテロール塩酸塩

Olodaterol (WHO Drug Information Vol. 24, No.1, 2010)

**第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報**

<b>JAN あるいは販売名 :</b>	チオトロピウム臭化物水和物+オロダテロール塩酸塩
<b>剤形・含量 :</b>	吸入剤 (配合剤)・1 噴霧中チオトロピウム+オロダテロール 2.5 µg/ 2.5 µg
<b>文書名 :</b>	1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
<b>文書作成日 :</b>	8 June 2015
<b>Page 1 of 5</b>	
<b>Proprietary confidential information</b> © 2015 <b>Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved.</b> 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・劇薬等の指定審査資料のまとめ.....	3

## 1. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名					
構造式					
効能・効果	慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎，肺気腫）に基づく呼吸困難など諸症状の緩解（長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入 $\beta_2$ 刺激剤の併用が必要な場合）				
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 $\mu\text{g}$ 及びオロダテロールとして5 $\mu\text{g}$ ）を1日1回吸入投与する。				
劇薬等の指定					
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及びオロダテロール塩酸塩 製剤：スピオルト レスピマツト 28 吸入，スピオルト レスピマツト 60 吸入 1 噴霧中チオトロピウム 2.5 $\mu\text{g}$ （チオトロピウム臭化物水和物として 3.124 $\mu\text{g}$ ）及びオロダテロール 2.5 $\mu\text{g}$ （オロダテロール塩酸塩として 2.7 $\mu\text{g}$ ）				
毒性	＜チオトロピウム＞				
	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 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ )	無毒性量 (NOAEL) ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ )	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 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ )	NOAEL ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ )	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 週間 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	

＜オロダテロール＞					
単回	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	♂ >47.7, ♀ >51.7	
	マウス	経口	概略致死量	♂ >1000, ♀ 1000~2000	
	マウス	静脈内	概略致死量	♂♀ 20~40	
	ラット	エロゾル吸入	概略致死量	♂ >22.8, ♀ >26.6	
	ラット	経口	概略致死量	♂ >1000, ♀ 316~1000	
	ラット	静脈内	概略致死量	♂ >40, ♀ 40~80	
反復	動物種 投与期間 投与経路	投与量 (µg/kg/日)	NOAEL (µg/kg/日)	主な所見	
	マウス 13週間 エロゾル吸入	63 211 900 3258	63	流涎, 体重↑, 摂餌量↑, K <sup>+</sup> ↑, トリグリセリド↓, 骨格筋量の軽度↑, 心臓重量↑, 子宮・卵巣重量↑, 喉頭の移行上皮過形成及び扁平上皮化生, 黄体↑, 子宮筋層の肥厚, 子宮内膜の嚢胞状子宮腺↑	
	ラット 26週 エロゾル吸入	49 200 3400	200	体重↑, 摂餌量↑, AST↑, ALT↑, ALP↑, 骨格筋肥大, 白色脂肪組織↓, 心臓重量↑, 肝グリコーゲン蓄積変化, 喉頭U字型軟骨の壊死, 気道粘膜における扁平上皮化生, 筋線維の壊死, 黄体嚢胞↑, 黄体出血↑	
	イヌ 52週 エロゾル吸入	15 60 330	15	体重↑, 摂餌量↑, 心収縮力↑, 心拍数↑, 口腔粘膜乾燥↑, 心室性不整脈, CK↑, クレアチニン↑, cTnl↑, CK-MB↑, 肝グリコーゲンの分布及び量の変化, 左室乳頭筋の線維化病巣, 前立腺重量↓, 前立腺萎縮	
＜2剤併用 (チオトロピウム [Tio] 及びオロダテロール [Olo]) ＞					
単回	動物種	投与経路	用量比 (Tio/Olo)	試験結果	Tio+Olo (mg/kg)
	マウス	エロゾル吸入	1/1	概略致死量	♂ <33.8+<35.5 ♀ >35.8+>37.6
	マウス	エロゾル吸入	2/1	概略致死量	♂ <40.1+<21.4 ♀ <43.7+<23.3
	マウス	エロゾル吸入	1/6	概略致死量	♂ 2.4+15.7~4.4+28.2 ♀ 4.7+30.2~10.7+68.7
	ラット	エロゾル吸入	1/1	概略致死量	♂ >16.7+>17.5 ♀ >19.1+>20.1
	ラット	エロゾル吸入	2/1	概略致死量	♂ >19.7+>10.5 ♀ >22.7+>12.1
	ラット	エロゾル吸入	1/6	概略致死量	♂ >4.8+>30.8 ♀ >5.5+>35.5
反復	動物種 投与期間 投与経路	投与量 Tio+Olo (µg/kg/日)	NOAEL Tio+Olo (µg/kg/日)	主な所見	

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

チオトロピウム+オロダテロール

Proprietary confidential information © 2015 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

	ラット 4週 エロゾル吸入	用量比 1:1 85.2+78.6 577+555 2266+2174	85.2+78.6	3例の死亡, 体重増加量↓, 摂餌量↓, 散瞳, 白血球数↑, APTT短縮, PT延長, グルコース↓, トリグリセリド↓, 尿量↑, 尿比重↓, U字型軟骨の壊死, 喉頭粘膜の扁平上皮化生, 気道粘膜の上皮萎縮
	イヌ 13週 エロゾル吸入	用量比 1:1 14+16 57+62 290+310 0+290 310+0	14+16	心拍数↑, 心収縮力↑, 散瞳, 鼻及び口粘膜の乾燥, 体重増加量↑あるいは↓, 尿素窒素↑, クレアチニン↑, CK↑, アルブミン↓, グルコース↓, cTnl↑, CK-MB↑, 眼球の変化, 肝内グリコーゲン分布の変化, 左心室乳頭筋の限局性線維化
副作用 (臨床検査異常を含む)	副作用の発現率: 12/120=10.0%			
	種類	例数	種類	例数
	口渇	4 (3.3%)	便秘	1 (0.8%)
	高尿酸血症	1 (0.8%)	咳嗽	1 (0.8%)
第 III 相国際共同試験及び国内長期投与試験における日本人症例での発現例数及び発現率を記載した (MedDRA Version 16.1)。				
会社	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社			

CTD番号	タイトル	評価/参考 の別
第3部 (モジュール3) 品質に関する文書		
3.2 データ又は報告書		
3.2.S 原薬 (品名、製造業者)		
3.2.S.1 一般情報		
3.2.S.1.1 名称		
3.2.S.1.1-1		評価
3.2.S.1.2 構造		
3.2.S.1.2-1		評価
3.2.S.1.3 一般特性		
3.2.S.1.3-1		評価
3.2.S.2 製造		
3.2.S.2.1 製造業者		
3.2.S.2.1-1		評価
3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール		
3.2.S.2.2-1		評価
3.2.S.2.3 原材料の管理		
3.2.S.2.3-1		評価
3.2.S.2.3-2		評価
3.2.S.2.3-3		評価
3.2.S.2.3-4		評価
3.2.S.2.3-5		評価
3.2.S.2.3-6		評価
3.2.S.2.3-7		評価
3.2.S.2.3-8		評価
3.2.S.2.3-9		評価
3.2.S.2.3-10		評価
3.2.S.2.3-11		評価
3.2.S.2.3-12		評価
3.2.S.2.3-13		評価
3.2.S.2.3-14		評価
3.2.S.2.3-15		評価
3.2.S.2.3-16		評価
3.2.S.2.3-17		評価
3.2.S.2.3-18		評価
3.2.S.2.3-19		評価
3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理		
3.2.S.2.4-1		評価
3.2.S.2.4-2		評価
3.2.S.2.4-3		評価
3.2.S.2.4-4		評価
3.2.S.2.4-5		評価
3.2.S.2.4-6		評価
3.2.S.2.4-7		評価
3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯		
3.2.S.2.6-1		評価
3.2.S.3 特性		
3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明		
3.2.S.3.1-1		評価
3.2.S.3.1-2		評価
3.2.S.3.1-3		評価

CTD番号	タイトル	評価/参考 の別
3.2.S.3.1-4		評価
3.2.S.3.2 不純物		
3.2.S.3.2-1		評価
3.2.S.4 原薬の管理		
3.2.S.4.1 規格及び試験方法		
3.2.S.4.1-1		評価
3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）		
3.2.S.4.2-1		評価
3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション		
3.2.S.4.3-1		評価
3.2.S.4.3-2		評価
3.2.S.4.3-3		評価
3.2.S.4.3-4		評価
3.2.S.4.3-5		評価
3.2.S.4.4 ロット分析		
3.2.S.4.4-1		評価
3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性		
3.2.S.4.5-1		評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質		
3.2.S.5-1		評価
3.2.S.5-2		評価
3.2.S.5-3		評価
3.2.S.5-4		評価
3.2.S.5-5		評価
3.2.S.5-6		評価
3.2.S.5-7		評価
3.2.S.5-8		評価
3.2.S.6 容器及び施栓系		
3.2.S.6-1		評価
3.2.S.6-2		評価
3.2.S.6-3		評価
3.2.S.6-4		評価
3.2.S.7 安定性		
3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論		
3.2.S.7.1-1		評価
3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施		
3.2.S.7.2-1		評価
3.2.S.7.3 安定性データ		
3.2.S.7.3-1		評価
3.2.S.7.3-2		評価
3.2.P 製剤		
3.2.P.1 製剤及び処方		
3.2.P.1-1		評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯		
3.2.P.2-1		評価
3.2.P.2-2		評価
3.2.P.2-3		評価

CTD番号	タイトル	評価/参考 の別 評価
3.2.P.2-4		
3.2.P.3 製造		
3.2.P.3.1 製造者		
3.2.P.3.1-1		評価
3.2.P.3.2 製造処方		
3.2.P.3.2-1		評価
3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール		
3.2.P.3.3-1		評価
3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理		
3.2.P.3.4-1		評価
3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価		
3.2.P.3.5-1		評価
3.2.P.4 添加剤の管理		
3.2.P.4.1 規格及び試験方法		
3.2.P.4.1-1		評価
3.2.P.4.1-2		評価
3.2.P.4.2 試験方法 (分析方法)		
3.2.P.4.2-1		評価
3.2.P.4.4 規格および試験方法の妥当性		
3.2.P.4.4-1		評価
3.2.P.4.4-2		評価
3.2.P.4.4-3		評価
3.2.P.4.4-4		評価
3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤		
3.2.P.4.5-1		評価
3.2.P.5 製剤の管理		
3.2.P.5.1 規格及び試験方法		
3.2.P.5.1-1		評価
3.2.P.5.1-2		評価
3.2.P.5.2 試験方法 (分析方法)		
3.2.P.5.2-1		評価
3.2.P.5.2-2		評価
3.2.P.5.2-3		評価
3.2.P.5.2-4		評価
3.2.P.5.2-5		評価
3.2.P.5.2-6		評価
3.2.P.5.2-7		評価
3.2.P.5.2-8		評価
3.2.P.5.2-9		評価
3.2.P.5.2-10		評価
3.2.P.5.2-11		評価
3.2.P.5.3 試験方法 (分析方法) のバリデーション		
3.2.P.5.3-1		評価

CTD番号	タイトル	評価/参考 の別 評価
3.2.P.5.3-2		評価
3.2.P.5.3-3		評価
3.2.P.5.3-4		評価
3.2.P.5.3-5		評価
3.2.P.5.3-6		評価
3.2.P.5.3-7		評価
3.2.P.5.4 ロット分析		
3.2.P.5.4-1		評価
3.2.P.5.5 不純物の特性		
3.2.P.5.5-1		評価
3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性		
3.2.P.5.6-1		評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質		
3.2.P.6-1		評価
3.2.P.6-2		評価
3.2.P.6-3		評価
3.2.P.7 容器及び施栓系		
3.2.P.7-1		評価
3.2.P.7-2		評価
3.2.P.7-3		評価
3.2.P.7-4		評価
3.2.P.7-5		評価
3.2.P.7-6		評価
3.2.P.7-7		評価
3.2.P.7-8		評価
3.2.P.7-9		評価
3.2.P.7-10		評価
3.2.P.7-11		評価
3.2.P.7-12		評価
3.2.P.7-13		評価
3.2.P.7-14		評価
3.2.P.7-15		評価
3.2.P.7-16		評価
3.2.P.7-17		評価
3.2.P.7-18		評価
3.2.P.8 安定性		
3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論		
3.2.P.8.1-1		評価
3.2.P.8.3 安定性データ		
3.2.P.8.3-1		評価
3.2.P.8.3-2		評価

CTD番号	タイトル	評価/参考 の別
3.2.P.8.3-3	[Redacted]	評価
3.2.P.8.3-4		評価
3.2.P.8.3-5		評価
3.2.A その他		
3.2.R 各極の要求資料		
3.2.R-1	[Redacted]	評価
3.2.R-2		評価

CTD番号	タイトル	評価/参考 の別
第4部 (モジュール4) 非臨床試験報告書		
4.2 試験報告書		
4.2.1 薬理試験		
4.2.1.1 効力を裏付ける試験		
4.2.1.1-1		評価
4.2.1.1-2		評価
4.2.1.1-3		評価
4.2.1.1-4		評価
4.2.1.1-5		評価
4.2.1.1-6		評価
4.2.1.1-7		評価
4.2.1.1-8		評価
4.2.1.1-9		評価
4.2.1.1-10		評価
4.2.1.1-11		評価
4.2.1.1-12		評価
4.2.1.1-13		評価
4.2.1.1-14		評価
4.2.1.2 副次的薬理試験		
4.2.1.2-1		評価
4.2.1.2-2		評価
4.2.1.2-3		評価
4.2.1.2-4		評価
4.2.1.2-5		評価
4.2.1.2-6		評価
4.2.1.2-7		評価
4.2.1.2-8		評価
4.2.1.2-9		評価

CTD番号	タイトル	評価/参考 の別 評価
4.2.1.2-10		評価
4.2.1.3 安全性薬理試験		
4.2.1.3-1		評価
4.2.1.3-2		評価
4.2.1.3-3		評価
4.2.1.3-4		評価
4.2.1.3-5		評価
4.2.1.3-6		評価
4.2.1.3-7		評価
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験		
4.2.1.4-1		評価
4.2.1.4-2		評価
4.2.1.4-3		評価
4.2.2 薬物動態試験		
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書		
4.2.2.1-1		評価
4.2.2.1-2		評価
4.2.2.1-3		評価
4.2.2.1-4		評価
4.2.2.1-5		評価
4.2.2.1-6		評価
4.2.2.1-7		評価
4.2.2.1-8		評価
4.2.2.1-9		評価
4.2.2.2 吸収		
4.2.2.2-1		評価
4.2.2.2-2		評価
4.2.2.2-3		評価

CTD番号	タイトル	評価/参考 の別 評価
4.2.2.2-4		評価
4.2.2.2-5		評価
4.2.2.2-6		評価
4.2.2.3 分布		
4.2.2.3-1		評価
4.2.2.3-2		評価
4.2.2.3-3		評価
4.2.2.3-4		評価
4.2.2.3-5		評価
4.2.2.4 代謝		
4.2.2.4-1		評価
4.2.2.4-2		評価
4.2.2.4-3		評価
4.2.2.4-4		評価
4.2.2.4-5		評価
4.2.2.5 排泄		
4.2.2.5-1		評価
4.2.2.5-2		評価
4.2.2.5-3		評価
4.2.2.5-4		評価
4.2.2.5-5		評価
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用		
4.2.2.6-1		評価
4.2.2.6-2		評価
4.2.3 毒性試験		
4.2.3.1 単回投与毒性試験		
4.2.3.1-1		評価
4.2.3.1-2		評価
4.2.3.1-3		評価
4.2.3.1-4		評価
4.2.3.1-5		評価
4.2.3.1-6		評価
4.2.3.1-7		評価
4.2.3.1-8		評価

CTD番号	タイトル	評価/参考 の別
4.2.3.1-9		評価
4.2.3.1-10		評価
4.2.3.1-11		評価
4.2.3.1-12		評価
4.2.3.2 反復投与毒性試験		
4.2.3.2-1		評価
4.2.3.2-2		評価
4.2.3.2-3		評価
4.2.3.2-4		評価
4.2.3.2-5		評価
4.2.3.2-6		評価
4.2.3.2-7		評価
4.2.3.2-8		評価
4.2.3.2-9		評価
4.2.3.2-10		評価
4.2.3.2-11		評価
4.2.3.2-12		評価
4.2.3.2-13		評価
4.2.3.2-14		評価
4.2.3.2-15		評価
4.2.3.2-16		評価
4.2.3.2-17		評価
4.2.3.2-18		評価
4.2.3.2-19		評価
4.2.3.2-20		評価
4.2.3.2-21		評価
4.2.3.2-22		評価
4.2.3.2-23		評価
4.2.3.3 遺伝毒性試験		
4.2.3.3.1 <i>In Vitro</i> 試験		
4.2.3.3.1-1		評価
4.2.3.3.1-2		評価
4.2.3.3.2 <i>In Vivo</i> 試験		
4.2.3.3.2-1		評価
4.2.3.3.2-2		評価

CTD番号	タイトル	評価/参考 の別
4.2.3.4	がん原性試験	
4.2.3.4.1-1		評価
4.2.3.4.1-2		評価
4.2.3.5	生殖発生毒性試験	
4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	
4.2.3.5.1-1		評価
4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験	
4.2.3.5.2-1		評価
4.2.3.5.2-2		評価
4.2.3.5.2-3		評価
4.2.3.5.3	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	
4.2.3.5.3-1		評価
4.2.3.6	局所刺激性試験	
4.2.3.6-1		評価
4.2.3.6-2		評価
4.2.3.6-3		評価
4.2.3.6-4		評価
4.2.3.6-5		評価
4.2.3.7	その他の毒性試験	
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験	
4.2.3.7.6-1		評価
4.2.3.7.6-2		評価
4.2.3.7.6-3		評価
4.2.3.7.6-4		評価
4.2.3.7.6-5		評価
4.2.3.7.6-6		評価
4.2.3.7.6-7		評価
4.2.3.7.6-8		評価
4.2.3.7.6-9		評価
4.2.3.7.6-10		評価
4.2.3.7.6-11		評価
4.2.3.7.7	その他の試験	評価
4.2.3.7.7-1		評価
4.2.3.7.7-2		評価

CTD番号	タイトル	評価/参考 の別
4.2.3.7.7-3		評価
4.2.3.7.7-4		評価
4.2.3.7.7-5		評価
4.2.3.7.7-6		評価
4.2.3.7.7-7		評価
4.2.3.7.7-8		評価
4.2.3.7.7-9		評価

CTD番号	タイトル
4.3	参考文献
4.3-1	Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, Yernault JC, Decramer M, Higenbottam T, Postma DS, Rees J. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). <i>Eur Respir J</i> 1995;8(8):1398-1420.
4.3-2	Standards for the diagnosis and management of patients with COPD (Version 1.2.). Website: <a href="http://thoracic.org/go/copd">thoracic.org/go/copd</a> ; American Thoracic Society/European Respiratory Society. New York: American Thoracic Society 2004
4.3-3	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2014). <a href="http://website.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2014.pdf">website.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2014.pdf</a> (access date: 22 January 2014); Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2014.
4.3-4	Saad WA, Menani JV, Camargo LAA, Antunes-Rodrigues J, Abrao Saad W. Novel evidence that beta adrenoreceptors of the medial septal area regulate blood pressure and electrolyte balance. <i>Life Sci</i> 1995. 57(17):1605-1611.
4.3-5	Guidance for industry: S7A safety pharmacology studies for human pharmaceuticals (ICH, July 2001). <a href="http://website.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm074959.pdf">website.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm074959.pdf</a> (access date: 6 December 2010) ; Rockville: U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) 2001.
4.3-6	Guidance for industry: nonclinical safety evaluation of drug or biologic combinations (March 2006, pharmacology and toxicology). <a href="http://website.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/05d-0004-gdl0002.pdf">website.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/05d-0004-gdl0002.pdf</a> (access date: 5 December 2012); Rockville: U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) (2006)
4.3-7	European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): guideline on the non-clinical development of fixed combinations of medicinal products (London, 24 January 2008, doc ref.EMA/CHMP/SWP/258498/2005). <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500003976.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500003976.pdf</a> (access date: 27 May 2011) 2008
4.3-8	Bjornsson TD, et al. The conduct of in vitro and in vivo drug-drug interaction studies: a PhRMA perspective. <i>J Clin Pharmacol</i> 2003. 43(5):443-469.
4.3-9	Leblanc B, Jezequel S, Davies T, Hanton G, Taradach C. Binding of drugs to eye melanin is not predictive of ocular toxicity. <i>Regul Toxicol Pharmacol</i> 1998. 28:124-132.
4.3-10	Guidance for industry: bioanalytical method validation. Website: <a href="http://fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070107.pdf">fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070107.pdf</a> (access date: 19 October 2011) ; U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. 06.06.2001 2001:1-22.
4.3-11	Meinl W, Sczesny S, Brigelius-Flohe R, Blaut M, Glatt H. Impact of gut microbiota on intestinal and hepatic levels of phase 2 xenobiotic-metabolizing enzymes in the rat. <i>Drug Metab Dispos</i> 2009. 37(6):1179-1186.
4.3-12	Riches Z, Stanley EL, Bloomer JC, Coughtrie MWH. Quantitative evaluation of the expression and activity of five major sulfotransferases (SULTs) in human tissues: the SULT 'pie'. <i>Drug Metab Dispos</i> 2009. 37(11):2255-2261.
4.3-13	Wang L, Raghavan N, He K, Luettgen JM, Humphreys WG, Knabb RM, et al. Sulfation of O-demethyl apixaban: enzyme identification and species comparison. <i>Drug Metab Dispos</i> 2009. 37(4):802-808.
4.3-14	Honma W, Kamiyama Y, Yoshinari K, Sasano H, Shimada M, Nagata K, et al. Enzymatic characterization and interspecies difference of phenol sulfotransferases, ST1A forms. <i>Drug Metab Dispos</i> 2001. 29(3):274-281.
4.3-15	Tsoi C, Swedmark S. Sulfation in dog. <i>Curr Drug Metab</i> 2005. 6(3):275-285.
4.3-16	Poynter D, Harris DM, Jack D. Salbutamol: lack of evidence of tumour induction in man. <i>Br Med J</i> 1978. 1:46-47.
4.3-17	Yang YT, McElligott MA. Multiple actions of beta-adrenergic agonists on skeletal muscle and adipose tissue. <i>Biochem J</i> 1989. 261(1):1-10.

CTD番号	タイトル
4.3-18	Apperley GH, Brittain RT, Coleman RA, Kennedy I, Levy GP. Characterization of the beta-adrenoceptors in the mesovarium of the rat. Proc of the British Pharmacological Society, Guildford, 29 - 30 Mar 1978 Br J Pharmacol 1978. 63(1):345P Abstr
4.3-19	Kim YS, Sainz RD. Beta-adrenergic agonists and hypertrophy of skeletal muscles. Life Sci 1992. 50(6):397-407.
4.3-20	Suzuki J, Gao M, Xie Z, Koyama T. Effects of the beta 2-adrenergic agonist clenbuterol on capillary geometry in cardiac and skeletal muscles in young and middle-aged rats. Acta Physiol Scand 1997. 161(3):317-326.
4.3-21	Burniston JG, Ng Y, Clark WA, Colyer J, Tan LB, Goldspink DF. Myotoxic effects of clenbuterol in the rat heart and soleus muscle. J Appl Physiol 2002. 93(5):1824-1832.
4.3-22	Bandyopadhyay P. Drug-induced hypoglycemia. Drugs Future 2004. 29(6):581-607.
4.3-23	Glaser S, Alvaro D, Francis H, Ueno Y, Marucci L, Benedetti A, et al. Adrenergic receptor agonists prevent bile duct injury induced by adrenergic denervation by increased cAMP levels and activation of Akt. Am J Physiol 2006. 290(4):G813-G826.
4.3-24	Sundal S, Sharma S. Ultrastructural findings for the mitochondrial subpopulation of mice skeletal muscle after adrenergic stimulation by clenbuterol. J Physiol Sci 2007. 57(1):7-14.
4.3-25	Norwood DL, Paskiet D, Ruberto M, Feinberg T, Schroeder A, Poochikian G, Wang Q, Deng TJ, DeGrazio F, Munos MK, Nagao LM. Best practices for extractables and leachables in orally inhaled and nasal drug products: an overview of the PQRI recommendations. Pharm Res 25 (4), 727 - 739 (2008)
4.3-26	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Veterinary Medicinal Products: clenbuterol hydrochloride, summary report (1) (EMA/MRL/030/95-FINAL). Website: <a href="http://ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Re port/2009/11/WC500012566.pdf">ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Re port/2009/11/WC500012566.pdf</a> (access date: 12 January 2012) ; London: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) 2000
4.3-27	Iatropoulos MJ. Endocrine considerations in toxicologic pathology. Exp Toxicol Pathol 1994. 45(7):391-410.
4.3-28	Jack D, Poynter D, Spurling NW. Beta-adrenoceptor stimulants and mesovarian leiomyomas in the rat. Toxicology 1983. 27:315-320.
4.3-29	Sells DM, Gibson JP. Carcinogenicity studies with medroxalol hydrochloride in rats and mice. Toxicol Pathol 1987. 15(4):457-467.
4.3-30	Final Report on the safety assessment of benzalkonium chloride. J Am Coll Toxicol 1989. 8(4):589-625.
4.3-31	McMahon TA, Brain JD, Lemott S. Species differences in aerosol deposition. In: Walton WH, McGovern B, editors. Inhaled Particles IV, Part 1. Oxford: Pergamon Press 1975:23-32.
4.3-32	Petruska JM, Beattie JG, Stuart BO, Pai S, Walters KM, Banks CM, et al. Cardiovascular effects after inhalation of large doses of albuterol dry powder in rats, monkeys, and dogs: a species comparison. Fundam Appl Toxicol 1997. 40:52-62.
4.3-33	Lanigan RS, Yamarik TA. Final report on the safety assessment of EDTA, calcium disodium EDTA, diammonium EDTA, dipotassium EDTA, disodium EDTA, TEA-EDTA, tetrasodium EDTA, tripotassium EDTA, trisodium EDTA, HEDTA, and trisodium HEDTA. Int J Toxicol 2002. 21(Suppl 2):95-142.
4.3-34	Alvesco (ciclesonide inhalation aerosol) 50 mcg, 100 mcg and 200 mcg/actuation (ex-valve) corticosteroid for oral inhalation (Altana) (product monograph, date of preparation: September 8, 2006). 2006.
4.3-35	Lorenz W, Barth H, Thermann M, Schmal A, Dormann P, Niemeyer I. Fluorometric histamine determination in canine plasma under normal conditions, following application of exogenous histamine, and during histamine release by Haemaccel. Hoppe Seylers Z Physiol Chem 1974. 355:1097-1111.
4.3-36	Weisshaar E, Dunker N, Domroese U, Neumann KH, Gollnick H. Plasma serotonin and histamine levels in hemodialysis-related pruritus are not significantly influenced by 5-HT3 receptor blocker and antihistaminic therapy. Clin Nephrol 2003. 59(2):124-129.
4.3-37	Lewis DJ. Morphological assessment of pathological changes within the rat larynx. 10th Int Symp of the Society of Toxicologic Pathologists 'Pulmonary Toxicologic Pathology', Monterey, 2 - 6 Jun 1991 Toxicol Pathol 1991. 19(4, Part 1):352-357.

CTD番号	タイトル
4.3-38	Guidance for industry: nasal spray and inhalation solution, suspension, and spray drug products - chemistry, manufacturing, and controls documentation. Rockville: U.S.Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) 2002
4.3-39	Tweats DJ, Blakey D, Heflich RH, Jacobs A, Jacobsen SD, Morita T, et al. Report of the IWGT working group on strategy/interpretation for regulatory in vivo tests: II. identification of in vivo-only positive compounds in the bone marrow micronucleus test. <i>Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen</i> 2007. 627:92-105.
4.3-40	Tweats DJ, Blakey D, Heflich RH, Jacobs A, Jacobsen SD, Morita T, et al. Report of the IWGT working group on strategies and interpretation of regulatory in vivo tests: I. increases in micronucleated bone marrow cells in rodents that do not indicate genotoxic hazards. <i>Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen</i> 2007. 627:78-91.
4.3-41	Asanami S, Shimono K. Effects of chemically- and environmentally-induced hypothermia on micronucleus induction in rats. <i>Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen</i> 2000. 471:81-86.
4.3-42	Hagendorff A, Dettmers C, Danos P, Pizzulli L, Omran H, Manz M, et al. Myocardial and cerebral hemodynamics during tachyarrhythmia-induced hypotension in the rat. <i>Circulation</i> 1994. 90(1):400-410.
4.3-43	Kalaidjieva V. Modulation of erythropoiesis in rat bone marrow erythroblastic islands by cyclooxygenase inhibition. <i>Gen Pharmacol</i> 1999. 32:423-428.
4.3-44	Kalaidjieva V. Development of bone marrow erythroblastic islands in hypoxic rats with intact or damaged kidney tubules. <i>Methods Find Exp Clin Pharmacol</i> 1998. 20(10):841-848.
4.3-45	Osimitz TG, Droegge W, Finch JM. Toxicologic significance of histologic change in the larynx of the rat following inhalation exposure: a critical review. <i>Toxicol Appl Pharmacol</i> 2007. 225:229-237.
4.3-46	Guidance for industry: safety testing of drug metabolites (February 2008). Rockville: U.S.Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) 2008
4.3-47	Advair HFA 45/21 (fluticasone propionate 45 mcg and salmeterol 21 mcg) inhalation aerosol, Advair HFA 115/21 (fluticasone propionate 115 mcg and salmeterol 21 mcg) inhalation aerosol, Advair HFA 230/21 (fluticasone propionate 230 mcg and salmeterol 21 mcg) inhalation aerosol, for oral inhalation only (GlaxoSmithKline) (prescribing information, November 2008). 2008
4.3-48	Guidance for industry: genotoxic and carcinogenic impurities in drug substances and products: recommended approaches (draft guidance, December 2008). Silver Spring: U.S.Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) 2008
4.3-49	Gopinath C, Gibson WA. Mesovarian leiomyomas in the rat. <i>Environ Health Perspect</i> 1987. 73:107-113.
4.3-50	Kaufmann W, Bader R, Ernst H, Harada T, Hardisty J, Kittel B, et al. 1st International ESTP Expert Workshop: 'larynx squamous metaplasia'. A re-consideration of morphology and diagnostic approaches in rodent studies and its relevance for human risk assessment. <i>Exp Toxicol Pathol</i> 2009. 61:591-603.
4.3-51	Williams GM, Iatropoulos MJ, Enzmann HG. Principles of testing for carcinogenic activity. In: Hayes AW, editor. Principles and methods of toxicology. 5th ed. Boca Raton: CRC Press 2008:1265-1316.
4.3-52	ICH harmonised tripartite guideline: detection of toxicity to reproduction for medicinal products & toxicity to male fertility, S5 (R2) (current step 4 version, parent guideline dated 24 June 1993 (addendum dated 9 November 2000 incorporated in November 2005)). <a href="http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA498.pdf">website.ich.org/LOB/media/MEDIA498.pdf</a> (access date: 21 October 2010) 2005.
4.3-53	Yajima N, Kurata Y, Sawai T, Takeshita Y. Comparative studies in induction of micronuclei by three genetically recombinant and urinary human erythropoietins. <i>Mutagenesis</i> 1993. 8(3):237-241.
4.3-54	Yajima N, Kurata Y, Imai E, Sawai T, Takeshita Y. Genotoxicity of genetic recombinant human erythropoietin in a novel test system. <i>Mutagenesis</i> 1993. 8(3):231-236.

CTD番号	タイトル
4.3-55	ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals, M3 (R2) (current step 4 version, dated 11 June 2009). Website: <a href="http://ich.org/LOB/media/MEDIA5544.pdf">ich.org/LOB/media/MEDIA5544.pdf</a> (access date: 11.10.2010) 2009
4.3-56	Zenhale (mometasone furoate / formoterol fumarate dihydrate inhalation aerosol): Zenhale 50/5 (50 mcg mometasone furoate / 5 mcg formoterol fumarate dihydrate), Zenhale 100/5 (100 mcg mometasone furoate / 5 mcg formoterol fumarate dihydrate), Zenhale 200/5 (200 mcg mometasone furoate / 5 mcg formoterol fumarate dihydrate), corticosteroid and long-acting beta2-agonist combination for oral inhalation (Merck Canada) (product monograph, date of revision: June 30, 2011). 2011
4.3-57	Serevent Diskhaler disk (salmeterol xinafoate dry powder for inhalation, 50 mcg salmeterol (as the xinafoate salt)/blister), Serevent Diskus (salmeterol xinafoate dry powder for inhalation, 50 mcg salmeterol (as the xinafoate salt)/blister), bronchodilator (beta2-adrenergic stimulant) (GlaxoSmithKlein) (product monograph, date of revision: May 13, 2011). 2011
4.3-58	Foradil (eformoterol fumarate 12 microgram inhalation powder, hard capsules) (Novartis New Zealand), prescription medicine (New Zealand data sheet, date of preparation: 22 June 2010).
4.3-59	Nevzorova J, Evans BA, Bengtsson T, Summers RJ. Multiple signalling pathways involved in beta2-adrenoceptor-mediated glucose uptake in rat skeletal muscle cells. Br J Pharmacol 2006. 147(4):446-454.
4.3-60	Houston KD, Hunter DS, Hodges LC, Walker CL. Uterine leiomyomas: mechanisms of tumorigenesis. Toxicol Pathol 2001. 29(1):100-104.
4.3-61	Bergen H, Leung PCK. Suppression of progesterone-induced gonadotropin surge by adrenergic agonists in estrogen-primed ovariectomized rats. Neuroendocrinology (Basel) 1986. 43(3):397-403.
4.3-62	Foradil aerolizer (formoterol fumarate DPI) (Novartis): review and evaluation of pharmacology and toxicology data, application number: 20-831. Website: <a href="http://accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2001/20831_Foradil_phrmr_P1.pdf">accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2001/20831_Foradil_phrmr_P1.pdf</a> (access date: 12 January 2012) ; Center for Drug Evaluation and Research 2000
4.3-63	Casper RF, Cotterell MA. The effects of adrenergic and cholinergic agents on progesterone production by human corpus luteum in vitro. 39th Ann Mtg of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, Vancouver, 14 - 18 Jun 1983 Am J Obstet Gynecol 1984. 148(5):663-669.
4.3-64	Horvath EJ, Varga B, Zsolnai B, Stark E. Increase of progesterone production in human and rat luteal cells by beta-adrenergic stimulation. Gynecol Obstet Invest 1987. 23:261-266.
4.3-65	Hormones of the adrenal medulla. In: Gardner DG, Shoback D, editors. Greenspan's basic & clinical endocrinology. 8th ed. New York: McGraw Hill 2007:424-435.
4.3-66	Hall RL, Everds NE. Principles of clinical pathology for toxicology studies. In: Hayes AW, editor. Principles and methods of toxicology. 5th ed. Boca Raton: CRC Press 2008:1317-1358.
4.3-67	Symbicort 80/4.5 (budesonide 80 mcg and formoterol fumarate dihydrate 4.5 mcg) inhalation aerosol, Symbicort 160/4.5 (budesonide 160 mcg and formoterol fumarate dihydrate 4.5 mcg) inhalation aerosol (AstraZeneca) (prescribing information, revised June, 2010). 2010
4.3-68	Maita K, Hirano M, Harada T, Mitsumori K, Yoshida A, Takahashi K, et al. Mortality, major cause of moribundity, and spontaneous tumors in CD-1 mice. Toxicol Pathol 1988. 16(3):340-349.
4.3-69	Yoshizawa K, Kissling GE, Johnson JA, Clayton NP, Flagler ND, Nyska A. Chemical-induced atrial thrombosis in NTP rodent studies. Toxicol Pathol 2005. 33(5):517-532.
4.3-70	Hagiwara A, Tamano S, Hirose M. Changes in the heart. In: Mohr U, Dungworth DL, Capen CC, Carlton WW, Sundberg JP, Ward JM, editors. Pathology of the aging mouse: general aspects, endocrine system, blood and lymphoid system, respiratory system, urinary system, cardiovascular system, and reproductive system. Washington: ILSI Press 1996:361-371.
4.3-71	Cunningham JJ. Body composition as a determinant of energy expenditure: a synthetic review and a proposed general prediction equation. Am J Clin Nutr 1991. 54:963-969.
4.3-72	The adrenal medulla. In: Woodman DD. Laboratory animal endocrinology: hormonal action, control mechanisms and interactions with drugs. Chichester: John Wiley & Sons 1997:270-286.

CTD番号	タイトル
4.3-73	European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Safety Working Party (SWP): questions and answers on the 'guideline on the limits of genotoxic impurities' (23 September 2010, EMA/CHMP/SWP/431994/2007 Rev. 3). website.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002907.pdf (access date: 25 March 2013) ; London: European Medicines Agency (EMA) (2010)
4.3-74	Greaves P. Histopathology of preclinical toxicity studies: interpretation and relevance in drug safety studies. 4th ed. Amsterdam: Elsevier (2012)
4.3-75	Guidance for industry: Q3A impurities in new drug substances (June 2008, revision 2). website.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm127984.pdf (access date: 13 December 2013) ; U.S.Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) 2008.
4.3-76	Guidance for industry: Q3B(R2) impurities in new drug products (revision 2, July 2006). website.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm073389.pdf (access date: 13 December 2013) ; U.S.Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) 2006.
4.3-77	ICH Expert Working Group, ICH harmonised tripartite guideline: photosafety evaluation of pharmaceuticals, S10 (2013).
4.3-78	Kunert-Keil C, Ritter CA, Kroemer HK, Sperker B. Deconjugating enzymes: sulphatases and glucuronidases. In: Ioannides C, editor. Enzyme systems that metabolise drugs and other xenobiotics. Chichester: John Wiley & Sons 2002:521-554.
4.3-79	Gibson JP, Sells DM, Cheng HC, Yuh L. Induction of uterine leiomyomas in mice by medroxyprogesterone acetate and prevention by propranolol. Toxicol Pathol 1987;15(4):468-473.
4.3-80	Kannisto P, Owman C, Wallis B. Involvement of local adrenergic receptors in the process of ovulation in gonadotrophin-primed immature rats. J Reprod Fertil 1985; 75(2): 357-362.
4.3-81	Yuan YD, Foley GL. Female reproductive system: response to injury. In: Haschek WM, Rousseaux CG, Wallig MA, (editors). Handbook of toxicologic pathology. 2nd ed. San Diego: Academic Press; 2002. p. 872-879.
4.3-82	Asmanex (mometasone furoate) Twisthaler (Schering Plough): pharmacology/toxicology review, application no: 21-067. Website; Center for Drug Evaluation and Research; 2004.
4.3-83	Chinone Y, Inouye S. Utility and side effects of synthetic glucocorticoids against castration-resistant prostate cancer. Jpn J Pharm Palliat Care Sci 2012;5:19-29.
4.3-84	Corticosteroid administration. In: Greer ML. Canine Reproduction and Neonatology. CRC Press; 2014. p. 294.

CTD番号	タイトル	評価/参考 の別
第5部 (モジュール5) 臨床試験報告書		
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	Validation Report: Determination of tiotropium bromide in human plasma samples by LC-MS/MS	参考
5.3.1.4-2	Validation Report: Determination of tiotropiumbromide in human urine samples by LC-MS/MS	参考
5.3.1.4-3	Determination of the long term stability of tiotropium in human plasma and urine.	参考
5.3.1.4-4	BI 1744: A HPLC-MS/MS method for the quantification of BI 1744 in human plasma using automated solid phase extraction: method validation and stability data	参考
5.3.1.4-5	BI 1744 CL: A HPLC-MS/MS method for the quantification of BI 1744 BS in human urine using automated solid phase extraction: method validation and stability data	参考
5.3.1.4-6	Partial validation of an existing LC-MS/MS method for the determination of tiotropium in human plasma with reduced sample volume	参考
5.3.1.4-7	BI 1744 CL: A HPLC-MS/MS method for the quantification of BI 1744 BS in human acidified urine using automated solid phase extraction: method validation and stability data	参考
5.3.1.4-8	Partial validation of an existing LC-MS/MS method for the determination of tiotropium in acidified human urine	参考
5.3.1.4-9	Partial and cross validation of an analytical procedure for the determination of BI 1744 BS in human urine samples using solid phase extraction and liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection (LC-MS/MS)	参考
5.3.1.4-10	Partial and cross validation of an analytical procedure for the determination of BI 1744 BS in human plasma (EDTA) samples using solid phase extraction and liquid chromatography and tandem mass spectrometric detection (LC-MS/MS)	参考
5.3.1.4-11	A HPLC-MS/MS method for the quantification of SOM 1522 BS in human plasma using automated solid phase extraction: method validation and stability data	参考
5.3.1.4-12	A HPLC-MS/MS method for the quantification of SOM 1522 BS in human urine using automated solid phase extraction: method validation and stability data	参考
5.3.1.4-13	CD 992 BS: A HPLC-MS/MS method for the quantification of SUM BI 1744 BS in human plasma using solid phase extraction: method validation and stability data	参考
5.3.1.4-14	CD 992 BS: A HPLC-MS/MS method for the quantification of SUM BI 1744 BS in urine using automated solid phase extraction: method validation and stability data	参考
5.3.1.4-15	Cross Validation of an Analytical Procedure for the Determination of BI 1744 BS in Human Urine Samples (Acidified with 1M Citric Acid) Using Solid Phase Extraction and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection (LC-MS/MS)	参考
5.3.1.4-16	BI 1744: HPLC-MS/MS methods for the quantification of BI 1744 in human plasma, urine and acidified urine: Cross-validation between Boehringer Ingelheim, Biberach, Germany and Covance Laboratories Ltd., Harrogate, UK	参考
5.3.1.4-17	Stability of BI 1744 BS in incurred human plasma and urine samples	参考
5.3.1.4-18	Revalidation of an existing LC-MS/MS method for the determination of tiotropium in human EDTA plasma with lowered LLOQ	参考
5.3.1.4-19	Validation of an Analytical Procedure for the Determination of BI 1744 BS in Human Plasma using Solid Phase Extraction followed by Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection (LC-MS/MS).	参考
5.3.1.4-20	Long Term Stability Assessment of BI 1744 in Human Plasma using Solid Phase Extraction followed by Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection (LC-MS/MS)	参考
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		
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書		
5.3.2.1-1	Determination of the In Vitro Binding of (14C) BI 1744 CL to the Plasma Proteins and Blood Cells of Rat, Dog and Man Using Equilibrium Dialysis	評価
5.3.2.1-2	Determination of in vitro plasma protein binding of [3H]BI 1744 BS, in plasma of rat, dog and human	評価

CTD番号	タイトル	評価/参考の別
5.3.2.1-3	BI 1744 CL: In vitro binding to human plasma proteins in subjects with renal or hepatic impairment and healthy volunteers	評価
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書		
5.3.2.2-1	BI 1744 CL: In vitro inhibition studies on cytochrome P450 dependent metabolic reactions	評価
5.3.2.2-2	Investigation of the human cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of [14C]BI 1744 CL	評価
5.3.2.2-3	Investigations on the metabolism of BI 1744 CL in humans	評価
5.3.2.2-4	Effect of <sup>E*</sup> 開発コード XX (ciclesonide) on the oxidative in vitro metabolism of [14C]BI 1744 CL	評価
5.3.2.2-5	Effect of tiotropium bromide on the oxidative in vitro metabolism of [14C]BI 1744 CL	評価
5.3.2.2-6	Investigations on the in vitro metabolism of BI 1744 CL	評価
5.3.2.2-7	Effect of BI 1744 CL on the oxidative in vitro metabolism of [14C] <sup>E*</sup> 開発コード XX	評価
5.3.2.2-8	In vivo metabolism of BI 1744 CL: Enantioselective analysis of the parent compound in samples of humans and animal species	評価
5.3.2.2-9	Metabolism of BI 1744 in humans	評価
5.3.2.2-10	BI 1744-Glucuronide (CD 992): In vitro inhibition studies on cytochrome P450 dependent metabolic reactions	評価
5.3.2.2-11	BI 1744 CL: In vitro cytochrome P450 enzyme induction in primary human hepatocytes	評価
5.3.2.2-12	In vitro phase II metabolism of BI 1744	評価
5.3.2.2-13	Effect of BI 1744 CL on the oxidative in vitro metabolism of [14C] tiotropium	評価
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書		
5.3.2.3-1	Investigation in the permeability of BI 1744 CL and its interaction with P-glycoprotein using the Caco-2 cell in vitro absorption model	評価
5.3.2.3-2	In vitro evaluation of the transport and the interaction of BI 1744 CL with human P-glycoprotein (P-gp / MDR1)	評価
5.3.2.3-3	In vitro evaluation of the transport and the interaction of BI 1744 CL with human organic anion transporting polypeptide (OATP) isoforms	評価
5.3.2.3-4	In vitro study to investigate whether olodaterol is substrate and/or inhibitor of OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 and OCT3	評価
5.3.2.3-5	In vitro study to investigate whether olodaterol is a substrate and/or inhibitor of Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)	評価
5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書		
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書		
5.3.3.1-1	A randomised, double-blind, placebo-controlled (within dose groups) study to assess safety, tolerability and pharmacokinetics of single rising inhaled doses (0.5 µg to 70 µg administered with the Respimat®) of BI 1744 CL in healthy male and female volunteers	評価
5.3.3.1-2	Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple rising inhalative doses (2.5 µg, 10 µg, and 30 µg) of BI 1744 CL for 14 days in healthy male and female volunteers (doubleblind, randomised, placebo controlled [at each dose level] study)	評価
5.3.3.1-3	An Analysis of the Pharmacokinetics of Two Metabolites of BI 1744 CL (i.e. SOM 1522 BS and BI 1744 BS – glucuronide) following once daily inhalation of 30 µg BI 1744 CL in healthy volunteers for 14 days – An analysis of pharmacokinetic data obtained in study 1222.2	評価
5.3.3.1-4	Safety, tolerability and pharmacokinetics of single rising doses of 0.5 µg, 2.5 µg, 5 µg, 10 µg, 15 µg, 20 µg, 25 µg and 30 µg BI 1744 CL (calculated as free base) given as intravenous infusion over 30 minutes to healthy male subjects. A single-centre, single-blind, placebocontrolled, randomised study.	評価
5.3.3.1-5	Investigation of the metabolism and pharmacokinetics of 20 µg (calculated as free base) [14C]BI 1744 CL administered as a 3-hour infusion and 40 µg (calculated as free base) [14C]BI 1744 CL administered as an oral solution	評価

\* : 新薬承認情報提供時に置き換えた

CTD番号	タイトル	評価/参考の別
5.3.3.1-6	A randomised, single-blind, placebo-controlled (within dose groups) study to assess safety, tolerability and pharmacokinetics of single rising peroral doses (15, 30, 40 µg free base) BI 1744 CL in healthy male volunteers	評価
5.3.3.1-7	A double-blind, randomised, placebo-controlled (within a dose group) study to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics of multiple rising inhalative doses (5 µg, 10 µg and 20 µg) of BI 1744 CL for 14 days in healthy male volunteers	評価
5.3.3.1-8	A randomised, double-blind, placebo-controlled (within dose groups) study to assess safety, tolerability and pharmacokinetics of single rising inhaled doses (2.5 µg, 5 µg, 10 µg, 20 µg and 40 µg) of BI 1744 CL (administered with the Respimat®) in free dose combination with tiotropium bromide 5 µg ( for doses up to and including 20 µg BI 1744 CL), 10 µg (for doses of 20 µg and 40 µg BI 1744 CL) (administered with the Respimat®) in healthy male volunteers	評価
5.3.3.1-9	Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple rising inhalative doses (2 µg/5 µg, 10 µg /5 µg, and 40 µg /10 µg) of BI 1744 CL in fixed dose combination with Tiotropium Bromide for 14 days in healthy male volunteers (double-blind, randomised, placebo controlled [at each dose level] study)	評価
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書		
5.3.3.2-1	A randomised, open-label, parallel-group trial to assess pharmacokinetics and safety of tiotropium + olodaterol fixed-dose combination (2.5 µg/ 5 µg, 5 µg/ 5 µg) delivered by the RESPIMAT inhaler after 3 weeks once daily treatment in Japanese patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	評価
5.3.3.2-2	A randomised, double-blind, 3-way crossover study to compare pharmacokinetics and safety of 10 µg BI 1744 CL plus 5 µg tiotropium bromide given as fixed dose combination via the Respimat® Inhaler with the pharmacokinetics and the safety of the single agents, i.e. 10 µg BI 1744 CL and 5 µg tiotropium bromide, delivered via the Respimat® Inhaler following 21 day-treatment periods in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	評価
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書		
5.3.3.3-1	Pharmacokinetics, safety and tolerability of a single dose of BI 1744 CL (20 µg administered with the Respimat® Inhaler) in patients with mild and moderate hepatic impairment (Child Pugh classifications A and B) in comparison to a single dose of BI 1744 CL (30 µg administered with the Respimat® Inhaler) in subjects with normal hepatic function in a monocentric, open label, parallel group Phase I trial	評価
5.3.3.3-2	Pharmacokinetics, safety, and tolerability of single dose of BI 1744 CL (30 µg administered with the Respimat® Inhaler) in patients with severe renal impairment in comparison to subjects with normal renal function in a monocentric, open-label, parallel-group Phase I trial	評価
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書		
5.3.3.4-1	Relative bioavailability of 10 µg olodaterol (solution for inhalation administered with the Respimat®) at steady state alone or in combination with multiple doses of 400 mg q.d. ketoconazole (tablet) in healthy male and female volunteers (an open-label, fixed sequence, Phase I study)	評価
5.3.3.4-2	Relative bioavailability of 10 µg olodaterol (solution for inhalation administered with the Respimat®) at steady state alone or in combination with multiple doses of 400 mg q.d. fluconazole (hard capsule) in healthy male and female volunteers (an open label, fixed sequence, Phase I study)	評価
5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書		
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書		
5.3.4.1-1	A double-blind, randomised, placebo controlled, six-way crossover study including an open-label positive control (moxifloxacin) to assess the influence of via Respimat® inhaled BI 1744 CL (single doses of 10 µg, 20 µg, 30 µg and 50 µg) on the QT/QTc interval of the ECG in healthy male and female volunteers	評価
5.3.4.1-2	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 QT <sub>C</sub> interval of the ECG in healthy	評価
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書		

CTD番号	タイトル	評価/参考 の別
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	Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, 5-Way Cross-Over Study to Assess the Efficacy and Safety of a Single Dose of Orally Inhaled BI 1744 CL (2 µg, 5 µg, 10 µg, 20 µg) in COPD Patients Followed by Open-Label BI 1744 CL (40 µg)	評価
5.3.5.1-2	An Analysis of the Pharmacokinetics of Two Metabolites of BI 1744 CL (i.e. SOM 1522 BS and BI 1744 BS – glucuronide) following single inhalation of 40 µg BI 1744 CL in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients – An analysis of pharmacokinetic data obtained in the extension of study 1222.3, i.e. 1222.9003.	評価
5.3.5.1-3	Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of 4 Weeks of Once Daily Treatment of Orally Inhaled BI 1744 CL (2 µg, 5 µg, 10 µg, 20 µg) Delivered by the Respimat® Inhaler in Patients with COPD	評価
5.3.5.1-4	Randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to assess the efficacy and safety of 4 weeks of once daily treatment of orally inhaled BI 1744 CL (2 µg, 5 µg, 10 µg) delivered by the Respimat® inhaler in Japanese patients with COPD	評価
5.3.5.1-5	Randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to assess the efficacy and safety of 48 weeks of once daily treatment of orally inhaled BI 1744 CL (5 µg [2 actuations of 2.5 µg] and 10 µg [2 actuations of 5 µg]) delivered by the Respimat® inhaler, in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	評価
5.3.5.1-6	Randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to assess the efficacy and safety of 48 weeks of once daily treatment of orally inhaled BI 1744 CL (5 µg [2 actuations of 2.5 µg] and 10 µg [2 actuations of 5 µg]) delivered by the Respimat® inhaler, in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	評価
5.3.5.1-7	A randomised, double-blind, double-dummy, placebocontrolled, parallel group study to assess the efficacy and safety of 48 weeks of once daily treatment of orally inhaled BI 1744 CL (5 µg [2 actuations of 2.5 µg] and 10 µg [2 actuations of 5 µg]) delivered by the Respimat® Inhaler, and 48 weeks of twice daily Foradil® (12 µg) delivered by the Aerolizer® Inhaler, in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	評価
5.3.5.1-8	A randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel group study to assess the efficacy and safety of 48 weeks of once daily treatment of orally inhaled BI 1744 CL (5 µg [2 actuations of 2.5 µg] and 10 µg [2 actuations of 5 µg]) delivered by the Respimat® Inhaler, and 48 weeks of twice daily Foradil® (12 µg) delivered by the Aerolizer® Inhaler, in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	評価
5.3.5.1-9	Randomised, Double-Blind, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of 4 Weeks of Once Daily Treatment of 3 Doses of Orally Inhaled BI 1744 CL, each in fixed dose combination with 5µg Tiotropium Bromide (Delivered by the Respimat® Inhaler) compared with 5µg Tiotropium Bromide Monoproduct (Delivered by the Respimat® Inhaler) in Patients with COPD	評価
5.3.5.1-10	Randomised, double-blind, cross-over study to assess the efficacy and safety of 4 weeks of once daily treatment of 2 doses of orally inhaled BI 1744 CL, each in fixed dose combination (FDC) with 5 µg tiotropium bromide (delivered by the respimat® inhaler) in patients with COPD	評価
5.3.5.1-11	A randomised, double-blind, 8 treatment, 4 period, incomplete crossover study to determine the optimal free dose combination of olodaterol and tiotropium (both delivered by the Respimat® Inhaler) after 4 weeks once daily treatment in patients with COPD	評価
5.3.5.1-12	A randomised, double-blind, parallel group study to assess the efficacy and safety of 52 weeks of once daily treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (2.5 µg / 5 µg; 5 µg / 5 µg) (delivered by the RESPIMAT® Inhaler) compared with the individual components (2.5 µg and 5 µg tiotropium, 5 µg olodaterol) (delivered by the RESPIMAT® Inhaler) in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [TOnado™ 1]	評価

CTD番号	タイトル	評価/参考の別
5.3.5.1-13	A randomised, double-blind, parallel group study to assess the efficacy and safety of 52 weeks of once daily treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (2.5 µg / 5 µg; 5 µg / 5 µg) (delivered by the RESPIMAT® Inhaler) compared with the individual components (2.5 µg and 5 µg tiotropium, 5 µg olodaterol) (delivered by the RESPIMAT® Inhaler) in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [TOnado™ 2]	評価
5.3.5.1-14	A randomised, double-blind, parallel-group study to assess the safety and efficacy of 52 weeks of once daily treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed-dose combination (2.5 µg/ 5 µg, 5 µg/5 µg) and olodaterol (5 µg) delivered by the Respimat® inhaler in Japanese patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	評価
5.3.5.1-15	Randomised, double-blind, placebo-controlled, 6 treatment, 4 period, incomplete cross-over trial to characterise the 24-hour lung function profiles of tiotropium + olodaterol fixed dose combination (2.5/5 µg, 5/5 µg), tiotropium (2.5 µg, 5 µg) and olodaterol (5 µg) (oral inhalation, delivered by the Respimat® Inhaler) after 6 weeks once daily treatment in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [VIVACITOTM]	評価
5.3.5.1-16	Statistical analysis using Japanese in study 1237.5	評価
5.3.5.1-17	Statistical analysis using Japanese in study 1237.6	評価
5.3.5.1-18	Analyses using protocol-specified model in study 1222.11	評価
5.3.5.1-19	Analyses using protocol-specified model in study 1222.12	評価
5.3.5.1-20	Descriptive statistics for primary endpoints in study 1222.5, 1222.22, 1222.11, 1222.12, 1222.13, 1222.14	評価
5.3.5.1-21	Descriptive statistics for TDI focal score in study 1222.13, 1222.14	評価
5.3.5.1-22	Descriptive statistics for primary endpoints in study 1237.5, 1237.6, 1237.22	評価
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	Combined analysis of efficacy and safety data obtained in Studies 1222.11 and 1222.12 - Randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group studies to assess the efficacy and safety of 48 weeks of once daily treatment of orally inhaled BI 1744 CL (5 µg [2 actuations of 2.5 µg] and 10 µg [2 actuations of 5 µg]) delivered by the Respimat® inhaler, in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	評価
5.3.5.3-2	Combined analysis of studies 1222.13 and 1222.14: randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel group studies to assess the efficacy and safety of 48 weeks of once daily treatment of orally inhaled BI 1744 CL (5 µg [2 actuations of 2.5 µg] and 10 µg [2 actuations of 5 µg]) delivered by the Respimat® Inhaler, and 48 weeks of twice daily Foradil® (12 µg) delivered by the Aerolizer® Inhaler, in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	評価
5.3.5.3-3	Combined analysis of efficacy data obtained in the twin studies 1237.5 and 1237.6 - Randomised, double-blind, parallel group studies to assess the efficacy and safety of 52 weeks of once daily treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (2.5 µg / 5 µg; 5 µg / 5 µg) (delivered by the Respimat® Inhaler) compared with the individual components (2.5 µg and 5 µg tiotropium, 5 µg olodaterol) (delivered by the Respimat® Inhaler) in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [TOnado™ 1 and TOnado™ 2]	評価
5.3.5.3-4	Summary of Clinical Efficacy - Supplement - Olodaterol	評価
5.3.5.3-5	Summary of Clinical Safety - Supplement - Olodaterol	評価
5.3.5.3-6	Summary of Clinical Efficacy - Supplement - FDC	評価
5.3.5.3-7	Summary of Clinical Safety - Supplement - FDC	評価
5.3.5.3-8	Japanese Integrated Summary of Efficacy	評価
5.3.5.3-9	Japanese Integrated Summary of Safety	評価
5.3.5.3-10	Adjudicated Report - Olodaterol	評価
5.3.5.3-11	Statistical analysis using Japanese in studies 1237.5 and 1237.6 combined	評価
5.3.5.3-12	Adjudicated Report - FDC	評価
5.3.5.3-13	ECG data analyses for 1237.5, 1237.6 and 1237.22 combined data	評価

CTD番号	タイトル	評価/参考 の別
5.3.5.3-14	Updated MACE tables for Olodaterol mono 48-week parallel-group studies (1222.11, 1222.12, 1222.13 and 1222.14)	評価
5.3.5.3-15	Updated subgroup analyses for Trough FEV1 response after 24 weeks by ICS use at baseline(1237.5 and 1237.6 combined)	評価
5.3.5.3-16	Analyses using protocol-specified model in studies 1222.11 and 1222.12 combined	評価
5.3.5.3-17	Descriptive statistics for TDI focal score in studies 1222.13 and 1222.14 combined	評価
5.3.5.3-18	Descriptive statistics for SGRQ total score in studies 1237.5 and 1237.6 combined	評価
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書		
5.3.5.4-1	Randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, 4-way cross-over study to determine the 24-hour FEV1-time profiles of orally inhaled BI 1744 CL (5 µg [2 actuations of 2.5 µg] and 10 µg [2 actuations of 5 µg]), administered once daily with the Respimat® Inhaler, and orally inhaled Foradil® (12 µg), administered twice daily with the Aerolizer® Inhaler, after 6 weeks of treatment in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	参考
5.3.5.4-2	Randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, 4-way cross-over study to determine the 24-hour FEV1-time profiles of orally inhaled BI 1744 CL (5 µg [2 actuations of 2.5 µg] and 10 µg [2 actuations of 5 µg]), administered once daily with the Respimat® Inhaler, and orally inhaled Foradil® (12 µg), administered twice daily with the Aerolizer® Inhaler, after 6 weeks of treatment in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	参考
5.3.5.4-3	Combined analysis of efficacy data obtained in Studies 1222.24 and 1222.25 - Randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, 4-way cross-over studies to determine the 24-hour FEV1-time profiles of orally inhaled BI 1744 CL (5 µg [2 actuations of 2.5 µg] and 10 µg [2 actuations of 5 µg]), administered once daily with the Respimat® Inhaler, and orally inhaled Foradil® (12 µg) administered twice daily with the Aerolizer® Inhaler, after 6 weeks of treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	参考
5.3.5.4-4	Randomised, double-blind, 4-way cross-over study to determine the 24-hour FEV1-time profile of orally inhaled BI 1744 CL, delivered with the Respimat® inhaler, after 3 weeks of once daily (5 µg [2 actuations of 2.5 µg], 10 µg [2 actuations of 5 µg]) or twice daily (2 µg [2 actuations of 1 µg], 5 µg [2 actuations of 2.5 µg]) administration in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	参考
5.3.5.4-5	Randomised, double-blind, placebo-controlled, 3-way cross-over study to determine the effect of 6 weeks treatment of orally inhaled BI 1744CL (5 µg [2 actuations of 2.5µg] and 10 µg [2 actuations of 5µg]) delivered by the Respimat® Inhaler on exercise endurance time during constant work rate cycle ergometry in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	参考
5.3.5.4-6	Randomised, double-blind, placebo-controlled, 3-way cross-over study to determine the effect of 6 weeks treatment of orally inhaled BI 1744 CL (5 µg [2 actuations of 2.5µg] and 10 µg [2 actuations of 5 µg]) delivered by the Respimat® Inhaler on exercise endurance time during constant work rate cycle ergometry in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	参考
5.3.5.4-7	Randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, 4-way cross-over study to characterise the 24-hour FEV1-time profiles of BI 1744 CL 5µg and 10µg (oral inhalation, delivered by the Respimat® Inhaler) and tiotropium bromide 18µg (oral inhalation, delivered by the HandiHaler®) after 6 weeks of treatment in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	参考
5.3.5.4-8	Randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, 4-way cross-over study to characterise the 24-hour FEV1-time profiles of BI 1744 CL 5µg and 10µg (oral inhalation, delivered by the Respimat® Inhaler) and tiotropium bromide 18µg (oral inhalation, delivered by the HandiHaler®) after 6 weeks of treatment in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	参考

CTD番号	タイトル	評価/参考 の別
5.3.5.4-9	Combined analysis of efficacy data obtained in Studies 1222.39 and 1222.40 - Randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, 4-way cross-over studies to characterise the 24-hour FEV1-time profiles of BI 1744 CL 5 µg and 10 µg (oral inhalation, delivered by the Respimat® Inhaler) and tiotropium bromide 18 µg (oral inhalation, delivered by the HandiHaler®) after 6 weeks of treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	参考
5.3.5.4-10	Analysis of covariate effects on olodaterol pharmacokinetic parameters in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma from trials 1222.5 and 1222.6.	参考
5.3.5.4-11	A randomised, double-blind, 5 treatment arms, 4-period, incomplete cross-over study to determine the effect of 6 weeks treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (FDC) (2.5 / 5 µg; and 5 / 5 µg) (delivered by the Respimat® Inhaler) compared with tiotropium (5 µg), olodaterol (5 µg ) and placebo (delivered by the Respimat® Clinical Phase: Inhaler) on lung hyperinflation and exercise endurance time during constant work rate cycle ergometry in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [MORACTO™ 1]	参考
5.3.5.4-12	A randomised, double-blind, 5 treatment arms, 4-period, incomplete cross-over study to determine the effect of 6 weeks treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (2.5 / 5 µg and 5 / 5 µg) (delivered by the Respimat® Inhaler) compared with tiotropium (5 µg), olodaterol (5 µg ) and placebo (delivered by the Respimat® Inhaler) on lung hyperinflation and exercise endurance time during constant work rate cycle ergometry in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [MORACTO™ 2]	参考
5.3.5.4-13	A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to determine the effect of 12 weeks treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination (2.5/5 µg, 5/5 µg) delivered by the Respimat® Inhaler, on exercise endurance time during constant work rate cycle ergometry in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [Torracto™]	参考
5.3.5.4-14	BI 1744: Meta-analysis of ADRB2 haplotypes across phase III trials 1222.11 - .14	参考
5.3.5.4-15	Meta-analysis of ADRB2 haplotypes based on 2 genotyped polymorphisms across trials 1237.5 and 1237.6	参考
5.3.5.4-16	Meta-analysis of ADRB2 haplotypes based on 2 genotyped polymorphisms across trials 1237.13, 1237.14 and 1237.15	参考
5.3.5.4-17	Descriptive statistics for primary endpoints in study 1222.26	参考

CTD番号	著者/タイトル/掲載誌
5.4 参考文献	
5.4-1	Noord JA van, Aumann J, Janssens E, Mueller A, Cornelissen PJG. A comparison of the 24-hour bronchodilator effect of tiotropium QD [TIO], salmeterol bid [SALM] or their combination in COPD. 2005 Int Conf of the American Thoracic Society (ATS), San Diego, 20 - 25 May 2005 2005 Abstr B93
5.4-2	Maconochie JG, Minton NA, Chilton JE, Keene ON. Does tachyphylaxis occur to the non-pulmonary effects of salmeterol? Br J Clin Pharmacol 1994;37:199-204.
5.4-3	Newman SP, Brown J, Steed KP, Reader SJ, Kladders H. Lung deposition of fenoterol and flunisolide 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.
5.4-4	Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. 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. Eur Respir J 1993. 6(Suppl 16):5-40.
5.4-5	Jones PW, Quirk FH. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. Am Rev Respir Dis 1992. 145:1321-1327.
5.4-6	Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR. The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. Chest 1984. 85(6):751-758.
5.4-7	Shimada T, Yamazaki H, Mimura M, Inui Y, Guengerich FP. Interindividual variations in human liver cytochrome P-450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: Studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians. J Pharmacol Exp Ther 1994. 270(1):414-423.
5.4-8	Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St. George's respiratory questionnaire. Respir Med 1991. 85(Suppl B):25-31.
5.4-9	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.
5.4-10	Guidance for industry: bioanalytical method validation. Website: <a href="http://fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070107.pdf">fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070107.pdf</a> (access date: 19 October 2011) ; U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration 2001
5.4-11	Olkola KT, Backman JT, Neuvonen PJ. Midazolam should be avoided in patients receiving the systemic antimycotics ketoconazole or itraconazole. Clin Pharmacol Ther 1994. 55(5):481-485.
5.4-12	Tomlinson B, Cruickshank JM, Hayes Y, Renondin JC, Lui JB, Graham BR, et al. Selective beta-adrenoceptor partial agonist effects of pindolol and xamoterol on skeletal muscle assessed by plasma creatine kinase changes in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol 1990. 30:665-672.
5.4-13	Park JY, Kim KA, Shin JG, Lee KY. Effect of ketoconazole on the pharmacokinetics of rosiglitazone in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol 2004. 58(4):397-402.
5.4-14	Varhe A, Olkkola KT, Neuvonen PJ. Oral triazolam is potentially hazardous to patients receiving systemic antimycotics ketoconazole or itraconazole. Clin Pharmacol Ther 1994. 56:601-607.
5.4-15	Yong WP, Ramirez J, Innocenti F, Ratain MJ. Effects of ketoconazole on glucuronidation by UDP-glucuronosyltransferase enzymes. Clin Cancer Res 2005. 11(18):6699-6704.
5.4-16	Viswanathan CT, Bansal S, Booth B, DeStefano AJ, Rose MJ, Sailstad J, et al. Workshop/conference report - quantitative bioanalytical methods validation and implementation: best practices for chromatographic and ligand binding assays. AAPS J 2007. 9(1):e4
5.4-17	Greenland S, Robins JM. Estimation of a common effect parameter from sparse follow-up data. Biometrics 1985. 41:55-68.
5.4-18	International Transporter Consortium. Membrane transporters in drug development. Nat Rev Drug Discov 2010. 9:215-236.
5.4-19	Lasker JM, Wester MR, Aramsombatdee E, Raucy JL. Characterization of CYP2C19 and CYP2C9 from human liver: respective roles in microsomal tolbutamide, S-mephenytoin, and omeprazole hydroxylations. Arch Biochem Biophys 1998. 353(1):16-28.

CTD番号	著者/タイトル/掲載誌
5.4-20	Satoh T, Tomikawa Y, Takanashi K, Itoh S, Itoh S, Yoshizawa I. Studies on the interactions between drugs and estrogen.III.Inhibitory effects of 29 drugs reported to induce gynecomastia on the glucuronidation of estradiol. <i>Biol Pharm Bull</i> 2004. 27(11):1844-1849.
5.4-21	Krishnaiah YSR, Satyanarayana S, Visweswaram D. Interaction between tolbutamide and ketoconazole in healthy subjects. <i>Br J Clin Pharmacol</i> 1994. 37:205-207.
5.4-22	Torres JP de, Marin JM, Casanova C, Cote C, Carrizo S, Cordoba-Lanus E, et al. Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease: incidence and predicting factors. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2011. 184:913-919.
5.4-23	Hogan JW, Roy J, Korkontzelou C. Tutorial in biostatistics:handling drop-out in longitudinal studies. <i>Stat Med</i> 2004. 23:1455-1497.
5.4-24	Pulmonary Physiology Specialist Committee of the Japanese Respiratory Society Report by the Pulmonary Physiology Specialist Committee of the Japanese Respiratory Society: standard values for spirometry and partial pressure of blood gas. <i>J Jpn Respir Soc</i> 2001;39:1-17
5.4-25	Beasley CRW, Rafferty P, Holgate ST. The role of preservatives in Atrovent - induced bronchoconstriction. <i>Thorax</i> 1987. 42:230-231. Abstr
5.4-26	Rafferty P, Beasley R, Holgate ST. Comparison of the efficacy of preservative free ipratropium bromide and Atrovent nebuliser solution. <i>Thorax</i> 1988. 43:446-450.
5.4-27	O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Measurement of symptoms, lung hyperinflation, and endurance during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 1998. 158(5, Part 1):1557-1565.
5.4-28	Johnson M. The beta-adrenoceptor. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 1998. 158(5, Part 3):S146-S153.
5.4-29	Jones PW, Bosh TK. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 1997. 155:1283-1289.
5.4-30	O'Donnell DE, Webb KA. Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation.The role of lung hyperinflation. <i>Am Rev Respir Dis</i> 1993. 148:1351-1357.
5.4-31	Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH. Measurement of health status: ascertaining the minimal clinically important difference. <i>Controlled Clin Trials</i> 1989. 10:407-415.
5.4-32	ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2003. 167(2):211-277.
5.4-33	Witek TJ, Mahler DA. Minimal important difference of the transition dyspnoea index in a multinational clinical trial. <i>Eur Respir J</i> 2003. 21(2):267-272.
5.4-34	Witek TJ, Mahler DA. Meaningful effect size and patterns of response of the transition dyspnea index. <i>J Clin Epidemiol</i> 2003. 56:248-255.
5.4-35	O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, Hernandez P, Marciniuk D, Balter M, et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease - 2003. <i>Can Respir J</i> 2003. 10(Suppl A):11A-65A.
5.4-36	Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. <i>Eur Respir J</i> 2004. 23(6):932-946.
5.4-37	Calverley PMA, Koulouris NG. Flow limitation and dynamic hyperinflation: key concepts in modern respiratory physiology. <i>Eur Respir J</i> 2005. 25(1):186-199.
5.4-38	Johnson M. Molecular mechanisms of beta2-adrenergic receptor function, response, and regulation. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2006. 117(1):18-24.
5.4-39	O'Donnell DE. Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. <i>Proc Am Thorac Soc</i> 2006. 3:180-184.
5.4-40	Casaburi R, Porszasz J. Reduction of hyperinflation by pharmacologic and other interventions. <i>Proc Am Thorac Soc</i> 2006. 3(2):185-189.
5.4-41	Price D, Freeman D, Kaplan A, Ostrem A, Reid J, Molen T van der. Progressive breathlessness in COPD - the role of hyperinflation and its pharmacological management. <i>Prim Care Respir J</i> 2005. 14(6):285-293.
5.4-42	O'Donnell DE, Laveneziana P. The clinical importance of dynamic lung hyperinflation in COPD. <i>COPD J Chronic Obstruct Pulm Dis</i> 2006. 3(4):219-232.
5.4-43	O'Donnell DE, Laveneziana P. Lung hyperinflation in COPD: the impact of pharmacotherapy. <i>Eur Respir Rev</i> 2006. 15(100):85-89.

CTD番号	著者/タイトル/掲載誌
5.4-44	Cazzola M, et al, American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force on outcomes of COPD. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. <i>Eur Respir J</i> 2008. 31(2):416-468.
5.4-45	Donohue JF, Jones PW. Changing patterns in long-acting bronchodilator trials in chronic obstructive pulmonary disease. <i>Int J Chronic Obstruct Pulm Dis</i> 2011. 6(1):35-45.
5.4-46	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revised 2011). Website: <a href="http://goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Jan21.pdf">goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Jan21.pdf</a> (access date: 2 February 2012) 2011
5.4-47	Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention: updated 2011. Website: <a href="http://ginasthma.org/uploads/users/files/GINA_Report_2011.pdf">ginasthma.org/uploads/users/files/GINA_Report_2011.pdf</a> (access date: 10 February 2012) 2011
5.4-48	Pepin V, Saey D, Laviolette L, Maltais F. Exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease: mechanisms of limitation. <i>COPD J Chronic Obstruct Pulm Dis</i> 2007. 4:195-204.
5.4-49	Osman LM, Godden DJ, Friend JAR, Legge JS, Douglas JG. Quality of life and hospital re-admission in patients with chronic obstructive pulmonary disease. <i>Thorax</i> 1997. 52:67-71.
5.4-50	O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2001. 164:770-777.
5.4-51	Jones PW. Interpreting thresholds for a clinically significant change in health status in asthma and COPD. <i>Eur Respir J</i> 2002. 19:398-404.
5.4-52	Pellegrino R, Brusasco V. On the causes of lung hyperinflation during bronchoconstriction. <i>Eur Respir J</i> 1997. 10:468-475.
5.4-53	Guidance for industry: chronic obstructive pulmonary disease: developing drugs for treatment (draft guidance, November 2007). Rockville: U.S.Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) 2007
5.4-54	European Medicines Agency (EMA). ICH topic E 1 A: population exposure: the extent of population exposure to assess clinical safety: step 5: note for guidance on population exposure: the extent of population exposure to assess clinical safety (CPMP/ICH/375/95). Website: <a href="http://eudra.org/emea.html">eudra.org/emea.html</a> ; London: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Human Medicines Evaluation Unit 1995
5.4-55	Johnson EN, Druey KM. Heterotrimeric G protein signaling: role in asthma and allergic inflammation. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2002. 109(4):592-602.
5.4-56	European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (draft 3) (2 July 2010, CPMP/EWP/562/98 Rev. 1, EWP). <a href="http://www.emea.europa.eu">www.emea.europa.eu</a> 2010
5.4-57	Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. <i>Eur Respir J</i> 2003. 22:672-688.
5.4-58	Roche N. Activity limitation: a major consequence of dyspnoea in COPD. <i>Eur Respir Rev</i> 2009. 18(112):54-57.
5.4-59	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs (London, 25 May 2005, CHMP/ICH/2/04). In: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA); 2005. p. 1-14.
5.4-60	Maesen FPV, Smeets JJ, Sledsens TJH, Wald FDM, Cornelissen PJG. Tiotropium bromide, a new long-acting antimuscarinic bronchodilator: a pharmacodynamic study in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). <i>Eur Respir J</i> 1995;8(9):1506-1513.
5.4-61	U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry: drug interaction studies - study design, data analysis, implications for dosing, and labeling recommendations (draft guidance, February 2012 (this guidance document is being distributed for comment purposes only)). <a href="http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm292362.pdf">http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm292362.pdf</a> (access date: 14 May 2012) ; U.S.Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

CTD番号	著者/タイトル/掲載誌
5.4-62	European Medicines Agency(EMA) Committee for Human Medicinal Products(CHMP): guideline on the investigation of drug interactions: final (21 June 2012, CPMP/EWP/560/95/Rev. 1).
5.4-63	European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): note for guidance on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired renal function (London, 23 June 2004, CHMP/EWP/225/02). <a href="http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/022502en.pdf">http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/022502en.pdf</a> ; European Medicines Agency (EMA), Evaluation of Medicines for Human Use, London, 2004; 2004.
5.4-64	Roche N, Deslee G, Caillaud D, Brinchault G, Court-Fortune I, Nesme-Meyer P, Surpas P, Escamilla R, Perez T, Chanez P, Pinet C, Jebrak G, Paillasseur JL, Burgel PR, Initiatives BPCO Scientific Committee. Impact of gender on COPD expression in a real-life cohort. <i>Respir Res (Lond)</i> 2014;15:20
5.4-65	Japanese Respiratory Society (JRS). Japanese guideline for COPD diagnoses and treatment (version 4). Website; <a href="http://jrs.or.jp/modules/guidelines/index.php?content_id=61">jrs.or.jp/modules/guidelines/index.php?content_id=61</a> (access date: 14 August 2014); 2013.
5.4-66	Coates AL, Peslin R, Rodenstein D, Stocks J. Measurement of lung volumes by plethysmography. <i>Eur Respir J</i> 1997. 10, 1415-1427
5.4-67	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: updated 2010. Website; <a href="http://goldcopd.com/">goldcopd.com/</a> (access date: 12 May 2011); 2010.
5.4-68	Hareendran A, Leidy NK, Monz BU, Winnette R, Becker K, Mahler DA. Proposing a standardized method for evaluating patient report of the intensity of dyspnea during exercise testing in COPD <i>International Journal of COPD</i> . 2012. 7, 345-355
5.4-69	Kenward MG, Roger JH. The use of baseline covariates in crossover studies. <i>Biostatistics</i> 2010. 11 (1), 1-17
5.4-70	Revill SM, Morgan MDL, Singh SJ, Williams J, Hardman AE. The endurance shuttle walk: a new field test for the assessment of endurance capacity in chronic obstructive pulmonary disease. <i>Thorax</i> 1999. 54, 213-222
5.4-71	Singh SJ, Morgan MDL, Scott S, Walters D, Hardman AE. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. <i>Thorax</i> 1992. 47, 1019-1024
5.4-72	ZuWallack R, Salvo MC de, Kaelin T, Bateman ED, Park CS, Abrahams R, et al. Combivent Respimat Inhaler Study Group. Efficacy and safety of ipratropium bromide/albuterol delivered via Respimat inhaler versus MDI. <i>Respir Med</i> 2010. 104 (8), 1179-1188
5.4-73	International Conference on Harmonisation of technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; ICH Expert Working Group ICH Harmonised Tripartite Guideline: Guideline for Good Clinical Practice
5.4-74	European Medicine Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (21 June 2012, EMA/CHMP/483572/2012 -corr, Respiratory Drafting Group) (this guideline replaces points to consider CPMP/EWP/562/98, 19 May 1999). Website; <a href="http://ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/08/WC500130880.pdf">ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/08/WC500130880.pdf</a> (access date: 24 March 2014) ; London: European Medicine Agency (EMA); 2012.
5.4-75	McGarvey L, Koch A, Sachs P, Hamilton A, Tetzlaff K, Korducki L. 48-week administration of olodaterol QD via Respimat® vs placebo and formoterol BID in patients with COPD: Pooled safety analysis. <i>Eur Respir J</i> . 2013. 42: Suppl. 57: 749S.
5.4-76	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. <i>Int J Chronic Obstruct Pulm Dis</i> 2010. 5:197-208.
5.4-77	Jones PW, Beeh KM, Chapman KR, Decramer M, Mahler DA, Wedzicha JA. Minimal clinically important differences in pharmacological trials. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2014;189(3):250-255.

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	
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション/プロセス評価
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション
3.2.P.4.6	新規添加剤
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施
3.2.A.1	製造施設及び設備
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価
3.2.A.3	添加剤
3.3	参考文献
M4 非臨床に関する文書	
4.2.2.7	その他の薬物動態試験
4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験
4.2.3.4.3	その他の試験
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験
4.2.3.7.1	抗原性試験
4.2.3.7.2	免疫毒性試験
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験
4.2.3.7.4	依存性試験
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験
M5 臨床に関する文書	
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
5.3.3.5	ポピュレーションPK試験報告書
5.3.4.2	患者におけるPD試験及びPK/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