

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

COPD 治療配合剤

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 Spiolto®Respimat®28puffs・60puffs

（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

剤形	吸入液製剤		
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）		
規格・含量	1噴霧中 チオトロピウム 2.5 μ g（チオトロピウム臭化物水和物として 3.124 μ g）／ オロダテロール 2.5 μ g（オロダテロール塩酸塩として 2.736 μ g）含有		
一般名	和名：チオトロピウム臭化物水和物（JAN）／ オロダテロール塩酸塩（JAN） 洋名：Tiotropium Bromide Hydrate（JAN）／ Olodaterol Hydrochloride（JAN）		
製造販売承認年月日		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
薬価基準収載年月日	製造販売承認年月日	2015年9月28日	2015年9月28日
販売開始月日	薬価基準収載年月日	2015年11月26日	2016年11月18日
	販売開始月日	2015年12月3日	2016年12月1日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 DIセンター TEL：0120-189-779 医療関係者向けホームページ https://www.bij-kusuri.jp/		

本IFは2022年6月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ

(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	44
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	44
2. 製品の治療学的特性	2	2. 禁忌内容とその理由	44
3. 製品の製剤学的特性	2	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	44
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	44
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	5. 重要な基本的注意とその理由	45
6. RMP の概要	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	46
II. 名称に関する項目	4	7. 相互作用	49
1. 販売名	4	8. 副作用	51
2. 一般名	4	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	55
3. 構造式又は示性式	4	10. 過量投与	55
4. 分子式及び分子量	5	11. 適用上の注意	55
5. 化学名 (命名法) 又は本質	5	12. その他の注意	56
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	5	IX. 非臨床試験に関する項目	57
III. 有効成分に関する項目	6	1. 薬理試験	57
1. 物理化学的性質	6	2. 毒性試験	64
2. 有効成分の各種条件下における安定性	8	X. 管理的事項に関する項目	72
3. 有効成分の確認試験法, 定量法	9	1. 規制区分	72
IV. 製剤に関する項目	10	2. 有効期間	72
1. 剤形	10	3. 包装状態での貯法	72
2. 製剤の組成	11	4. 取扱い上の注意	72
3. 添付溶解液の組成及び容量	11	5. 患者向け資材	72
4. 力価	11	6. 同一成分・同効薬	72
5. 混入する可能性のある夾雑物	11	7. 国際誕生年月日	72
6. 製剤の各種条件下における安定性	11	8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準収載年月日, 販売開始年月日	72
7. 調製法及び溶解後の安定性	11	9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	73
8. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)	11	10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及び その内容	73
9. 溶出性	11	11. 再審査期間	73
10. 容器・包装	11	12. 投薬期間制限に関する情報	73
11. 別途提供される資材類	12	13. 各種コード	73
12. その他	12	14. 保険給付上の注意	73
V. 治療に関する項目	13	XI. 文献	74
1. 効能又は効果	13	1. 引用文献	74
2. 効能又は効果に関連する注意	13	2. その他の参考文献	77
3. 用法及び用量	13	XII. 参考資料	78
4. 用法及び用量に関連する注意	13	1. 主な外国での発売状況	78
5. 臨床成績	14	2. 海外における臨床支援情報	80
VI. 薬効薬理に関する項目	29	XIII. 備考	83
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	29	1. 調剤・服薬支援に際しての臨床判断を行うに あたっての参考情報	83
2. 薬理作用	29	2. その他の関連資料	83
VII. 薬物動態に関する項目	35		
1. 血中濃度の推移	35		
2. 薬物速度論のパラメータ	36		
3. 母集団 (ポピュレーション) 解析	37		
4. 吸収	37		
5. 分布	38		
6. 代謝	40		
7. 排泄	41		
8. トランスポーターに関する情報	42		
9. 透析等による除去率	42		
10. 特定の背景を有する患者	43		
11. その他	43		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

スピオルト[®]レスピマツト[®]は、ドイツベーリンガーインゲルハイム社が開発した作用機序の異なる 2 種類の薬剤、チオトロピウム臭化物水和物（長時間作用性抗コリン薬）とオロダテロール塩酸塩（長時間作用性 β_2 刺激薬）を配合し、その溶液をソフトミスト化して噴霧する携帯型吸入用具レスピマツト[®]と組み合わせたキット製剤である。

現在、「スピリーバ[®]吸入用カプセル 18 μ g」（チオトロピウム粉末吸入剤 18 μ g）及び「スピリーバ[®]2.5 μ g レスピマツト[®]60 吸入」（チオトロピウムソフトミスト吸入剤 2.5 μ g）の 2 種類の製剤が汎用されている。本邦では両製剤とも、「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」を効能又は効果として、それぞれ、2004 年 10 月及び 2010 年 1 月に承認を取得している。なお、オロダテロールは本邦では未承認である。

COPD 患者が医療機関を受診するきっかけとなる主な症状は呼吸困難であり、呼吸困難は長年にわたり進行し、患者は徐々に日常活動が制限され、健康関連の生活の質（QOL）の低下を招くに至る。

「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 6 版」では、COPD 管理の薬物治療は気管支拡張薬を中心としており、作用と副作用のバランスから吸入剤が推奨されている。現在、主に使用されている吸入気管支拡張薬は、 β_2 刺激薬と抗コリン薬である。

ベーリンガーインゲルハイム社は、COPD 患者の 1 日 1 回投与の気管支拡張薬による管理療法として、世界で広く使用されている長時間作用性抗コリン薬のチオトロピウムと効果発現がはやい長時間作用性 β_2 刺激薬のオロダテロールを配合し、レスピマツト[®]ソフトミスト吸入器を用いて 1 日 1 回吸入する本剤を開発し、欧州及び米国では 2014 年 5 月に COPD を適応症として申請し、米国においては 2015 年 5 月に承認され、欧州においても 2015 年 5 月（分散承認審査方式で承認勧告を受けた日）に承認されている。本邦においては、2015 年 9 月に「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_2 刺激剤の併用が必要な場合）」に対する製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

(1) 長時間作用性抗コリン薬であるチオトロピウム臭化物水和物と新規の長時間作用性 β_2 刺激薬であるオロダテロール塩酸塩の配合剤である。

(「VI. 2. 薬理作用」の項参照)

(2) 1日1回投与で COPD 患者の呼吸機能 (FEV₁) 改善効果が投与 5 分後から 24 時間持続し、その効果は 1 年間 (52 週間) 投与においても継続する。

(「V. 5. 臨床成績」の項参照)

(3) COPD 患者の呼吸困難 (TDI^{*}スコア) を改善し、健康関連 QOL (SGRQ^{**}スコア) を向上させる。

(「V. 5. 臨床成績」の項参照)

(4) 重大な副作用として、心不全 (頻度不明)、心房細動 (1%未満)、期外収縮 (1%未満)、イレウス (頻度不明)、閉塞隅角緑内障 (頻度不明)、アナフィラキシー (頻度不明) が発現することがある。

(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

*TDI : Mahler Transition Dyspnea Index

**SGRQ : St. George's Respiratory Questionnaire

3. 製品の製剤学的特性

チオトロピウム及びオロダテロールの吸入液を充填したカートリッジと、その吸入液を噴霧ガスを使用せず、機械的エネルギーを用いてソフトミスト化して噴霧する携帯型の定量吸入用器具 (レスピマット[®]) を組み合わせたキット製品で、28 吸入用は 1 個で 14 日の連続使用が可能であり、60 吸入用は 1 個で 30 日の連続使用が可能である。

(「IV. 1. 剤形」及び「IV. 10. 容器・包装」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	参照先
RMP	有	(「I. 6. RMP の概要」の項を参照すること)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> ・心不全、心房細動、期外収縮 ・イレウス ・閉塞隅角緑内障 ・アナフィラキシー 	<ul style="list-style-type: none"> ・心障害（心筋虚血、不整脈） ・喘息に関連した挿管および死亡 	該当なし
有効性に関する検討事項		
使用実態下における有効性の確認		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 該当なし
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 該当なし

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

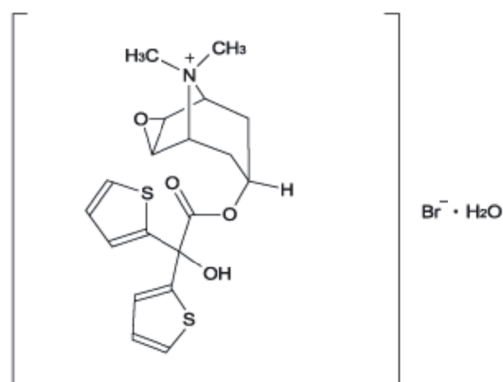
- (1) 和 名 スピオルト[®]レスピマツト[®]28 吸入
スピオルト[®]レスピマツト[®]60 吸入
- (2) 洋 名 Spiolto[®] Respimat[®] 28 puffs
Spiolto[®] Respimat[®] 60 puffs
- (3) 名称の由来 本剤は、チオトロピウム臭化物及びオロダテロール塩酸塩を有効成分とする配合剤である。
- 「Spi」は、チオトロピウムが既に製品名「Spiriva」として上市されていることを踏まえ、“バイタリティ、エネルギー、インスピレーション”を想起させるスピリット (Spirit) に由来している。
- 続く「ol」は、もう一つの有効成分であるオロダテロールの INN 名「olodaterol」に由来している。
- 末尾の「to」は together に由来している。

2. 一般名

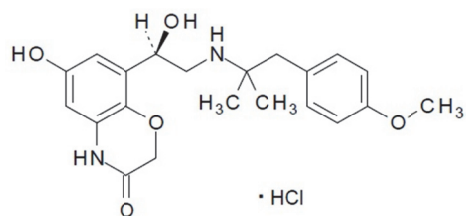
- (1) 和 名 (命名法) チオトロピウム臭化物水和物 (JAN) / オロダテロール塩酸塩 (JAN)
- (2) 洋 名 (命名法) Tiotropium Bromide Hydrate (JAN) / Olodaterol Hydrochloride (JAN)
tiotropium bromide (INN) / olodaterol (INN)
- (3) ス テ ム (stem) 抗コリン薬：-ium
アトロピン誘導体，第四級アンモニウム化合物：-trop-
気管支拡張薬，フェネチルアミン誘導体：-terol

3. 構造式又は示性式

[チオトロピウム臭化物水和物]



[オロダテロール塩酸塩]



4. 分子式及び分子量

[チオトロピウム臭化物水和物]

分子式：C₁₉H₂₂BrNO₄S₂・H₂O

分子量：490.43

[オロダテロール塩酸塩]

分子式：C₂₁H₂₆N₂O₅・HCl

分子量：422.90

5. 化学名（命名法）又は本質

[チオトロピウム臭化物水和物]

(英名) (1 α ,2 β ,4 β ,5 α ,7 β)-7-[(Hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonane bromide monohydrate(日本名) 臭化-(1 α ,2 β ,4 β ,5 α ,7 β)-7-[(ヒドロキシジ-2-チエニルアセチル)オキシ]-9,9-ジメチル-3-オキサ-9-アズニアトリシクロ[3.3.1.0^{2,4}]ノナン 一水和物

(IUPAC)

[オロダテロール塩酸塩]

(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(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

(IUPAC)

6. 慣用名，別名，略号，記号番号

[チオトロピウム臭化物水和物]

チオトロピウム，臭化チオトロピウム水和物

[オロダテロール塩酸塩]

オロダテロール，塩酸オロダテロール

開発記号：Ba679+BI1744

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

[チオトロピウム臭化物水和物]

白色～帯黄白色の粉末又は結晶である。

[オロダテロール塩酸塩]

白色の粉末である。

(2) 溶解性

[チオトロピウム臭化物水和物]

溶媒名	日本薬局方の溶解性表記
水	やや溶けにくい
メタノール	やや溶けやすい
エタノール (99.5)	溶けにくい

その他各種溶媒に対する溶解性

溶媒名 又は pH	本品 1g を溶かすのに 要する溶媒量 (mL)
0.1mol/L 塩酸試液	41.8
pH 2.2	41.5
pH 3.0	41.5
pH 6.0	41.2
pH 7.0	45.0
pH 8.0	39.7
pH 12.0	33.3
0.1mol/L 水酸化ナトリウム溶液	33.3

[オロダテロール塩酸塩]

溶媒名	日本薬局方の溶解性表記
水	やや溶けやすい
メタノール	溶けやすい
エタノール (99.5)	やや溶けにくい
N,N-ジメチルホルムアミド	溶けやすい
アセトニトリル	ほとんど溶けない

その他各種溶媒に対する溶解性

溶媒名 又は pH	溶解度 (mg/mL)
0.1mol/L 塩酸試液	>20
pH 2.2	>20
pH 3.0	>20
pH 6.8	11.1
pH 7.4	8.1
0.1mol/L 水酸化ナトリウム溶液	10.8

(3) 吸湿性

[チオトロピウム臭化物水和物]

本品の水分量は外部の湿度に影響を受けるが、その変化は緩やかである。高湿度下でも一水和物の水分量を超えて吸湿しない。

[オロダテロール塩酸塩]

吸湿しない。

(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

[チオトロピウム臭化物水和物]

融点: 228~235°C (分解)

[オロダテロール塩酸塩]

融点: 210~220°C

(5) 酸塩基解離定数

[チオトロピウム臭化物水和物]

pHに関係なく、常にイオン化する。

[オロダテロール塩酸塩]

pKa₁=9.3±0.1, pKa₂=10.1±0.1

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(6) 分配係数

[チオトロピウム臭化物水和物]

Log P=-2.28 (1-オクタノール/水 (pH 7.4))

[オロダテロール塩酸塩]

log P=3.0

log D=1.2 (pH 7.4)

(7) その他の主な示性値

[チオトロピウム臭化物水和物]

旋光度：不斉中心はない（旋光性は示さない）。

pH：水溶液の pH はほぼ中性である。

[オロダテロール塩酸塩]

旋光度：1 個の不斉中心を有する。

pH：水溶液の pH はほぼ中性である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

[チオトロピウム臭化物水和物]

保存条件		保存期間又は 照射量	保存形態	結果	
長期保存試験	25℃, 60%RH (暗所)	60 カ月	ポリエチレン製袋 +ステンレス容器	規格内	
加速試験	40℃, 75%RH (暗所)	12 カ月	ポリエチレン製袋 +ステンレス容器	規格内	
苛酷試験 (粉碎した原薬について試験した)	温度	110℃ (暗所)	1 日	ステンレス皿 (開封)	水分含量の低下がみられた。 規格値を超える類縁物質が生成した。
		175℃ (暗所)	10 分	ステンレス皿 (開封)	
	湿度	25℃, 70%RH (暗所)	1 日	ステンレス皿 (開封)	粉碎により減少した水分含量 が粉碎前の水分含量付近まで戻った。
		40℃, 90%RH (暗所)	7 日	ステンレス皿 (開封)	
		室温, 乾燥剤 (暗所)	7 日	ステンレス皿 (開封)	
	光	キセノンランプ 照射	495W・h/m ² , 121 万 Lx・h	無色ガラス容器	帯黄白色に変化した。未知化合物が検出された。

[オロダテロール塩酸塩]

保 存 条 件		保存期間又は 照射量	保 存 形 態	結 果	
長期保存試験	25℃, 60%RH	60 カ月	ポリエチレン製袋 (二重) +ファイバードラム	規格内	
加速試験	40℃, 75%RH	12 カ月	ポリエチレン製袋 (二重) +ファイバードラム	規格内	
苛 酷 試 験	温 度	70℃	2 週間	ガラス瓶 (密栓)	規格内
	湿 度	25℃, 60%RH	3 カ月	ガラス瓶 (開栓)	規格内
		40℃, 75%RH	3 カ月	ガラス瓶 (開栓)	規格内
	光	キセノンランプ 照射	524W・h/m ² , 120 万 Lx・h	ガラス皿	規格内

3. 有効成分の確認試験法, 定量法

確認試験法:

[チオトロピウム臭化物水和物]

- (1) 赤外吸収スペクトル測定法
- (2) 臭化物の定性反応

[オロダテロール塩酸塩]

- (1) 赤外吸収スペクトル測定法
- (2) 塩化物の定性反応
- (3) 液体クロマトグラフィー

定量法:

[チオトロピウム臭化物水和物]

液体クロマトグラフィー

[オロダテロール塩酸塩]

液体クロマトグラフィー


IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

吸入液剤

(2) 剤形の外観及び性状

販売名	スピオルト®レスピマット®28 吸入	スピオルト®レスピマット®60 吸入
容量	1 カートリッジ中 28 吸入分として約 0.5mL	1 カートリッジ中 60 吸入分として約 1mL
内容物	カートリッジの内容物は無色澄明の液である。	
外観	 <p>※上図は 60 吸入</p>	

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH 2.7~3.1

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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
有効成分	1 噴霧中にチオトロピウム 2.5 μ g (チオトロピウム臭化物水和物として 3.124 μ g) 及びオロダテロール 2.5 μ g (オロダテロール塩酸塩として 2.736 μ g)	
添加剤	ベンザルコニウム塩化物, エデト酸ナトリウム水和物, 精製水, 塩酸	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

原薬の合成副生成物及び分解生成物が混入する可能性がある。

6. 製剤の各種条件下における安定性

保存条件		保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25 $^{\circ}$ C, 60%RH	36 カ月	カートリッジ	規格内
加速試験	40 $^{\circ}$ C, 75%RH	6 カ月	カートリッジ	規格内
使用中の安定性試験	25 $^{\circ}$ C, 40%RH	3 カ月	レスピマツト [®] にカートリッジを挿入した状態	規格内

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装, 外観が特殊な容器・包装に関する情報

「VIII. 11. 適用上の注意」の項を参照すること。

(2) 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 (0.5mL：28 噴霧 [14 回投与分])

スピオルト[®]レスピマット[®]60 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 (1mL：60 噴霧 [30 回投与分])

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

カートリッジ：プラスチック（ポリプロピレンなど）及び金属（アルミ）からなる

吸入用器具レスピマット[®]：主としてプラスチック（ABS など）及び金属（ステンレスなど）からなる

注）どちらも金属部分とプラスチック部分を分解・分別できない。

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

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_2 刺激剤の併用が必要な場合）

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。

5.2 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。

（解説）

5.1 の解説：本剤は慢性閉塞性肺疾患（COPD：Chronic Obstructive Pulmonary Disease）の症状の軽減のために定期的に投与される薬剤であり、急性の気管支痙攣に対する対症療法として使用する薬剤ではない。このため、本剤と急性症状の救急療法として使用する薬剤を区別するために設定した。

5.2 の解説：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. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V. 5. (3)用量反応探索試験」及び「V. 5. (4)検証的試験」の項を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

本剤を他の長時間作用性抗コリン薬、長時間作用性 β_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。[15.1 参照]

（解説）

本剤を他の長時間作用性抗コリン剤又は長時間作用性 β_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。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

評価資料

〔オロダテロール〕

	試験区分	試験の種類	投与期間	試験の概略
海外臨床試験	第Ⅰ相	健康成人対象吸入投与試験 (1222.1 試験) ¹⁾	単回	無作為化, 二重盲検, プラセボ対照試験
	第Ⅰ相	健康成人対象反復吸入投与試験 (1222.2 試験) ²⁾	2週間	無作為化, 二重盲検, プラセボ対照試験
	第Ⅰ相	健康成人対象静脈内投与薬物動態試験 (1222.7 試験) ³⁾	単回	無作為化, 単盲検, プラセボ対照試験
	第Ⅰ相	健康成人対象静脈内投与, 経口投与薬物動態試験 (1222.9 試験) ⁴⁾	単回	非盲検, 並行群間比較試験
	第Ⅰ相	健康成人対象経口投与薬物動態試験 (1222.19 試験) ⁵⁾	単回	無作為化, 単盲検, プラセボ対照試験
	第Ⅰ相	吸入投与肝機能障害患者対象試験 (1222.20 試験) ⁶⁾	単回	非盲検, 並行群間比較試験
	第Ⅰ相	吸入投与腎機能障害患者対象試験 (1222.35 試験) ⁷⁾	単回	非盲検, 並行群間比較試験
	第Ⅰ相	ケトコナゾールとの薬物相互作用試験 (1222.47 試験) ⁸⁾	2週間	非盲検試験
	第Ⅰ相	フルコナゾールとの薬物相互作用試験 (1222.48 試験) ⁹⁾	2週間	非盲検試験
	第Ⅰ相	健康成人対象 TQT 試験 (1222.8 試験) ¹⁰⁾	単回	無作為化, 二重盲検, プラセボ対照, 6期クロスオーバー試験
	第Ⅱ相	用量反応試験 (1222.3 試験) ¹¹⁾	単回	無作為化, 二重盲検, プラセボ対照, 5期クロスオーバー試験
	第Ⅱ相	用量反応試験 (1222.5 試験) ¹²⁾	4週間	多施設, 無作為化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間比較試験
	第Ⅲ相	検証試験 (1222.11 試験) ¹³⁾	48週間	多施設, 無作為化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間比較試験
	第Ⅲ相	検証試験 (1222.12 試験) ¹⁴⁾	48週間	多施設, 無作為化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間比較試験
	第Ⅲ相	48週間試験併合解析 (1222.11/12 試験) ¹⁵⁾	—	1222.11 及び 1222.12 試験の併合解析
	第Ⅲ相	検証試験 (1222.13 試験) ¹⁶⁾	48週間	多施設, 無作為化, 二重盲検, ダブルダミー, プラセボ及び実薬対照, 並行群間比較試験
	第Ⅲ相	検証試験 (1222.14 試験) ¹⁷⁾	48週間	多施設, 無作為化, 二重盲検, ダブルダミー, プラセボ及び実薬対照, 並行群間比較試験
第Ⅲ相	48週間試験併合解析 (1222.13/14 試験) ¹⁸⁾	—	1222.13 及び 1222.14 試験の併合解析	
国内臨床試験	第Ⅰ相	健康成人対象反復吸入投与試験 (1222.21 試験) ¹⁹⁾	2週間	無作為化, 二重盲検, プラセボ対照試験
	第Ⅱ相	用量反応試験 (1222.22 試験) ²⁰⁾	4週間	多施設, 無作為化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間比較試験

TQT 試験：綿密な QT/QTc 試験

[チオトロピウム+オロダテロール]

試験区分	試験の種類	投与期間	試験の概略	
海外臨床試験	第Ⅰ相	健康成人対象吸入投与試験 (併用投与) (1237.1 試験) ²¹⁾	単回	無作為化, 二重盲検, プラセボ対照試験
	第Ⅰ相	健康成人対象反復吸入投与試験 (1237.2 試験) ²²⁾	2 週間	無作為化, 二重盲検, プラセボ対照試験
	第Ⅰ相	COPD 患者対象薬物動態学的相互作用試験 (1237.3 試験) ²³⁾	3 週間	多施設, 無作為化, 二重盲検, 3 期クロスオーバー試験
	第Ⅱ相	用量反応試験 (1237.4 試験) ²⁴⁾	4 週間	多施設, 無作為化, 二重盲検, 並行群間比較試験
	第Ⅱ相	用量反応試験 (1237.9 試験) ²⁵⁾	4 週間	多施設, 無作為化, 二重盲検, 2 期クロスオーバー試験
	第Ⅱ相	用量反応試験 (併用投与) (1237.18 試験) ²⁶⁾	4 週間	多施設, 無作為化, 二重盲検, 8 群 4 期不完備型クロスオーバー試験
	第Ⅲ相	プラセボ対象検証試験 (24 時間呼吸機能) (1237.20 試験) ²⁷⁾	6 週間	多施設, 無作為化, プラセボ対照, 二重盲検, 6 群 4 期不完備型クロスオーバー試験
国際共同試験	第Ⅲ相	検証試験 (1237.5 試験: TONADO 1) ²⁸⁾	52 週間	無作為化, 二重盲検, 実薬対照, 並行群間比較試験
	第Ⅲ相	検証試験 (1237.6 試験: TONADO 2) ²⁹⁾	52 週間	無作為化, 二重盲検, 実薬対照, 並行群間比較試験
	第Ⅲ相	52 週間試験併合解析 (1237.5/6 試験) ³⁰⁾	—	1237.5 及び 1237.6 試験の併合解析
国内臨床試験	第Ⅰ相	COPD 患者対象薬物動態・初期忍容性試験 (1237.24 試験) ³¹⁾	3 週間	無作為化, 非盲検, 並行群間試験
	第Ⅲ相 長期投与	長期投与試験 (1237.22 試験) ³²⁾	52 週間	無作為化, 二重盲検, 並行群間試験

(2) 臨床薬理試験

1) 日本人 COPD 患者の忍容性 (1237.24 試験)³¹⁾

日本人 COPD 患者 32 例に対してチオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μ g/5 μ g 及び 5 μ g/5 μ g を 1 日 1 回 3 週間吸入投与した結果, いずれの投与群においても, 12 誘導心電図では臨床的に関連のあるベースラインからの変化はなく, 心電図関連の有害事象, 及び心電図指標 (QT 間隔, QTcF 間隔, 心拍数, QRS の変化量) にあきらかな傾向やパターンは認められなかった。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) ~ -2.3ms (投与後 1 時間) であった。また, 臨床検査 (血液学検査, 生化学検査, 尿検査) 値について, 各投与群で臨床的に問題となる変化は認められなかった。

治験薬と因果関係ありと判断された有害事象は, チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μ g/5 μ g で 1 例 (血尿) 及び 5 μ g/5 μ g で 1 例 (尿中血陽性) であった。チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5 μ g/5 μ g の 1 例が浮動性めまいの有害事象で投与中止に至った。重篤な有害事象の発現は認められなかった。

注) 本剤の承認された用法及び用量: 通常, 成人には 1 回 2 吸入 (チオトロピウムとして 5 μ g 及びオロダテロールとして 5 μ g) を 1 日 1 回吸入投与する。

2) 健康成人（海外）の忍容性（1237.2 試験）²²⁾

健康成人男子（海外）36 例に対してチオトロピウム＋オロダテロール配合剤（5 μ g/2 μ g, 5 μ g/10 μ g, 10 μ g/40 μ g）をレスピマット[®]により 14 日間用量漸増反復吸入投与した結果、 β_2 刺激作用及び抗コリン作用による薬力学的全身作用が、主に最高用量（チオトロピウム＋オロダテロール配合剤 10 μ g/40 μ g）群の個々の被験者に認められた。また、臨床検査、心電図、呼吸機能検査（ボディプレチスモグラフィ）、バイタルサイン（収縮期/拡張期血圧、心拍数）、及び治験担当医師による評価により、治験薬による有害反応は認められなかった。

注）本剤の承認された用法及び用量：通常、成人には 1 回 2 吸入（チオトロピウムとして 5 μ g 及びオロダテロールとして 5 μ g）を 1 日 1 回吸入投与する。

3) 健康成人（海外）の QT/QTc 評価（1222.8 試験）¹⁰⁾

健康成人（海外）24 例に対してオロダテロール吸入液 10, 20, 30 及び 50 μ g 単回吸入投与した結果、軽度ではあるが用量及び血漿中濃度に依存して、心拍数が増加し、未補正 QT 間隔は短縮したが、QTcI 間隔（個体別に心拍数で補正した QT 間隔）は延長した。投与 20 分～2 時間までの QTcI 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 μ g 投与でそれぞれ 2.1ms [−1.4, 5.5], 6.3ms [2.3, 10.2], 7.7ms [3.7, 11.8], 8.6ms [4.7, 12.6] であった。心機能評価での心電図の臨床的総合判断としては、臨床的に問題となる影響は認められなかった。臨床検査（血液学検査、生化学検査、尿検査）において、治験薬との因果関係が否定できない変化はみられなかった。

注）本剤の承認された用法及び用量：通常、成人には 1 回 2 吸入（チオトロピウムとして 5 μ g 及びオロダテロールとして 5 μ g）を 1 日 1 回吸入投与する。

(3) 用量反応探索試験

① オロダテロールの国内第 II 相用量反応試験（1222.22 試験）²⁰⁾

目的	日本人 COPD 患者を対象に、オロダテロール吸入液の吸入用器具レスピマット [®] による 1 日 1 回 4 週間吸入投与時のオロダテロールの至適投与量を決定する。					
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験					
対象	COPD 患者：328 例					
		オロダテロール吸入液 (Olo)			プラセボ吸入液	計
	投与量 (μ g)	2	5	10		
	投与例 (例)	84	79	86	79	328
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ Visit 1 の気管支拡張薬使用後の FEV₁ の予測値に対する割合：30%以上 80%未満 ・ 気管支拡張薬使用後の 1 秒率 (FEV₁/FVC)：70%未満 ・ 年齢：40 歳以上 ・ 10pack-years を超える喫煙歴を有する喫煙者又は元喫煙者 Pack-years = [喫煙本数/日/20] × 喫煙年数					

主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・喘息の既往及び合併 ・甲状腺機能亢進症 ・発作性頻脈 ・ベースライン時の明らかな QT/QTc 間隔の延長 ・Torsade de Points (TdP, 多形性心室頻拍) の危険因子 (心不全, 低カリウム血症, QT 延長症候群の家族歴など) ・1年以内の心筋梗塞の既往 ・不安定な, 若しくは生命を脅かす不整脈 ・活動性の結核 ・5年以内に切除, 放射線療法, 化学療法の治療を要した悪性腫瘍 (治療済みの基底細胞癌は許容) ・生命を脅かす気道閉塞の既往 ・嚢胞性線維症の既往 ・臨床的に明らかな気管支拡張症 ・肺切除を伴う開胸術 ・1日1時間を超える日中の酸素療法 ・呼吸リハビリテーションプログラム: スクリーニング前6週間以内に終了又は参加中
投与方法	オロダテロール吸入液 2, 5, 10 μ g (Olo2, 5, 10 μ g) あるいはプラセボをレスピマット®により1日1回4週間吸入投与した。
主要評価項目	投与4週後のトラフ FEV ₁ のベースラインからの変化量
副次評価項目	他の時点での FEV ₁ , FVC, 午前及び午後のピークフロー (PEFR) 値, 救済治療薬の使用, COPD 症状のスコア, 医師の総合評価
結果 (有効性)	<p>FEV₁</p> <ul style="list-style-type: none"> ・共通ベースライン FEV₁ の平均値は 1.186L, 投与4週での実薬投与群でのトラフ FEV₁ のベースラインからの変化量は 0.059~0.100L, プラセボで -0.032L であり, Olo のすべての用量群がプラセボ群に対して, 統計学的に有意に改善を示した。投与4週間後のトラフ FEV₁ の Olo 投与群とプラセボ群との差は, Olo2μg 群で 0.091L, 5μg 群で 0.132L, 10μg 群で 0.132L であり (全用量群で p<0.0001), 用量反応性が認められた。Olo2μg が用量反応曲線の初期段階に位置していることが示唆された。 ・投与1週及び2週後のトラフ FEV₁ 反応でも, Olo のいずれの投与群でもプラセボに対する優越性が示され, 用量反応性が観察された (p<0.005)。 ・トラフ FEV₁AUC_{0-3h}, FEV₁peak_{0-3h} も, 投与1日, 1週, 2週, 4週後に用量反応性が認められた。 <p>FVC</p> <p>投与4週後のトラフ FVC のベースラインからの変化量については, 投与4週後のトラフ FEV₁ ほど明らかな用量反応性は認められなかった。</p> <p>有効性解析: 共分散分析</p>
結果 (安全性)	<p>副作用は, Olo2μg 群 84 例中 2 例 (2.4%), 5μg 群 79 例中 5 例 (6.3%), 10μg 群 86 例中 6 例 (7.0%), 及びプラセボ群 79 例中 3 例 (3.8%) に発現した。重篤な副作用, 死亡例は認められなかった。</p> <p>臨床検査及びバイタルサインに臨床的に問題となる変化は認められなかった。</p>

注) 本剤の承認された用法及び用量: 通常, 成人には1回2吸入 (チオトロピウムとして5 μ g 及びオロダテロールとして5 μ g) を1日1回吸入投与する。

② チオトロピウム及びオロダテロール併用時の海外併用投与時用量反応試験（1237.18 試験）²⁶⁾

目的	COPD 患者を対象に、チオトロピウム（1.25 μ g, 2.5 μ g, 5 μ g）とオロダテロール（5 μ g, 10 μ g）の最適な併用量を吸入用器具レスピマット®を用いた1日1回4週間吸入投与で決定する。併用時の最適な投与量の選択は、気管支拡張効果及び安全性の評価に基づき行う。																												
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、8群4期不完備型クロスオーバー試験																												
試験実施国	カナダ、ドイツ、オランダ、スウェーデン																												
対象	<p>COPD 患者：232 例</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与例（例）</th> <th>解析対象例（例） （主要評価項目）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Olo5μg 群</td> <td>108</td> <td>106</td> </tr> <tr> <td>Tio1.25μg+Olo5μg 群</td> <td>109</td> <td>105</td> </tr> <tr> <td>Tio2.5μg+Olo5μg 群</td> <td>113</td> <td>111</td> </tr> <tr> <td>Tio5μg+Olo5μg 群</td> <td>109</td> <td>106</td> </tr> <tr> <td>Olo10μg 群</td> <td>109</td> <td>109</td> </tr> <tr> <td>Tio1.25μg+Olo10μg 群</td> <td>110</td> <td>106</td> </tr> <tr> <td>Tio2.5μg+Olo10μg 群</td> <td>110</td> <td>110</td> </tr> <tr> <td>Tio5μg+Olo10μg 群</td> <td>111</td> <td>107</td> </tr> </tbody> </table> <p>Olo：オロダテロール吸入液，Tio：チオトロピウム吸入液</p>			投与例（例）	解析対象例（例） （主要評価項目）	Olo5 μ g 群	108	106	Tio1.25 μ g+Olo5 μ g 群	109	105	Tio2.5 μ g+Olo5 μ g 群	113	111	Tio5 μ g+Olo5 μ g 群	109	106	Olo10 μ g 群	109	109	Tio1.25 μ g+Olo10 μ g 群	110	106	Tio2.5 μ g+Olo10 μ g 群	110	110	Tio5 μ g+Olo10 μ g 群	111	107
	投与例（例）	解析対象例（例） （主要評価項目）																											
Olo5 μ g 群	108	106																											
Tio1.25 μ g+Olo5 μ g 群	109	105																											
Tio2.5 μ g+Olo5 μ g 群	113	111																											
Tio5 μ g+Olo5 μ g 群	109	106																											
Olo10 μ g 群	109	109																											
Tio1.25 μ g+Olo10 μ g 群	110	106																											
Tio2.5 μ g+Olo10 μ g 群	110	110																											
Tio5 μ g+Olo10 μ g 群	111	107																											
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ Visit 1 の気管支拡張薬使用後の FEV₁ の予測値に対する割合：30%以上 80%未満 ・ Visit 1 の気管支拡張薬使用後の 1 秒率（FEV₁/FVC）：70%未満 ・ 年齢：40 歳以上 ・ 10pack-years を超える喫煙歴を有する喫煙者又は元喫煙者 																												
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 喘息の既往 ・ 甲状腺機能亢進症 ・ 発作性頻脈 ・ ベースライン時の明らかな QT/QTc 間隔の延長 ・ Torsade de Points の危険因子（心不全、低カリウム血症、QT 延長症候群の家族歴など） ・ 1 年以内の心筋梗塞の既往 ・ 不安定な、若しくは生命を脅かす不整脈 ・ 活動性の結核 ・ 5 年以内に切除、放射線療法、化学療法の治療を要した悪性腫瘍（治療済みの基底細胞癌は許容） ・ 生命を脅かす気道閉塞の既往 ・ 嚢胞性線維症の既往 ・ 臨床的に明らかな気管支拡張症 ・ 肺切除を伴う開胸術 ・ 1 日 1 時間を超える日中の酸素療法 ・ 呼吸リハビリテーションプログラム：スクリーニング前 6 週間以内に終了又は参加中 																												
投与方法	吸入用器具レスピマット®による吸入（オロダテロール吸入後にチオトロピウム吸入液又はプラセボを吸入） 各投与 4 週間×4 期 各投与期の中に 3 週間のウォッシュアウト期 治療順序は、4 期クロスオーバーとしてランダム割付けた。																												

主要評価項目	投与4週後のトラフ FEV ₁ のベースラインからの変化量
副次評価項目	他の時点での FEV ₁ , FVC, 午前及び午後のピークフロー (PEFR) 値, FEV ₁ 及び FVC での AUC _{0-6h} 及び peak _{0-3h} のベースラインからの変化量, 初回吸入後の FEV ₁ , FVC, 各時点の FEV ₁ , FVC 及び PEF 測定値, 救援治療薬の吸入回数/日の週平均, 医師の全般評価, 患者による全般評価 (PGR)
結果 (有効性)	<p><u>トラフ FEV₁ 変化量 (投与4週後)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> スクリーニング時の FEV₁ は 1.551L で, 投与4週時のベースラインからのトラフ FEV₁ 変化量は Olo5μg 群 (0.071L) と 10μg 群 (0.083L) との差が小さく, 両群の差は 12mL であった。一方, Tio1.25μg, 2.5μg 及び 5μg に併用した際の Olo5μg 群と 10μg 群の差は, それぞれ, 9mL, 30mL 及び 8mL の差であった。 Olo5μg に Tio1.25μg を併用すると, 単剤と比べて 54mL の統計学的に有意な増加を示したが (p<0.05), さらに Tio を増量併用 (2.5μg, 5μg) してもトラフ FEV₁ の変化量の増加の程度はわずかであった (それぞれ, 11mL 及び 19mL の差)。 Olo10μg に Tio1.25μg を併用すると, 単剤と比べて 51mL の統計学的に有意な増加を示した。さらに Tio を増量併用 (2.5μg, 5μg) すると, 増加はそれぞれ, 32mL 及び -3mL であった。 <p><u>FEV₁AUC_{0-6h} 変化量 (投与4週後)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Olo5μg 群と 10μg 群の差は小さく, 単剤投与時の差 10mL に対し, Tio1.25μg, 2.5μg 及び 5μg との併用でそれぞれ, 29mL, 33mL 及び 35mL であった。 Olo5μg 単剤に Tio1.25μg を併用すると, 単剤と比べて FEV₁AUC_{0-6h} の変化量は 78mL の統計学的に有意な増加を示したが, さらに Tio を増量併用 (2.5μg, 5μg) しても, FEV₁AUC_{0-6h} の変化量の増加の程度はわずかであった (それぞれ, 21 mL 及び 19mL の差)。 Olo10μg 単剤に Tio1.25μg を併用すると, FEV₁AUC_{0-6h} の変化量は 98mL の統計学的に有意な増加を示したが, Tio をさらに増量併用 (2.5μg, 5μg) しても, FEV₁AUC_{0-6h} の変化量の増加はわずかであった (それぞれ, とともに 23 mL の差)。 <p><u>FVC</u></p> <p>Tio との併用群すべてで, Olo 単剤投与群に対し統計学的に有意な増加がみられた。</p> <p><u>トラフ FVC, FVCAUC_{0-6h}</u></p> <p>Tio 投与量間の明らかな差はなかった。</p> <p><u>PEF</u></p> <p>Tio と Olo の併用群すべてで, Olo 単剤投与群に対し統計学的に有意な増加がみられた。</p> <p>有効性解析: 混合効果反復測定モデル (MMRM)</p>
結果 (安全性)	<p>副作用は, Olo5μg 単剤投与群で 108 例中 2 例 (1.9%), Tio1.25μg, 2.5μg 及び 5μg との併用群では, それぞれ 109 例中 4 例 (3.7%), 113 例中 1 例 (0.9%), 及び 109 例中 4 例 (3.7%), Olo10μg 単剤投与群では 109 例中 2 例 (1.8%), 一方, Tio1.25μg, 2.5μg 及び 5μg の併用群では, それぞれ 110 例中 1 例 (0.9%), 110 例中 2 例 (1.8%), 及び 111 例中 5 例 (4.5%) に発現した。</p> <p>重篤な副作用, 死亡例は認められなかった。</p>

注) 本剤の承認された用法及び用量: 通常, 成人には 1 回 2 吸入 (チオトロピウムとして 5 μ g 及びオロダテロールとして 5 μ g) を 1 日 1 回吸入投与する。

③ 海外無作為化並行用量反応試験 (1237.4 試験) ²⁴⁾

目的	COPD 患者を対象に、チオトロピウム 5 μ g との配合に適したオロダテロールの投与量を吸入用器具レスピマット [®] による 1 日 1 回 4 週間投与で決定する。																
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験																
試験実施国	カナダ、ドイツ、アメリカ																
対象	<p>COPD 患者：360 例</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与量</th> <th colspan="3">Tio+Olo*</th> <th>Tio**</th> <th rowspan="2">計</th> </tr> <tr> <th>5μg/2μg</th> <th>5μg/5μg</th> <th>5μg/10μg</th> <th>5μg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与例かつ解析対象例 (例)</td> <td>89</td> <td>93</td> <td>88</td> <td>90</td> <td>360</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Tio+Olo：チオトロピウム+オロダテロール配合剤 ** Tio：チオトロピウム</p>	投与量	Tio+Olo*			Tio**	計	5 μ g/2 μ g	5 μ g/5 μ g	5 μ g/10 μ g	5 μ g	投与例かつ解析対象例 (例)	89	93	88	90	360
投与量	Tio+Olo*			Tio**	計												
	5 μ g/2 μ g	5 μ g/5 μ g	5 μ g/10 μ g	5 μ g													
投与例かつ解析対象例 (例)	89	93	88	90	360												
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> • Visit 1 の気管支拡張薬使用後の FEV₁ の予測値に対する割合：30%以上 80%未満 • Visit 1 の気管支拡張薬使用後の 1 秒率 (FEV₁/FVC)：70%未満 • 年齢：40 歳以上 • 10pack-years を超える喫煙歴を有する喫煙者又は元喫煙者 																
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> • 喘息の既往及び合併 • 甲状腺機能亢進症 • 発作性頻脈 • ベースライン時の明らかな QT/QTc 間隔の延長 • Torsade de Points の危険因子 (心不全、低カリウム血症、QT 延長症候群の家族歴など) • 1 年以内の心筋梗塞の既往 • 不安定な、若しくは生命を脅かす不整脈 • 活動性の結核 • 5 年以内に切除、放射線療法、化学療法の治療を要した悪性腫瘍 (治療済みの基底細胞癌は許容) • 生命を脅かす気道閉塞の既往 • 嚢胞性線維症の既往 • 臨床的に明らかな気管支拡張症 • 肺切除を伴う開胸術 • 1 日 1 時間を超える日中の酸素療法 • 呼吸リハビリテーションプログラム：スクリーニング前 6 週間以内に終了又は参加中 																
投与方法	チオトロピウム 5 μ g とオロダテロール 2, 5, 10 μ g の配合剤あるいはチオトロピウム 5 μ g をレスピマット [®] により 1 日 1 回 4 週間吸入投与した。																
主要評価項目	トラフ FEV ₁ (投与 4 週間後) のベースラインからの変化量																
副次評価項目	トラフ FEV ₁ のベースラインからの変化量, FEV ₁ , FVC, 午前及び午後のピークフロー (PEF), 救済治療薬の使用, 医師の総合評価, 患者の全般的評価																
結果 (有効性)	<p>トラフ FEV₁ 変化量 (投与 4 週間後)</p> <p>Tio+Olo 5μg/10μg 群でのみ, Tio5μg 群と比べて統計学的に有意な改善が認められた (0.168L 対 0.110L; 差: 0.057L, p=0.0337)。</p>																

	<p>トラフ FEV₁ 変化量 (投与 1 週, 2 週後)</p> <p>Tio5μg 群 と比べ, Tio+Olo 5μg/10μg 群及び Tio+Olo 5μg/5μg 群では投与 1 週, 2 週後に有意な改善を認め (p=0.0053, p=0.0380 及び p=0.0177, p=0.0224), Tio+Olo 5μg/2μg 群では投与 1 週後に有意な改善を認めた (p=0.0302)。 有効性解析: 共分散分析</p>
結果 (安全性)	<p>副作用は, Tio+Olo 5μg/2μg 群 89 例中 5 例 (5.6%), Tio+Olo 5μg/5μg 群 93 例中 4 例 (4.3%), Tio+Olo 5μg/10μg 群 88 例中 3 例 (3.4%), Tio5μg 群 90 例中 3 例 (3.3%) に発現した。重篤な副作用, 死亡例は認められなかった。 臨床検査及びバイタルサインに臨床的に問題となる変化は認められなかった。</p>

注) 本剤の承認された用法及び用量: 通常, 成人には 1 回 2 吸入 (チオトロピウムとして 5 μ g 及びオロダテロールとして 5 μ g) を 1 日 1 回吸入投与する。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国際共同 52 週間投与二重盲検比較試験 (1237.5 試験: TONADO 1/1237.6 試験: TONADO 2)^{28, 29, 30)}

目的	COPD 患者を対象として, チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5 μ g/5 μ g 及び 5 μ g/5 μ g (レスピマット [®] 吸入器を用いて投与) を 1 日 1 回 52 週間吸入投与したときの有効性を評価する。																																																			
試験デザイン	多施設共同, 無作為化, 二重盲検, 実薬対照, 並行群間比較試験 (1237.5 試験と 1237.6 試験は同一のデザインの治験実施計画書で実施された 2 つの第Ⅲ相検証的試験)																																																			
試験実施国	日本・ドイツ・米国・カナダ・中国・インド・ロシアを含む 40 か国																																																			
対象	<p>COPD 患者: 5162 例</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1237.5 試験 投与例 (例)</th> <th>1237.6 試験 投与例 (例)</th> <th>2 試験併合 投与例 (例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Olo5μg 群</td> <td>528</td> <td>510</td> <td>1038</td> </tr> <tr> <td>Tio2.5μg 群</td> <td>525</td> <td>507</td> <td>1032</td> </tr> <tr> <td>Tio5μg 群</td> <td>527</td> <td>506</td> <td>1033</td> </tr> <tr> <td>Tio2.5μg+Olo5μg 群</td> <td>522</td> <td>508</td> <td>1030</td> </tr> <tr> <td>Tio5μg+Olo5μg 群</td> <td>522</td> <td>507</td> <td>1029</td> </tr> </tbody> </table> <p>Olo: オロダテロール吸入液, Tio: チオトロピウム吸入液</p> <p>日本人部分集団: 413 例</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1237.5 試験 投与例 (例)</th> <th>1237.6 試験 投与例 (例)</th> <th>2 試験併合 投与例 (例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Olo5μg 群</td> <td>53</td> <td>55</td> <td>108</td> </tr> <tr> <td>Tio2.5μg 群</td> <td>33</td> <td>39</td> <td>72</td> </tr> <tr> <td>Tio5μg 群</td> <td>38</td> <td>38</td> <td>76</td> </tr> <tr> <td>Tio2.5μg+Olo5μg 群</td> <td>35</td> <td>43</td> <td>78</td> </tr> <tr> <td>Tio5μg+Olo5μg 群</td> <td>45</td> <td>34</td> <td>79</td> </tr> </tbody> </table> <p>Olo: オロダテロール吸入液, Tio: チオトロピウム吸入液</p>					1237.5 試験 投与例 (例)	1237.6 試験 投与例 (例)	2 試験併合 投与例 (例)	Olo5 μ g 群	528	510	1038	Tio2.5 μ g 群	525	507	1032	Tio5 μ g 群	527	506	1033	Tio2.5 μ g+Olo5 μ g 群	522	508	1030	Tio5 μ g+Olo5 μ g 群	522	507	1029		1237.5 試験 投与例 (例)	1237.6 試験 投与例 (例)	2 試験併合 投与例 (例)	Olo5 μ g 群	53	55	108	Tio2.5 μ g 群	33	39	72	Tio5 μ g 群	38	38	76	Tio2.5 μ g+Olo5 μ g 群	35	43	78	Tio5 μ g+Olo5 μ g 群	45	34	79
	1237.5 試験 投与例 (例)	1237.6 試験 投与例 (例)	2 試験併合 投与例 (例)																																																	
Olo5 μ g 群	528	510	1038																																																	
Tio2.5 μ g 群	525	507	1032																																																	
Tio5 μ g 群	527	506	1033																																																	
Tio2.5 μ g+Olo5 μ g 群	522	508	1030																																																	
Tio5 μ g+Olo5 μ g 群	522	507	1029																																																	
	1237.5 試験 投与例 (例)	1237.6 試験 投与例 (例)	2 試験併合 投与例 (例)																																																	
Olo5 μ g 群	53	55	108																																																	
Tio2.5 μ g 群	33	39	72																																																	
Tio5 μ g 群	38	38	76																																																	
Tio2.5 μ g+Olo5 μ g 群	35	43	78																																																	
Tio5 μ g+Olo5 μ g 群	45	34	79																																																	
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> • Visit 1 の気管支拡張薬使用後の FEV₁ の予測値に対する割合: 80%未満 • 気管支拡張薬使用後の 1 秒率 (FEV₁/FVC): 70%未満 • 年齢: 40 歳以上 • 10pack-years を超える喫煙歴を有する喫煙者又は元喫煙者 																																																			

V. 治療に関する項目

<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・喘息の既往及び合併 ・甲状腺機能亢進症 ・発作性頻脈 ・1年以内の心筋梗塞の既往 ・不安定な、若しくは生命を脅かす不整脈 ・1年以内の心不全による入院 ・活動性の結核 ・5年以内に切除、放射線療法、化学療法の治療を要した悪性腫瘍（治療済みの基底細胞癌は許容） ・生命を脅かす気道閉塞の既往 ・嚢胞性線維症の既往 ・臨床的に明らかな気管支拡張症 ・肺切除を伴う開胸術 ・1日1時間を超える日中の酸素療法 ・呼吸リハビリテーションプログラム：スクリーニング前6週間以内に終了又は参加中
<p>投与方法</p>	<p>チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5µg/5µg, 5µg/5µg, チオトロピウム 2.5µg, 5µg 又はオロダテロール 5µg をレスピマット®により1日1回52週間吸入投与した。</p>
<p>主要評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・投与24週後の FEV₁AUC_{0-3h} 及びトラフ FEV₁ のベースラインからの変化量 (1237.5, 1237.6 各試験) ・投与24週後の SGRQ 総スコア (併合解析)
<p>主な副次評価項目</p>	<p>重要な副次評価項目 (併合解析) 投与24週後の TDI 総スコア</p> <p>その他の副次評価項目 (併合解析) 12時間呼吸機能検査を実施した患者サブセットにおける投与24週 (投与169日目) の FEV₁AUC_{0-12h}, FEV₁AUC_{0-24h}, FVC AUC_{0-12h}, FVC AUC_{0-24h} のベースラインからの変化量, 投与12週及び52週での SGRQ 総スコア, 投与6週, 12週, 52週での TDI 総スコア</p>
<p>結果 (有効性)</p>	<p><u>FEV₁AUC_{0-3h} 及びトラフ FEV₁ のベースラインからの変化量 (投与24週後)</u></p> <p>1237.5 試験 :</p> <ul style="list-style-type: none"> ・共通のベースライン FEV₁ 平均値は 1.158L で, 投与24週での FEV₁AUC_{0-3h} のベースラインからの変化量は, Tio+Olo 配合剤 5µg/5µg 群 (522例) では 0.256L で, 変化量の差は Olo5µg 群 (525例) との差で 0.123L, Tio5µg 群 (526例) との差で 0.117L であった。 ・投与24週でのトラフ FEV₁ のベースラインからの変化量は, Tio+Olo 配合剤 5µg/5µg 群 (521例) では 0.136L で, 変化量の差は Olo5µg 群 (519例) との差で 0.082L, Tio5µg 群 (520例) との差で 0.071L であった (それぞれ, p<0.0001)。 <p>1237.6 試験 :</p> <ul style="list-style-type: none"> ・共通のベースライン FEV₁ 平均値は 1.150L で, 投与24週での FEV₁AUC_{0-3h} のベースラインからの変化量は, Tio+Olo 配合剤 5µg/5µg 群 (502例) では 0.268L で, 変化量の差は Olo5µg 群 (507例) との差で 0.132L, Tio5µg 群 (500例) との差で 0.103L であった。 ・投与24週でのトラフ FEV₁ のベースラインからの変化量は, Tio+Olo 配合剤 5µg/5µg 群 (497例) では 0.145L で, 変化量の差は Olo5µg 群 (503例) との差で 0.088L (p<0.0001), Tio5µg 群 (498例) との差で 0.050L であった (p=0.0001)。

日本人患者集団：			
<p>全体集団との結果の一貫性が示された。2 試験併合での日本人部分集団でのベースライン FEV₁は 1.120L で、投与 24 週での Tio+Olo 配合剤 5μg/5μg 群 (79 例) の FEV₁AUC_{0-3h} のベースラインからの変化量は 0.294L, Olo5μg 群 (107 例) との差で 0.151L, Tio5μg 群 (75 例) との差で 0.134L であった。投与 24 週での Tio+Olo 配合剤 5μg/5μg 群 (79 例) のトラフ FEV₁ のベースラインからの変化量は 0.205L, Olo5μg 群 (107 例) との差で 0.131L, Tio5μg 群 (75 例) との差で 0.108L であった。</p>			
投与 24 週後の FEV ₁ AUC _{0-3h} (L) (1237.5 試験)			
	Tio5 μ g+Olo5 μ g 群	Tio5 μ g 群	Olo5 μ g 群
全体集団			
ベースライン	1.110 \pm 0.462 (522)	1.148 \pm 0.491 (526)	1.159 \pm 0.519 (525)
投与 24 週後	1.363 \pm 0.517 (498)	1.298 \pm 0.527 (489)	1.314 \pm 0.575 (475)
変化量	0.258 \pm 0.211 (498)	0.140 \pm 0.188 (489)	0.138 \pm 0.207 (475)
本剤との群間差 [95%信頼区間] ^{a)} , p 値 ^{a)}	-	0.117 [0.094,0.140] p<0.0001	0.123 [0.100,0.146] p<0.0001
日本人部分集団			
ベースライン	0.989 \pm 0.394 (45)	1.070 \pm 0.432 (38)	1.094 \pm 0.486 (53)
投与 24 週後	1.307 \pm 0.458 (42)	1.194 \pm 0.440 (38)	1.290 \pm 0.545 (48)
変化量	0.315 \pm 0.169 (42)	0.125 \pm 0.134 (38)	0.158 \pm 0.273 (48)
本剤との群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	-	0.184 [0.112,0.256]	0.155 [0.087,0.222]
投与 24 週後のトラフ FEV ₁ (L) (1237.5 試験)			
	Tio5 μ g+Olo5 μ g 群	Tio5 μ g 群	Olo5 μ g 群
全体集団			
ベースライン	1.110 \pm 0.462 (522)	1.148 \pm 0.491 (526)	1.159 \pm 0.519 (525)
投与 24 週後	1.223 \pm 0.491 (498)	1.210 \pm 0.500 (489)	1.212 \pm 0.541 (476)
変化量	0.118 \pm 0.183 (498)	0.052 \pm 0.176 (489)	0.035 \pm 0.180 (476)
本剤との群間差 [95%信頼区間] ^{a)} , p 値 ^{a)}	-	0.071 [0.047,0.094] p<0.0001	0.082 [0.059,0.106] p<0.0001
日本人部分集団			
ベースライン	0.989 \pm 0.394 (45)	1.070 \pm 0.432 (38)	1.094 \pm 0.486 (53)
投与 24 週後	1.199 \pm 0.438 (42)	1.125 \pm 0.434 (38)	1.214 \pm 0.524 (48)
変化量	0.207 \pm 0.147 (42)	0.055 \pm 0.143 (38)	0.083 \pm 0.240 (48)
本剤との群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	-	0.152 [0.085,0.218]	0.134 [0.072,0.196]

投与 24 週後の FEV ₁ AUC _{0-3h} (L) (1237.6 試験)			
	Tio5μg+Olo5μg 群	Tio5μg 群	Olo5μg 群
全体集団			
ベースライン	1.154±0.516 (502)	1.146±0.499 (500)	1.173±0.490 (507)
投与 24 週後	1.413±0.569 (455)	1.307±0.555 (460)	1.325±0.527 (452)
変化量	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] ^{a)} , p 値 ^{a)}	-	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	1.185±0.588 (34)	1.146±0.507 (37)	1.207±0.418 (54)
投与 24 週後	1.414±0.530 (30)	1.361±0.550 (36)	1.369±0.394 (49)
変化量	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] ^{a)}	-	0.078 [0.006,0.150]	0.143 [0.076,0.211]
投与 24 週後のトラフ FEV ₁ (L) (1237.6 試験)			
	Tio5μg+Olo5μg 群	Tio5μg 群	Olo5μg 群
全体集団			
ベースライン	1.154±0.516 (502)	1.146±0.499 (500)	1.173±0.490 (507)
投与 24 週後	1.265±0.530 (455)	1.213±0.526 (460)	1.219±0.505 (452)
変化量	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] ^{a)} , p 値 ^{a)}	-	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	1.185±0.588 (34)	1.146±0.507 (37)	1.207±0.418 (54)
投与 24 週後	1.311±0.507 (30)	1.290±0.555 (36)	1.286±0.390 (49)
変化量	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] ^{a)}	-	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)			
<u>SGRQ 総スコア (投与 24 週後)</u>			
<p>・SGRQ 総スコアのベースラインでの平均値は 43.5 であり, 投与 24 週での Tio +Olo 配合剤 5μg/5μg 群 (979 例) の総スコアは 36.7 であり, Olo5μg 群 (954 例) と比べて -1.693 (p=0.0022), Tio5μg 群 (954 例) と比べて -1.233 (p=0.0252) 減少 (改善) し, 各単剤投与群と比べて統計学的に有意に優れていた。</p> <p>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 (レスポnder) は, Tio +Olo 配合剤 5μg/5μg 群が 57.5%で, Olo5μg 群 (44.8%, オッズ比 1.6703, [p<0.0001]) 及び Tio5μg 群 (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。</p>			

	<p>・投与 24 週での Tio+Olo 配合剤 2.5μg/5μg 群 (990 例) の総スコアは 37.3 であり, Olo5μg 群と比べて -1.031 ($p=0.0620$), Tio2.5μg 群 (960 例) と比べて -0.456 ($p=0.4051$) の減少 (改善) がみられたが, 各単剤投与群と比べて統計学的に有意な差ではなかった。</p> <p>日本人患者集団: 全体集団との結果の一貫性が示された。SGRQ 総スコアのベースラインでの平均値は 33.7 であり, 投与 24 週での Tio+Olo 配合剤 5μg/5μg 群 (76 例) の総スコアは 26.8 であり, Olo5μg 群 (103 例) と比べて -3.33, Tio5μg 群 (74 例) と比べて -3.6 の減少 (改善) がみられた。</p> <p><u>TDI 総スコア (投与 24 週後)</u> (Tio+Olo 配合剤 2.5μg/5μg 群での単剤に対する優越性が示されなかったため, 以降は名目上の p 値として示す) 投与 24 週後の TDI 総スコアの調整平均値は Tio+Olo 配合剤 5μg/5μg 群 (992 例) では 1.983 であり, Olo5μg 群 (984 例) と比べて 0.420 ($p=0.0019$), Tio5μg 群 (978 例) と比べて 0.356 ($p=0.0082$) 改善を示した。 Tio+Olo 配合剤 2.5μg/5μg 群 (992 例) では, Olo5μg 群と比べて 0.416 ($p=0.0020$), Tio2.5μg 群 (982 例) と比べて 0.290 ($p=0.0307$) 改善を示した。</p> <p><u>長期有効性 (52 週間)</u> Tio5μg 群及び Olo5μg 群と比較して, Tio+Olo 5μg/5μg 群による呼吸機能の統計学的に有意な改善 (FEV₁AUC_{0-3h}, トラフ FEV₁, 朝及び夕の PEF_R) 並びに症状の統計学的に有意な改善 (SGRQ 総スコア, TDI 総スコア) は, 投与 52 週まで維持された。Tio5μg 群及び Olo5μg 群と比較したときの日中及び夜間の救援治療薬の使用数の減少も, 52 週間の投与期間を通じて維持された。</p> <p>主要評価項目解析: MMRM 副次評価項目解析: 記述的 (名目 p 値)</p>
結果 (安全性)	<p>1237.5 試験: 副作用は Tio+Olo 配合剤 5μg/5μg 群 522 例中 36 例 (6.9%) で報告され, 主な副作用は口渇 11 例 (2.1%) であった。</p> <p>1237.6 試験: 副作用は Tio+Olo 配合剤 5μg/5μg 群 507 例中 37 例 (7.3%) で報告され, 主な副作用は咳嗽 6 例 (1.2%) であった。</p>

注) 本剤の承認された用法及び用量: 通常, 成人には 1 回 2 吸入 (チオトロピウムとして 5 μ g 及びオロダテロールとして 5 μ g) を 1 日 1 回吸入投与する。

2) 安全性試験

国内第Ⅲ相長期投与試験（1237.22 試験）³²⁾

目的	日本人 COPD 患者を対象として，レスピマット®を用いてチオトロピウム＋オロダテロール配合剤又はオロダテロールを 1 日 1 回長期（52 週間）吸入投与した際の安全性を検討する。 なお日本人での安全性は，国際共同試験（1237.5/1237.6 試験）に参加した日本人部分集団と併合した 3 試験併合解析で評価した。																								
試験デザイン	無作為化，二重盲検，並行群間比較試験																								
対象	<p>COPD 患者：122 例</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与例 (例)</th> <th>有効性・安全性 解析対象 (例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tio5μg+Olo5μg 群</td> <td>41</td> <td>41</td> </tr> <tr> <td>Tio2.5μg+Olo5μg 群</td> <td>40</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td>Olo5μg 群</td> <td>41</td> <td>41</td> </tr> </tbody> </table> <p>Olo：オロダテロール吸入液，Tio：チオトロピウム吸入液</p> <p>3 試験（1237.5/6/22 試験）併合での日本人部分集団：535 例</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与例 (例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tio5μg+Olo5μg 群</td> <td>120</td> </tr> <tr> <td>Tio2.5μg+Olo5μg 群</td> <td>118</td> </tr> <tr> <td>Tio5μg 群</td> <td>76</td> </tr> <tr> <td>Tio2.5μg 群</td> <td>72</td> </tr> <tr> <td>Olo5μg 群</td> <td>149</td> </tr> </tbody> </table> <p>Olo：オロダテロール吸入液，Tio：チオトロピウム吸入液</p>		投与例 (例)	有効性・安全性 解析対象 (例)	Tio5 μ g+Olo5 μ g 群	41	41	Tio2.5 μ g+Olo5 μ g 群	40	40	Olo5 μ g 群	41	41		投与例 (例)	Tio5 μ g+Olo5 μ g 群	120	Tio2.5 μ g+Olo5 μ g 群	118	Tio5 μ g 群	76	Tio2.5 μ g 群	72	Olo5 μ g 群	149
	投与例 (例)	有効性・安全性 解析対象 (例)																							
Tio5 μ g+Olo5 μ g 群	41	41																							
Tio2.5 μ g+Olo5 μ g 群	40	40																							
Olo5 μ g 群	41	41																							
	投与例 (例)																								
Tio5 μ g+Olo5 μ g 群	120																								
Tio2.5 μ g+Olo5 μ g 群	118																								
Tio5 μ g 群	76																								
Tio2.5 μ g 群	72																								
Olo5 μ g 群	149																								
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ Visit 1 の気管支拡張薬使用後の FEV₁ の予測値に対する割合：80%未満 ・ 気管支拡張薬使用後の 1 秒率（FEV₁/FVC）：70%未満 ・ 年齢：40 歳以上 ・ 10pack-years を超える喫煙歴を有する喫煙者又は元喫煙者 																								
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 喘息の既往及び合併 ・ 甲状腺機能亢進症 ・ 発作性頻脈 ・ 1 年以内の心筋梗塞の既往 ・ 不安定な，若しくは生命を脅かす不整脈 ・ 1 年以内の心不全による入院 ・ 活動性の結核 ・ 5 年以内に切除，放射線療法，化学療法の治療を要した悪性腫瘍（治療済みの基底細胞癌は許容） ・ 生命を脅かす気道閉塞の既往 ・ 嚢胞性線維症の既往 ・ 臨床的に明らかな気管支拡張症 ・ 肺切除を伴う開胸術 ・ 1 日 1 時間を超える日中の酸素療法 ・ 呼吸リハビリテーションプログラム：スクリーニング前 6 週間以内に終了又は参加中 																								
投与方法	チオトロピウム＋オロダテロール配合剤（5 μ g/5 μ g，2.5 μ g/5 μ g）又はオロダテロール 5 μ g をレスピマット®を用いて 1 日 1 回 52 週間吸入投与した。																								

主要評価項目	<p><u>安全性</u> 有害事象（身体所見を含む）、バイタルサイン（脈拍及び血圧）、臨床検査、12誘導心電図</p> <p><u>有効性</u> 本治験の主目的は安全性評価としたため、有効性主要評価項目の設定はない</p>
副次評価項目	FEV ₁ AUC ₀₋₃ 変化量，トラフ FEV ₁ 変化量
結果 (安全性)	<p>1237.22 試験で、副作用は、122 例中 7 例 (5.7%)、Olo5μg 群 41 例中 2 例 (4.9%)、Tio+Olo 配合剤 2.5μg/5μg 群 40 例中 2 例 (5.0%)、5μg/5μg 群 41 例中 3 例 (7.3%) に発現した。各副作用は、2 例に発現した便秘を除きいずれも 1 例であった。Tio+Olo 配合剤 5μg/5μg 群の副作用として、振戦、便秘、日光皮膚炎が各 1 例 (2.4%) 報告された。</p> <p>死亡例は認められなかった。重篤な副作用は Olo5μg 群 1 例に間質性肺疾患が発現し、治験開始時から合併していた間質性肺炎の増悪と報告された。臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図の変動に臨床的に関連のある傾向はみられなかった。</p> <p>3 試験併合 (1237.5/6/22 試験) での日本人部分集団での副作用は、535 例中 42 例 (7.9%)、Olo5μg 群 149 例中 12 例 (8.1%)、Tio2.5μg 群 72 例中 5 例 (6.9%)、Tio5μg 群 76 例中 4 例 (5.3%)、Tio+Olo 配合剤 2.5μg/5μg 群 118 例中 9 例 (7.6%)、5μg/5μg 群 120 例中 12 例 (10.0%) に発現した。死亡例は、Tio+Olo 配合剤 5μg/5μg 群 2 例 (1237.5 試験での突然死及び 1237.6 試験での大動脈瘤破裂) に発現し、大動脈瘤破裂は、担当医師に因果関係がありと判断された。既往歴には、腹部大動脈瘤、閉塞性動脈硬化症、膝窩動脈瘤、高血圧が報告されていた。</p>
結果 (有効性)	<p><u>FEV₁AUC_{0-3h} の変化量 (52 週間)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ベースラインの FEV₁ は、Tio+Olo 配合剤 2.5μg/5μg 群、5μg/5μg 群及び Olo5μg 群で、それぞれ、1.148L、1.273L 及び 1.232L で、FEV₁AUC_{0-3h} のベースラインからの変化量は、52 週間にわたり 2 つの Tio+Olo 配合剤群は、Olo5μg 群と比べて数値的に高かった。 投与 52 週での FEV₁AUC_{0-3h} の変化量は、Olo5μg 群の 0.132L に対して、Tio+Olo 配合剤 2.5μg/5μg 群及び 5μg/5μg 群では、それぞれ 0.260L 及び 0.237L であった。 <p><u>トラフ FEV₁ の変化量 (52 週間)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> トラフ FEV₁ も FEV₁AUC_{0-3h} と同様に、52 週間にわたり 2 つの Tio+Olo 配合剤群は、Olo5μg 群と比べて数値的に高かった。 投与 52 週でのトラフ FEV₁ の変化量の平均値 (未調整) は、Olo5μg 群の 0.075L に対して、Tio+Olo 配合剤 2.5μg/5μg 群及び 5μg/5μg 群では、それぞれ 0.168L 及び 0.143L であった。 <p>3 試験併合 (1237.5/6/22 試験) での日本人部分集団で、投与 52 週でのベースラインからの変化量は、FEV₁AUC_{0-3h} の Tio+Olo 配合剤 5μg/5μg 群で 0.247L、Olo5μg 群で 0.100L、Tio5μg 群で 0.138L、トラフ FEV₁ の Tio+Olo 配合剤 5μg/5μg 群で 0.148L、Olo5μg 群で 0.025L、Tio5μg 群で 0.051L と、いずれの評価でも配合剤でより効果の継続がみられた。</p>

注) 本剤の承認された用法及び用量：通常、成人には 1 回 2 吸入 (チオトロピウムとして 5 μ g 及びオロダテロールとして 5 μ g) を 1 日 1 回吸入投与する。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査，特定使用成績調査，使用成績比較調査），製造販売後データベース調査，製造販売後臨床試験の内容

慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎，肺気腫）患者における特定使用成績調査（長期投与に関する調査）

日常診療の使用実態下での慢性閉塞性肺疾患（Chronic obstructive pulmonary disease : COPD）（慢性気管支炎，肺気腫）患者に対するスピオルトレスピマットの安全性及び有効性を検討することを目的とした。本調査は，2016年8月から2018年11月まで実施され，観察期間は，投与開始後52週とした。199施設から1335例が登録され，1308例の調査票を収集し，2018年11月に調査実施を終了した。調査票を収集した1308例のうち，「初回以降来院せず」35例を除く1273例を安全性解析対象症例とした。安全性解析対象症例のうち「有効性データなし」18例を除く1255例を有効性解析対象症例とした。

安全性解析対象1273例のうち，副作用は50例に認められ，副作用発現割合は3.93%であった。本調査で最も発現割合が高かった副作用は，「口渇」0.55%（7/1273例）であり，次いで「咳嗽」0.39%（5/1273例），「排尿困難」及び「発声障害」各0.31%（4/1273例）であった。また，重篤な副作用は0.39%（5/1273例）に認められ，その内訳は，「狭心症」，「心不全」，「イレウス」，「突然死」及び「認知症」が各1例であった。

有効性は，投与開始時から投与52週後までのCOPDアセスメントテスト（CAT），医師による全般的評価，患者による全般的評価並びにFVC及びFEV₁で検討した。CAT（合計点数）は本剤投与後に低下し，評価期間を通して効果が維持された。医師による全般的評価項目では改善した患者の割合は投与12週後で61.62%，投与24週後で62.77%，投与52週後で65.58%であり，評価期間を通してわずかに増加した。患者による全般的評価では，調査期間を通じて，極めて良くなった患者，だいぶ良くなった患者及び少し良くなった患者が半数以上を占めた。FVC及びFEV₁は評価期間を通して顕著な変化はみられなかった。

本調査における安全性，有効性に特に問題となる事項は認められなかった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

[チオトロピウム]

ムスカリン受容体遮断薬

3級アンモニウム化合物：アトロピン，スコポラミン

4級アンモニウム化合物：イプラトロピウム，グリコピロニウム

長時間作用性抗コリン薬：グリコピロニウム，ウメクリジニウム，アクリジニウム

[オロダテロール]

長時間作用性 β_2 アドレナリン受容体刺激薬：ホルモテロール，インダカテロール，ビランテロール

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は，最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

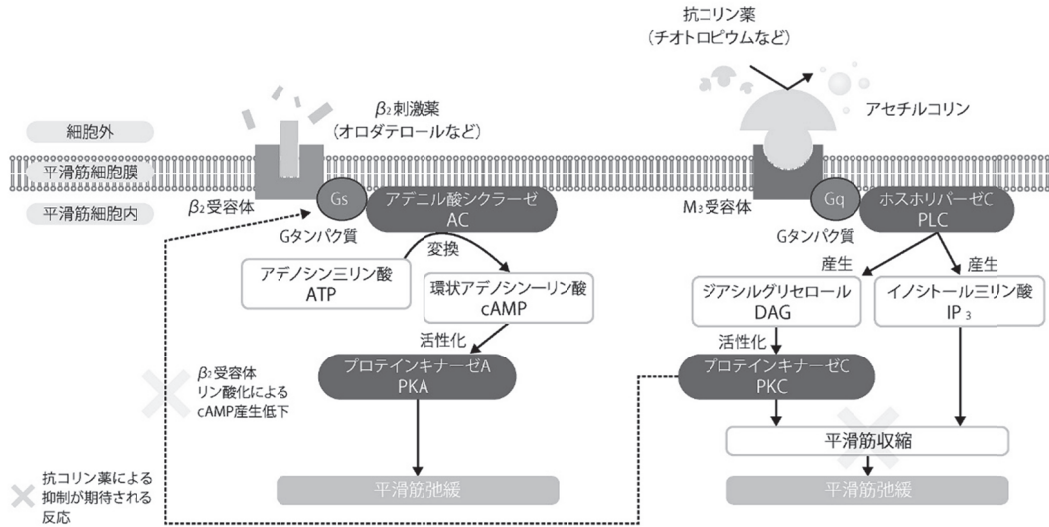
(1) 作用部位・作用機序

作用部位：肺・気道

作用機序：

チオトロピウムは，長時間持続型の選択的ムスカリン受容体拮抗薬である。気道においてチオトロピウムは，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。チオトロピウムはヒト気道に存在するムスカリン受容体のサブタイプである M_1 ～ M_5 受容体にはほぼ同程度の親和性を示す³³⁾。非臨床試験（摘出標本及び生体位）において示された気管支収縮抑制作用は用量依存的であり，この作用は24時間以上持続する^{34, 35)}。この長時間持続する作用はチオトロピウムの受容体を用いた結合実験において得られた結果（ M_3 受容体からの解離が極めて遅いこと）に基づくと考えられる。気管支収縮に主に関与するといわれる M_1 ～ M_3 受容体のうち，特に M_3 受容体からのチオトロピウムの解離速度は非常に遅く³⁴⁾，この解離はイプラトロピウム臭化物水和物よりもさらに遅い³⁶⁾。摘出標本を用いた検討により，気管支収縮に対する抑制作用（ 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。このことから， M_3 受容体からの解離は M_2 受容体からの解離に比べて遅いと考えられ³⁷⁾，レセプターの解離速度の面から M_3 受容体に対する選択性が高いと考えられる。

一方，オロダテロールは長時間持続型ヒト β_2 受容体刺激薬である。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。オロダテロールは $h\beta_2$ -AR に対して非常に高い親和性を示し，他の $h\beta$ -AR サブタイプに対して良好な結合選択性を示した³⁸⁾。これらの結合データと一致して，オロダテロールは $h\beta_2$ -AR においてほぼ完全な刺激作用を示し（固有活性はイソプレナリンとの比較で88%），その作用は24時間持続した³⁸⁾。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 と比較し， $h\beta_2$ -AR に対して241倍及び2,299倍の刺激作用を示した³⁸⁾。



チオトロピウム，オロダテロールの作用機序³⁹⁾

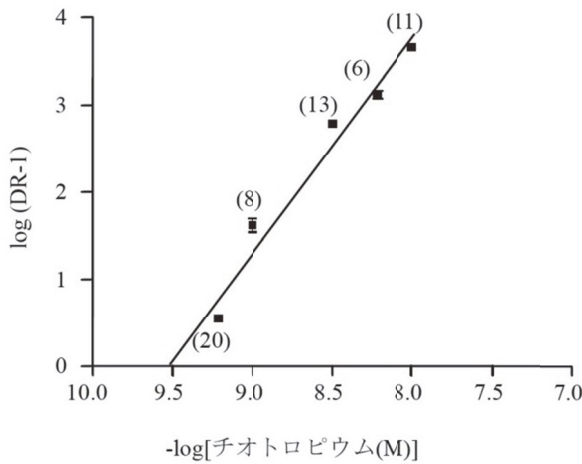
文献 39) より改変

(2) 薬効を裏付ける試験成績

気管支収縮抑制作用

[チオトロピウム]

摘出標本 (モルモット^{37, 40)}, ヒト³⁷⁾) において, メサコリンあるいはフィールド電気刺激による収縮反応に対して, 抗コリン作用によると考えられる用量依存的な気管支収縮抑制作用を示した。また, 生体位 (モルモット⁴¹⁾, ウサギ⁴⁰⁾, イヌ⁴⁰⁾) においても, アセチルコリンにより誘発した気管支収縮に対して抗コリン作用によると考えられる用量依存的な収縮抑制作用を示した。

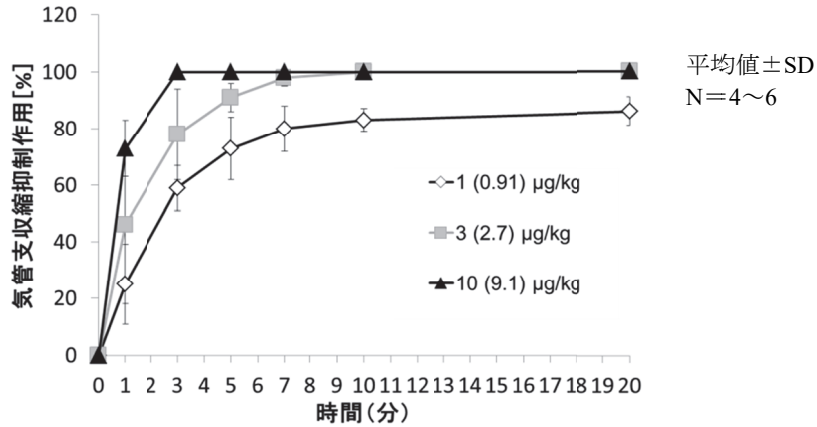


平均値±SE
() 内は例数を示す。
DR : Drug Ratio
(チオトロピウム存在下のメサコリンの ED₅₀/チオトロピウム非存在下のメサコリンの ED₅₀)

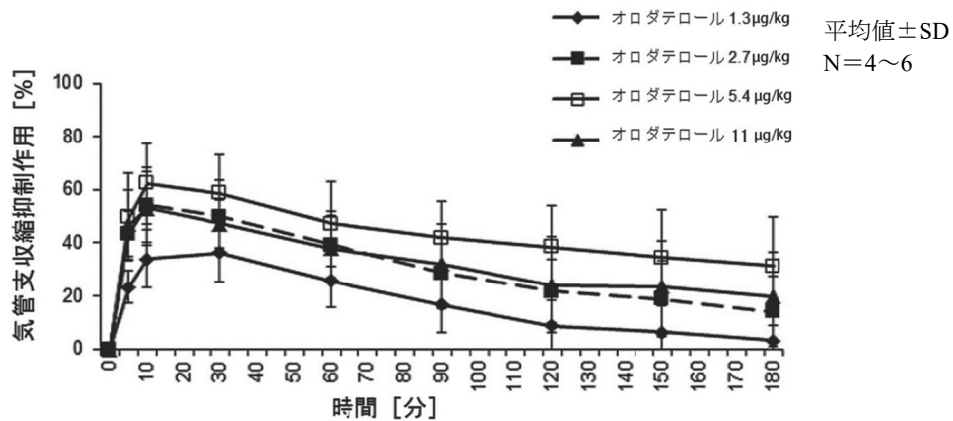
摘出モルモット気管平滑筋のメサコリン誘発収縮に対するチオトロピウムの作用 (Schild plot)

〔オロダテロール〕

麻酔下モルモットのアセチルコリン誘発性気管支収縮モデルにおいて、用量依存的に気管支収縮抑制作用を示した³⁸⁾。また、麻酔下イヌのモデルにおいては、全用量範囲で速やかにアセチルコリン誘発性気管支収縮を抑制した³⁸⁾。



麻酔下モルモットにおけるアセチルコリン誘発性気管支収縮に対する
オロダテロールの作用



麻酔下イヌにおけるアセチルコリン誘発性気管支収縮に対する
オロダテロールの作用

(3) 作用発現時間・持続時間

1) 作用発現時間

[チオトロピウム]

麻酔下のイヌにチオトロピウム 0.8 μ g (チオトロピウム臭化物水和物 1 μ g に相当) を吸入投与したとき、気管支収縮抑制作用のピークが 60 分後に認められた⁴²⁾。

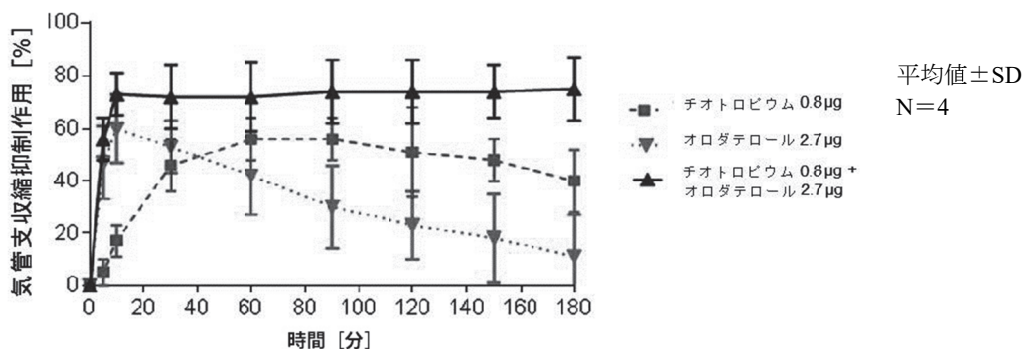
[オロダテロール]

アセチルコリン誘発性気管支収縮モデル (モルモット及びイヌ) において、オロダテロールを吸入投与したとき、アセチルコリンによって誘発した気管支収縮を速やかに抑制した³⁸⁾。麻酔下のモルモットにオロダテロールを吸入投与したとき、アセチルコリン誘発性気管支収縮を、オロダテロール 0.9 μ g/kg で、吸入投与後 7 分の時点で約 80%抑制し、最小十分有効量である 2.7 μ g/kg では、10 分以内に 100%、9.1 μ g/kg では、3 分以内に 100%抑制した。

麻酔下イヌのアセチルコリン誘発性気管支収縮に対しては、オロダテロールの最小十分有効量 5.4 μ g の吸入投与後 10 分以内に 62%の最大抑制作用が示された。

[チオトロピウム+オロダテロール]

両薬物の併用時に相加作用を示すか検討するため、単独投与時に 40~60%の気管支収縮抑制作用を示す投与量の両薬物を麻酔下のイヌに吸入投与したところ、気管支収縮抑制作用のピーク (約 75%) が 10 分以内に認められた⁴²⁾。

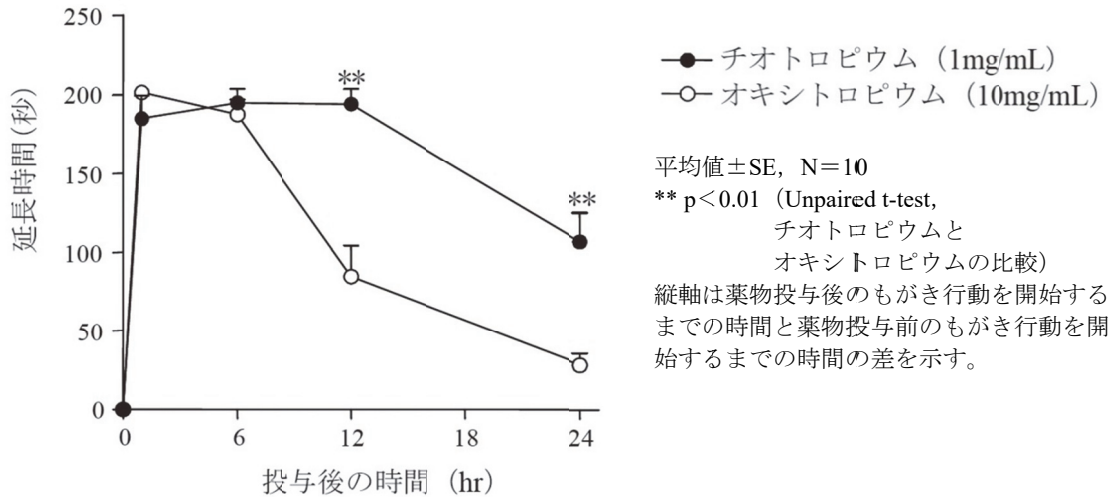


麻酔下イヌにおけるアセチルコリン誘発性気管支収縮に対する
チオトロピウムとオロダテロールの単独及び併用の作用

2) 作用持続時間

[チオトロピウム]

摘出標本（モルモット^{35, 37)}）におけるフィールド電気刺激による収縮に対する抑制作用及び生体位（モルモット^{34, 35)}）におけるアセチルコリンによる気管収縮に対する抑制作用はイプラトロピウム臭化物水和物及びオキシトロピウム臭化物よりも持続的である。また、摘出標本（ヒト³⁷⁾）及び生体位（イヌ³⁴⁾）においても、気管支収縮抑制作用は持続的である。



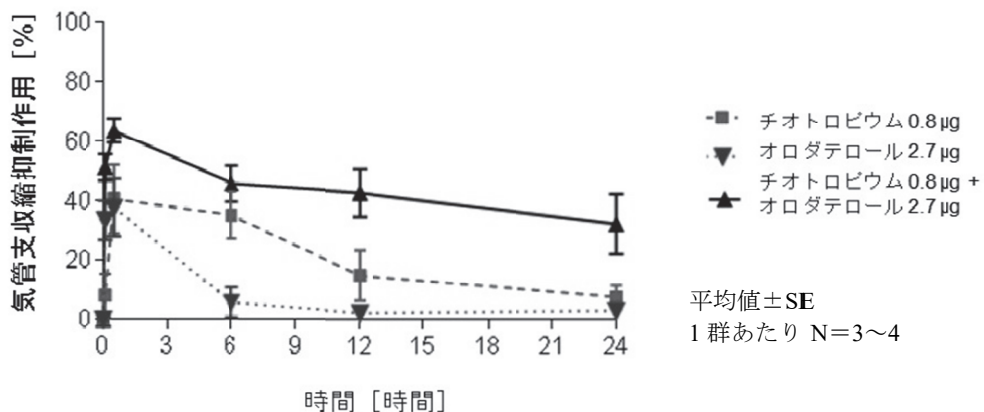
覚醒モルモットのアセチルコリン誘発気管支収縮に対する
チオトロピウムとオキシトロピウムの作用

[オロダテロール]

アセチルコリン誘発性気管支収縮モデル（モルモット及びイヌ）において、オロダテロールを吸入投与したとき、気管支収縮抑制作用は24時間持続した³⁸⁾。

[チオトロピウム+オロダテロール]

麻酔下イヌのアセチルコリン誘発性気管支収縮モデルにオロダテロール 2.7 μ g とチオトロピウム 0.8 μ g を併用吸入投与したとき、投与24時間後においても30%を超える気管支収縮抑制作用が維持された⁴²⁾。



麻酔下イヌのアセチルコリン誘発気管支収縮に対する
チオトロピウムとオロダテロールの単独及び併用の作用

3) ムスカリン受容体サブタイプからの解離時間

[チオトロピウム]

ヒトムスカリン受容体サブタイプ (Hm1, Hm2, Hm3) を発現させたチャイニーズハムスター卵巣 (CHO 細胞) より作製した膜分画標本を用いて、各受容体サブタイプからの解離半減時間を測定した。Hm2 受容体に比べ、Hm1 及び Hm3 受容体からのチオトロピウム及びイプラトロピウム臭化物水和物の解離は遅かった³⁴⁾。

Hm3 からの解離を比較すると、チオトロピウムは、オキシトロピウム臭化物及びイプラトロピウム臭化物水和物に比べ 100 倍以上遅かった³⁶⁾。

以上より、M₂ 受容体に比較し、M₁ 及び M₃ 受容体からのチオトロピウムの解離速度は非常に遅く (特に、M₃ 受容体)、解離速度の面からは M₃ 受容体を選択性が高いことが示された。

ヒトムスカリン受容体サブタイプからの解離 (半減時間 : h)

標 識 体	Hm1	Hm2	Hm3
³ H-チオトロピウム	14.6±2.2 (5)	3.6±0.5 (4)	34.7±2.9 (4)
³ H-イプラトロピウム	0.11±0.005 (3)	0.035±0.005 (4)	0.26±0.02 (3)

平均値±SD, () 内は例数を示す。

ヒトムスカリン受容体サブタイプ (Hm3) からの解離

薬 物	半減時間 (h)
チオトロピウム	34.8±2.02
イプラトロピウム	0.21±0.01
オキシトロピウム	0.07±0.01

平均値±SD, N=3

4) ヒト β₂ 受容体に対する選択性と固有活性

[オロダテロール]

ヒト β (β₁, β₂ 又は β₃) 受容体を発現させたチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いて、オロダテロールほか長時間作用性 β₂ 受容体刺激薬のヒト β₂ 受容体に対する選択性と固有活性を cAMP 解析により *in vitro* で検討した。

その結果、オロダテロールはヒト β₂ 受容体と比較して、ヒト β₁ 受容体に対して 241 倍、ヒト β₃ 受容体に対して 2,299 倍の選択性を示した³⁸⁾。

また、オロダテロールは、ヒト β₂ 受容体に対するイソプレナリン (非選択的 β 刺激薬) の最大薬理効果に対して 88% の固有活性を有することが示された³⁸⁾。

ヒト β₁, β₂ 及び β₃ アドレナリン受容体におけるオロダテロールの結合及び機能的特性

	hβ ₁		hβ ₂		hβ ₃		Ratio β ₁ /β ₂	Ratio β ₃ /β ₂
	pEC ₅₀	IA (%)	pEC ₅₀	IA (%)	pEC ₅₀	IA (%)		
イソプレナリン	9.27±0.08	100	8.58±0.08	100	7.86±0.07	100	0.2	5
オロダテロール	7.55±0.08	52±8	9.93±0.07	88±2	6.57±0.08	81±2	241	2299

平均値±SEM, N=3

文献 38) より抜粋

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

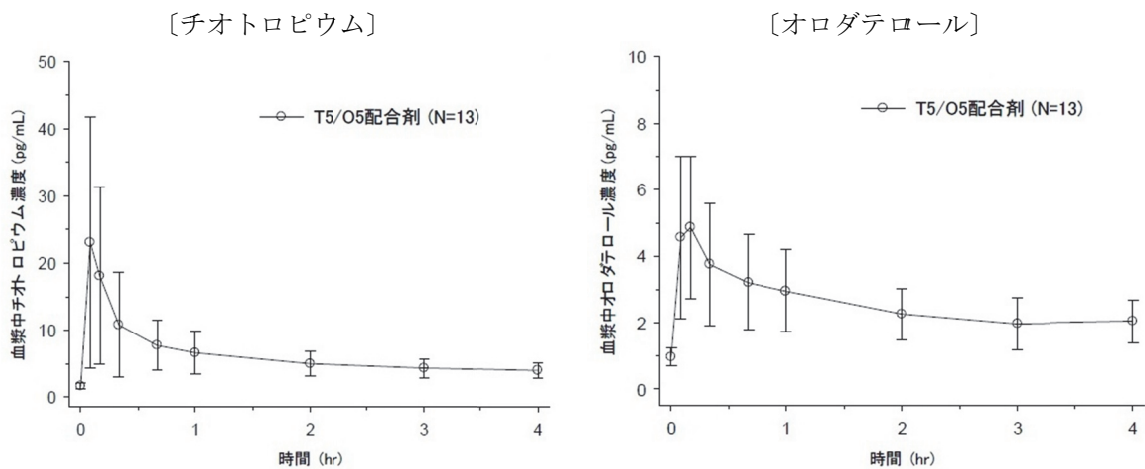
(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

日本人 COPD 患者を対象に、本剤（チオトロピウム $5\mu\text{g}$ + オロダテロール $5\mu\text{g}$ ）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。血漿中濃度推移（平均値 ± 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³¹⁾。

<血漿中濃度推移>



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
平均値 ± SD

<薬物動態パラメータ>

	チオトロピウム		オロダテロール	
	N	gMean (gCV%)	N	gMean (gCV%)
$C_{\text{max,ss}}$ (pg/mL)	13	16.5 (92.0)	13	4.33 (53.7)
$t_{\text{max,ss}}$ (h) ^{a)}	13	0.100 (0.100~0.333)	13	0.183 (0.100~0.333)
AUC _{0-4h,ss} (pg·h/mL)	12	23.3 (44.8)	12	9.94 (29.9)
$f_{\text{e}0-4,ss}$ (%)	13	6.72 (119)	13	1.50 (100)

gMean：幾何平均値，gCV：幾何変動係数

a) 中央値（範囲）

<定常状態>

[チオトロピウム]（外国人データ）

COPD 患者 79 例に 1 日 1 回チオトロピウム（吸入液剤）を反復投与すると、7 日目に定常状態に達し、蓄積はみられなかった⁴³⁾。

[オロダテロール]（外国人データ）

オロダテロールを COPD 患者（海外）326 例に 1 日 1 回反復吸入投与したとき、血漿中濃度は 8 日以内に定常状態に達した。オロダテロール及びオロダテロールグルクロン酸抱合体の累積は少なかった¹²⁾。

＜チオトロピウムとオロダテロールの相互作用＞（外国人データ）

COPD 患者（海外）47 例に、チオトロピウム＋オロダテロール配合剤 5 μ g/10 μ 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、各単独投与時（チオトロピウム 5 μ g, オロダテロール 10 μ g）と定常状態における薬物動態を比較して顕著な薬物相互作用は認められなかった²³⁾。

注）本剤の承認された用法及び用量：通常、成人には 1 回 2 吸入（チオトロピウムとして 5 μ g 及びオロダテロールとして 5 μ g）を 1 日 1 回吸入投与する。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

食事の影響

該当資料なし

《参考》

本剤は肺で局所的に効果を発揮する吸入薬であり、消化管からの直接的な吸収及び消化管での吸収に対する食事の影響が有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

併用薬の影響

オロダテロールとフルコナゾール（外国人データ）⁹⁾

健康成人（海外）35 例にオロダテロール 10 μ g（吸入投与）とフルコナゾール 400mg（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（外国人データ）⁸⁾

健康成人（海外）32 例にオロダテロール 10 μ g（吸入投与）とケトコナゾール 400mg（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。

注）本剤の承認された用法及び用量：通常、成人には 1 回 2 吸入（チオトロピウムとして 5 μ g 及びオロダテロールとして 5 μ g）を 1 日 1 回吸入投与する。

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」の項を参照すること。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

チオトロピウム：880mL/min（外国人データ）

健康成人男性（海外）12例にチオトロピウム溶液 14.4 μ g を15分間単回静脈内持続投与し、クリアランスを求めた⁴⁴⁾。

オロダテロール：872mL/min（外国人データ）

健康成人男性（海外）5例にオロダテロール 20 μ g を3時間点滴静脈内持続投与し、クリアランスを求めた⁴⁾。

注）本剤の承認された用法及び用量：通常、成人には1回2吸入（チオトロピウムとして5 μ g及びオロダテロールとして5 μ g）を1日1回吸入投与する。

(5) 分布容積

チオトロピウム：32L/kg（外国人データ）

健康成人男性（海外）12例にチオトロピウム溶液 14.4 μ g を15分間単回静脈内持続投与し、分布容積を求めた⁴⁴⁾。

オロダテロール：1110L（外国人データ）

健康成人男性（海外）5例にオロダテロール 20 μ g を3時間点滴静脈内持続投与し、分布容積を求めた⁴⁾。

注）本剤の承認された用法及び用量：通常、成人には1回2吸入（チオトロピウムとして5 μ g及びオロダテロールとして5 μ g）を1日1回吸入投与する。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

吸収部位：肺・気道

吸収率：該当資料なし（ヒト）

《参考：ラット》

チオトロピウムの吸収率⁴⁵⁾：約76%

オロダテロールの吸収率⁴⁶⁾：約70.4%

¹⁴C-チオトロピウムをラットに単回気管内及び静脈内投与後の尿中排泄率から、また¹⁴C-オロダテロールをラットに単回気管内及び静脈内投与後のAUC_{0-∞}値からそれぞれの吸収率を求めた。

腸肝循環：該当資料なし（ヒト）

《参考：ラット》

胆管カニューレを施した雄ラットに、 ^{14}C -チオトロピウム 10mg/kg を単回静脈内投与後 2 時間までに排泄された胆汁を、胆管カニューレを施した別の雄ラットの十二指腸内に投与したときの投与後 6 時間までの胆汁中排泄率は、投与した胆汁放射能の約 0.5%であった⁴⁵⁾。胆管カニューレを施した雄ラットに、 ^{14}C -オロダテロール $0.1\mu\text{mol/kg}$ を単回静脈内投与後 6 時間までに排泄された胆汁を、胆管カニューレを施した別の雄ラットの十二指腸内に投与したときの投与後 6 時間までの胆汁中排泄率は、投与した胆汁放射能の約 3%であった⁴⁶⁾。

バイオアベイラビリティ

チオトロピウム：33%（外国人データ）

健康成人男性（海外）36 例にチオトロピウム吸入液 $8\mu\text{g}$ 、 $16\mu\text{g}$ 、 $32\mu\text{g}$ を反復吸入投与、健康成人男性（海外）12 例にチオトロピウム溶液 $14.4\mu\text{g}$ を 15 分間単回静脈内持続投与後の尿中未変化体排泄率の比から生物学的利用率を求めた^{44, 47)}。

オロダテロール：約 30%（外国人データ）

健康成人（海外）29 例にオロダテロールを $30\sim 70\mu\text{g}$ の用量で単回吸入投与したときの $\text{AUC}_{0-\infty, \text{norm}}$ を、健康成人（海外）5 例にオロダテロール溶液 $20\mu\text{g}$ を単回静脈内投与したときと比較し生物学的利用率を求めた^{1, 4)}。

注）本剤の承認された用法及び用量：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。

5. 分布

該当資料なし（ヒト）

《参考：ラット》

ラットに ^{14}C -チオトロピウム 10mg/kg を単回気管内投与したとき、気管及び肺における放射能濃度は最初の試料採取時点である投与後 15 分で最高値を示した。肺、消化管のほか肝臓及び腎臓で高い放射能が認められ、これらの臓器での放射能濃度の減衰は、血漿からの減衰と同様に推移し、投与後 24 時間の体内総残存量は、投与量の 1%未満であった。肺には投与後 24 時間でも投与量の約 0.6%が存在した。また、特定組織への蓄積性はないものと考えられた⁴⁸⁾。ラットに ^{14}C -オロダテロール $773\mu\text{g/kg}$ を単回気管内投与したとき、放射能は中枢神経系を除く大部分の組織へと速やかに分布した。肺、腎臓、肝臓及び腺組織（特に膵臓、下垂体、唾液腺及び副腎）に高い放射能濃度が認められた。投与後 24 時間において、放射能は中枢神経系を除く組織にほぼ均等に分布していた⁴⁹⁾。

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし（ヒト）

《参考：ラット》

^{14}C -チオトロピウムは中枢神経系へはほとんど移行しなかった⁵⁰⁾。 ^{14}C -オロダテロールの血液－脳関門通過はごくわずかであった⁴⁹⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし（ヒト）

《参考：ラット》

^{14}C -チオトロピウム及び ^{14}C -オロダテロールともに胎児へ移行する。

妊娠 12 日目及び 18 日目のラットに ^{14}C -チオトロピウム 10mg/kg を単回静脈内投与したとき、胎児への放射能の移行は認められた⁵¹⁾。妊娠 12 日目及び 17 日目のラットに ^{14}C -オロダテロール 884 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回気管内投与したとき、胎児への放射能移行が認められた⁵²⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし（ヒト）

《参考：ラット》

^{14}C -チオトロピウム及び ^{14}C -オロダテロールともに乳汁中へ移行する。

出産後 13～14 日目の授乳中ラットに ^{14}C -チオトロピウム 10mg/kg を単回静脈内投与したとき、乳汁中への放射能の移行が認められた⁵³⁾。授乳 12 日目のラットに ^{14}C -オロダテロール 155 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回静脈内投与したとき、乳汁中への放射能移行が認められた⁵⁴⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし（ヒト）

《参考：ラット》

有色ラットに ^{14}C -チオトロピウム⁵⁵⁾ 又は ^{14}C -オロダテロール⁴⁹⁾ を静脈内投与したとき、メラニン含有組織（ ^{14}C -チオトロピウムは皮膚及び眼、 ^{14}C -オロダテロールは眼）に対する親和性が認められた。

(6) 血漿蛋白結合率

チオトロピウム：72% (*in vitro*)

ヒト血漿に ^3H -チオトロピウムを濃度 10, 50 及び 300 pg/mL （チオトロピウム換算値）となるように添加し、限外ろ過法により血漿蛋白結合率を求めた⁵⁶⁾。

オロダテロール：約 60% (*in vitro*)

健康被験者、腎機能障害患者及び肝機能障害患者の血漿に ^3H -オロダテロールを濃度 0.01nM となるように添加し、平衡透析法により血漿蛋白結合率を求めたところ、健康被験者で約 60%、腎機能障害患者及び肝機能障害患者で 56.6～63.7%の範囲であった⁵⁷⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

[チオトロピウム] (外国人データ, *in vitro*)

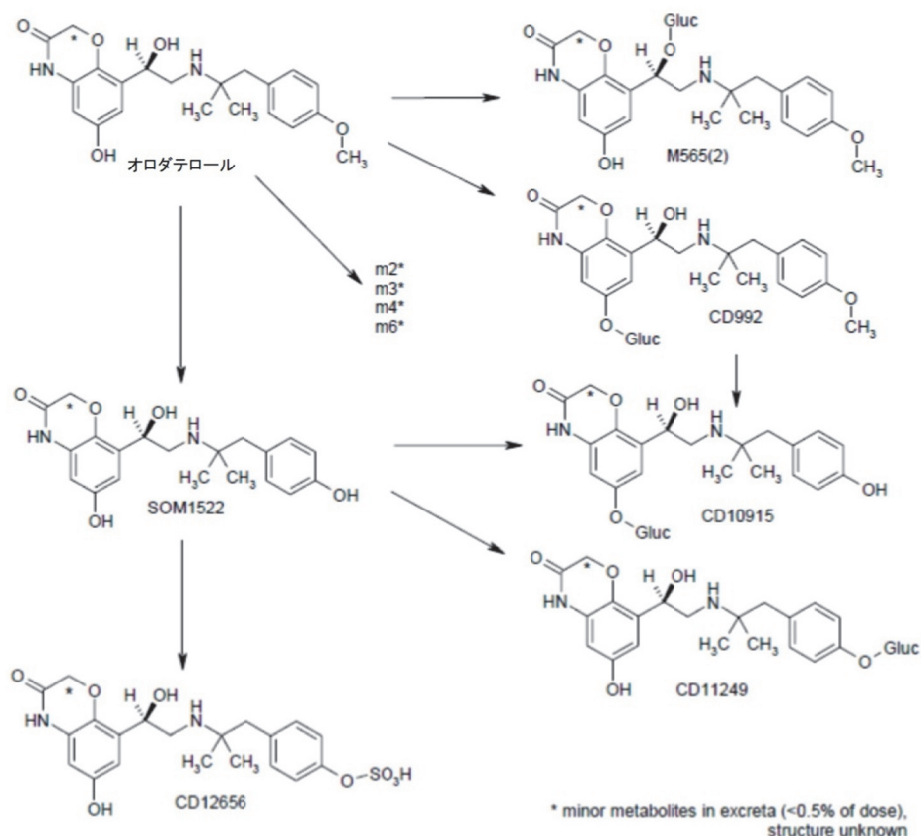
健康成人 (海外) 12 例にチオトロピウム 14.4 μ g を 15 分間単回静脈内持続投与したとき, チオトロピウムの代謝はわずかであった⁴⁴⁾。

各種動物及びヒト肝マイクロソームを用いた *in vitro* 試験より, 本薬はラット及びマウスで速やかに代謝されたが, ヒト及びイヌではほとんど代謝されなかった。ヒト及びイヌでの代謝は非酵素的なものであるが, ラット及びマウスでは酵素的な代謝がその大部分を占めると考えられた⁵⁸⁾。主要代謝物として, 血漿中において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⁵⁸⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量: 通常, 成人には 1 回 2 吸入 (チオトロピウムとして 5 μ g 及びオロダテロールとして 5 μ g) を 1 日 1 回吸入投与する。

[オロダテロール] (外国人データ)

In vivo 試験結果より, 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及びメトキシ部分の *O*-脱メチル化であり⁵⁹⁾, 6 種類の代謝物が同定された。



ヒトにおける ¹⁴C-オロダテロールの代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種, 寄与率

[チオトロピウム] (*in vitro*)チオトロピウムの代謝には, CYP2D6 及び CYP3A4 がごくわずかに関与する⁶⁰⁾。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^{60, 61)}, この代謝は CYP2D6 及び 3A4 の阻害薬により抑制された⁶⁰⁾。*In vitro* 試験におけるチトクローム P-450 代謝酵素の阻害試験より, CYP1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 及び 3A に対してチオトロピウム 1 μ M の濃度においても阻害反応はみられなかった⁶²⁾。[オロダテロール] (*in vitro*)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⁶³⁾, 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⁶⁴⁾。ヒト肝ミクロソームにおいて, オロダテロールは CYP2D6 に対して阻害作用を示した (K_i 値: 1.92 μ M)⁶⁵⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比, 存在比率

[チオトロピウム] (*in vitro*)チオトロピウムの主要代謝物である N-メチルスコピン, ジチニールグリコール酸のナトリウム塩及び分解物のムスカリン受容体サブタイプに対する親和性は, チオトロピウムに比べ約 10,000 倍低かった⁶⁶⁾。[オロダテロール] (*in vitro*, 外国人データ)オロダテロールの同定された 6 種類の代謝物のうち, 非抱合型 O-脱メチル化体のみが β_2 受容体に対する薬理活性を示し, 親和結合性及びアゴニスト活性はオロダテロールと同等であった⁶⁷⁾。しかしこの代謝物は, COPD 患者 (海外) に臨床用量の 4 倍量までを反復吸入投与したとき, 血漿中には検出されなかった。その他の 5 種類の代謝物は, いずれも優位な薬理活性を示さなかった。注) 本剤の承認された用法及び用量: 通常, 成人には 1 回 2 吸入 (チオトロピウムとして 5 μ g 及びオロダテロールとして 5 μ g) を 1 日 1 回吸入投与する。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

[チオトロピウム]

主に尿中排泄

[オロダテロール]

主に糞中排泄

(2) 排泄率

[チオトロピウム] (外国人データ)

健康成人 (海外) 12 例にチオトロピウムを静脈内投与したとき、尿中未変化体排泄率は 74% であった⁴⁴⁾。

[オロダテロール] (外国人データ)

健康成人 (海外) 5 例に¹⁴C-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⁴⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量：通常、成人には 1 回 2 吸入 (チオトロピウムとして 5 μ g 及びオロダテロールとして 5 μ g) を 1 日 1 回吸入投与する。

(3) 排泄速度

[チオトロピウム] (外国人データ)

健康成人 (海外) 12 例及び COPD 患者 (海外) (非高齢者：13 例，高齢者：12 例) にチオトロピウム (粉末吸入剤) を吸入投与したとき、終末相における尿中未変化体排泄速度から算出した消失半減期は 5~6 日であった^{44, 68)}。

[オロダテロール] (外国人データ)

健康成人 (海外) 5 例にオロダテロールを静脈内持続投与したときの腎臓クリアランスは 173mL/min で、消失半減期は 22 時間であった⁴⁾。健康成人 (海外) (10 μ g (女性)：9 例，30 μ g：9 例) にオロダテロールを吸入投与したときの消失半減期は 45 時間であった²⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量：通常、成人には 1 回 2 吸入 (チオトロピウムとして 5 μ g 及びオロダテロールとして 5 μ g) を 1 日 1 回吸入投与する。

8. トランスポーターに関する情報

オロダテロールは、P-gp, OAT1, OAT3 及び OCT1 の基質であった^{69, 70)}。また、オロダテロールは P-gp (IC₅₀ 値：365 μ M), BCRP (IC₅₀ 値：10~100 μ M) 及び OCT1 (IC₅₀ 値：14.1 μ M) に対して阻害作用を示した^{69, 70, 71)}。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

1) 高齢者への投与

[チオトロピウム] (外国人データ)

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 12 例で 326mL/min, 69 歳以上の COPD 患者 13 例で 163mL/min) が、これは加齢に伴う腎機能の低下によるものと考えられた⁶⁸⁾。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⁶⁸⁾。

2) 腎機能低下患者への投与

[チオトロピウム] (外国人データ)

軽度の腎機能低下患者 (クレアチニンクリアランスが 50~80mL/min の患者, 海外) 5 例では、チオトロピウム 4.8 μ g 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⁷²⁾。また、高度あるいは中等度の腎機能低下患者 (クレアチニンクリアランスが 50mL/min 未満の患者 (海外), 高度: 7 例, 中等度: 6 例) 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)⁷²⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量: 通常, 成人には 1 回 2 吸入 (チオトロピウム 5 μ g 及びオロダテロールとして 5 μ g) を 1 日 1 回吸入投与する。

[オロダテロール] (外国人データ)

高度の腎機能障害患者 (クレアチニンクリアランスが 30mL/min 未満, 海外) 7 例では、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) 13 例に比較して約 40% 増加した⁷⁾。

3) 肝機能低下患者への投与

[チオトロピウム] (外国人データ)

チオトロピウムの主たる排泄経路が腎排泄 (若年健康成人の未変化体の投与量に対する尿中排泄率: 74%) であること⁴⁴⁾, 非酵素的なエステル加水分解を受けて薬理活性のない代謝物となること^{58, 66)} から、肝機能障害がチオトロピウムの薬物動態に問題となる影響を与える可能性は低いと考えられる。

[オロダテロール] (外国人データ)

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)⁶⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量: 通常, 成人には 1 回 2 吸入 (チオトロピウムとして 5 μ g 及びオロダテロールとして 5 μ g) を 1 日 1 回吸入投与する。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 閉塞隅角緑内障の患者

[眼内圧を高め、症状を悪化させるおそれがある。] [8.5、11.1.3 参照]

2.2 前立腺肥大等による排尿障害のある患者

[更に尿を出にくくすることがある。] [9.1.7 参照]

2.3 アトロピン及びその類縁物質あるいは本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

(解説)

2.1 の解説：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。

2.2 の解説：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。

2.3 の解説：薬物療法の一般原則として設定した。チオトロピウムはアトロピンと類似の構造をもつため、アトロピン及びその類縁物質に過敏症のある患者には、本剤を投与すべきでない。また、本剤の成分にはチオトロピウムのほかにオロダテロール、添加剤として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、塩酸を含有しているため、これらの成分に対し過敏症の既往歴のある患者には、本剤を投与すべきでない。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 用法及び用量どおり正しく使用しても効果が認められない場合には、本剤が適当ではないと考えられるので、漫然と投与を継続せず中止すること。
- 8.2 急性症状を緩和するためには、短時間作用性吸入 β_2 刺激薬等の他の適切な薬剤を使用するよう患者に注意を与えること。また、その薬剤の使用量が増加したり、あるいは効果が十分でなくなってきた場合には、疾患の管理が十分でないことが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受診し医師の治療を求めるよう患者に注意を与えること。
- 8.3 本剤の投与中に短時間作用性吸入 β_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。
- 8.4 吸入薬の場合、薬剤の吸入により気管支痙攣が誘発される可能性があるため、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8.5 本剤の投与時に、本剤が眼に入らないように患者に注意を与えること。また、結膜の充血及び角膜浮腫に伴う赤色眼とともに眼痛、眼の不快感、霧視、視覚暈輪あるいは虹輪が発現した場合、急性閉塞隅角緑内障の徴候の可能性があるので、これらの症状が発現した場合には、可及的速やかに医療機関を受診するように患者に注意を与えること。[2.1、11.1.3 参照]
- 8.6 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。また、患者に対し、本剤の過度の使用による危険性があることを理解させ、1日1回、できるだけ同じ時間帯に吸入し、1日1回を超えて投与しないよう注意を与えること。[13.1、16.8.1、17.3 参照]

(解説)

- 8.1 の解説：本剤の目的は定期的使用により、症状の軽減、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。用法及び用量どおり正しく使用しても効果が認められない場合には、本剤が適当ではないことが考えられるため、本剤を中止し、他の治療法を検討する必要がある。
- 8.2 の解説：本剤は慢性閉塞性肺疾患の急性症状を軽減させる薬剤ではない。本剤投与中に発現した急性症状に対しては、短時間作用性吸入 β_2 刺激薬などの発作治療薬を使用するよう患者に注意を与えること。また、短時間作用性吸入 β_2 刺激薬などの発作治療薬の使用量が増加したり、患者が発作治療薬の効果を不十分と感じるようになった場合には、疾患の管理が十分でないことによる疾患の悪化の徴候であることが考えられるので、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。
- 8.3 の解説：本剤は慢性閉塞性肺疾患の急性症状を軽減させる薬剤ではない。急性症状の緩和においてのみ短時間作用性吸入 β_2 刺激薬の使用が認められることから設定した。
- 8.4 の解説：吸入剤使用時の気管支への刺激を考慮して設定した。吸入剤使用時に薬剤を吸入することで気管支痙攣、咳などが一時的に起こることが報告されている^{注)}。本剤においても吸入治療に関連した有害事象として薬剤の吸入による咳などの発現が報告されている。

8.5 の解説：本剤使用時に本剤が眼に入ると、チオトロピウムの抗コリン作用により閉塞隅角緑内障の症状が発現する可能性がある。したがって、誤って眼に入れないように注意するとともに、このような症状が発現した場合には、専門医による速やかな診察が必要である。

なお、他の国内の抗コリン性気管支拡張剤においても「適用上の注意」として、眼に入ると散瞳作用があるので眼に向けて噴射しないことが注意喚起されている。

8.6 の解説：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。 β 刺激薬を含むことから、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。

注) Roche N et al. : Ambulatory Inhalation Therapy in Obstructive Lung Diseases. Respiration, 64 : 121-130, 1997

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心不全、心房細動、期外収縮の患者、又はそれらの既往歴のある患者

心不全、心房細動、期外収縮が発現することがある。[11.1.1 参照]

9.1.2 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。

9.1.3 高血圧の患者

血圧を上昇させるおそれがある。

9.1.4 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。

9.1.5 糖尿病の患者

高用量の β_2 刺激薬を投与すると、血糖値が上昇するおそれがある。

9.1.6 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。

9.1.7 前立腺肥大（排尿障害がある場合を除く）のある患者

排尿障害が発現するおそれがある。[2.2 参照]

9.1.8 気管支喘息を合併した患者

気管支喘息の治療が適切に行われるよう注意すること。

（解説）

- 9.1.1 の解説：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。
- 9.1.2 の解説：オロダテロールの β_2 受容体刺激作用により、心血管系の症状が引き起こされる可能性があり、また、QT 延長があらわれる可能性があることから、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。
- 9.1.3 の解説：オロダテロールの β_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ることから、高血圧の患者では注意を要するため設定した。
- 9.1.4 の解説：痙攣性疾患がある患者では、オロダテロールの β_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。
- 9.1.5 の解説：オロダテロールの β_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。
- 9.1.6 の解説：甲状腺ホルモンは β 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 β 受容体を介するシステムの感受性が高まっており、 β_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。
- 9.1.7 の解説：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。
- 9.1.8 の解説：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。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

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

血中濃度の上昇がみられる。チオトロピウムは腎排泄型である。[16.5、16.6.1 参照]

（解説）

- 9.2.1 の解説：「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項を参照すること。
チオトロピウムは腎排泄型の薬剤であり、中等度～高度の腎機能低下のある患者では血漿中未変化体濃度の増加がみられたことから、本剤の投与における注意を喚起するために設定した。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。高用量オロダテロール（2489 μ g/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。

（解説）

「VII. 5. (2) 血液－胎盤関門通過性」及び「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項を参照すること。

妊婦に対する臨床試験成績はなく、安全性は確立していない。動物実験（ラット）では、¹⁴C-チオトロピウム及び¹⁴C-オロダテロールは胎児に移行することが認められている。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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

（解説）

「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」の項を参照すること。

授乳婦に対する臨床試験成績はなく、安全性は確立していない。動物実験（ラット）では、¹⁴C-チオトロピウム及び¹⁴C-オロダテロールは乳汁中に移行することが認められている。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

小児に対する本剤の臨床試験は実施されておらず、安全性及び有効性は確立していないため設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

副作用の発現に注意すること。一般に腎クリアランス等の生理機能が低下しており、血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.3 参照]

（解説）

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。

「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項を参照すること。

海外のチオトロピウム粉末吸入剤の臨床試験（プラセボ対照試験，イプラトロピウム臭化物水和物対照試験）における有害事象を 60 歳以下，61～70 歳，71 歳以上で層別した場合の各試験での口渇発現率は本剤治療群で年齢に比例して増加した。

年齢別「口渇」有害事象発現率（%）

試験名	群	60 歳以下	61～70 歳	71 歳以上
プラセボ対照試験	チオトロピウム治療群	11.3	16.1	20.5
	プラセボ群	3.0	1.9	3.5
イプラトロピウム対照試験	チオトロピウム治療群	7.7	14.5	13.7
	イプラトロピウム群	8.2	6.1	4.2

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 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。
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。

（解説）

QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤：

β_2 刺激剤の一般的な注意として記載した。

β_2 刺激剤は細胞内へのカリウム取り込みを促進させるため、QT 間隔を延長させる可能性がある。そのため、MAO 阻害剤、三環系抗うつ剤等の QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤と本剤を併用すると、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。

交感神経刺激剤：

β_2 刺激剤の一般的な注意として記載した。

交感神経刺激剤であるオロダテロールを含む本剤と他の交感神経刺激剤を併用すると、アドレナリン作動性神経刺激作用が増大するおそれがある。

キサランチン誘導体、ステロイド剤、非カリウム保持性利尿剤：

β_2 刺激剤の一般的な注意として記載した。

β_2 刺激剤は細胞内へのカリウム取り込みを促進させるため、血清カリウム値を低下させる可能性がある。

テオフィリンなどのキサランチン誘導体は、ホスホジエステラーゼ活性を抑制することにより、cyclic AMP が増加し Na/K ポンプの活性化をきたし、血清カリウム値を低下させる可能性がある。ステロイド剤及び非カリウム保持性利尿剤は、腎の尿細管でのカリウム排泄促進作用を有するため、血清カリウム値を低下させる可能性がある。

したがって、キサランチン誘導体、ステロイド剤、あるいは非カリウム保持性利尿剤と本剤を併用すると、血清カリウム値の低下が増強される可能性がある。また、重篤な低カリウム血症は不整脈等の心血管事象を引き起こすおそれがあるため、これらの薬剤と併用する際は血清カリウム値に注意すること。

β 遮断剤：

β_2 刺激剤の一般的な注意として記載した。

β 遮断剤は β 受容体に結合することにより作用を発揮する。そのため、本剤と併用した場合、 β 受容体において本剤に含まれるオロダテロールと競合的に拮抗し、本剤の作用が減弱する可能性がある。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

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

[9.1.1 参照]

11.1.2 イレウス（頻度不明）

11.1.3 閉塞隅角緑内障（頻度不明）

視力低下、眼痛、頭痛、眼の充血等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[2.1、8.5 参照]

11.1.4 アナフィラキシー（頻度不明）

アナフィラキシー（じん麻疹、血管浮腫、呼吸困難等）が発現することがある。

(解説)

11.1.1 の解説：心不全については、チオトロピウム粉末吸入剤 18 μ g の慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした国内臨床試験において1件が報告されている。

心房細動及び期外収縮については、「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用 ◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」参照のこと。

【心不全】

心不全とは、先天的あるいは後天的な心臓の構造的、機能的異常により息切れ、疲労感といった臨床症状、浮腫やラ音などの臨床徴候が生じ、入院を繰り返す、QOLの低下、余命の短縮をきたす症候群である。心不全が進行すると呼吸困難はそれほど強くない活動でも起こるようになり、最終的には安静にしていても起こるようになる（ハリソン内科学 第4版 2013年）。

急速な体重増加は体液貯留のサインと考えられるため、毎日の体重測定でのモニタリングが重要となる。7g/日以下程度の減塩食の塩分制限をする。

これらの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。

【心房細動】

無症状で、血行動態にも明らかな変化はみられない場合もあるが、頻拍に伴う動悸や胸部圧迫感などを認める場合もある。

血行動態への影響もさまざまであり、正常な心房収縮の必要性和心室応答に依存する。高度の低血圧、肺うっ血、狭心症状が出現することもある。高血圧、肥大型心筋症、大動脈弁狭窄などの左室拡張機能障害があると、特に心拍数が速く心室充満が不十分なきには、症状が強くなりやすい。運動耐容能低下や易疲労感、運動時の心拍数コントロールが不良であることを示唆する。心房細動停止時の洞停止に伴う強いめまい、あるいは失神が唯一の症状となることもある（ハリソン内科学 第4版 2013年）。

心房細動は、脳梗塞などの動脈塞栓を引き起こす原因となるので注意が必要である。

これらの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。

【期外収縮】

無自覚例から動悸，結滞，前胸部不快，胸痛などがあり，連発性ではめまいの訴えもありうる（内科診断学 第2版 2008年）。

これらの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。

- 11.1.2 の解説：慢性閉塞性肺疾患患者で，チオトロピウム粉末吸入剤 18 μ g の使用により，イレウスが認められている。

イレウスは，様々な原因によって腸管内容の運行が途絶されて，腸管内容が肛門方向に運ばれていかないことによって生じる病態をいう1つの症候群である。臨床的には腹痛，嘔吐，ガス及び大便の排出停止，腹部膨満などの腹部症状と重篤な全身症状が起きてきて急激に経過する。従って直ちに胃・腸管内容の吸引減圧が必要で，本症の種類によっては早期に外科手術により原因を除去する必要がある（医学書院 医学大辞典 第2版 2009年）。

これらの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。

- 11.1.3 の解説：慢性閉塞性肺疾患患者で，チオトロピウムソフトミスト吸入剤 2.5 μ g の使用により閉塞隅角緑内障が認められている。

閉塞隅角緑内障には急性・慢性のほか，続発性などがある。

急性の閉塞隅角緑内障では，房水の流出部である前房隅角が周辺部虹彩の接触により閉塞し，房水の流出が障害されて眼圧が急激に上昇する。失明に至ることもある。自覚症状として，「霧の中で物を見るような」視力障害（霧視），裸電球の回りに虹が見える虹輪視に加え，激しい眼痛，頭痛を伴い，悪心・嘔吐などの症状をきたす。眼圧は40～70mmHgと著しい高眼圧を呈する。慢性の閉塞隅角緑内障は，眼圧上昇が緩徐で，急性緑内障のような激しい自覚症状を示さない。初期には自覚症状はほとんどなく，進行例で視野障害，視力障害を訴える（臨床と研究 88巻9号 2011年）。

閉塞隅角緑内障が疑われる場合には，投与を直ちに中止し，適切な処置を行うこと。

- 11.1.4 の解説：慢性閉塞性肺疾患患者で，チオトロピウムソフトミスト吸入剤 2.5 μ g の使用により，アナフィラキシーが認められている。

アナフィラキシーの症状として，咽頭浮腫や重篤な気管支攣縮による呼吸困難が起こり，血管虚脱や先行する呼吸困難の前兆なしに，ショックが起こることもある。そう痒やじん麻疹などの皮膚症状は全身性アナフィラキシー反応の特徴であり，ときに血管性浮腫を伴う（ハリソン内科学 第4版 2013年）。これらの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。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	副作用の頻度		
	1%以上	1%未満	頻度不明
眼		霧視	眼圧上昇
皮膚		そう痒、じん麻疹、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）	

(解説)

企業中核データシート，スピリーバ 2.5 μ g レスピマット 60 吸入の国内添付文書，COPD 患者を対象として実施された国内臨床試験に基づき記載した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

承認時までの COPD 患者を対象に本剤を 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 (1237.5, 1237.6, 1237.22) における副作用^{注)} 発現頻度 (外国人のデータを含む)

安全性評価対象例数	1070
副作用発現例数	76
副作用発現率 (%)	7.1

注) 治験担当医師が本剤との因果関係ありと判断した有害事象

上記 3 試験において副作用発現例数として計上された 76 例にみられた有害事象を MedDRA (Version 18.0) の基本語 (Preferred Terms : PT) 毎に分類集計した内訳 (外国人のデータを含む)

有害事象の種類		例数(%)	有害事象の種類		例数(%)
心臓障害	心房細動	1 (0.1)	精神障害	不眠症	1 (0.1)
	頻脈	1 (0.1)		悪夢	1 (0.1)
	急性心筋梗塞	1 (0.1)	腎および尿路障害	排尿困難	1 (0.1)
	心房粗動	1 (0.1)		尿閉	1 (0.1)
	期外収縮	1 (0.1)		尿意切迫	1 (0.1)
	洞性頻脈	1 (0.1)		蛋白尿	1 (0.1)
眼障害	黄斑浮腫	1 (0.1)	生殖系および乳房障害	良性前立腺肥大症	2 (0.2)
	霧視	1 (0.1)		呼吸器, 胸郭および縦隔障害	咳嗽
胃腸障害	口内乾燥 ^{注)}	13 (1.2)	慢性閉塞性肺疾患		3 (0.3)
	便秘	2 (0.2)	発声障害		1 (0.1)
	腹部不快感	1 (0.1)	呼吸困難		2 (0.2)
	悪心	1 (0.1)	咽喉乾燥 ^{注)}		1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	1 (0.1)	咽喉刺激感		1 (0.1)
	口渇	2 (0.2)	急性呼吸不全		1 (0.1)
免疫系障害	4 型過敏症	1 (0.1)	鼻出血		1 (0.1)
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	1 (0.1)	夜間呼吸困難		1 (0.1)
	喉頭炎	1 (0.1)	いびき		1 (0.1)
	口腔カンジダ症	1 (0.1)	喀痰増加		1 (0.1)
	肺炎	1 (0.1)	上気道刺激症状	1 (0.1)	
	上気道感染	1 (0.1)	皮膚および皮下組織障害	そう痒症	1 (0.1)
傷害, 中毒および処置合併症	大腿骨頸部骨折	1 (0.1)		脱毛症	1 (0.1)
	創傷	1 (0.1)		皮膚炎	1 (0.1)
臨床検査	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.1)		多汗症	1 (0.1)
	心電図 QT 延長	2 (0.2)		老人性そう痒症	1 (0.1)
	血中ビリルビン増加	1 (0.1)		日光皮膚炎	1 (0.1)
	血圧上昇	1 (0.1)	蕁麻疹	1 (0.1)	
	全身麻酔	1 (0.1)	血管障害	高血圧	1 (0.1)
	白血球形態異常	1 (0.1)		大動脈瘤	1 (0.1)
代謝および栄養障害	高尿酸血症	1 (0.1)		大動脈瘤破裂	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	筋痙縮	2 (0.2)	神経系障害	浮動性めまい	2 (0.2)
	関節痛	1 (0.1)		頭痛	1 (0.1)
	背部痛	1 (0.1)		振戦	4 (0.4)
	筋骨格硬直	1 (0.1)		灼熱感	1 (0.1)
				味覚異常	1 (0.1)

注) 8. 副作用 (2) その他の副作用において, 主な副作用として記載された「口渇 14 例 (1.3%)」の内訳

承認時までの国際共同試験を含む3つの臨床試験 1237.5, 1237.6, 1237.22 の日本人における副作用^{注)}の内訳

有害事象の種類 ^{注)}	例数	
眼障害	黄斑浮腫	1
胃腸障害	口内乾燥	3
	便秘	1
	腹部不快感	1
神経系障害	振戦	1
皮膚および皮下組織障害	皮膚炎	1
	日光皮膚炎	1
血管障害	大動脈瘤	1
	大動脈瘤破裂	1
代謝および栄養障害	高尿酸血症	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	1
一般・全身障害および投与部位の状態	口渇	1

注) 試験担当医師が本剤との因果関係ありと判断した有害事象を国内基準により社内集計

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

本剤を高用量投与した場合、抗コリン作動薬の徴候及び症状（口渇、動悸、排尿困難等）並びに β_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。[8.6、16.8.1、17.3 参照]

13.2 処置

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。

(解説)

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、 β 遮断剤を使用する場合、気管支痙攣に注意が必要となる。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

患者には専用の吸入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。

(解説)

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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤と短時間作用型抗コリン性気管支拡張剤（イプラトロ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。[7.参照]

(解説)

本剤と短時間作用性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、設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験

麻酔イヌにチオトロピウム+オロダテロールを吸入投与したとき、心拍数、血漿中カリウム、血漿中乳酸及び血漿中グルコースの明らかな変化は認められなかった。安全性評価のための各種薬理試験では、予想外の所見はみられなかった。心電図検査では、QTc 及び心電図波形のいずれにおいても、有害所見は認められなかった。観察された変化はいずれも抗コリン薬又は β_2 刺激薬のクラス効果と考えられた。2 剤併用投与による相加的及び相乗的毒性作用は認められなかった。

1) 一般症状、中枢神経系に対する作用

[チオトロピウム]

チオトロピウムはマウスにおいて、0.003mg/kg（皮下）以上で抗コリン作用による汗腺分泌減少と考えられる foot hold の低下、10mg/kg（皮下）以上で運動量の減少、呼吸抑制、立毛がみられた。10mg/kg（皮下）以上でエタノール誘発性の睡眠時間を延長した。0.1mg/kg（静脈内）で正常体温を有意に低下させた。ウサギの脳波、マウスの自発運動量及び痙攣に影響を及ぼさなかった。

試験項目	動物	適用経路 (N)	投与量 (mg/kg)	試験成績
一般症状・行動に対する作用	マウス	皮下 (5~10)	0.001~100	0.003mg/kg 以上で抗コリン作用による汗腺分泌減少と考えられる foot hold*の低下が認められた。10mg/kg 以上で運動量の減少、呼吸抑制、立毛が認められた。
自発運動量（夜間運動量）に対する作用	マウス	皮下 (5)	0.6, 2.5	影響を及ぼさなかった。
エタノール誘発睡眠に対する作用	マウス	皮下 (10)	3~100	10mg/kg 以上で睡眠時間を延長した。
ヘキソバルビタール誘発睡眠に対する作用	マウス	皮下 (10)	3~300	100mg/kg で睡眠時間を延長した。
ペンテトラゾール痙攣に対する作用	マウス	静脈内 (12~22)	0.01	影響を及ぼさなかった。
正常体温に対する作用	マウス	静脈内 (10)	0.01, 0.1	0.1mg/kg で有意に下降した。
脳波に対する作用	ウサギ	静脈内 (4)	0.01~0.1	影響を及ぼさなかった。

* マウスを金属板の上に載せて傾けたときの体位保持能

IX. 非臨床試験に関する項目

[オロダテロール]

オロダテロールはマウスにおいて、 $10\mu\text{g}/\text{kg}$ で一過性の夜間運動量の減少と協調運動障害がみられた。ラットの行動及び生理に影響を及ぼさなかった。

試験項目		動物	適用経路 (N)	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	試験成績
一般症状・中枢神経系に対する作用	行動・体温・運動性に対する作用	ラット	吸入 (各 4)	17.1, 63.4, 483	行動変化及び生理学的変化を誘発しなかった。
	行動に対する作用	マウス	皮下 (Irwin 変法 : 各 6 夜間運動量 : 各 8)	1, 3, 10	$10\mu\text{g}/\text{kg}$ で投与後 1 時間まで一過性に夜間運動量の減少とともに、協調運動障害が認められた。

[チオトロピウム+オロダテロール]

ラットにおいて、チオトロピウム+オロダテロールは検討したいずれの投与量でも、抗コリン作用に起因すると考えられる変化を除き、ラットの行動及び生理に影響を及ぼさなかった。

試験項目		動物	適用経路 (N)	投与量	試験成績
一般症状・中枢神経系に対する作用	行動・体温・運動性に対する作用	ラット	吸入 (各 5)	Tio : Olo = 1 : 1, 1 : 6, 2 : 1	4 週間反復投与で、抗コリン作用に起因すると考えられる一般状態の変化(散瞳, 瞳孔反射の消失)を除き、行動変化及び生理学的変化は認められなかった。

2) 呼吸・循環器系に対する作用

[チオトロピウム]

チオトロピウムはイヌにおいて、0.0001～0.03mg/kg（静脈内）で血圧、心拍数をわずかに増加させたが、呼吸機能、血液ガスパラメータ、血中電解質及び血糖値、血流量、心収縮力及び心電図に影響を及ぼさなかった。吸入投与においても、心拍数、心収縮力、血圧、心電図に影響を及ぼさなかった。また、*in vitro* で心筋活動電位持続時間並びに HERG 電流に影響を及ぼさなかった。

試験項目	動物	適用経路 (N)	投与量 (mg/kg)	試験成績	
呼吸・循環器系に対する作用	呼吸パラメータに対する作用	イヌ (麻酔)	静脈内 (4)	0.0001～0.03	影響を及ぼさなかった。
	血液ガスパラメータに対する作用	イヌ (麻酔)	静脈内 (4)	0.0001～0.03	影響を及ぼさなかった。
	血中電解質及び血糖値に対する作用	イヌ (麻酔)	静脈内 (4)	0.0001～0.03	影響を及ぼさなかった。
	血流量に対する作用	イヌ (麻酔)	静脈内 (4)	0.0001～0.03	影響を及ぼさなかった。
	血圧に対する作用	イヌ (麻酔)	吸入 (6)	10 µg/15µL	影響を及ぼさなかった。
		イヌ (麻酔)	静脈内 (4)	0.0001～0.03	わずかに増加させた。
	心拍数に対する作用	イヌ (麻酔)	吸入 (6)	10 µg/15µL	影響を及ぼさなかった。
		イヌ (麻酔)	静脈内 (4)	0.0001～0.03	増加傾向を示した。
	心収縮力に対する作用	イヌ (麻酔)	吸入 (6)	10 µg/15µL	影響を及ぼさなかった。
			静脈内 (4)	0.0001～0.03	影響を及ぼさなかった。
	心電図に対する作用	イヌ (麻酔)	静脈内 (4)	0.0001～0.03	影響を及ぼさなかった。
	活動電位持続時間 (APD 10, 30, 90) に対する作用	モルモット	<i>in vitro</i> (5)	100～10,000 nM	影響を及ぼさなかった。
HERG 電流に対する作用	HEK293 細胞	<i>in vitro</i> (3)	100～100,000 nM	影響を及ぼさなかった。	

IX. 非臨床試験に関する項目

[オロダテロール]

オロダテロールはラット及びイヌの吸入投与において、用量依存的な心拍数増加、血圧低下などが認められた。

試験項目	動物	適用経路 (N)	投与量	試験成績	
呼吸器・循環器系に対する作用	呼吸機能に対する作用	ラット	吸入 (各 8)	17.2, 64.3, 485 $\mu\text{g}/\text{kg}$	呼吸数, 1 回換気量, 分時換気量のパラメータに対する有意な変化は認められなかった。
	心血管系及び呼吸器系に対する作用	ラット	吸入 (各 8)	0.27, 0.91, 2.7 mg/mL	用量依存的に血圧低下, 心拍数の増加が認められた。
	心血管系パラメータに対する作用	イヌ	吸入 (4)	0.91, 2.7, 9.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$	ECG 形状に対して有害な影響を及ぼさなかった。 2.7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で用量依存的に心拍数が増加し, 平均血圧の低下, 呼吸間隔及び QT 間隔の短縮が認められた。補正 QT 間隔に影響は認められなかった。
	心血管系パラメータに対する作用	イヌ	吸入 (6)	1.6, 5.0, 16, 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$	用量依存的に血圧の低下, 心拍数の増加, 体温の上昇が認められた。ECG の QRS 間隔に影響は及ぼさなかったが, 心拍数増加に伴い, 用量依存的に, PR 間隔及び QT 間隔の短縮が認められた。
	血行動態・心電図に対する作用	イヌ	吸入 (4)	0.55, 1.1, 2.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$	最高濃度で拡張期・収縮期血圧の低下, 心拍数, 心臓収縮性の増加が認められた。 QT 間隔延長は認められなかった。
	心血管系に対する作用	イヌ (麻酔)	吸入 (各 4~6)	1.4, 2.7, 5.5, 11 $\mu\text{g}/\text{kg}$	最高濃度のみ, 有意な頻脈が誘発された。
	血行動態に対する作用	イヌ (麻酔)	十二指腸内 (各 4)	1.2, 2.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$	拡張期血圧, 心拍数, 心臓収縮性, 心拍出量に問題となる影響を及ぼさなかった。
	HERG 電流・活動電位波形に対する作用	モルモット 摘出乳頭筋, HEK293 細胞	<i>in vitro</i>	0.1~30 μM	10 μM まで検討したモルモット乳頭筋では, 1 μM 以上で濃度依存的に 90%再分極時の活動電位持続時間を有意に短縮させ, 0.3 μM 以上で心筋収縮力を有意に増大させた。HEK293 細胞における HERG 媒介性カリウム電流に対して, 30 μM まで問題となる影響を及ぼさなかった。
	β_1 -AR に対する作用	モルモット 摘出心房	<i>in vitro</i>	10 nM~1 μM	濃度依存的に陽性変時作用を誘発した。

[チオトロピウム+オロダテロール]

イヌにおいて、チオトロピウム+オロダテロールは検討したいずれの投与量でも、ECG 波形に有害な影響を及ぼさなかった。また、心拍数、血漿中カリウム、血漿中乳酸及び血漿中グルコースの明らかな変化は認められなかった。

試験項目	動物	適用経路 (N)	投与量	試験成績
呼吸器・循環器系に対する作用	心血管系パラメータに対する作用	イヌ	吸入 (8) Tio : Olo = 1 : 1 (3/3, 8.86/8.54, 26.6/26.2 µg/kg), 1 : 6 (4.21/26.5 µg/kg), 2 : 1 (18.7/10.8, 50.2/27.4 µg/kg)	いずれの投与量においても ECG 波形に有害な影響を及ぼさなかったが、用量依存的に心拍数が増加し、それに伴い平均動脈圧の低下及び呼吸間隔の顕著な短縮が認められた。
	心血管系に対する作用	イヌ (麻酔)	吸入 (4) Tio/Olo = 0/0.27, 0.08/0, 0.08/0.27 µg/kg	心拍数、血漿中カリウム、血漿中乳酸及び血漿中グルコースの明らかな変化は認められなかった。
	心血管系に対する作用	イヌ (麻酔)	吸入 (3~4) Tio/Olo = 0/2.73, 0.8/0, 0.8/2.73, 0/5.46, 0.8/0, 0.8/5.46 µg/dog	心拍数、血漿中カリウム、血漿中乳酸及び血漿中グルコースの明らかな変化は認められなかった。
	呼吸機能に対する作用	ラット	吸入 (各 5) Tio : Olo = 1 : 1, 1 : 6, 2 : 1	24 時間にわたり呼吸数が低下し、投与中に分時換気量及び一回換気量が増加した後、最長 24 時間にわたり分時換気量が低下した。

3) 消化器系に対する作用

[チオトロピウム]

チオトロピウムは、10mg/kg (経口あるいは皮下) 以上で腸管内輸送能を抑制した。胃液分泌量を用量依存的に抑制した (ED₅₀=0.0032mg/kg, 皮下)。これらの作用は、チオトロピウムの持つ抗コリン作用に基づく薬理作用であると考えられる。

試験項目	動物	適用経路 (N)	投与量 (mg/kg)	試験成績
消化器系に対する作用	マウス	経口 (6)	0.1~100	10mg/kg 以上で抑制した。
		皮下 (9~10)	10~300	用量依存的に抑制した。
	ラット	皮下 (7~20)	0.00001~0.1	用量依存的に抑制した。 ED ₅₀ =0.0032mg/kg

IX. 非臨床試験に関する項目

[オロダテロール]

オロダテロールは、ラットにおいて胃液分泌量、胃内容物排泄及び腸管内輸送を用量依存的に抑制した。

試験項目		動物	適用経路 (N)	投与量 (mg/mL)	試験成績
消化器系に対する作用	胃液分泌又は胃内容物排泄及び腸管内輸送に対する作用	ラット	吸入 (各 8~10)	0.27, 0.91, 2.7	胃液分泌：用量依存的に低下させ、pHを上昇させた。 胃内容物排泄：用量依存的に低下させた。 腸管内輸送：用量依存的に低下させた。

4) 自律神経系、平滑筋に対する作用

[チオトロピウム]

チオトロピウムは、摘出直腸に対して、抗コリン作用によると考えられるカルバコール収縮及びヒスタミン収縮をそれぞれ用量依存的に抑制した。この結果は受容体結合実験で認められた結果と一致するものであった。一方、バリウム収縮に影響を及ぼさなかった。

試験項目		動物	適用経路 (N)	投与量 (nM)	試験成績
自律神経系・平滑筋に対する作用	摘出直腸に対する作用 (カルバコール収縮)	モルモット	<i>in vitro</i> (8)	10~100	用量依存的に抑制した。
	摘出直腸に対する作用 (ヒスタミン収縮)	モルモット	<i>in vitro</i> (8)	100~1,000	用量依存的に抑制した。
	摘出直腸に対する作用 (塩化バリウム収縮)	モルモット	<i>in vitro</i> (8)	100~1,000	影響を及ぼさなかった。

5) 水・電解質代謝に及ぼす影響

[チオトロピウム]

チオトロピウムは、尿量及び尿中 Na⁺、K⁺、Cl⁻濃度に影響を及ぼさなかった。

試験項目		動物	適用経路 (N)	投与量 (mg/kg)	試験成績
水・電解質代謝に対する作用	尿量, Na ⁺ クリアランス, Cl ⁻ クリアランス, K ⁺ クリアランス	ラット	経口 (4~5)	0.3~10	影響を及ぼさなかった。

[オロダテロール]

オロダテロールは、尿量及び電解質排泄を一過性に抑制したが、血清及びクリアランスパラメータには影響を及ぼさなかった。

試験項目		動物	適用経路 (N)	投与量 (mg/mL)	試験成績
水・電解質代謝に対する作用	腎機能及び血液生化学的検査パラメータに対する作用	ラット	吸入 (各 20)	0.27, 0.91, 2.7	腎機能：一過性（投与後 0～4 時間）に尿量が減少し、電解質排泄が低下した。2.7mg/mL で GGT 及び ALP 排泄が一過性に増加した。 血清及びクリアランスパラメータ：変化させなかった。

(3) その他の薬理試験

[チオトロピウム]

チオトロピウムは、唾液分泌を用量依存的に抑制した。0.1mg/kg（経口）以上で、涙液分泌を抑制した。また、用量依存的に散瞳作用を示した。これらの作用はいずれも抗コリン作用に基づくものであると考えられた。

また、反復投与による作用については、ピロカルピン誘発唾液分泌に対する作用において、14 日間反復投与では、単回投与に比べ抑制作用は増強したが、同時に観察した薬効の増強に比べて弱かった。一方、腸管内輸送能に対する作用は、単回投与と比べ変化は認められなかった。

試験項目		動物	適用経路 (N)	投与量	試験成績
単回投与での作用	唾液分泌に対する作用 (ピロカルピン誘発)	マウス	吸入 (4～10)	0.00023～ 0.0031 mg/kg	用量依存的に抑制した。
	唾液分泌に対する作用 (食反射による誘発)	イヌ	静脈内 (3～4)	0.001～0.03 mg/kg	用量依存的に抑制した。
	涙液分泌に対する作用	イヌ	経口 (6)	0.01～0.4 mg/kg	0.1mg/kg 以上で抑制した。
	瞳孔径に対する作用	イヌ	点眼 (4)	0.005 mg/site	散瞳作用がみられた。
反復投与での作用	ピロカルピン誘発唾液分泌に対する作用	モルモット	吸入 (3～24)	0.1～10 mg/mL/日	14 日間反復投与では、単回投与に比べて抑制作用は増強したが、同時に観察した気管支収縮抑制作用の増強に比べて弱かった。
	腸管内輸送能に対する作用	マウス	皮下 (9～11)	0.1～10 mg/kg/日	単回投与と比べ変化は認められなかった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

[チオトロピウム]

チオトロピウムの概略の致死量はマウスのエロゾル吸入投与では 131mg/kg, ラットのパウダー吸入投与では 334.5mg/kg 超, さらに, イヌのエロゾル吸入投与では 3.6mg/kg を超える量であった。

試験項目	動物種	投与経路あるいは 処置, 期間	投与量 (mg/kg)	試験結果
単回投与 毒性	マウス	エロゾル吸入	131	概略の致死量 ♂♀ 131 mg/kg
	ラット	パウダー吸入	334.5	概略の致死量 ♂♀ >334.5 mg/kg
	イヌ	エロゾル吸入	0.7, 3.6	概略の致死量 ♂♀ >3.6 mg/kg

[オロダテロール]

エロゾル吸入投与によるオロダテロールの概略の致死量は, マウスで 49.7mg/kg 超, ラットで 24.7mg/kg 超であった。

試験項目	動物種	投与経路あるいは 処置, 期間	投与量 (mg/kg)	試験結果
単回投与 毒性	マウス	エロゾル吸入	49.7	概略の致死量 ♂♀ >49.7 mg/kg
	ラット	エロゾル吸入	24.7	概略の致死量 ♂♀ >24.7 mg/kg

[チオトロピウム+オロダテロール]

エロゾル吸入投与によるチオトロピウム+オロダテロール (用量比 1:1) の概略の致死量は, マウスは雄で 33.8+35.5mg/kg 未満, 雌で 35.8+37.6mg/kg 超, ラットでは雄雌平均値 17.9+18.8mg/kg 超であった。高用量において, 各単剤に起因する影響が認められたが, 併用投与による毒性の増強や新たな毒性の発現は認められなかった。

試験項目	動物種	投与経路あるいは 処置, 期間	投与量 (Tio+Olo) (mg/kg)	試験結果
単回投与 毒性	マウス	エロゾル吸入	34.8+36.6	概略の致死量 (Tio+Olo) ♂ <33.8+<35.5 mg/kg ♀ >35.8+>37.6 mg/kg
	ラット	エロゾル吸入	17.9+18.8	概略の致死量 (Tio+Olo) ♂♀ >17.9+>18.8 mg/kg

(2) 反復投与毒性試験

[チオトロピウム]

ラット（13, 52 週間）吸入投与毒性試験で、抗コリン薬に共通してみられる唾液分泌抑制に起因した摂餌量減少に伴う体重増加抑制が現れ、無毒性量は、13 週間エロゾル吸入試験で $70\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 未満、13 週間パウダー吸入試験では $90\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 未満、52 週間エロゾル吸入試験では $13\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 未満となった。これらのほかに散瞳、心拍数増加などがみられたが、いずれも本薬の薬理作用に関連した変化と判断した。

イヌ（13, 52 週間）吸入投与毒性試験においても、本薬の抗コリン作用によると考えられる散瞳、口腔・鼻腔粘膜乾燥、乾性角結膜炎及び摂餌量減少に伴う体重増加抑制がみられた。その結果、無毒性量は多くの試験で低用量未満の量であった。イヌの反復投与毒性試験での無毒性量は、13 週間エロゾル吸入試験で $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 未満、13 週間パウダー吸入試験では $12\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 未満、52 週間エロゾル吸入試験では $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と判断した。

試験項目	動物種	投与経路あるいは 処置, 期間	投 与 量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)	試験結果
反復投与 毒性	ラット	エロゾル吸入・13 週間	70, 600, 5000	無毒性量 < $70\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$
	ラット	パウダー吸入・13 週間	90, 600, 5600	無毒性量 < $90\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$
	ラット	エロゾル吸入・52 週間	13, 96, 641	無毒性量 < $13\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$
	イヌ	エロゾル吸入・13 週間	10, 112, 1307	無毒性量 < $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$
	イヌ	パウダー吸入・13 週間	12, 142, 1328	無毒性量 < $12\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$
	イヌ	エロゾル吸入・52 週間	5, 45, 448	無毒性量 $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$

[オロダテロール]

オロダテロールの反復吸入投与毒性試験では、いずれの動物種においても、明らかな用量依存性を示す、特に同化作用や心血管系作用などの β_2 刺激薬に特徴的な全身性作用が認められた。マウス（13 週間）及びラット（4, 13, 26 週間）では、摂餌量、体重及び骨格筋量の増加が認められた。

イヌ（4, 13, 52 週間）では、検討したすべての用量（ $2.2\sim 330\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ）において、 β_2 受容体刺激作用、特に心拍数増加や血圧低下などの心血管系への作用が認められた。52 週間試験において、60 及び $330\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 投与群で心室性期外収縮及び心室性頻拍が認められた。心筋の病理組織学的変化（心筋の限局性線維化）は、推奨臨床用量を大きく上回る高用量のみで認められ、過剰な薬理作用に起因するものと考えられた。心臓に明らかな病理組織学的変化が認められた用量と、不整脈が検出された用量は一致していたが、不整脈の発現率は低く、散発的であった。また、オロダテロール投与による変化として、肝臓におけるグリコーゲン分布の変化が認められた。

IX. 非臨床試験に関する項目

試験項目	動物種	投与経路あるいは処置, 期間	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)	試験結果
反復投与 毒性	マウス	エロゾル吸入: 13 週間	63, 211, 900, 3258	無毒性量 63 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$
	ラット	エロゾル吸入: 4 週間	78, 260, 1360	無毒性量 260 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$
	ラット	エロゾル吸入: 13 週間	62, 239, 971, 2833	無毒性量 239 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$
	ラット	エロゾル吸入: 26 週間	49, 200, 3400	無毒性量 200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$
	イヌ	エロゾル吸入: 4 週間	2.2, 13.7, 127	無毒性量 13.7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$
	イヌ	エロゾル吸入: 13 週間	4.9, 15.0, 160	無毒性量 160 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$
	イヌ	エロゾル吸入: 52 週間	15, 60, 330	無毒性量 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$

[チオトロピウム+オロダテロール]

ラット (4 週間) 及びイヌ (4, 13 週間) の反復吸入投与毒性試験で認められた主な所見は, 散瞳, 鼻腔及び口腔粘膜の乾燥, 唾液腺の変化, 心拍数増加, 肝臓におけるグリコーゲン分布の変化, 血中アルブミン及びトリグリセリドの減少などであった。これらの所見は, チオトロピウムによる抗コリン作用及びオロダテロールによる β_2 刺激作用に特徴的なものであり, 用量依存的であった。一方, 心筋の不可逆性変化はチオトロピウム+オロダテロールの 57+62 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ (用量比 1:1) から認められ, β_2 刺激薬曝露量によるクラス効果とみなされた。

試験項目	動物種	投与経路あるいは処置, 期間	投与量 (Tio+Olo) ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)	試験結果
反復投与 毒性	ラット	エロゾル吸入・4 週間	85.2+78.6 577+555 2266+2174	無毒性量 (Tio+Olo) 85.2+78.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$
	イヌ	エロゾル吸入・4 週間	6.07+5.71 16.8+16.1 157+152	無毒性量 (Tio+Olo) 16.8+16.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$
	イヌ	エロゾル吸入・13 週間	14+16 57+62 290+310 0+290 310+0	無毒性量 (Tio+Olo) 14+16 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$

(3) 遺伝毒性試験

細菌あるいは哺乳類の培養細胞を用いた *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験の結果はいずれも陰性であり、本薬に遺伝毒性は認められなかった。

〔チオトロピウム〕

試験項目		動物種	投与経路あるいは 処置, 期間	投与量又は 処理濃度	試験結果
遺伝 毒性	復帰突然 変異	ネズミチフス菌 大腸菌	直接法	10~5000 µg/プレート	陰性
			代謝活性化法	10~5000 µg/プレート	
	前進突然 変異	チャイニーズハムスター 肺培養細胞	直接法	100~5000 µg/mL	陰性
			代謝活性化法	100~5000 µg/mL	
	<i>in vitro</i> 染色体異常	ヒトリンパ球 培養細胞	直接法	625~5000 µg/mL	陰性
代謝活性化法			625~5000 µg/mL		
不定期DNA 合成	ラット 肝培養細胞	灌流法	20~5000 µg/mL	陰性	
小核	マウス骨髓細胞	静脈内, 単回	8 mg/kg	陰性	

〔オロダテロール〕

試験項目		動物種	投与経路あるいは 処置, 期間	投与量又は 処理濃度	試験結果
遺伝 毒性	復帰突然 変異	ネズミチフス菌	直接法	100~5000 µg/プレート	陰性
			代謝活性化法	100~5000 µg/プレート	
	染色体異常	マウス リンパ腫細胞	直接法	10~250 µg/mL	陰性
代謝活性化法			10~250 µg/mL		
小核	ラット骨髓細胞	吸入, 反復 (4週間)	78, 260, 1360 µg/kg/日	陰性	

〔チオトロピウム+オロダテロール〕

試験項目		動物種	投与経路あるいは 処置, 期間	投与量 (Tio+Olo) (µg/kg/日)	試験結果
遺伝 毒性	小核	ラット骨髓細胞	吸入, 反復 (4週間)	0, 85.2+78.6, 577+555, 2266+2174	陰性

(4) がん原性試験

[チオトロピウム]

マウス及びラットのいずれにおいても、がん原性は認められなかった。

試験項目	動物種	投与経路あるいは処置, 期間	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)	試験結果
がん原性	マウス	エロゾル吸入 ♀ : 84週	54.2, 96.1, 180.6	がん原性なし
		エロゾル吸入 ♂ : 94~101週	0.4→0.3* 1.9→0.7* 8.6→2.5*	がん原性なし
	ラット	エロゾル吸入 104週	9.3, 21.7, 74.1	がん原性なし

* 投与63週で投与量を変更

[オロダテロール]

マウス又はラットを用いた 104 週吸入がん原性試験において、マウスでは子宮平滑筋腫及び平滑筋肉腫、ラットでは卵巣間膜平滑筋腫の発現率上昇が、推奨臨床用量より高用量の投与により誘発された。これらの変化は、 β_2 刺激薬投与によりげっ歯類で特異的に出現することが知られている。

試験項目	動物種	投与経路あるいは処置, 期間	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)	試験結果
がん原性	マウス	エロゾル吸入 104週	26.1, 76.9, 255	子宮平滑筋腫・平滑筋肉腫の 発現率上昇
	ラット	エロゾル吸入 104週	25.8, 75.9, 270	卵巣間膜平滑筋腫の 発現率上昇

(5) 生殖発生毒性試験

[チオトロピウム]

ラットの受胎能及び一般生殖能試験では、 $11\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上で摂餌量の減少がみられた。また、 $97\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上で黄体数、着床数及び生存胎児数の減少が認められたが、交尾能、受胎能あるいは妊娠、分娩、哺育に影響はなかった。 $1980\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 群では出生児の体重増加量が減少し、次々世代の出生率がわずかに低かった。雌雄親動物の一般毒性学的無毒性量は $11\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 未満、親動物の生殖能に対する無毒性量は雄で $1980\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、雌では $11\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、胎児に対する無毒性量は $11\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、出生児に対する無毒性量は $97\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と判断した。

ラット胎児の器官形成期投与試験では、母動物に体重増加抑制や摂餌量の減少が用量依存的にみられたが、胎児及び出生児の生存に影響はみられず、催奇形性も認められなかった。母動物に対する一般毒性学的無毒性量は $11\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 未満、生殖毒性学的無毒性量は $1838\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、胎児に対する無毒性量は $1838\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、出生児に対する無毒性量は $100\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と判断した。

ウサギ胎児の器官形成期投与試験では、 $9\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上で肛門・性器周囲の汚れ及び糞量の減少がみられた。胎児では、 $110\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上で13肋骨の発生率が有意に増加し、 $500\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 群で胎児体重の低下がみられたが、催奇形性は認められなかった。母動物に対する一般毒性学的無毒性量は $9\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 未満、生殖毒性学的無毒性量は $500\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、胎児に対する無毒性量は $9\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と判断した。

ラットの周産期及び授乳期投与試験では、 $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上で母動物の体重増加抑制及び摂餌量が用量依存的に減少した。出生児の死亡率が $100\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上で増加し、出生児の体重発達も停滞して反射機能の発達及び性成熟に遅れがみられたが、機能・行動及び生殖能に影響は認められなかった。母動物に対する一般毒性学的無毒性量は $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 未満、生殖毒性学的無毒性量は $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、次世代児に対する無毒性量は $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と判断した。

試験項目	動物種	投与経路あるいは 処置, 期間	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)	試験結果
生殖発生毒性	受胎能 生殖能	ラット エロゾル吸入 ♂ 交配前9週間 ～交配期間 ♀ 交配前2週間 ～分娩後20日	11, 97, 1980	無毒性量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) 親動物: 一般毒性: ♂♀ <11 生殖能: ♂ 1980, ♀ 11 胎児: 11, 出生児: 97
	器官 形成期	ラット エロゾル吸入 妊娠6～17日	11, 100, 1838	無毒性量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) 母動物: 一般毒性: <11 生殖毒性: 1838 胎児: 1838, 出生児: 100
		ウサギ エロゾル吸入 妊娠6～18日	9, 110, 500	無毒性量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) 母動物: 一般毒性: <9 生殖毒性: 500 胎児: 9
	周産期 授乳期	ラット エロゾル吸入 妊娠17日～離乳	10, 100, 2111	無毒性量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) 母動物: 一般毒性: <10 生殖毒性: 10 次世代児: 10

IX. 非臨床試験に関する項目

[オロダテロール]

ラットの受胎能及び初期胚発生試験では、すべての群の雄、並びに 193 及び 3068 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の雌で四肢の皮膚の発赤及び流涎、3068 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 群で自発運動低下が認められた。また、雄雌において、 β_2 刺激薬の既知同化作用として、摂餌量の増加を伴う体重増加が認められたが、雄雌ともに生殖能に対する影響は認められなかった。親動物の一般毒性学的無毒性量は 58 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、親動物の生殖能に対する無毒性量は 3068 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と判断した。

ラットの胚・胎児発生毒性試験では、母動物に体重増加の亢進が認められたが、胚・胎児生存及び成長に影響は認められなかった。222 及び 1054 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 群において、胸骨分節の不完全骨化が認められる胎児がわずかに増加したが、その発現は散発的であった。母動物及び胚・胎児に対する無毒性量は、1054 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と判断した。

ウサギの胚・胎児発生毒性試験では、母動物に体重増加の亢進及び 2489 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 群での摂餌量低下が認められた。胚・胎児生存及び成長に影響は認められなかったが、一部の胎児に骨格、眼、及び心血管系の発生異常が認められた。他の β_2 刺激薬でも胎児毒性が認められている。母動物に対する無毒性量は 2489 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、また、胚・胎児に対する無毒性量は 974 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と判断した。

ラットの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では、3665 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 群において母動物の体重増加亢進及び一過性の摂餌量減少が認められた。また、すべての投与群において出生児の眼瞼開裂に要した日数に用量依存的な短縮傾向が認められたが、次世代動物の生殖能に対する影響は認められなかった。母動物に対する一般毒性学的無毒性量及び次世代の発生・生存及び生殖能に対する無毒性量は 3665 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と判断した。

試験項目	動物種	投与経路あるいは処置, 期間	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)	試験結果	
生殖発生毒性	受胎能・初期胚発生	ラット	エロゾル吸入 ♂ 交配前 4 週間 ～交配期間 ♀ 交配前 2 週間 ～妊娠 7 日	58, 193, 3068	無毒性量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) 親動物: 一般毒性: ♂♀ 58 生殖能: ♂♀ 3068
	胚・胎児発生	ラット	エロゾル吸入 妊娠 6～17 日	64, 222, 1054	無毒性量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) 母動物: 一般毒性: 1054 胚・胎児: 1054
		ウサギ	エロゾル吸入 妊娠 6～19 日	289, 974, 2489	無毒性量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) 母動物: 一般毒性: 2489 胚・胎児: 974
	出生前・出生後の発生並びに母体機能	ラット	エロゾル吸入 妊娠 6～20 日 授乳 2～21 日	59, 297, 3665	無毒性量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) 母動物: 一般毒性: 3665 次世代児: 3665

(6) 局所刺激性試験

[チオトロピウム]

ウサギを用いて単回及び14日間反復点眼投与による眼刺激性試験を実施したが、刺激性は認められなかった。

試験項目	動物種	投与経路あるいは 処置, 期間	投与量又は処理濃度	試験結果
局所刺激性	ウサギ	点眼, 単回	20 mg	刺激性なし
	ウサギ	点眼, 14日間	0.001, 0.003 %	刺激性なし

[オロダテロール]

ウサギを用いて皮膚又は眼における局所刺激試験を実施し、皮膚に対する刺激性は認められなかったが、眼に対する刺激性が認められた。

試験項目	動物種	投与経路あるいは 処置, 期間	投与量又は処理濃度	試験結果
局所刺激性	ウサギ	4時間皮膚に塗布, 単回	500 mg	刺激性なし
	ウサギ	点眼, 14日間	2, 10 mg/日	用量依存的な軽度又は 中等度の刺激作用を誘発

(7) その他の特殊毒性

・抗原性

非げっ歯類及びげっ歯類を用いた反復投与毒性試験では抗原性を示唆するような毒性変化は認められなかったことから、抗原性試験は実施しなかった。

・免疫毒性

非げっ歯類及びげっ歯類を用いた反復投与毒性試験では免疫毒性を示唆するような毒性変化は認められなかったことから、免疫毒性試験は実施しなかった。

・依存性

In vitro 受容体スクリーニングにおいて、チオトロピウム、オロダテロールとも依存性に関する各受容体に対する結合が認められなかったことから、依存性に関する試験は実施しなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：スピオルト[®]レスピマット[®]28 吸入
スピオルト[®]レスピマット[®]60 吸入
処方箋医薬品 注) 注意一医師等の処方箋により使用すること
有効成分：〔チオトロピウム臭化物〕 劇薬
〔オロダテロール塩酸塩〕 劇薬

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

冷凍しないこと。

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 本剤は冷凍しないこと。

20.2 地方自治体により定められた廃棄処理方法に従うこと。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：スピリーバレスピマット スピオルトレスピマットの吸入方法
日本ベーリンガーインゲルハイム
医療用医薬品基本情報 (<https://www.bij-kusuri.jp/>参照)

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：同一成分の配合剤はない

同 効 薬：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配合剤

グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物

7. 国際誕生年月日

2015年5月20日（欧州）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
スピオルト [®] レスピマット [®] 28 吸入	2015年9月28日	22700AMX01001000	2015年11月26日	2015年12月3日
スピオルト [®] レスピマット [®] 60 吸入	2015年9月28日	22700AMX01002000	2016年11月18日	2016年12月1日

9. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間スピオルト[®]レスピマツト[®]28 吸入，スピオルト[®]レスピマツト[®]60 吸入の再審査期間

8 年間：2015 年 9 月 28 日～2023 年 9 月 27 日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は，投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
スピオルト [®] レスピマツト [®] 28 吸入	2259807G1026	2259807G1026	124501101	622450101
スピオルト [®] レスピマツト [®] 60 吸入	2259807G2022	2259807G2022	124502801	622450201

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 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（2015年9月28日承認，CTD 2.7.6 1.1）[0004039001]
- 2) 社内資料：健康成人対象反復吸入投与試験（1222.2 試験）（2015年9月28日承認，CTD 2.7.6 1.2）[0004039002]
- 3) 社内資料：健康成人対象単回静脈内投与薬物動態試験（1222.7 試験）（2015年9月28日承認，CTD 2.7.6 1.3）[0004039003]
- 4) 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（2015年9月28日承認，CTD 2.7.6 1.4）[0004039004]
- 5) 社内資料：健康成人対象単回経口投与薬物動態試験（1222.19 試験）（2015年9月28日承認，CTD 2.7.6 1.5）[0004039005]
- 6) 社内資料：肝機能障害患者を対象とした試験（2015年9月28日承認，CTD 2.7.6 1.11）[0004039006]
- 7) 社内資料：腎機能障害患者を対象とした試験（2015年9月28日承認，CTD 2.7.6 1.12）[0004039007]
- 8) 社内資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用試験（2015年9月28日承認，CTD 2.7.6 1.13）[0004039008]
- 9) 社内資料：フルコナゾールとの薬物相互作用試験（2015年9月28日承認，CTD 2.7.6 1.14）[0004039009]
- 10) 社内資料：オロダテロールの TQT 試験（2015年9月28日承認，CTD 2.7.6 2.1）[0004039010]
- 11) 社内資料：COPD 患者対象単回投与用量反応試験（1222.3 試験）（2015年9月28日承認，CTD 2.7.6 3.1）[0004039011]
- 12) 社内資料：COPD 患者対象用量反応試験（1222.5 試験）（2015年9月28日承認，CTD 2.7.6 3.2）[0004039012]
- 13) 社内資料：COPD 患者対象 48 週間有効性安全性試験（1222.11 試験）（2015年9月28日承認，CTD 2.7.6 3.4）[0004039013]
- 14) 社内資料：COPD 患者対象 48 週間有効性安全性試験（1222.12 試験）（2015年9月28日承認，CTD 2.7.6 3.5）[0004039014]
- 15) 社内資料：COPD 患者対象 48 週間有効性安全性試験（1222.11/12 試験併合解析）（2015年9月28日承認，CTD 2.7.6 3.15）[0004039015]
- 16) 社内資料：COPD 患者対象 48 週間有効性安全性試験（1222.13 試験）（2015年9月28日承認，CTD 2.7.6 3.6）[0004039016]
- 17) 社内資料：COPD 患者対象 48 週間有効性安全性試験（1222.14 試験）（2015年9月28日承認，CTD 2.7.6 3.7）[0004039017]
- 18) 社内資料：COPD 患者対象 48 週間有効性安全性試験（1222.13/14 試験併合解析）（2015年9月28日承認，CTD 2.7.6 3.16）[0004039018]
- 19) 社内資料：日本人健康成人対象反復吸入投与試験（1222.21 試験）（2015年9月28日承認，CTD 2.7.6 1.6）[0004039019]
- 20) 社内資料：日本人 COPD 患者対象用量検討試験（1222.22 試験）（2015年9月28日承認，CTD 2.7.6 3.3）[0004039020]
- 21) 社内資料：健康成人対象単回吸入投与試験（1237.1 試験）（2015年9月28日承認，CTD 2.7.6 1.7）[0004039021]
- 22) 社内資料：健康成人対象反復吸入投与試験（1237.2 試験）（2015年9月28日承認，CTD 2.7.6 1.8）[0004039022]
- 23) 社内資料：COPD 患者を対象とした 3 週間投与 DDI 試験（2015年9月28日承認，CTD 2.7.6 1.10）[0004039023]

- 24) 社内資料：COPD 患者対象用量検討並行群間比較試験（1237.4 試験）（2015 年 9 月 28 日承認，CTD 2.7.6 3.8） [0004039024]
- 25) 社内資料：COPD 患者対象用量検討クロスオーバー試験（1237.9 試験）（2015 年 9 月 28 日承認，CTD 2.7.6 3.9） [0004039025]
- 26) 社内資料：COPD 患者対象併用投与用量検討クロスオーバー試験（1237.18 試験）（2015 年 9 月 28 日承認，CTD 2.7.6 3.10） [0004039026]
- 27) 社内資料：COPD 患者対象プラセボ対象 24 時間呼吸機能試験（1237.20 試験）（2015 年 9 月 28 日承認，CTD 2.7.6 3.14） [0004039027]
- 28) 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）（2015 年 9 月 28 日承認，CTD 2.7.6 3.11） [0004039028]
- 29) 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）（2015 年 9 月 28 日承認，CTD 2.7.6 3.12） [0004039029]
- 30) 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（2015 年 9 月 28 日承認，CTD 2.7.6 3.17） [0004039030]
- 31) 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（2015 年 9 月 28 日承認，CTD 2.7.6 1.9） [0004039031]
- 32) 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（2015 年 9 月 28 日承認，CTD 2.7.6 3.13） [0004039032]
- 33) Disse B, et al. : Life Sci. 1999 ; 64(6/7) : 457-464. [0004006115]
- 34) Disse B, et al. : Life Sci. 1993 ; 52(5/6) : 537-544. [0002995752]
- 35) 大村 剛史 ほか：医学と薬学. 2004 ; 51(5) : 711-716. [0004009832]
- 36) 社内資料：薬効薬理試験（ヒト ムスカリン受容体サブタイプからの解離）（2004 年 10 月 22 日承認臭化チオトロピウム水和物 スピリーバ吸入用カプセル 18 μ g, 申請資料概要ホ 1.5.2） [0004012220]
- 37) Takahashi T, et al. : Am J Respir Crit Care Med. 1994 ; 150(6) : 1640-1645. [0002995812] (PMID: 7952627)
- 38) Bouyssou T, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2010 ; 334(1) : 53-62. [0004038754] (PMID : 20371707)
- 39) Roux E, et al. Gen Pharmacol. 1998 ; 31(3) : 349-356. [0004037196] (PMID : 9703200)
- 40) 社内資料：薬効薬理試験（抗コリン作用（ウサギ、イヌ）など）（2004 年 10 月 22 日承認臭化チオトロピウム水和物 スピリーバ吸入用カプセル 18 μ g, 申請資料概要ホ 1.1.3） [0004012201]
- 41) 社内資料：薬効薬理試験（抗コリン作用（モルモット））（2004 年 10 月 22 日承認臭化チオトロピウム水和物 スピリーバ吸入用カプセル 18 μ g, 申請資料概要ホ 1.1.4） [0004012202]
- 42) 社内資料：チオトロピウム+オロダテロールの薬効薬理試験（気管支収縮抑制作用（イヌ））（2015 年 9 月 28 日承認，CTD 2.6.2 2.3.1） [0004039036]
- 43) Puyal C, et al. : 社内資料 チオトロピウムの用量反応試験（205.127 試験） [0004028608]
- 44) 社内資料：健康成人でのバイオアベイラビリティ試験（2015 年 9 月 28 日承認，CTD 2.7.2B 1.1） [0004012204]
- 45) 社内資料：非臨床薬物動態試験（吸収，排泄（ラット））（2004 年 10 月 22 日承認臭化チオトロピウム水和物 スピリーバ吸入用カプセル 18 μ g, 申請資料概要へ 2.4） [0004012208]
- 46) 社内資料：オロダテロールの非臨床薬物動態試験（吸収（ラット））（2015 年 9 月 28 日承認，CTD 2.6.4 3.2.2） [0004039038]
- 47) 社内資料：健康成人での反復投与薬物動態試験（2015 年 9 月 28 日承認，CTD 2.7.2B 1.1） [0004028607]

- 48) 社内資料：非臨床薬物動態試験（分布：組織内分布）（2004年10月22日承認
臭化チオトロピウム水和物 スピリーバ吸入用カプセル 18 μ g, 申請資料概要へ 2.2.2)
[0004012209]
- 49) 社内資料：オロダテロールの非臨床薬物動態試験（分布（ラット））（2015年9月28日承認,
CTD 2.6.4 3.2.1) [0004039039]
- 50) 社内資料：非臨床薬物動態試験（分布：全身オートラジオグラフィ）（2004年10月22日承認
臭化チオトロピウム水和物 スピリーバ吸入用カプセル 18 μ g, 申請資料概要へ 2.2.1)
[0004012210]
- 51) 社内資料：非臨床薬物動態試験（分布：胎児への移行（ラット））（2004年10月22日承認
臭化チオトロピウム水和物 スピリーバ吸入用カプセル 18 μ g, 申請資料概要へ 2.2.3)
[0004012211]
- 52) 社内資料：オロダテロールの非臨床薬物動態試験（分布：胎児への移行胎盤通過（ラット））
（2015年9月28日承認, CTD 2.6.4 4.2.4) [0004039040]
- 53) 社内資料：非臨床薬物動態試験（排泄：乳汁中移行）（2004年10月22日承認
臭化チオトロピウム水和物 スピリーバ吸入用カプセル 18 μ g, 申請資料概要へ 2.4.3)
[0004012212]
- 54) 社内資料：オロダテロールの非臨床薬物動態試験（排泄：乳汁中移行（ラット））
（2015年9月28日承認, CTD 2.6.4 6.2.2) [0004039041]
- 55) 社内資料：非臨床薬物動態試験（分布：その他の組織への移行（ラット））（2004年10月22日
承認臭化チオトロピウム水和物 スピリーバ吸入用カプセル 18 μ g, 申請資料概要へ 2.2.1)
[0004012213]
- 56) 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）（2004年10月22日承認
臭化チオトロピウム水和物 スピリーバ吸入用カプセル 18 μ g, 申請資料概要へ 2.2.5) [0004012207]
- 57) 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）（2015年9月28日承認,
CTD 2.6.4 4.2.3) [0004039037]
- 58) 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）（2004年10月22日承認
臭化チオトロピウム水和物 スピリーバ吸入用カプセル 18 μ g, 申請資料概要へ 2.3.2) [0004012214]
- 59) 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）（2015年9月28日承認,
CTD 2.7.2A 3.2.2) [0004039042]
- 60) 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）（2004年10月22日承認
臭化チオトロピウム水和物 スピリーバ吸入用カプセル 18 μ g, 申請資料概要へ 2.3.2) [0004012215]
- 61) 社内資料：チオトロピウムの薬物動態試験（代謝：肝細胞）（2004年10月22日承認
臭化チオトロピウム水和物 スピリーバ吸入用カプセル 18 μ g, 申請資料概要へ 2.3.2) [0004012216]
- 62) 社内資料：薬物動態試験（代謝：チトクローム P450 阻害）（2004年10月22日承認
臭化チオトロピウム水和物 スピリーバ吸入用カプセル 18 μ g, 申請資料概要へ 3.8.1)
[0004012217]
- 63) 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）
（2015年9月28日承認, CTD 2.6.4 5.2.1) [0004039043]
- 64) 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）（2015年9月28日承認,
CTD 2.6.4 5.2.1) [0004039044]
- 65) 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 阻害）（2015年9月28日
承認, CTD 2.6.4 7.2.1) [0004039045]
- 66) 社内資料：薬効薬理試験（ヒト ムスカリン受容体への親和性）（2004年10月22日承認
臭化チオトロピウム水和物スピリーバ吸入用カプセル 18 μ g, 申請資料概要ホ 1.5.7) [0004012218]
- 67) 社内資料：オロダテロール代謝物の薬効薬理試験（アドレナリンベータ受容体への会合）
（2015年9月28日承認, CTD 2.6.4 3.1) [0004039046]

- 68) 社内資料：高齢者における薬物動態試験（2004年10月22日承認臭化チオトロピウム水和物スプリーバ吸入用カプセル18 μ g, 申請資料概要へ3.5）[0004012205]
- 69) 社内資料：オロダテロールの薬物動態試験（*in vitro* 吸収）（2015年9月28日承認, CTD 2.7.2A 3.1.4）[0004039047]
- 70) 社内資料：オロダテロールの薬物動態試験（薬物トランスポーター阻害作用）（2015年9月28日承認, CTD 2.6.4 7.2.2）[0004039048]
- 71) 社内資料：オロダテロールの薬物動態試験（排泄トランスポーター）（2015年9月28日承認, CTD 2.6.4 3.2.1）[0004039049]
- 72) Tuerck D, et al. : J Clin Pharmacol. 2004 ; 44(2) : 163-172. [0004008838] (PMID : 4747425)
- * 社内資料：日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社社内資料

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は米国及び欧州を含む諸外国で承認申請され、米国及び欧州において2015年5月に承認された。

なお、本邦における承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

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_2 刺激剤の併用が必要な場合）

6. 用法及び用量

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。

外国における発売状況

国名	英国（2022年5月時点）
販売名	Spiolto [®] Respimat [®] 2.5 microgram/2.5 microgram, inhalation solution
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）及びオロダテロール $2.5\mu\text{g}$ （塩酸塩として）
効能又は効果	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
用法及び用量	<p>本剤は吸入投与にのみ使用する。カートリッジは専用のレスピマツト[®]吸入器に挿入して使用すること。</p> <p>レスピマツト[®]吸入器からの2吸入が1回分の投与量である。</p> <p><u>成人</u> 推奨用量はチオトロピウム$5\mu\text{g}$及びオロダテロール$5\mu\text{g}$であり、レスピマツト[®]吸入器を用いて1回2吸入を同時刻に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。</p> <p><u>高齢者</u> 高齢者に対しても推奨用量を使用することができる。</p> <p><u>肝機能障害患者及び腎機能低下患者</u> 本剤は腎排泄型であるチオトロピウムと主に肝臓で代謝されるオロダテロールの配合剤である。</p> <p><u>肝機能障害患者</u> 軽度及び中等度の肝機能障害患者に対しても推奨用量を使用することができる。高度肝機能障害患者に対する使用経験はない。</p> <p><u>腎機能低下患者</u> 腎機能低下患者に対しても推奨用量を使用することができる。</p> <p>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$50\text{mL}/\text{min}$以下）については、警告及び注意、薬物動態の項を参照すること。</p>

	本剤はオロダテロールを含有する。オロダテロールの高度腎機能低下患者に対する使用経験は限られている。
国名	米国 (2022年5月時点)
販売名	STIOLTO [®] RESPIMAT [®] (tiotropium bromide and olodaterol) inhalation spray, for oral inhalation use
剤形・含量	吸入剤・1噴霧中, チオトロピウム 2.5 μ g (チオトロピウム臭化物水和物として 3.124 μ g) 及びオロダテロール 2.5 μ g (オロダテロール塩酸塩として 2.736 μ g)
効能又は効果	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) 患者に対する 1日1回投与長期維持療法
用法及び用量	毎日同じ時間に 1日1回2吸入すること。24時間以内に2吸入を超えて使用しないこと。 高齢者, 肝機能障害患者及び腎機能低下患者に対して用量調節は必要としない。しかし, 高度あるいは中等度の腎機能低下患者では, 抗コリン作用に注意し患者の状態を慎重に観察すること。

世界 98 カ国で承認されている (2022年5月時点)。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

日本の電子添文における「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の記載は以下のとおりであり、米国及びオーストラリアの添付文書とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。高用量オロダテロール (2489 μ g/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。

9.6 授乳婦

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

出典	記載内容
<p>米国の添付文書 (2019年5月)</p>	<p>Pregnancy <u>Risk Summary</u></p> <p>There are no adequate and well-controlled clinical studies with STIOLTO RESPIMAT or its individual components, tiotropium bromide and olodaterol, in pregnant women to inform of drug-associated risk of adverse pregnancy-related outcomes. Animal reproduction studies were conducted with the individual components of STIOLTO RESPIMAT, tiotropium bromide and olodaterol. There are clinical considerations with the use of STIOLTO RESPIMAT in pregnant women. STIOLTO RESPIMAT should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus. Based on animal reproduction studies, no structural abnormalities were observed when tiotropium was administered by inhalation to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis at doses 790 and 8 times, respectively, the maximum recommended human daily inhalation dose (MRHDID). Increased post-implantation loss was observed in rats and rabbits administered tiotropium at maternally toxic doses 430 times and 40 times the MRHDID, respectively. Based on animal studies, olodaterol was not teratogenic when administered to pregnant rats or rabbits during organogenesis at inhalation doses of approximately 2731 or 1353 times the MRHDID (on an AUC basis), in rats or rabbits, respectively.</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p>

	<p>Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There are no data on the presence of tiotropium or olodaterol in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Tiotropium, olodaterol, and/or their metabolites are present in the milk of lactating rats, however, due to species-specific differences in lactation physiology, the clinical relevance of these data are not clear. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for STIOLTO RESPIMAT and any potential adverse effects on the breastfed child from STIOLTO RESPIMAT or from the underlying maternal condition.</p>
<p>オーストラリアの 添付文書 (2020年11月)</p>	<p>Use in pregnancy (Category B3)</p> <p>There is a limited amount of data from the use of tiotropium in pregnant women. For olodaterol no clinical data on exposed pregnancies is available.</p> <p><u>Tiotropium</u></p> <p>Reproductive toxicity studies with tiotropium bromide administered by inhalation to rats and rabbits at doses up to 2.0 and 0.5 mg/kg/day, respectively, produced no evidence of fetal malformations. These doses correspond to 750x and 400x the maximum recommended human daily dose of the drug based on body surface area. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity at clinically relevant doses.</p> <p><u>Olodaterol</u></p> <p>Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity at clinically relevant exposures.</p> <p>Olodaterol and/or its metabolites crossed the placenta in rats. In the rat, no teratogenic effects occurred after inhalation of doses up to 1,054 microgram/kg/day (plasma AUC approximately 3,000 times the anticipated AUC in adults). In pregnant rabbits, the administered inhalational dose of 2,489 microgram/kg/day olodaterol exhibited foetal toxicity characteristic of beta-adrenoceptor stimulation; these included patchy ossifications, short/bent bones, partially open eye, cleft palate, and cardiovascular abnormalities. No significant effects occurred at an inhalational dose of 974 microgram/kg/day (approximately 1,300 times the anticipated AUC in adults).</p> <p>As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of SPIOLTO RESPIMAT during pregnancy.</p> <p>The inhibitory effect of beta-adrenergic agonists, like olodaterol a component of SPIOLTO RESPIMAT, on uterine contraction should be taken into account.</p> <p>Use in lactation</p> <p>Clinical data from lactating women exposed to tiotropium and/or olodaterol are not available.</p> <p>In preclinical studies for both tiotropium and olodaterol the substances and/or its metabolites have been detected in the milk of lactating rats, but it is not known whether tiotropium and/or olodaterol pass into human breast milk.</p> <p>Therefore, SPIOLTO RESPIMAT should not be used in lactating women unless the expected benefit outweighs any possible risk to the infant.</p>

	<p>(Category : B3: Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.</p> <p>Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.)</p>
--	---

(2) 小児等に関する記載

日本の電子添文における「9.7 小児等」の記載は以下のとおりであり、米国及び英国の添付文書とは異なる。

<p>9.7 小児等</p> <p>小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p>

出典	記載内容
米国の添付文書 (2019年5月)	COPD does not normally occur in children. The safety and effectiveness of STIOLTO RESPIMAT in the pediatric population has not been established.
英国の添付文書 (2020年12月)	There is no relevant use of Spiolto Respimat in the paediatric population (under 18 years).

(STIOLTO は米国での承認名称)

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際しての臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

スピリーバ[®]レスピマット[®] スピオルト[®]レスピマット[®]の吸入方法

https://www.bij-kusuri.jp/products/attach/pdf/rmt_manual.pdf



日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

(文献請求先)

DI センター

〒141-6017 東京都品川区大崎 2-1-1

ThinkPark Tower

TEL: 0120-189-779, FAX: 0120-189-255

〈受付時間〉9:00～18:00(土・日・祝日・弊社休業日を除く)

013033-J