

総合製品情報概要

 COPD治療配合剤 薬価基準収載

スピオルト[®] レスピマツト[®]
28吸入/60吸入

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 **SPIOLTO[®]**
RESPIMAT[®]

処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

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

目次

開発の経緯	3	2. チオトロピウム及びオロダテロールの	
特性	4	単独投与時の薬物動態	29
製品情報(ドラッグインフォメーション)	5	(1) 吸収(外国人データ)	29
禁忌	5	(2) 分布(外国人データ、 <i>in vitro</i>)	29
組成・性状	5	(3) 代謝	29
効能又は効果、効能又は効果に関連する注意	5	(4) 排泄(外国人データ)	31
用法及び用量、用法及び用量に関連する注意	5	(5) 薬物相互作用(外国人データ)	31
重要な基本的注意	6	(6) 特別な集団における薬物動態	32
特定の背景を有する患者に関する注意	7	(7) 心電図への影響	35
相互作用	8	薬効薬理	36
副作用	8	1. 非臨床試験	36
過量投与	9	(1) 作用機序	36
適用上の注意	9	(2) チオトロピウムの薬理学的特徴	37
その他の注意	9	(3) オロダテロールの薬理学的特徴	39
臨床成績	10	安全性薬理試験及び毒性試験	42
1. 海外第Ⅲ相臨床試験(海外データ)	10	1. 安全性薬理試験	42
(1) 呼吸機能改善	12	(1) 安全性薬理試験	42
(2) 安全性	16	2. 毒性試験	43
2. 日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験	17	(1) 単回投与毒性試験	43
(1) 呼吸機能改善	18	(2) 反復投与毒性試験	43
(2) 健康関連QOL(SGRQ総スコア)		(3) 生殖発生毒性試験	44
改善	21	(4) 遺伝毒性試験	44
(3) 臨床症状改善	22	有効成分に関する理化学的知見	46
(4) 安全性	23	製剤学的事項	46
3. 国内第Ⅲ相臨床試験(長期投与)	24	取扱い上の注意	47
(1) 安全性	25	包装	47
(2) 呼吸機能改善	26	関連情報	47
薬物動態	27	主要文献	48
1. チオトロピウム及びオロダテロール併用		製造販売業者の氏名又は名称及び住所	
投与時の薬物動態	27	(文献請求先及び問い合わせ先を含む)	49
(1) 日本人COPD患者における反復投与		付録：吸入指導の参考資料	50
での検討	27		
(2) 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)	28		

開発の経緯

スピオルト®は、慢性閉塞性肺疾患（以下、COPD）（慢性気管支炎、肺気腫）の治療に用いられているスピリーバ®（チオトロピウム臭化物水和物、以下、チオトロピウム）に、オロダテロール塩酸塩（以下、オロダテロール）を配合した新たな治療薬です。オロダテロールは、チオトロピウムの配合パートナーとして新規に開発された、投与5分後から効果を発現する長時間作用性 β_2 刺激薬であり、チオトロピウムとの併用時にも有効性及び安全性が確認されました。

国内外におけるCOPD治療のためのガイドライン*¹では、COPDにおける薬物療法の中心は気管支拡張薬であり、患者の重症度に応じて段階的に治療を増強し、単剤で症状の改善が不十分な場合には作用機序の異なる薬剤を併用することが推奨されています。また、薬剤の投与経路は、作用と副作用のバランスから吸入剤の使用が推奨されています。

このような背景をもとにスピオルト®の開発が開始され、非臨床試験、臨床試験の結果に基づいて有効性及び安全性が評価されたことから、米国及びEU*²では2015年5月、本邦では2015年9月に承認を取得しました。

※1：日本呼吸器学会COPDガイドライン第6版作成委員会：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
Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease（GOLD）：GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS, MANAGEMENT, AND PREVENTION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE UPDATED 2021

※2：分散承認審査方式で承認勧告を受けた月

スピオルト®レスピマット®の効能又は効果

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）

スピオルト®レスピマット®の用法及び用量

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 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。

スピリーバ®レスピマット®の効能又は効果（抜粋）

4. 効能又は効果

〈スピリーバ2.5 μ gレスピマット60吸入〉

下記疾患の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解

慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）、気管支喘息

スピリーバ®吸入用カプセルの効能又は効果

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

●スピリーバ®の用法及び用量につきましては、最新の電子添文をご参照ください。

特性

スピオルト® レスピマット®

- 投与5分後から気管支拡張を発現し、24時間にわたりスピリーバ®レスピマット®と比較して有意な呼吸機能(FEV₁)改善が検証されました。
(12,13ページ参照)
- スピリーバ®レスピマット®と比較して有意な息切れ(TDI総スコア)改善を示しました。
(22ページ参照)
- スピリーバ®レスピマット®と比較して有意なQOL(SGRQ総スコア)改善が検証されました。
(21ページ参照)

安全性

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)が報告されています。また、1%以上に認められたその他の副作用として、口渇(1.3%)が報告されています。
(8,9ページ参照)

安全性情報については電子添文の11. 副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

レスピマット®

- 1日1回2吸入のソフトミストインヘラー(SMI)です。
(50,51ページ参照)

製品情報(ドラッグインフォメーション)

禁忌

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

組成・性状

3. 組成・性状

3.1 組成

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
有効成分	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)	
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	

3.2 製剤の性状

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
内容物	カートリッジの内容物は無色澄明の液である。	

効能又は効果、効能又は効果に関連する注意

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)

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。

用法及び用量、用法及び用量に関連する注意

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 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. 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]

重要な基本的注意

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。これらの症状が発現した場合には、可及的速やかに医療機関を受診するよう患者に注意を与えること。[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]

特定の背景を有する患者に関する注意

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

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]

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。

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。

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]

相互作用

10. 相互作用

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。

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。

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。

11.2 その他の副作用

	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)	

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β₂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。

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。

その他の注意

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]

◆このD.I.は2022年6月改訂(第1版)の製品電子添文に基づいて作成しました。

臨床成績

本剤は、海外第Ⅲ相臨床試験、日本を含む国際共同第Ⅲ相試験及び国内長期投与試験の成績に基づいて承認されました。そのため、国内の承認用法及び用量と異なる成績及び国内未承認薬の成績が含まれていますが承認時評価資料のため紹介しています。

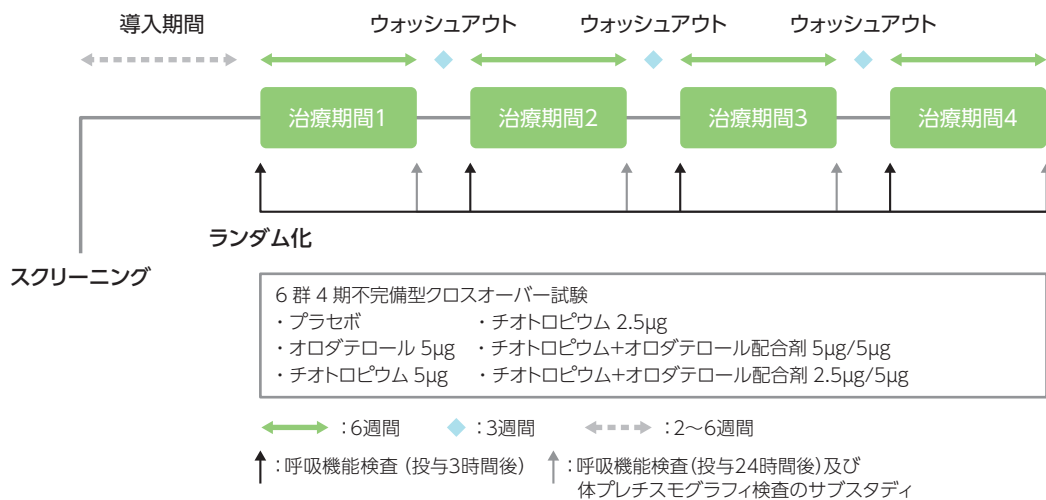
本剤の有効成分であるオロダテロール単剤は国内未承認です。

1. 海外第Ⅲ相臨床試験(海外データ)^{1, 2)} [検証試験] VIVACITO®

- 目的:** COPD患者を対象に、チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2用量(2.5µg/5µg、5µg/5µg)を、1日1回6週間吸入投与したときの24時間呼吸機能プロファイルを検討する。
- 対象:** 中等症から最重症(GOLD Stage II / III / IV) COPD患者 219例
- 試験:** 第Ⅲ相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ・実薬対照、6群4期不完備型クロスオーバー試験
- 方法:** チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5µg/5µg^{*}、チオトロピウム+オロダテロール配合剤 5µg/5µg(スピオルト®5µg/5µg)、チオトロピウム 2.5µg^{*}、チオトロピウム 5µg(スピーリーバ®5µg)、オロダテロール 5µg^{*}及びプラセボを、レスピマット®を用いて1日1回6週間吸入投与した。

※：チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5µg/5µg、チオトロピウム 2.5µg、オロダテロール 5µgは国内未承認です。
スピーリーバ®の国内で承認された効能又は効果、効能又は効果に関連する注意、用法及び用量、用法及び用量に関連する注意、重要な基本的注意、特定の背景を有する患者に関する注意、相互作用、副作用、過量投与、適用上の注意、その他の注意につきましては最新の電子添文をご参照ください。

試験プロトコール



スピオルト®レスピマット®の効能又は効果

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β₂刺激剤の併用が必要な場合)

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。

スピオルト®レスピマット®の用法及び用量

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5µg及びオロダテロールとして5µg)を1日1回吸入投与する。

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β₂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]

スピオルト®レスピマット®の重要な基本的注意(抜粋)

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。

主要評価項目: FEV₁ AUC_{0-24h}のベースラインからの変化量(6週間後)

重要な副次評価項目: FEV₁ AUC_{0-12h}のベースラインからの変化量(6週間後)
FEV₁ AUC_{12-24h}のベースラインからの変化量(6週間後)

副次評価項目: トラフFEV₁のベースラインからの変化量(6週間後)
ピークFEV_{1 (0-3h)}のベースラインからの変化量(6週間後)
トラフFVCのベースラインからの変化量(6週間後)
ピークFVC_{0-3h}のベースラインからの変化量(6週間後)
FVC AUC_{0-24h}のベースラインからの変化量(6週間後)
FVC AUC_{0-12h}のベースラインからの変化量(6週間後)
FVC AUC_{12-24h}のベースラインからの変化量(6週間後)など

その他の評価項目: 機能的残気量(FRC)のベースラインからの変化量(6週間後)
残気量(RV)のベースラインからの変化量(6週間後)

解析計画: 投与及び投与期を固定効果、患者を変量効果、投与期のベースライン及び患者のベースラインを共変量とした混合効果反復測定モデルを用いて解析を行った。

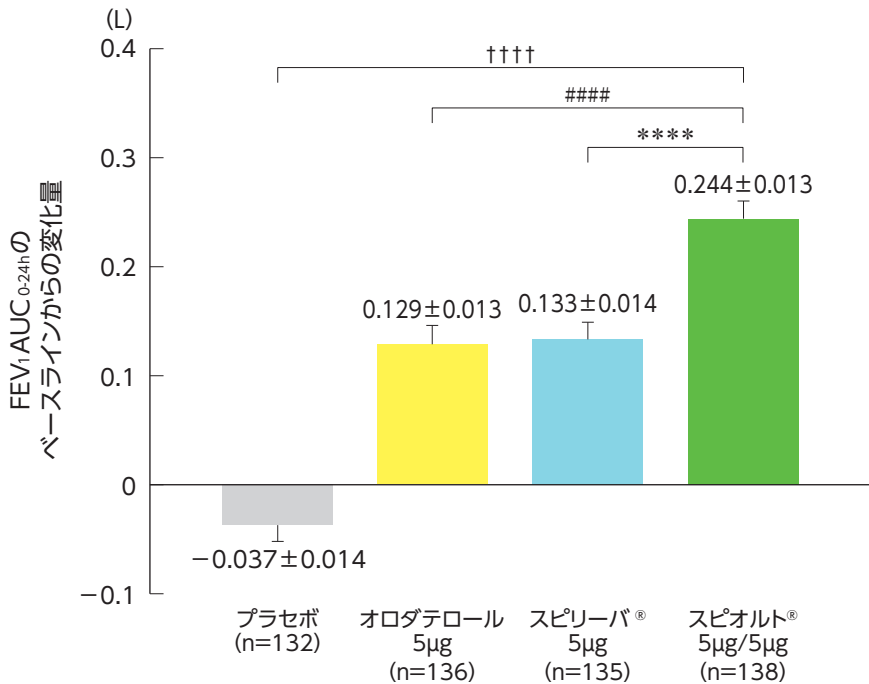
チオトロピウム+オロダテロール配合剤2.5µg/5µg、チオトロピウム2.5µgは承認外用量のため、臨床成績から削除した。

1) 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)(承認時評価資料)

2) Beeh KM, et al. Pulm Pharmacol Ther 2015; 32: 53-59.
本試験はベーリンガーインゲルハイム社の支援により行われた。

(1)呼吸機能改善^{1, 2)}1)FEV₁AUC_{0-24h}のベースラインからの変化量：主要評価項目

主要評価項目であるスピオルト®5μg/5μgの投与6週間後におけるFEV₁AUC_{0-24h}のベースラインからの変化量は0.244Lであり、各単剤(スピリーバ®5μg、オロダテロール5μg)及びプラセボと比較して有意な増加が検証されました。

FEV₁ AUC_{0-24h}の変化量(6週間後)(海外データ)

調整平均値(混合効果反復測定モデル)* 共通ベースライン±SE: 1.301±0.030(L)

††††: p<0.0001 vs. プラセボ投与、####: p<0.0001 vs. オロダテロール5μg投与、****: p<0.0001 vs. スピリーバ®5μg投与

	スピオルト®5μg/5μg (n=138)との差		
	調整平均値*の差±SE (L)	p値 (混合効果反復測定モデル)	95%信頼区間
スピリーバ® 5μg (n=135)	0.110 ± 0.014	< 0.0001	[0.082, 0.139]
オロダテロール5μg (n=136)	0.115 ± 0.014	< 0.0001	[0.087, 0.143]
プラセボ (n=132)	0.280 ± 0.014	< 0.0001	[0.252, 0.309]

*投与及び投与期を固定効果、患者を変量効果、投与期のベースライン及び患者のベースラインを共変量として調整した。
チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5μg/5μg、チオトロピウム 2.5μgは承認外用量のため削除した。

1) 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)(承認時評価資料)
2) Beeh KM, et al. Pulm Pharmacol Ther 2015; 32: 53-59. より作図
本試験はバーリンガーインゲルハイム社の支援により行われた。

スピオルト®レスピマット®の効能又は効果

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β₂刺激剤の併用が必要な場合)

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。

スピオルト®レスピマット®の用法及び用量

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5μg及びオロダテロールとして5μg)を1日1回吸入投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

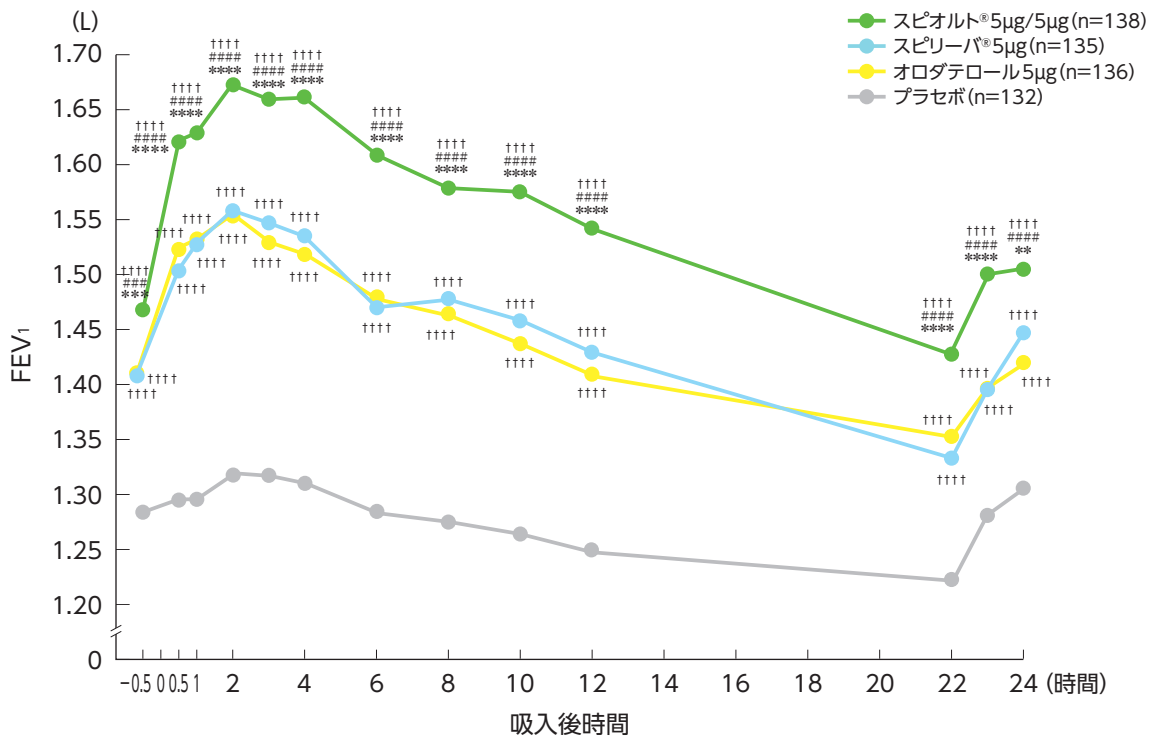
本剤を他の長時間作用性抗コリン薬、長時間作用性β₂刺激薬又はこれらを含む配合剤と同時に使用しないこと。[15.1参照]

●オロダテロール単剤は国内未承認です。

●スピリーバ®の用法及び用量につきましては、最新の電子添文をご参照ください。

スピオルト®5μg/5μgの投与6週間後におけるFEV₁は、各単剤(スピリーバ®5μg、オロダテロール5μg)及びプラセボと比較して、吸入後24時間までのいずれの評価時点においても有意に改善しました。

吸入後24時間のFEV₁の推移(6週間後)(海外データ)



調整平均値(混合効果反復測定モデル)* 投与前の共通ベースライン±SE: 1.301±0.030(L)

††††: p<0.0001 vs. プラセボ投与, ####: p<0.0001, ###: p<0.001 vs. オロダテロール5μg投与, ****: p<0.0001, ***: p<0.001, **: p<0.01 vs. スピリーバ®5μg投与

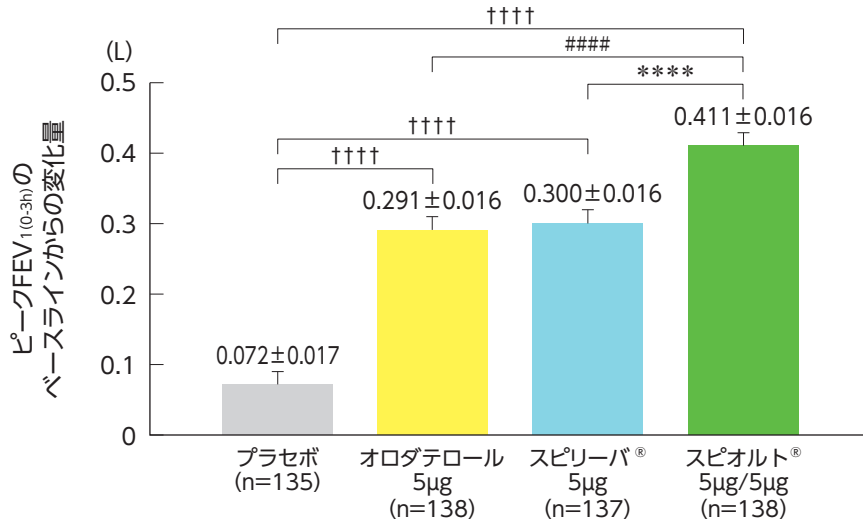
*投与及び投与期を固定効果、患者を变量効果、投与期のベースライン及び患者のベースラインを共变量として調整した。
チオトロピウム+オロダテロール配合剤2.5μg/5μg、チオトロピウム2.5μgは承認外用量のため削除した。

- 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)(承認時評価資料)より改変
- Beeh KM, et al. Pulm Pharmacol Ther 2015; 32: 53-59. 本試験はベーリンガーインゲルハイム社の支援により行われた。

2) ピークFEV_{1(0-3h)}及びトラフFEV₁のベースラインからの変化量^{1, 2)}：副次評価項目

スピオルト®5μg/5μgの投与6週間後におけるピークFEV_{1(0-3h)}のベースラインからの変化量は0.411Lであり、各単剤(スピリーバ®5μg、オロダテロール5μg)及びプラセボと比較して有意に改善しました。また、スピオルト®5μg/5μgの投与6週間後におけるトラフFEV₁のベースラインからの変化量は、各単剤(スピリーバ®5μg、オロダテロール5μg)及びプラセボと比較して有意に改善しました。

ピークFEV_{1(0-3h)}の変化量(6週間後)(海外データ)



調整平均値(混合効果反復測定モデル)* 共通ベースライン±SE: 1.301±0.030(L)

††††: p<0.0001 vs. プラセボ投与、####: p<0.0001 vs. オロダテロール5μg投与、****: p<0.0001 vs. スピリーバ®5μg投与

*投与及び投与期を固定効果、患者を变量効果、投与期のベースライン及び患者のベースラインを共变量として調整した。
チオトロピウム+オロダテロール配合剤2.5μg/5μg、チオトロピウム2.5μgは承認外用量のため削除した。

1) 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)(承認時評価資料)

2) Beeh KM, et al. Pulm Pharmacol Ther 2015; 32: 53-59. より作図
本試験はペーリンガーインゲルハイム社の支援により行われた。

トラフFEV₁の変化量(6週間後)(海外データ)

	トラフFEV ₁ のベースラインからの変化量(L)
スピオルト®5μg/5μg (n=138)	0.201±0.015 ††††,####,****
スピリーバ®5μg (n=135)	0.122±0.015 ††††
オロダテロール5μg (n=136)	0.109±0.015 ††††
プラセボ (n=132)	-0.006±0.015

調整平均値(混合効果反復測定モデル)* 共通ベースライン±SE: 1.301±0.030(L)

††††: p<0.0001 vs. プラセボ投与、####: p<0.0001 vs. オロダテロール5μg投与、****: p<0.0001 vs. スピリーバ®5μg投与

*投与及び投与期を固定効果、患者を变量効果、投与期のベースライン及び患者のベースラインを共变量として調整した。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤2.5μg/5μg、チオトロピウム2.5μgは承認外用量のため削除した。

1) 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)(承認時評価資料)

2) Beeh KM, et al. Pulm Pharmacol Ther 2015; 32: 53-59. より改変
本試験はペーリンガーインゲルハイム社の支援により行われた。

スピオルト®レスピマット®の効能又は効果

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β₂刺激剤の併用が必要な場合)

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。

スピオルト®レスピマット®の用法及び用量

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5μg及びオロダテロールとして5μg)を1日1回吸入投与する。

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β₂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]

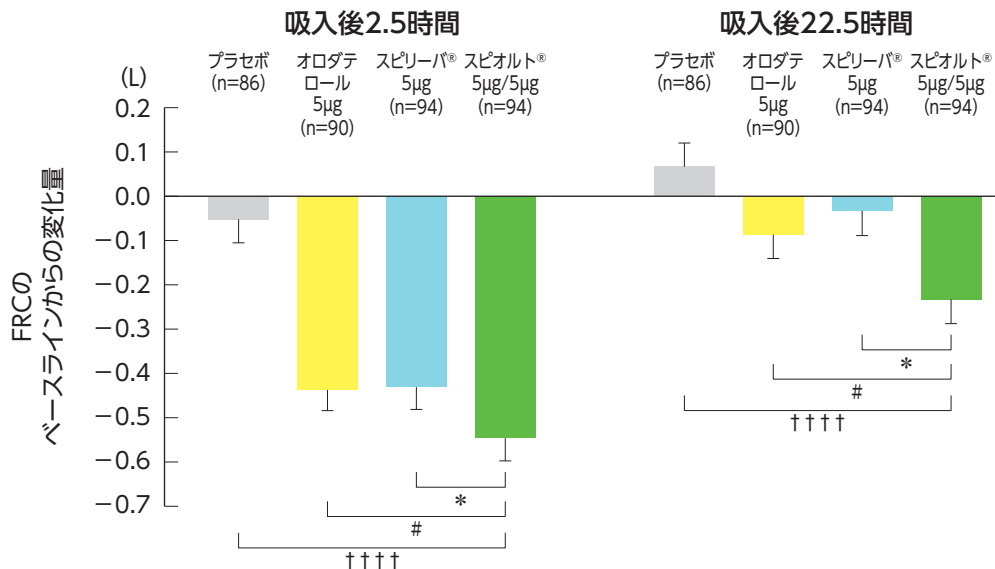
●オロダテロール単剤は国内未承認です。

●スピリーバ®の用法及び用量につきましては、最新の電子添文をご参照ください。

3) 機能的残気量 (FRC) 及び残気量 (RV) のベースラインからの変化量^{1, 2)}: その他の評価項目

スピオルト®5µg/5µgの投与6週間後における吸入後2.5時間及び22.5時間のFRCのベースラインからの変化量は、各単剤(スピリーバ®5µg、オロダテロール5µg)及びプラセボと比較して有意に減少しました。また、スピオルト®5µg/5µgの投与6週間後における吸入後2.5時間及び22.5時間のRVのベースラインからの変化量も、各単剤(スピリーバ®5µg、オロダテロール5µg)及びプラセボと比較して有意に減少しました。

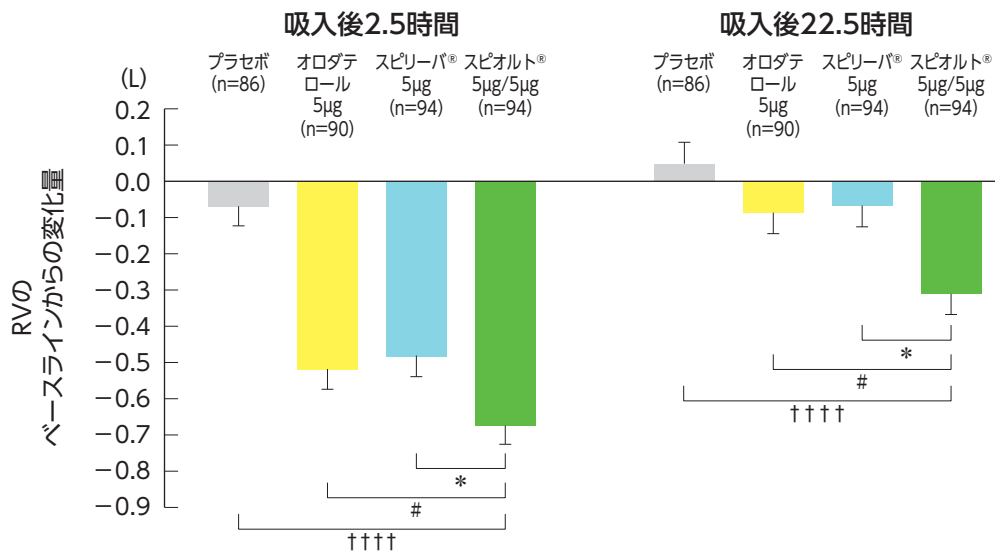
FRCの変化量(6週間後)(海外データ)



調整平均値(混合効果反復測定モデル)* 共通ベースライン±SE: 4.669±0.105 (L)

††††: p<0.0001 vs. プラセボ投与、#: p<0.05 vs. オロダテロール5µg投与、*: p<0.05 vs. スピリーバ®5µg投与

RVの変化量(6週間後)(海外データ)



調整平均値(混合効果反復測定モデル)* 共通ベースライン±SE: 3.835±0.091 (L)

††††: p<0.0001 vs. プラセボ投与、#: p<0.05 vs. オロダテロール5µg投与、*: p<0.05 vs. スピリーバ®5µg投与

※投与及び投与期を固定効果、患者を変量効果、投与期のベースライン及び患者のベースラインを共変量として調整した。
チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5µg/5µg、チオトロピウム 2.5µg は承認外用量のため削除した。

1) 社内資料: COPD患者対象プラセボ対照24時間呼吸機能試験(1237.20試験)(承認時評価資料)
2) Beeh KM, et al. Pulm Pharmacol Ther 2015; 32: 53-59. より改変
本試験はベーリンガーインゲルハイム社の支援により行われた。

(2) 安全性^{1, 2)}

副作用*は、スピオルト®5µg/5µgを投与された139例中3例(2.2%)、スピリーバ®5µg投与138例中8例(5.8%)、オロダテロール5µg投与138例中6例(4.3%)及びプラセボ投与138例中9例(6.5%)に認められました。主な副作用は表のとおりです。投与中止に至った有害事象は、スピオルト®5µg/5µg投与1例、スピリーバ®5µg投与2例、オロダテロール5µg投与3例でした。重篤な有害事象は、スピオルト®5µg/5µg投与1例、スピリーバ®5µg投与3例、オロダテロール5µg投与8例に認められました。本試験期間中の死亡例はありませんでした。なお、重篤例のうち、薬剤(プラセボを除く)との関連が認められたものはありませんでした。投与中止例の詳細については、論文等に記載がありませんでした。本剤の安全性情報に関しては電子添文をご参照ください。

副作用(海外データ)

	プラセボ (n=138)	オロダテロール5µg (n=138)	スピリーバ®5µg (n=138)	スピオルト®5µg/5µg (n=139)
副作用発現例数	9(6.5)	6(4.3)	8(5.8)	3(2.2)
感染症および寄生虫症	1(0.7)	1(0.7)	1(0.7)	0
鼻咽喉炎	1(0.7)	1(0.7)	1(0.7)	0
神経系障害	2(1.4)	1(0.7)	3(2.2)	0
頭痛	1(0.7)	1(0.7)	3(2.2)	0
浮動性めまい	0	0	2(1.4)	0
脳血管発作	1(0.7)	0	0	0
一過性脳虚血発作	1(0.7)	0	0	0
心臓障害	1(0.7)	1(0.7)	0	0
不整脈	0	1(0.7)	0	0
上室性期外収縮	1(0.7)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5(3.6)	4(2.9)	3(2.2)	2(1.4)
咳嗽	2(1.4)	1(0.7)	1(0.7)	0
発声障害	3(2.2)	0	0	0
咽喉乾燥	0	1(0.7)	1(0.7)	1(0.7)
呼吸困難	1(0.7)	1(0.7)	0	0
慢性閉塞性肺疾患	0	1(0.7)	1(0.7)	0
労作性呼吸困難	1(0.7)	0	0	0
気管支分泌増加	1(0.7)	0	0	0
上気道分泌増加	0	0	0	1(0.7)
喀痰増加	0	0	1(0.7)	0
胃腸障害	0	1(0.7)	1(0.7)	2(1.4)
口内乾燥	0	1(0.7)	1(0.7)	2(1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1(0.7)	0
胸部不快感	0	0	1(0.7)	0

n (%) *医師の判定による。 MedDRA基本語を基にまとめた(MedDRA ver.16.0)。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5µg/5µg、チオトロピウム 2.5µgは承認外用量のため削除した。

1) 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)(承認時評価資料)

2) Beeh KM, et al. Pulm Pharmacol Ther 2015; 32: 53-59. より改変
本試験はベーリンガーインゲルハイム社の支援により行われた。

スピオルト®レスピマット®の効能又は効果

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β₂刺激剤の併用が必要な場合)

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。

スピオルト®レスピマット®の用法及び用量

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5µg及びオロダテロールとして5µg)を1日1回吸入投与する。

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β₂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]

スピオルト®レスピマット®の重要な基本的注意(抜粋)

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。

●オロダテロール単剤は国内未承認です。

●スピリーバ®の用法及び用量につきましては、最新の電子添文をご参照ください。

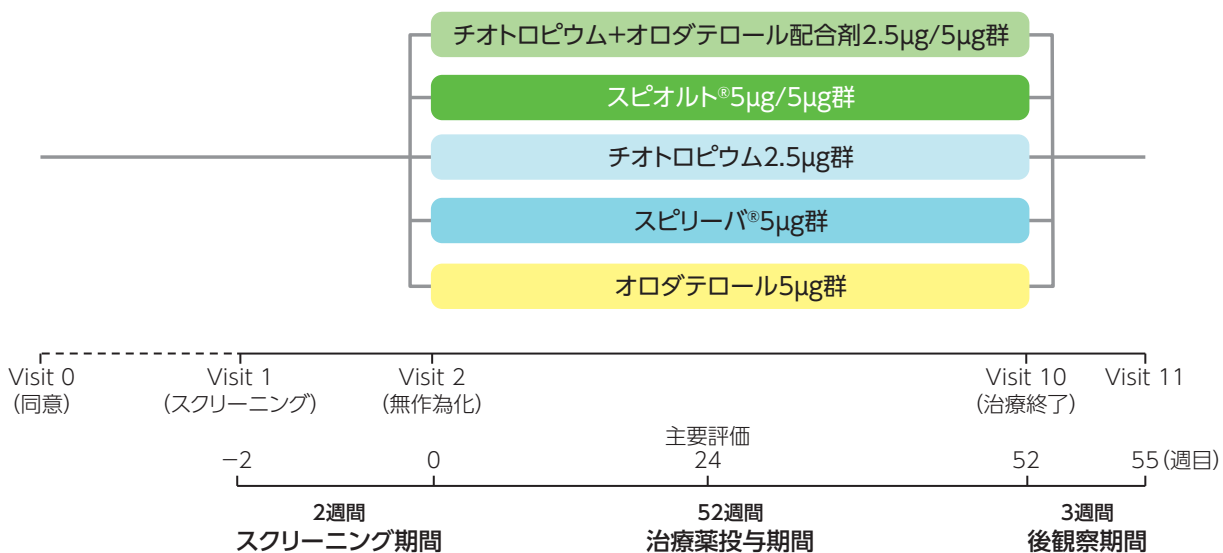
2. 日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験³⁻⁶⁾ [検証試験] TONADO®

- 目的:** COPD患者を対象に、チオトロピウム+オロダテロール配合剤2用量(2.5µg/5µg、5µg/5µg)を、1日1回52週間吸入投与したときの有効性・安全性を、単剤(チオトロピウム2.5µg又は5µg、及びオロダテロール5µg)と比較検討する。
- 対象:** 中等症から最重症(GOLD StageⅡ/Ⅲ/Ⅳ)COPD患者5,162例(日本人413例を含む)
- 試験:** 第Ⅲ相、国際共同、多施設共同、ランダム化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験(同じデザインで実施した2試験)
- 方法:** チオトロピウム+オロダテロール配合剤2.5µg/5µg^{*1}、チオトロピウム+オロダテロール配合剤5µg/5µg(スピオルト®5µg/5µg)、チオトロピウム2.5µg^{*1}、チオトロピウム5µg(スピリーバ®5µg)及びオロダテロール5µg^{*1}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:** FEV₁AUC_{0-3h}のベースラインからの変化量(24週間後)
トラフFEV₁のベースラインからの変化量(24週間後)
SGRQ総スコア^{*2}のベースラインからの変化量(24週間後)
- 重要な副次評価項目:** 息切れの評価{Mahler Transitional Dyspnea Index (TDI) 総スコア}のベースラインからの変化量(24週間後)^{*2}
- 副次評価項目:** FEV₁AUC_{0-3h}のベースラインからの変化量(1日目、12及び52週間後)
トラフFEV₁のベースラインからの変化量(2、6、12、24及び52週間後)
努力肺活量(FVC AUC_{0-3h})のベースラインからの変化量(1日目、12、24及び52週間後)
トラフFVCのベースラインからの変化量(2、6、12、24及び52週間後)
投与1日目における吸入後3時間のFEV₁の変化量など
- 解析計画:** 投与群、予定試験日、試験日と投与群の交互作用、ベースライン及び試験日とベースラインの交互作用を固定効果、患者を变量効果とした混合効果反復測定モデルを用いて解析を行った。患者内誤差にはspatial power 共分散構造、共通因子の自由度の推測にはKenward-Roger法を用いた。

^{*1}: チオトロピウム+オロダテロール配合剤2.5µg/5µg、チオトロピウム2.5µg、オロダテロール5µgは国内未承認です。
スピリーバ®の国内で承認された効能又は効果、効能又は効果に関連する注意、用法及び用量、用法及び用量に関する注意、特定の背景を有する患者に関する注意、相互作用、副作用、過量投与、適用上の注意、その他の注意につきましては最新の電子添文をご参照ください。

^{*2}: TONADO®1試験及びTONADO®2試験の併合データとして

試験プロトコール



チオトロピウム+オロダテロール配合剤2.5µg/5µg、チオトロピウム2.5µgは承認外用量のため、臨床成績から削除した。

3) 社内資料: COPD患者を対象とした52週間投与第Ⅲ相国際共同試験(TONADO 1、1237.5試験)(承認時評価資料)

4) 社内資料: COPD患者を対象とした52週間投与第Ⅲ相国際共同試験(TONADO 2、1237.6試験)(承認時評価資料)

5) 社内資料: COPD患者を対象とした52週間投与第Ⅲ相国際共同試験の併合解析(1237.5/6試験併合解析)(承認時評価資料)

6) Buhl R, et al. Eur Respir J 2015; 45(4): 969-979.

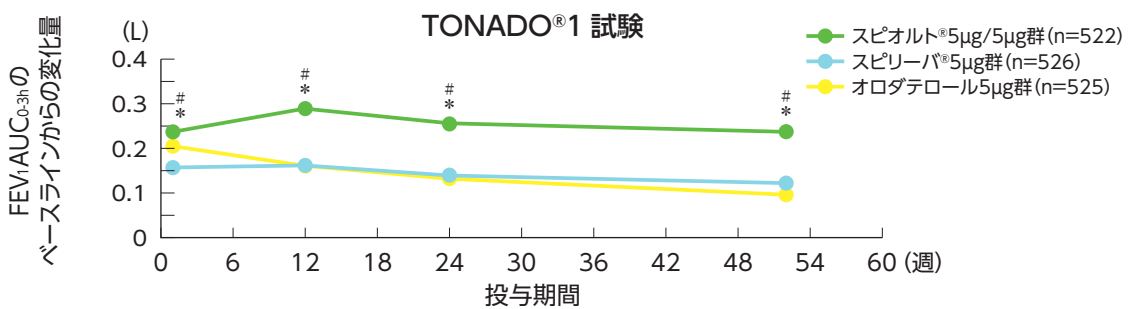
本試験はベーリンガーインゲルハイム社の支援により行われた。

(1)呼吸機能改善

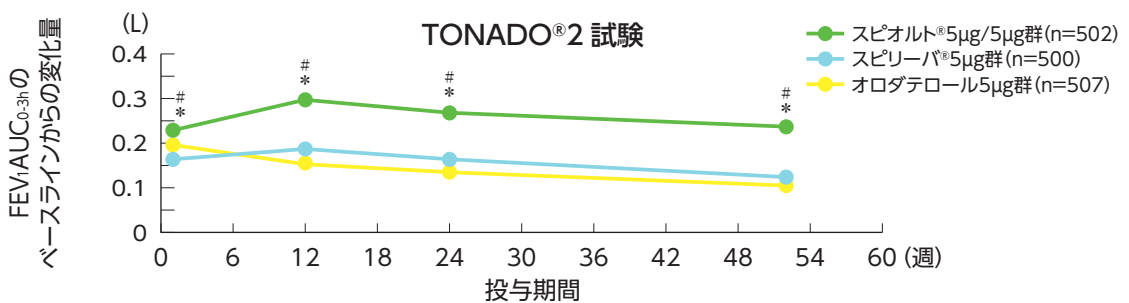
1)FEV₁AUC_{0-3h}のベースラインからの変化量(24週間後)^{3, 4)}: 主要評価項目

スピオルト®5μg/5μg群のFEV₁AUC_{0-3h}のベースラインからの変化量は、各単剤(スピリーバ®5μg、オロダテロール5μg)群と比較していずれの評価時点においても有意に改善し、その効果は52週間にわたり持続しました。スピオルト®5μg/5μg群の投与24週間後におけるFEV₁AUC_{0-3h}のベースラインからの変化量の差は、TONADO®1試験ではそれぞれ0.117L(対スピリーバ®5μg群)及び0.123L(対オロダテロール5μg群)、TONADO®2試験では、それぞれ0.103L(対スピリーバ®5μg群)及び0.132L(対オロダテロール5μg群)で、各単剤に対する呼吸機能改善が検証されました。

FEV₁AUC_{0-3h}変化量の推移(全体)



調整平均値(混合効果反復測定モデル)* 共通ベースライン±SE: 1.158±0.010(L) #: p<0.05 vs. オロダテロール5μg群, *: p<0.05 vs. スピリーバ®5μg群



調整平均値(混合効果反復測定モデル)* 共通ベースライン±SE: 1.150±0.010(L) #: p<0.05 vs. オロダテロール5μg群, *: p<0.05 vs. スピリーバ®5μg群

※投与群、予定試験日、試験日と投与群の交互作用、ベースライン及び試験日とベースラインの交互作用を固定効果、患者を用量効果として調整した。また、患者内誤差には spatial power 共分散構造、共通因子の自由度の推測には Kenward-Roger 法を用いた。
チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5μg/5μg、チオトロピウム 2.5μg は承認外用量のため削除した。

FEV₁AUC_{0-3h}の変化量(全体)(24週間後)

	TONADO®1試験			TONADO®2試験		
	オロダテロール 5μg群	スピリーバ® 5μg群	スピオルト® 5μg/5μg群	オロダテロール 5μg群	スピリーバ® 5μg群	スピオルト® 5μg/5μg群
ベースライン	1.159 ± 0.519 (525)	1.148 ± 0.491 (526)	1.110 ± 0.462 (522)	1.173 ± 0.490 (507)	1.146 ± 0.499 (500)	1.154 ± 0.516 (502)
投与24週間後	1.314 ± 0.575 (475)	1.298 ± 0.527 (489)	1.363 ± 0.517 (498)	1.325 ± 0.527 (452)	1.307 ± 0.555 (460)	1.413 ± 0.569 (455)
変化量	0.138 ± 0.207 (475)	0.140 ± 0.188 (489)	0.258 ± 0.211 (498)	0.139 ± 0.210 (452)	0.166 ± 0.222 (460)	0.271 ± 0.240 (455)
スピオルト®5μg/5μgと の群間差 [95%信頼区間*], p値*	0.123 [0.100,0.146] p<0.0001	0.117 [0.094,0.140] p<0.0001		0.132 [0.108,0.157] p<0.0001	0.103 [0.078,0.127] p<0.0001	

平均値±標準偏差(L)、括弧内の数値は例数を示す。

※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、患者を用量効果とした反復測定混合モデル(MMRM)を用いた。また、患者内誤差には spatial power 共分散構造、共通因子の自由度の推測には Kenward-Roger 法を用いた。

3) 社内資料: COPD患者を対象とした52週間投与第Ⅲ相国際共同試験(TONADO 1、1237.5試験)(承認時評価資料)

4) 社内資料: COPD患者を対象とした52週間投与第Ⅲ相国際共同試験(TONADO 2、1237.6試験)(承認時評価資料)

2) トラフFEV₁のベースラインからの変化量^{3, 4, 6}: 主要評価項目

スピオルト®5μg/5μg群の投与24週間後におけるトラフFEV₁のベースラインからの変化量の差は、TONADO®1試験ではそれぞれ0.071L(対スピリーバ®5μg群)及び0.082L(対オロダテロール5μg群)、TONADO®2試験ではそれぞれ0.050L(対スピリーバ®5μg群)及び0.088L(対オロダテロール5μg群)であり、いずれも各単剤に対して優越性が検証されました。

トラフFEV₁の変化量(全体) (24週間後)

	TONADO®1試験			TONADO®2試験		
	オロダテロール 5μg群	スピリーバ® 5μg群	スピオルト® 5μg/5μg群	オロダテロール 5μg群	スピリーバ® 5μg群	スピオルト® 5μg/5μg群
ベースライン	1.159 ± 0.519 (525)	1.148 ± 0.491 (526)	1.110 ± 0.462 (522)	1.173 ± 0.490 (507)	1.146 ± 0.499 (500)	1.154 ± 0.516 (502)
投与24週間後	1.212 ± 0.541 (476)	1.210 ± 0.500 (489)	1.223 ± 0.491 (498)	1.219 ± 0.505 (452)	1.213 ± 0.526 (460)	1.265 ± 0.530 (455)
変化量	0.035 ± 0.180 (476)	0.052 ± 0.176 (489)	0.118 ± 0.183 (498)	0.033 ± 0.196 (452)	0.073 ± 0.199 (460)	0.123 ± 0.213 (455)
スピオルト®5μg/5μgと の群間差 [95%信頼区間*], p値**	0.082 [0.059,0.106] p<0.0001	0.071 [0.047,0.094] p<0.0001	/	0.088 [0.063,0.113] p<0.0001	0.050 [0.024,0.075] p=0.0001	/

平均値±標準偏差(L)、括弧内の数値は例数を示す。

*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、患者を用量効果とした反復測定混合モデル(MMRM)を用いた。また、患者内誤差にはspatial power共分散構造、共通因子の自由度の推測にはKenward-Roger法を用いた。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤2.5μg/5μg、チオトロピウム2.5μgは承認外用量のため削除した。

3) 社内資料: COPD患者を対象とした52週間投与第Ⅲ相国際共同試験(TONADO 1, 1237.5試験)(承認時評価資料)

4) 社内資料: COPD患者を対象とした52週間投与第Ⅲ相国際共同試験(TONADO 2, 1237.6試験)(承認時評価資料)

6) Buhl R, et al. Eur Respir J 2015; 45(4): 969-979.

本試験はベリンガーインゲルハイム社の支援により行われた。

スピオルト®レスピマット®の効能又は効果

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β₂刺激剤の併用が必要な場合)

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。

スピオルト®レスピマット®の用法及び用量

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5μg及びオロダテロールとして5μg)を1日1回吸入投与する。

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β₂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]

スピオルト®レスピマット®の重要な基本的注意(抜粋)

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。

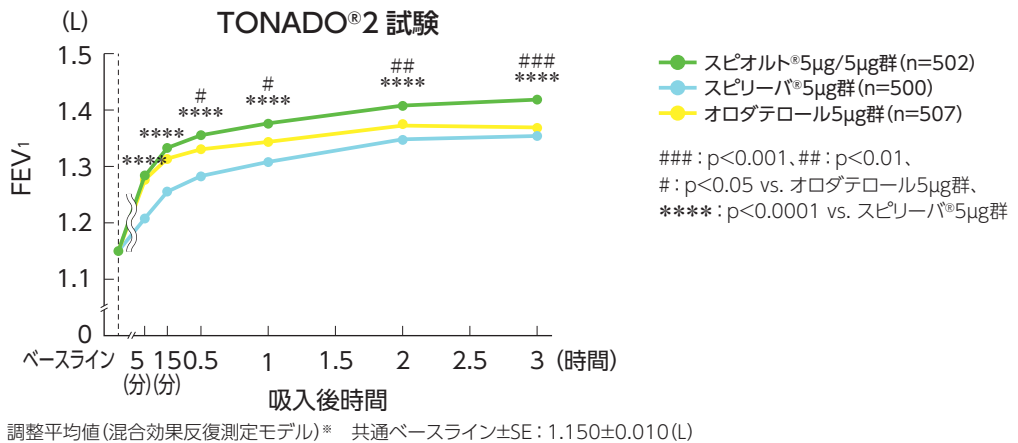
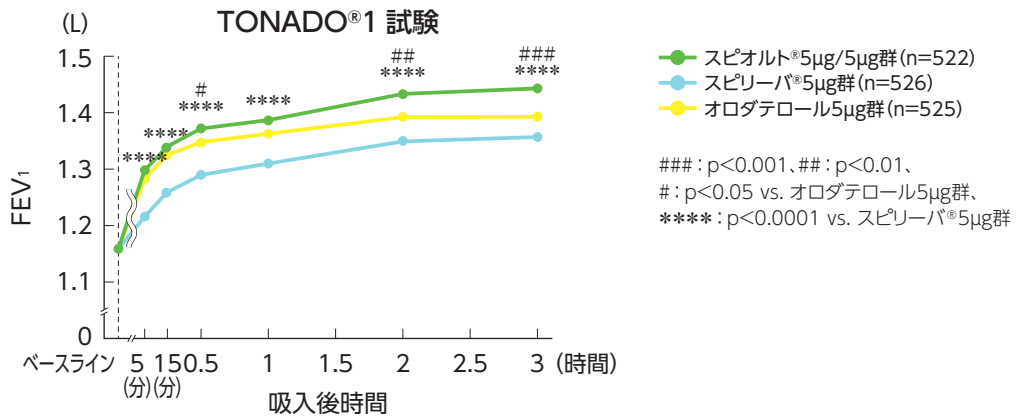
●オロダテロール単剤は国内未承認です。

●スピリーバ®の用法及び用量につきましては、最新の電子添文をご参照ください。

3) 投与1日目における吸入後3時間のFEV₁の変化量^{3, 4, 6)}: 副次評価項目

スピオルト®5μg/5μg群の投与1日目におけるFEV₁は、スピリーバ®5μg群と比較して初回投与5分後から3時間までのいずれの評価時点においても有意に改善し、オロダテロール5μg群との比較では、吸入後30分以降において有意に改善しました。

投与1日目における吸入後3時間のFEV₁の推移(全体)



*投与群、予定試験日、試験日と投与群の交互作用、ベースライン及び試験日とベースラインの交互作用を固定効果、患者を要因効果として調整した。また、患者内誤差には spatial power 共分散構造、共通因子の自由度の推測には Kenward-Roger 法を用いた。
チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5μg/5μg、チオトロピウム 2.5μg は承認外用量のため削除した。

3) 社内資料: COPD 患者を対象とした 52 週間投与第Ⅲ相国際共同試験 (TONADO 1, 1237.5 試験) (承認時評価資料)

4) 社内資料: COPD 患者を対象とした 52 週間投与第Ⅲ相国際共同試験 (TONADO 2, 1237.6 試験) (承認時評価資料)

6) Buhl R, et al. Eur Respir J 2015; 45 (4): 969-979.

本試験はバーリンガーインゲルハイム社の支援により行われた。

スピオルト®レスピマット®の効能又は効果

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β₂刺激剤の併用が必要な場合)

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。

スピオルト®レスピマット®の用法及び用量

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5μg及びオロダテロールとして5μg)を1日1回吸入投与する。

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β₂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]

スピオルト®レスピマット®の重要な基本的注意(抜粋)

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。

●オロダテロール単剤は国内未承認です。

●スピリーバ®の用法及び用量につきましては、最新の電子添文をご参照ください。

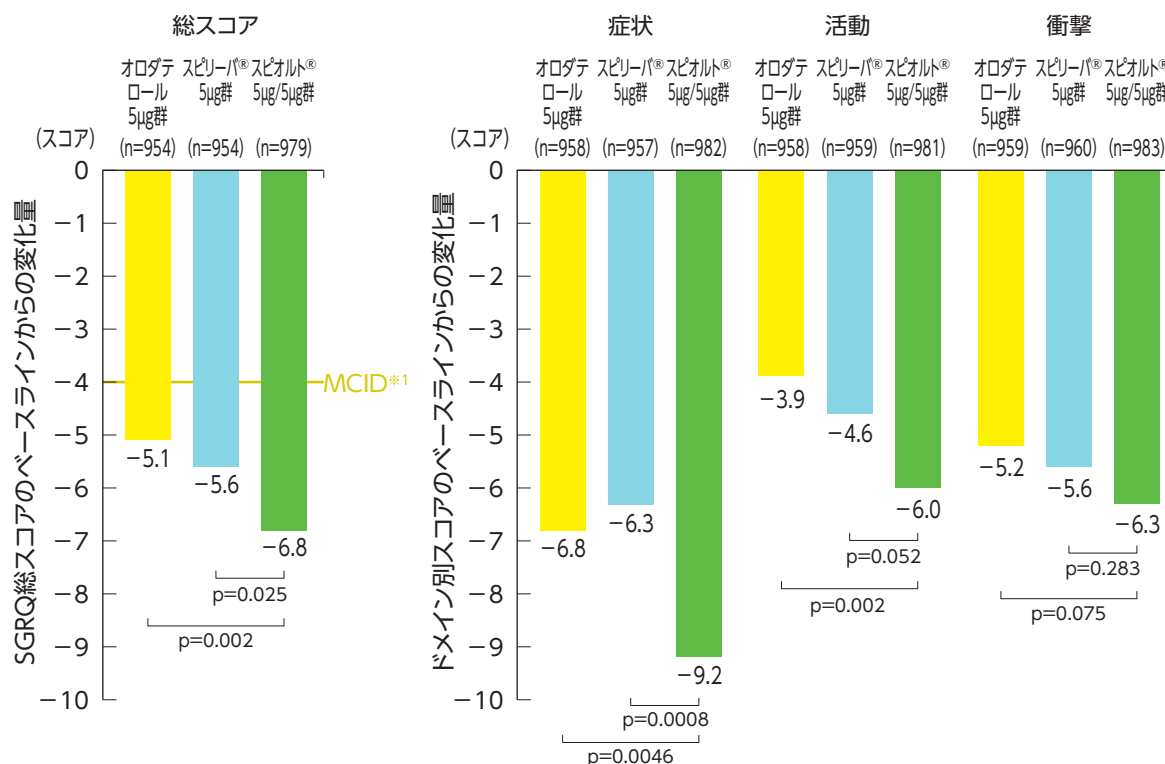
(2) 健康関連QOL (SGRQ総スコア) 改善^{5, 6)}

SGRQ総スコアのベースラインからの変化量：主要評価項目

スピオルト®5µg/5µg群の投与24週間後における健康関連QOLの指標であるSGRQ総スコアのベースラインからの変化量は-6.8であり、臨床的に意味のある「4」以上のスコアの改善が示され、各単剤（オロダテロール5µg、スピリーバ®5µg）群と比較して有意な改善が検証されました。

健康関連QOL (SGRQ総スコア、ドメイン別スコア) の変化(全体) (24週間後)

TONADO®1+2試験(併合データ)



調整平均値(混合効果反復測定モデル)^{※2}

共通ベースライン±SE: (総スコア)43.512±0.259、(症状)51.876±0.335、(活動)58.017±0.294、(衝撃)32.592±0.281

	スピオルト®5µg/5µg群との差							
	総スコア		症状		活動		衝撃	
	差	p値	差	p値	差	p値	差	p値
スピリーバ®5µg群	-1.23	0.025	-2.94	0.0008	-1.34	0.052	-0.67	0.283
オロダテロール5µg群	-1.69	0.002	-2.48	0.0046	-2.11	0.002	-1.11	0.075

混合効果反復測定モデル

※1: Minimum Clinically Important Difference (臨床的に意味のある最小の差)

※2: 投与群、予定試験日、試験日と投与群の交互作用、ベースライン及び試験日とベースラインの交互作用を固定効果、患者を交差効果として調整した。また、患者内誤差には spatial power 共分散構造、共通因子の自由度の推測には Kenward-Roger 法を用いた。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5µg/5µg、チオトロピウム 2.5µg は承認外用量のため削除した。

5) 社内資料: COPD患者を対象とした52週間投与第Ⅲ相国際共同試験の併合解析(1237.5/6試験併合解析)(承認時評価資料)より作成

6) Buhl R, et al. Eur Respir J 2015; 45(4): 969-979.

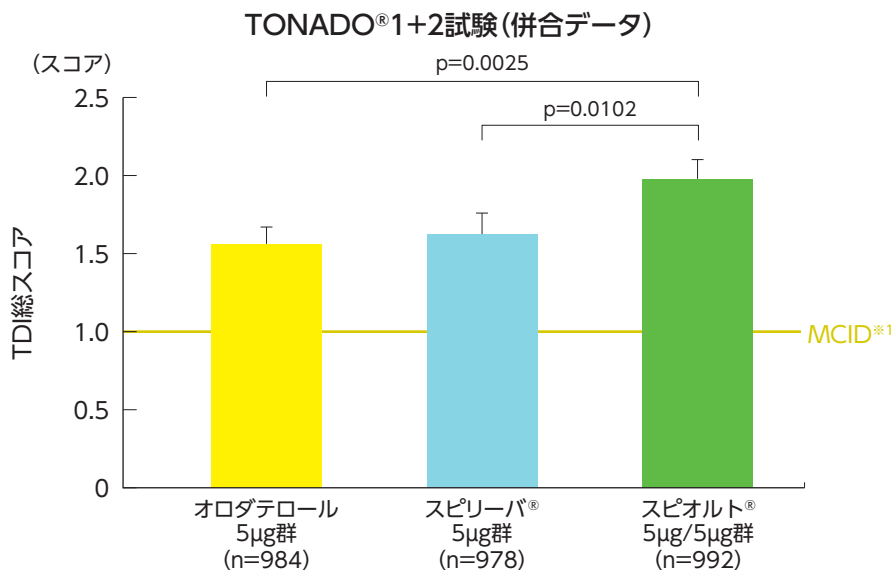
本試験はベリンガーインゲルハイム社の支援により行われた。

(3) 臨床症状改善^{5,6)}

息切れの評価(TDI総スコア)のベースラインからの変化量：重要な副次評価項目

投与24週間後におけるTDI総スコアは、スピオルト®5µg/5µg群1.984、スピリーバ®5µg群1.628、オロダテロール5µg群1.565であり、スピオルト®5µg/5µg群及び各単剤群でいずれも臨床的に意味のある「1」以上のスコアの改善が示されました。また、スピオルト®5µg/5µg群の投与52週間後におけるTDI総スコアは2.058、スピリーバ®5µg群1.736、オロダテロール5µg群1.411であり、各単剤(スピリーバ®5µg、オロダテロール5µg)群と比較して、有意差が認められました。

息切れ(TDI総スコア)の変化(全体)(24週間後)



	スピオルト®5µg/5µg群(n=992)との差		
	調整平均値 ^{*2} ±SE	p値 ^{*3}	95%信頼区間
スピリーバ®5µg群(n=978)	0.356±0.139	0.0102	[0.085, 0.628]
オロダテロール5µg群(n=984)	0.419±0.139	0.0025	[0.147, 0.692]

※1: Minimum Clinically Important Difference (臨床的に意味のある最小の差)

※2: 投与群、予定試験日、試験日と投与群の交互作用、ベースライン及び試験日とベースラインの交互作用を固定効果、患者を従量効果として調整した。

※3: 名目上のp値

チオトロピウム+オロダテロール配合剤2.5µg/5µg、チオトロピウム2.5µgは承認外用量のため削除した。

5) 社内資料: COPD患者を対象とした52週間投与第Ⅲ相国際共同試験の併合解析(1237.5/6試験併合解析)(承認時評価資料)より作成

6) Buhl R, et al. Eur Respir J 2015; 45(4): 969-979.

本試験はベーリンガーインゲルハイム社の支援により行われた。

スピオルト®レスピマット®の効能又は効果

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β₂刺激剤の併用が必要な場合)

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。

スピオルト®レスピマット®の用法及び用量

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5µg及びオロダテロールとして5µg)を1日1回吸入投与する。

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β₂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]

スピオルト®レスピマット®の重要な基本的注意(抜粋)

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。

●オロダテロール単剤は国内未承認です。

●スピリーバ®の用法及び用量につきましては、最新の電子添文をご参照ください。

(4) 安全性³⁻⁶⁾

副作用*はスピオルト®5μg/5μg群の1,029例中73例(7.1%)、スピリーバ®5μg群の1,033例中63例(6.1%)及びオロダテロール5μg群の1,038例中69例(6.6%)に認められました。主な副作用は表のとおりです。

投与中止に至った有害事象はスピオルト®5μg/5μg群76例、スピリーバ®5μg群93例、オロダテロール5μg群103例に認められ、3例以上に発現した投与中止に至った有害事象は、スピオルト®5μg/5μg群ではCOPD25例、呼吸困難3例、スピリーバ®5μg群ではCOPD35例、呼吸困難10例、肺の悪性新生物5例、肺炎3例、オロダテロール5μg群ではCOPD36例、呼吸困難9例、回転性めまい3例でした。

重篤な有害事象はそれぞれ169例、172例、181例に認められ、そのうち5例以上に発現した重篤な有害事象はスピオルト®5μg/5μg群でCOPD69例、肺炎18例、スピリーバ®5μg群でCOPD57例、肺の悪性新生物、肺炎がそれぞれ7例、冠動脈疾患、良性前立腺肥大症がそれぞれ5例、オロダテロール5μg群でCOPD68例、肺炎14例でした。薬剤との関連が認められた死亡例はスピオルト®5μg/5μg群で1例(大動脈瘤破裂)でした。

いずれかの群で3例以上に発現した副作用(全体)

	オロダテロール 5μg群 (n=1,038)	スピリーバ® 5μg群 (n=1,033)	スピオルト® 5μg/5μg群 (n=1,029)
副作用発現例数	69(6.6)	63(6.1)	73(7.1)
胃腸障害	16(1.5)	15(1.5)	15(1.5)
□内乾燥	8(0.8)	13(1.3)	13(1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	7(0.7)	7(0.7)	3(0.3)
胸部不快感	3(0.3)	1(0.1)	0
□渴	0	3(0.3)	2(0.2)
感染症および寄生虫症	9(0.9)	4(0.4)	5(0.5)
鼻咽頭炎	3(0.3)	1(0.1)	1(0.1)
神経系障害	9(0.9)	4(0.4)	7(0.7)
頭痛	4(0.4)	2(0.2)	1(0.1)
振戦	0	0	3(0.3)
生殖系および乳房障害	3(0.3)	3(0.3)	2(0.2)
良性前立腺肥大症	3(0.3)	3(0.3)	2(0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	22(2.1)	21(2.0)	19(1.8)
咳嗽	3(0.3)	8(0.8)	7(0.7)
慢性閉塞性肺疾患	6(0.6)	3(0.3)	3(0.3)
発声障害	3(0.3)	4(0.4)	1(0.1)
呼吸困難	4(0.4)	3(0.3)	2(0.2)
血管障害	6(0.6)	0	2(0.2)
高血圧	6(0.6)	0	1(0.1)

n (%)

*医師の判定による。

MedDRA基本語を基にまとめた(MedDRA ver.16.1)。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤2.5μg/5μg、チオトロピウム2.5μgは承認外用量のため削除した。

3) 社内資料: COPD患者を対象とした52週間投与第Ⅲ相国際共同試験(TONADO 1, 1237.5試験)(承認時評価資料)

4) 社内資料: COPD患者を対象とした52週間投与第Ⅲ相国際共同試験(TONADO 2, 1237.6試験)(承認時評価資料)

5) 社内資料: COPD患者を対象とした52週間投与第Ⅲ相国際共同試験の併合解析(1237.5/6試験併合解析)(承認時評価資料)

6) Buhl R, et al. Eur Respir J 2015; 45(4): 969-979.

本試験はベリンガーインゲルハイム社の支援により行われた。

●オロダテロール単剤は国内未承認です。

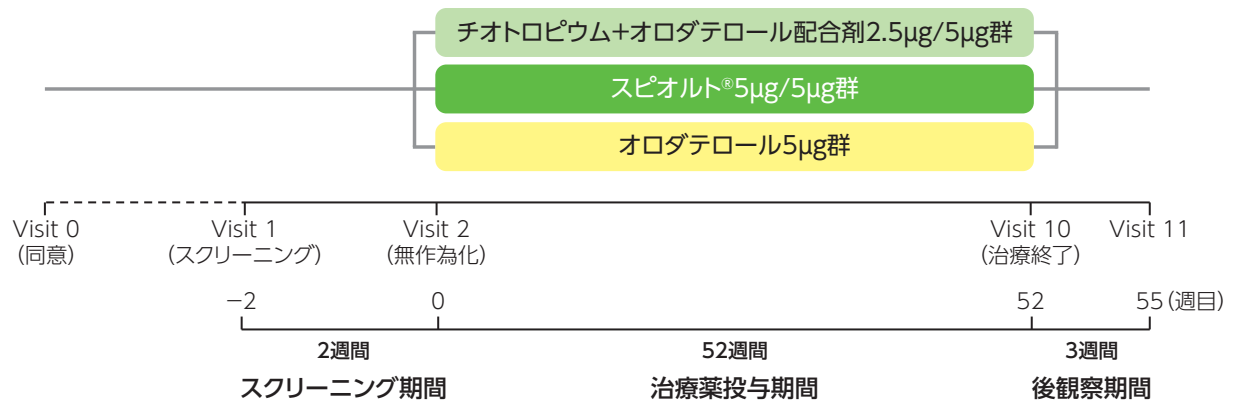
●スピリーバ®の用法及び用量につきましては、最新の電子添文をご参照ください。

3. 国内第Ⅲ相臨床試験(長期投与)^{7, 8)}

- 目的:** 日本人COPD患者を対象に、チオトロピウム+オロダテロール配合剤2用量(2.5µg/5µg、5µg/5µg)又はオロダテロール5µgを、1日1回52週間吸入投与したときの長期安全性を検討する。
- 対象:** 中等症から最重症(GOLD StageⅡ/Ⅲ/Ⅳ)COPD患者122例
- 試験:** 第Ⅲ相、ランダム化、二重盲検、並行群間比較試験
- 方法:** チオトロピウム+オロダテロール配合剤2.5µg/5µg^{*1}、チオトロピウム+オロダテロール配合剤5µg/5µg(スピオルト[®]5µg/5µg)及びオロダテロール5µg^{*1}を、レスピマット[®]を用いて1日1回52週間吸入投与した。

※1:チオトロピウム+オロダテロール配合剤2.5µg/5µg、オロダテロール5µgは国内未承認です。

試験プロトコール



主要評価項目

安全性: 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

有効性: 本試験の主目的は安全性評価としたため、主要評価項目の設定はない。

副次評価項目: FEV₁AUC_{0-3h}のベースラインからの変化量(52週間後)、トラフFEV₁のベースラインからの変化量(52週間後)

解析計画: 記述統計的解析を行った。

チオトロピウム+オロダテロール配合剤2.5µg/5µgは承認外用量のため、有効性のデータを削除した。

7)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(1237.22試験)(承認時評価資料)

8)Ichinose M, et al. Respir Investig 2017; 55(2): 121-129.

本試験はペーリンガーインゲルハイム社の支援により行われた。著者にペーリンガーインゲルハイム社より講演料などを受領した者が含まれる。

(1) 安全性^{7, 8)}: 主要評価項目

副作用*はスピオルト®5μg/5μg群の41例中3例(7.3%)、チオトロピウム+オロダテロール配合剤2.5μg/5μg群の40例中2例(5.0%)及びオロダテロール5μg群の41例中2例(4.9%)に認められました。主な副作用は以下の表のとおりです。

投与中止に至った有害事象はそれぞれ2例、1例、6例であり、このうち、オロダテロール5μg群に発現した間質性肺疾患(1例)は治験薬との因果関係がありと判断され重篤例でした。重篤な有害事象は、それぞれ3例、6例、5例に認められ、このうち、治験薬との因果関係ありとされたのは前述の間質性肺疾患(1例)でした。死亡例は認められませんでした。

副作用			
	オロダテロール5μg群 (n=41)	チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5μg/5μg群(n=40)	スピオルト®5μg/5μg群 (n=41)
副作用発現例数	2(4.9)	2(5.0)	3(7.3)
神経系障害	0	0	1(2.4)
振戦	0	0	1(2.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(2.4)	1(2.5)	0
口腔咽頭不快感	0	1(2.5)	0
間質性肺疾患	1(2.4)	0	0
胃腸障害	0	1(2.5)	1(2.4)
便秘	0	1(2.5)	1(2.4)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1(2.4)
日光皮膚炎	0	0	1(2.4)
臨床検査	1(2.4)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1(2.4)	0	0

n (%)

*医師の判定による。

MedDRA基本語を基にまとめた(MedDRA ver.16.1)。

7)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(1237.22試験)(承認時評価資料)

8)Ichinose M, et al. Respir Investig 2017; 55(2): 121-129.

本試験はベーリンガーインゲルハイム社の支援により行われた。

著者にベーリンガーインゲルハイム社より講演料などを受領した者が含まれる。

スピオルト®レスピマット®の効能又は効果

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β₂刺激剤の併用が必要な場合)

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。

スピオルト®レスピマット®の用法及び用量

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5μg及びオロダテロールとして5μg)を1日1回吸入投与する。

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β₂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]

スピオルト®レスピマット®の重要な基本的注意(抜粋)

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。

●オロダテロール単剤は国内未承認です。

(2)呼吸機能改善^{7, 8)}**1)FEV₁AUC_{0-3h}のベースラインからの変化量：副次評価項目**

投与52週間後におけるFEV₁AUC_{0-3h}のベースラインからの変化量は、スピオルト5μg/5μg[®]群で0.237L、オロダテロール5μg群で0.132Lでした。

FEV₁AUC_{0-3h}の変化量(52週間後)

	FEV ₁ AUC _{0-3h} のベースラインからの変化量(L)
スピオルト [®] 5μg/5μg群(n=39)	0.237±0.024
オロダテロール5μg群(n=34)	0.132±0.030

共通ベースライン±SE：(スピオルト[®]5μg/5μg群) 1.273±0.074(L)、(オロダテロール5μg群) 1.232±0.065(L)
チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5μg/5μgは承認外用量のため削除した。

7)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(1237.22試験)(承認時評価資料)

8)Ichinose M, et al. Respir Investig 2017; 55(2): 121-129.

本試験はベーリンガーインゲルハイム社の支援により行われた。
著者にベーリンガーインゲルハイム社より講演料などを受領した者が含まれる。

2)トラフFEV₁のベースラインからの変化量：副次評価項目

投与52週間後におけるトラフFEV₁のベースラインからの変化量は、スピオルト[®]5μg/5μg群で0.143L、オロダテロール5μg群で0.075Lでした。

トラフFEV₁の変化量(52週間後)

	トラフFEV ₁ のベースラインからの変化量(L)
スピオルト [®] 5μg/5μg群(n=39)	0.143±0.025
オロダテロール5μg群(n=34)	0.075±0.027

共通ベースライン±SE：(スピオルト[®]5μg/5μg群) 1.273±0.074(L)、(オロダテロール5μg群) 1.232±0.065(L)
チオトロピウム+オロダテロール配合剤 2.5μg/5μgは承認外用量のため削除した。

7)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(1237.22試験)(承認時評価資料)

8)Ichinose M, et al. Respir Investig 2017; 55(2): 121-129.

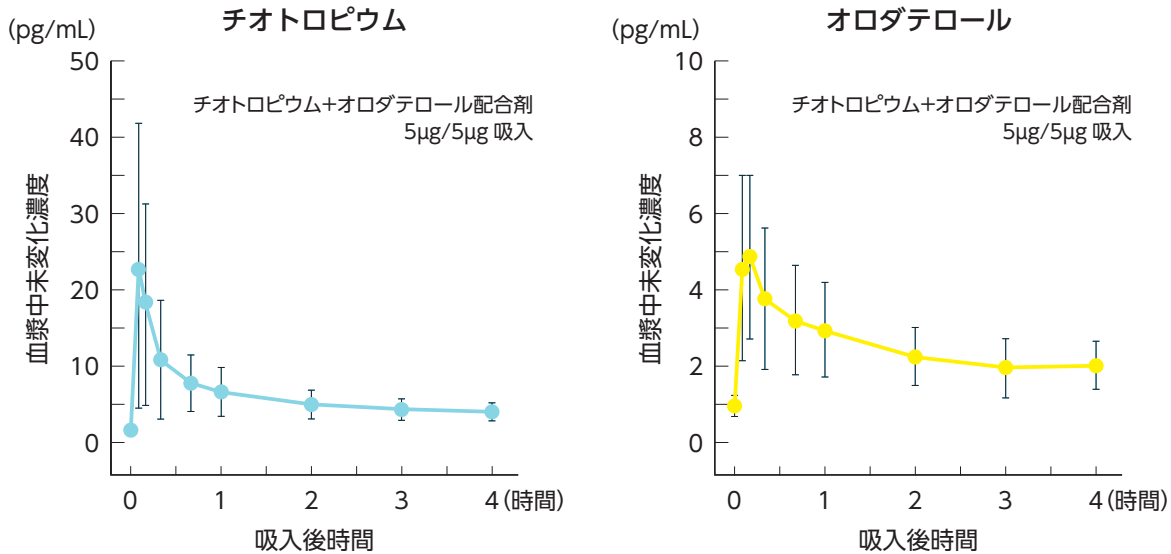
本試験はベーリンガーインゲルハイム社の支援により行われた。
著者にベーリンガーインゲルハイム社より講演料などを受領した者が含まれる。

1. チオトロピウム及びオロダテロール併用投与時の薬物動態

(1) 日本人COPD患者における反復投与での検討⁹⁾

日本人COPD患者13例にチオトロピウム+オロダテロール配合剤5μg/5μgを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の血漿中濃度は、それぞれ投与後約5分、約10分に最高値を示しました。

反復投与3週間後の血漿中濃度推移、薬物動態パラメータ^{*1}



算術平均±SD

反復投与 (21日目)	例数 (例)	C _{max,ss} (pg/mL)	t _{max,ss} ^{a)} (h)	AUC _{0-4h,ss} ^{b)} (pg·h/mL)	fe _{0-4h,ss} ^{*2} (%)
チオトロピウム	13	16.5 (92.0)	0.100 (0.100-0.333)	23.3 (44.8)	6.72 (119)
オロダテロール	13	4.33 (53.7)	0.183 (0.100-0.333)	9.94 (29.9)	1.50 (100)

幾何平均値(幾何変動係数[%])

a)中央値(範囲) b)n=12

対象：日本人COPD患者32例

方法：チオトロピウム+オロダテロール配合剤2.5μg/5μg又は5μg/5μgを、レスピマット®を用いて1日1回3週間反復吸入投与。

*1：チオトロピウム+オロダテロール配合剤5μg/5μg群のデータのみを表示

*2：定常状態時の投与4時間後までの投与量に対する尿中排泄率

9) 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(1237.24試験)(承認時評価資料)

スピオルト®レスピマット®の用法及び用量

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5μg及びオロダテロールとして5μg)を1日1回吸入投与する。

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β₂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]

スピオルト®レスピマット®の重要な基本的注意(抜粋)

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。

●オロダテロール単剤は国内未承認です。

●スピリーバ®の用法及び用量につきましては、最新の電子添文をご参照ください。

(2) 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)¹⁰⁾

COPD患者にチオトロピウム+オロダテロール配合剤5μg/10μg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の薬物動態パラメータは以下のとおりでした。

チオトロピウムの薬物動態パラメータの比較

パラメータ	チオトロピウム+オロダテロール配合剤5μg/10μg (T)		チオトロピウム5μg (R)		調整済み幾何平均T/R比 (%)	個体内変動幾何変動係数 (%)	両側90%信頼区間	
	例数 (例)	調整済み幾何平均値	例数 (例)	調整済み幾何平均値			下限 (%)	上限 (%)
C _{max,ss} (pg/mL)	47	15.55	45	16.15	96	29.92	87	107
AUC _{0-6h,ss} (pg·h/mL)	36	29.97	35	33.24	90	19.81	83	98
Ae _{0-24h,ss} ^{**} (ng)	45	900.57	43	918.63	98	20.43	91	106

オロダテロールの薬物動態パラメータの比較

パラメータ	チオトロピウム+オロダテロール配合剤5μg/10μg (T)		オロダテロール10μg (R)		調整済み幾何平均T/R比 (%)	個体内変動幾何変動係数 (%)	両側90%信頼区間	
	例数 (例)	調整済み幾何平均値	例数 (例)	調整済み幾何平均値			下限 (%)	上限 (%)
C _{max,ss} (pg/mL)	45	5.87	44	5.28	111	27.17	101	122
AUC _{0-1h,ss} (pg·h/mL)	39	4.67	37	4.15	112	32.15	99	127
Ae _{0-24h,ss} ^{**} (ng)	46	360.98	43	344.17	105	19.85	98	113

※定常状態時の投与24時間後までの尿中排泄量

対象：COPD患者47例

方法：21日間の投与期間を3期設定し、この投与期間中にチオトロピウム+オロダテロール配合剤5μg/10μg、チオトロピウム5μg又はオロダテロール10μgをレスピマット®により1日1回吸入投与した。チオトロピウムとオロダテロールの濃度を測定するため、各投与期間の最終日(21日目)に、吸入投与24時間後までの血漿試料と尿試料を採取し、定常状態の薬物動態を評価した。

10) 社内資料：COPD患者を対象とした3週間投与DDI試験(1237.3試験)(承認時評価資料)

2. チオトロピウム及びオロダテロールの単独投与時の薬物動態

(1) 吸収(外国人データ)

・チオトロピウム^{11, 12)}

健康成人にチオトロピウム(吸入液剤)を吸入投与したとき、投与量の33%が全身循環血中に吸収されることが尿中排泄データから示されました。

・オロダテロール^{13, 14)}

健康成人にオロダテロールを吸入投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、約30%と推定されました。

(2) 分布(外国人データ、*in vitro*)

・チオトロピウム

チオトロピウムの血漿蛋白との結合率は72%で¹⁵⁾、分布容積は32L/kgでした¹²⁾。

・オロダテロール

オロダテロールの血漿蛋白との結合率は約60%で¹⁶⁾、分布容積は1,110Lでした¹⁴⁾。

(3) 代謝

・チオトロピウム(外国人データ、*in vitro*)

健康成人にチオトロピウムを静脈内投与したとき、チオトロピウムの代謝はわずかでした¹²⁾。エステル化合物であるチオトロピウム臭化物は、非酵素的にエステル結合が加水分解され、N-メチルスコピン及びジチニールグリコール酸の生成がみられました¹⁷⁾。また、ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞を用いた試験でチトクロームP-450によって酸化された代謝物及びそのグルタチオン抱合体がわずかにみられました^{18, 19)}。この代謝はCYP2D6及び3A4の阻害薬により抑制されました¹⁸⁾。

11) 社内資料: 健康成人での反復投与薬物動態試験(205.112試験)

12) 社内資料: 健康成人でのバイオアベイラビリティ試験(205.105試験)

13) 社内資料: 健康被験者を対象とした用量漸増単回吸入投与試験(1222.1試験)(承認時評価資料)

14) 社内資料: 健康被験者を対象とした静脈内及び経口投与によるヒトADME試験(1222.9試験)(承認時評価資料)

15) 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)

16) 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)

17) 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)

18) 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)

19) 社内資料: チオトロピウムの薬物動態試験(代謝: 肝細胞)

スピolto®レスピマツト®の用法及び用量

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5µg及びオロダテロールとして5µg)を1日1回吸入投与する。

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β₂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]

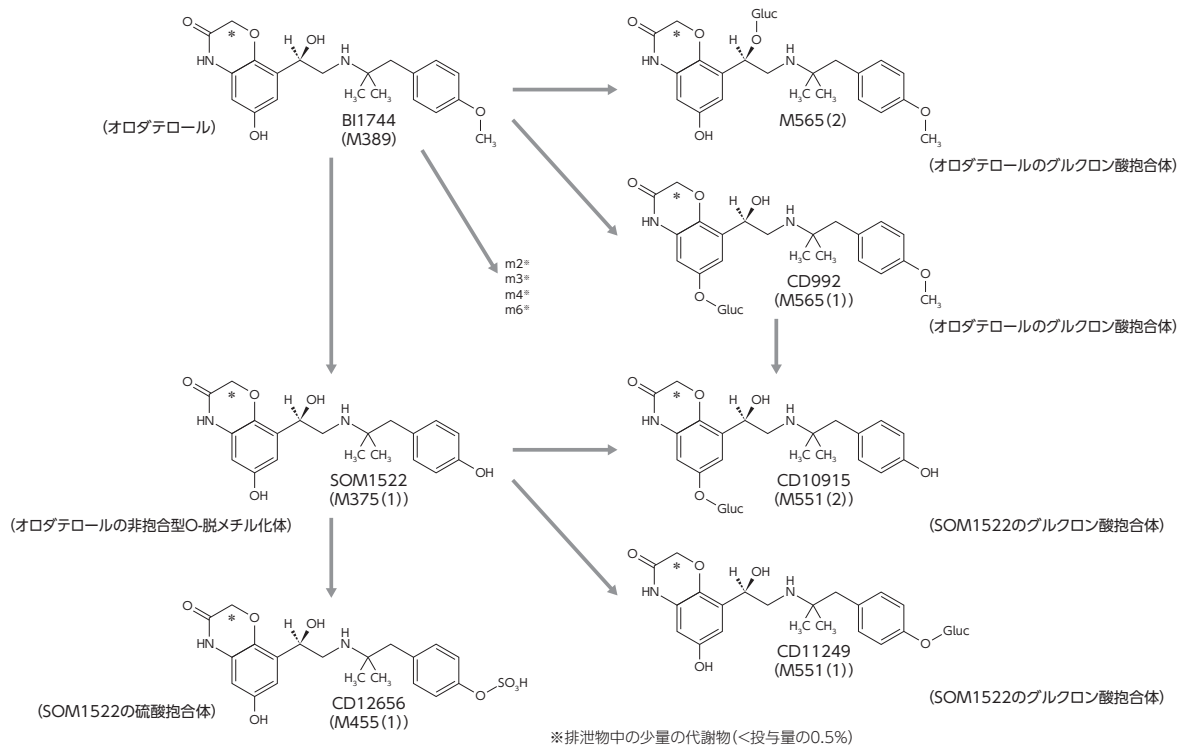
●オロダテロール単剤は国内未承認です。

●スピリーバ®の用法及び用量につきましては、最新の電子添文をご参照ください。

・オロダテロール(外国人データ)

オロダテロールの主な代謝経路は直接的なグルクロン酸抱合化及びメトキシ部分のO-脱メチル化でした²⁰⁾。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²¹⁾、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が関与していました²²⁾。

オロダテロールの代謝経路(外国人データ)¹⁴⁾



14) 社内資料: 健康被験者を対象とした静脈内及び経口投与によるヒトADME試験 (1222.9試験) (承認時評価資料)

20) 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)

21) 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)

22) 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)

(4) 排泄 (外国人データ)

・チオトロピウム¹²⁾

健康成人にチオトロピウムを静脈内投与したとき、全身クリアランスは880mL/minで、尿中未変化体排泄率は74%でした。

・オロダテロール¹⁴⁾

健康成人にオロダテロールを静脈内持続投与したとき、全身クリアランスは872mL/minでした。

健康成人に [¹⁴C] 標識オロダテロールを静脈内投与したとき、投与した放射能の38%が尿中に、53%が糞中に排泄されました。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%以上が排泄されました。

(5) 薬物相互作用 (外国人データ)

1) オロダテロールとフルコナゾール²³⁾

健康成人にオロダテロール10μg (吸入投与) とフルコナゾール400mg (経口投与) を1日1回14日間併用投与したとき、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%) でした。

2) オロダテロールとケトコナゾール²⁴⁾

健康成人にオロダテロール10μg (吸入投与) とケトコナゾール400mg (経口投与) *を1日1回14日間併用投与したとき、オロダテロールのC_{max}が66%、AUC_{0-1h,ss}が68%上昇しました。

*ケトコナゾールの経口剤は国内未承認です。

12) 社内資料: 健康成人でのバイオアベイラビリティ試験 (205.105試験)

14) 社内資料: 健康被験者を対象とした静脈内及び経口投与によるヒトADME試験 (1222.9試験) (承認時評価資料)

23) 社内資料: フルコナゾールとの薬物相互作用試験 (1222.48試験) (承認時評価資料)

24) 社内資料: ケトコナゾールとの薬物相互作用試験 (1222.47試験) (承認時評価資料)

スピオルト[®]レスピマット[®]の用法及び用量

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5μg及びオロダテロールとして5μg) を1日1回吸入投与する。

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β₂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]

●オロダテロール単剤は国内未承認です。

●スピリーバ[®]の用法及び用量につきましては、最新の電子添文をご参照ください。

(6) 特別な集団における薬物動態

1) 高齢者における薬物動態(外国人データ)²⁵⁾

高齢者にチオトロピウム(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ました(腎クリアランスは58歳以下のCOPD患者で326mL/min、69歳以上のCOPD患者で163mL/min)が、これは加齢に伴う腎機能の低下によるものと考えられました。

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、非高齢者では18.2(10.0~61.7)pg・h/mL、高齢者では26.1(10.5~56.0)pg・h/mLでした。

チオトロピウム(粉末吸入剤)の反復吸入投与14日後の薬物動態パラメータ

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

幾何平均値(範囲)

対象：COPD患者25例(非高齢者12例、高齢者13例)

方法：チオトロピウム粉末吸入剤18μgを1日1回反復吸入投与。

25) 社内資料：高齢者における薬物動態試験(205.133試験)

スピオルト®レスピマット®の特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

2) 腎機能低下患者における薬物動態(外国人データ)

・チオトロピウム²⁶⁾

軽度の腎機能低下患者(クレアチンクリアランスが50~80mL/minの患者)では、チオトロピウム4.8μgを静脈内投与後のAUC_{0-4h}は健康成人に比較して39%高い値を示しました。

また、高度あるいは中等度の腎機能低下患者(クレアチンクリアランスが50mL/min未満の患者)では血漿中未変化体濃度は約2倍高い値を示しました(AUC_{0-4h}は82%高い値を示しました)。健康成人及び腎機能低下患者における薬物動態パラメータは以下のとおりでした。

チオトロピウム単回静脈内投与後の薬物動態パラメータ

	例数 (例)	クレアチン クリアランス (mL/min)	C _{max} (pg/mL)	AUC _{0-4h} (pg·h/mL)	総尿中 未変化体排泄率 (% of dose)	腎クリアランス (mL/min)
健康成人	6	>80	147 (103~186)	55.5 (43.2~69.4)	60.1 (44.8~76.5)	435 (348~497)
軽度腎機能低下患者	5	50~80	200 (129~287)	77.1 (60.9~105)	59.3 (49.7~74.0)	246 (150~341)
中等度腎機能低下患者	7	30~50未満	223 (162~314)	101 (69.4~156)	39.9 (25.9~65.3)	124 (98.3~171)
高度腎機能低下患者	6	<30	223 (176~269)	108 (76.3~145)	37.4 (34.2~41.7)	85.7 (68.4~128)

幾何平均値(範囲)

対象：健康成人6例、腎機能低下患者18例(軽度5例、中等度7例、高度6例)

方法：チオトロピウム注射液4.8μg/10mLを15分以上かけて単回静脈内投与。

26) Tuerck D, et al. J Clin Pharmacol 2004; 44 (2): 163-172. より改変
本試験はベリンガーインゲルハイム社の支援により行われた。

・オロダテロール²⁷⁾

高度の腎機能低下患者(クレアチンクリアランスが30mL/min未満の患者)に、オロダテロールを単回吸入投与したときのAUC_{0-4h}は健康成人に比較して約40%増加しました。腎機能低下患者及び健康成人における薬物動態パラメータは以下のとおりでした。

オロダテロール単回吸入後の薬物動態パラメータ

	高度腎機能低下患者(SRIP)		健康成人(HV)		SRIP/HVの 比(%)	被験者間 幾何変動係数 (%)	両側90%信頼区間	
	例数 (例)	調整済み 幾何平均値	例数 (例)	調整済み 幾何平均値			下限 (%)	上限 (%)
C _{max} (pg/mL)	7	11.1	13	8.1	136.6	65.5	84.1	222.0
AUC _{0-4h} (pg·h/mL)	7	23.4	13	17.3	135.2	47.5	93.7	195.0

対象：健康成人13例、高度(クレアチンクリアランス値30mL/min未満)腎機能低下患者7例

方法：オロダテロール30μgをレスピマット®を用いて単回吸入投与。

27) 社内資料：腎機能障害患者を対象とした試験(1222.35試験)(承認時評価資料)

スピオルト®レスピマット®の用法及び用量

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5μg及びオロダテロールとして5μg)を1日1回吸入投与する。

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β₂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]

スピオルト®レスピマット®の特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

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]

●オロダテロール単剤は国内未承認です。

●スピリーバ®の用法及び用量につきましては、最新の電子添文をご参照ください。

3) 肝機能低下患者における薬物動態

・オロダテロール(外国人データ)²⁸⁾

軽度 (Child-Pughスコア：5～6) 肝機能低下患者8例、中等度 (Child-Pughスコア：7～9) 肝機能低下患者8例と正常肝機能の健康成人16例を対象にオロダテロール20 μ g (健康成人にはオロダテロール30 μ g) をレスピマット®を用いて単回吸入投与した試験において、オロダテロールの $C_{max,norm}$ 及び $AUC_{0-4h,norm}$ は以下のとおりでした。

オロダテロール単回吸入後の薬物動態パラメータ

	肝機能低下患者 (LIP)		健康成人 (HV)		LIP/HV の比 (%)	被験者間幾何変動係数 (%)	両側 90%信頼区間	
	例数 (例)	調整済み幾何平均値	例数 (例)	調整済み幾何平均値			下限 (%)	上限 (%)
軽度肝機能低下患者								
$C_{max,norm}$ (pg/mL/ μ g)	8	0.439	15	0.391	112.2	41.1	83.6	150.7
$AUC_{0-4h,norm}$ (pg·h/mL/ μ g)	8	0.802	15	0.829	96.7	35.8	74.6	125.3
fe_{0-tz} (%)	8	3.31	16	3.61	91.8	72.4	56.9	148.1
中等度肝機能低下患者								
$C_{max,norm}$ (pg/mL/ μ g)	7	0.387	15	0.391	99.0	41.1	72.7	134.7
$AUC_{0-4h,norm}$ (pg·h/mL/ μ g)	6	0.871	15	0.829	105.1	35.8	79.0	140.0
fe_{0-tz} (%)	7	2.95	16	3.61	81.8	72.4	49.6	135.0

対象：正常肝機能の健康成人16例、肝機能低下患者16例 (軽度 [Child-Pughスコア：5～6] 8例、中等度 [7～9] 8例)

方法：健康成人にはオロダテロール30 μ g、肝機能低下患者にはオロダテロール20 μ gをレスピマット®を用いて単回吸入投与。

28) 社内資料：肝機能障害患者を対象とした試験(1222.20試験) (承認時評価資料)

参考：肝機能障害の重症度分類 (Child-Pugh分類)

臨床所見・生化学検査	スコア			総スコア	クラス	重症度
	1	2	3			
脳症	ない	軽度	ときどき昏睡	5～6	A	軽度
腹水	ない	少量	中等量	7～9	B	中等度
血清ビリルビン値 (mg/dL)	<2.0	2.0-3.0	>3.0	10～15	C	重度
血清アルブミン値 (g/dL)	>3.5	2.8-3.5	<2.8			
プロトロンビン活性値 (%)	>70	40-70	<40			

29) Pugh RN, et al. Br J Surg 1973; 60(8): 646-649.

(7) 心電図への影響

健康成人(海外)にオロダテロールを単回吸入投与したときの、QTc I 間隔(個体ごと補正したQT間隔)のベースラインからの変化量のプラセボとの差の最大値(調整済み平均値[両側90%信頼区間])は、オロダテロール10、20、30及び50µg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]でした。

オロダテロール単回吸入後のベースラインからのQTcI 変化量の平均値(外国人データ)³⁰⁾

	調整済み平均値±SE (ms)	QTcI 平均値のプラセボ群との差(ms)		
		平均値±SE	両側90%信頼区間	
			下限	上限
プラセボ	-5.8±2.0	—	—	—
オロダテロール 10µg	-4.2±2.0	1.6±1.6	-1.1	4.3
オロダテロール 20µg	-1.7±2.0	4.1±1.6	1.4	6.8
オロダテロール 30µg	-0.5±2.0	5.3±1.7	2.5	8.0
オロダテロール 50µg	0.7±2.0	6.5±1.6	3.8	9.2

モデル：エンドポイント=順序+被験者(順序)+期間+投与群+ベースライン

対象：健康成人24例(男性12例、女性12例)

方法：各被験者に対して、少なくとも13日間の間隔をあけてオロダテロール10、20、30、50µg、プラセボそれぞれを単回吸入投与した。各投与期の投与前及び投与後8時間までの複数の時点で12誘導心電図検査を実施した。

また、日本人COPD患者に本剤を3週間投与したときのベースラインからのQTcF間隔の変化量の平均値は-7.6(投与15分前)~-2.3ms(投与1時間後)でした⁹⁾。

9) 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(1237.24試験)(承認時評価資料)

30) 社内資料：オロダテロールのTQT試験(1222.8試験)(承認時評価資料)

スピオルト®レスピマット®の用法及び用量

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5µg及びオロダテロールとして5µg)を1日1回吸入投与する。

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β₂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]

スピオルト®レスピマット®の重要な基本的注意(抜粋)

8. 重要な基本的注意

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]

スピオルト®レスピマット®の特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

スピオルト®レスピマット®の相互作用(抜粋)

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること) 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

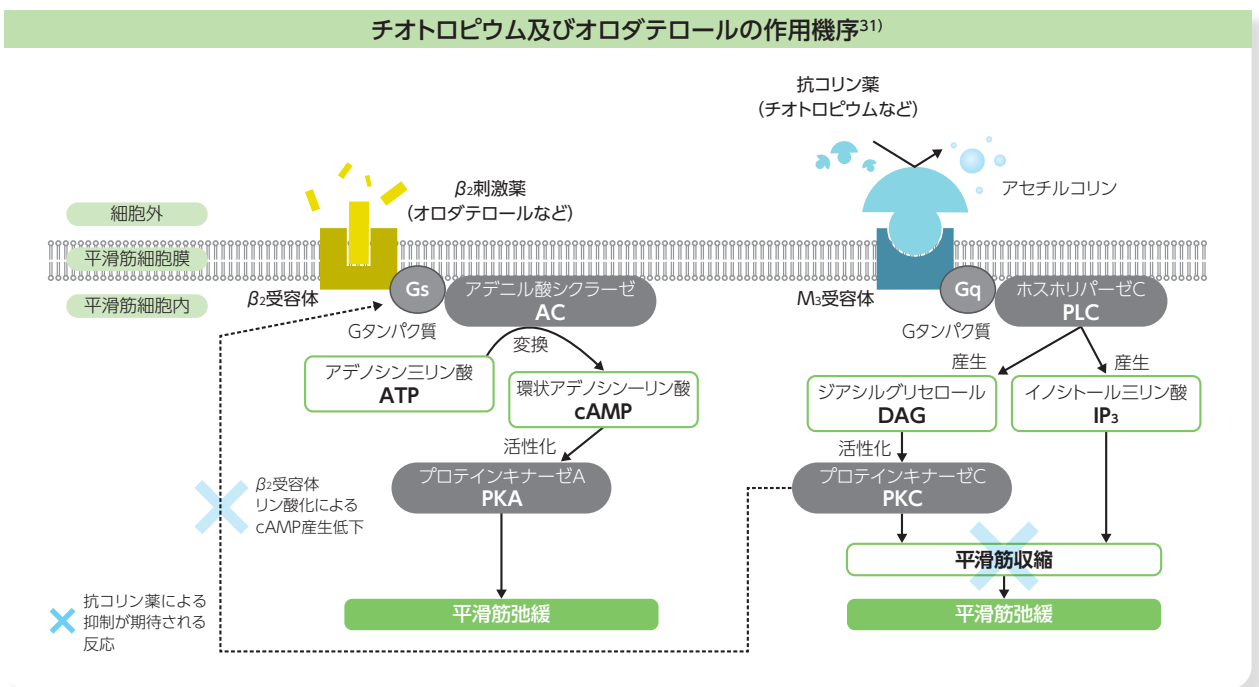
●オロダテロール単剤は国内未承認です。

1. 非臨床試験

(1) 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す。気道においては、気道平滑筋のムスカリンM₃受容体に対するアセチルコリンの結合を阻害して気管支収縮抑制作用を発現します。チオトロピウムは、他のムスカリン受容体サブタイプ(M₁、M₂)に比べて、気管支収縮に関与するムスカリンM₃受容体に長く結合するため、持続的な気管支拡張作用を示します。

また、長期間作用性β₂刺激薬であるオロダテロールは、β₂受容体を刺激することでアデニル酸シクラーゼ(AC)を活性化して環状アデノシン一リン酸(cAMP)の産生を高め、気道平滑筋を弛緩させることにより、気管支拡張作用を示します。



31) Roux E, et al. Gen Pharmacol 1998; 31 (3): 349-356.より改変

参考：気道におけるムスカリン受容体の種類と機能

ムスカリン受容体には5つのサブタイプがありますが、気道においては、その存在と機能が明らかになっているのはM₁、M₂、M₃の3つです。特に気道収縮に関与しているのはM₃受容体です。

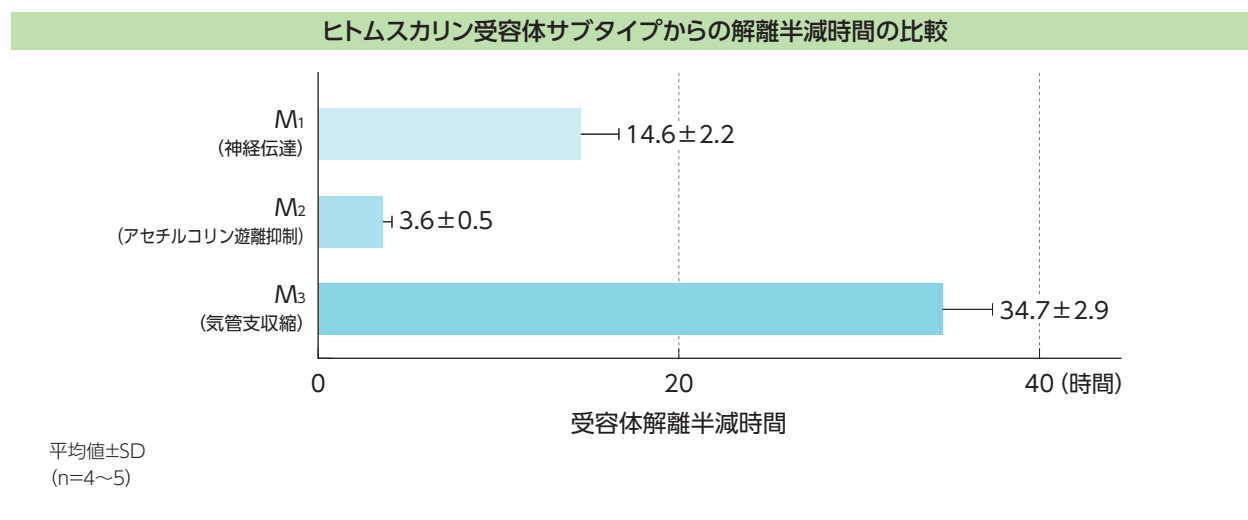
受容体サブタイプ	局在	機能
M ₁ 受容体	副交感神経節 粘膜下分泌腺	神経節伝達促進 気道分泌亢進
M ₂ 受容体	コリン作動性神経後神経 交感神経 気道平滑筋	アセチルコリン遊離抑制 ノルアドレナリン遊離抑制 気管支拡張の阻害
M ₃ 受容体	気道平滑筋 粘膜下分泌腺 気道上皮細胞 杯細胞	気管支収縮 気道分泌亢進 線毛運動促進 粘液分泌亢進

32) 上川 雄一郎. アレルギー・免疫 2002; 9(2): 58-64.

(2) チオトロピウムの薬理学的特徴

1) ヒトムスカリン受容体サブタイプからの解離半減時間 (*in vitro*)³³⁾

チオトロピウムのムスカリンM₃受容体からの解離半減時間は34.7時間でした。解離速度の面で、ムスカリンM₃受容体に高い選択性を示しました。

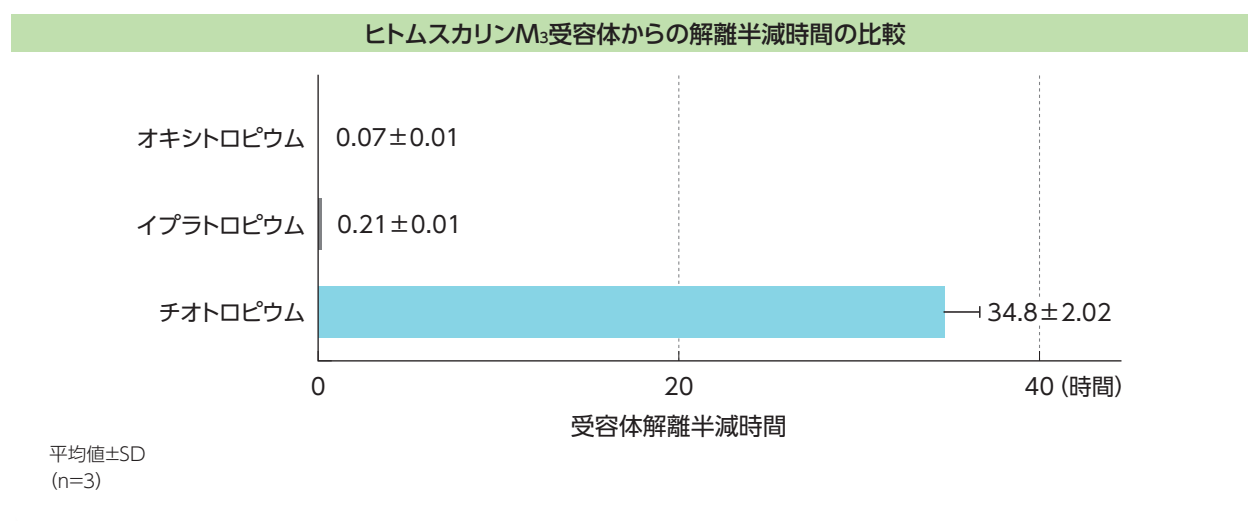


方法：ヒトムスカリン受容体サブタイプ (M₁, M₂, M₃) を発現させたチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いて、³H]-チオトロピウムを2時間インキュベーションし、硫酸アトロピン添加による膜分画からの解離により、半減時間を求めた。

33) Disse B, et al. Life Sci 1993; 52 (5/6): 537-544. より作図
本試験はベーリンガーインゲルハイム社の支援により行われた。

2) ヒトムスカリンM₃受容体からの解離半減時間の比較 (*in vitro*)³⁴⁾

チオトロピウムのムスカリンM₃受容体からの解離半減時間は、以下のとおりでした。



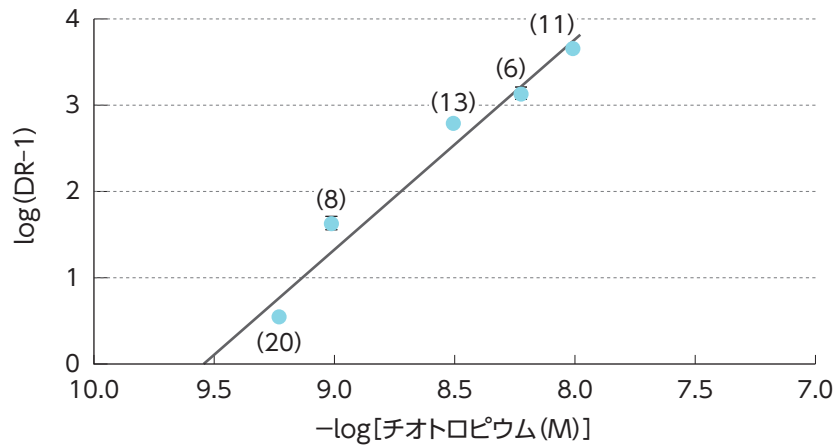
方法：ヒトムスカリン受容体サブタイプ (M₁, M₂, M₃) を発現させたCHO細胞を用いて、各薬剤をインキュベーションし、³H]-N-メチルスコポラミン添加による膜分画からの解離により、チオトロピウム、イプラトロピウム、オキシトロピウムのヒトムスカリンM₃受容体からの半減時間を比較した。

34) 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)より作図

3) 気管支収縮抑制作用 (*in vitro*)³⁵⁾

チオトロピウムはメサコリン誘発収縮を濃度依存的に抑制しました。

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作用



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)

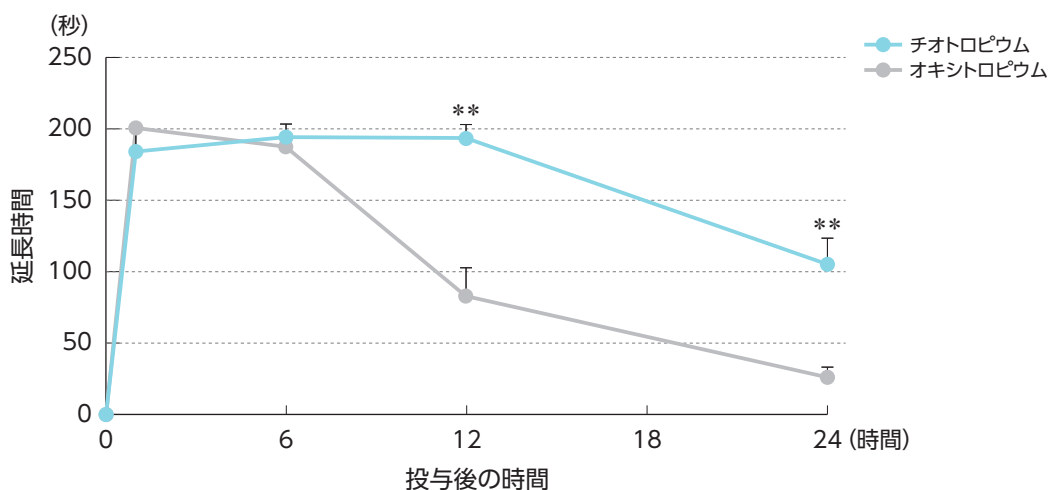
方法：摘出モルモット気管平滑筋標本をKrebs-Henseleit溶液中に2gの負荷をかけて懸垂し、標本より発生する張力を測定した。

35) 社内資料:薬効薬理試験(抗コリン作用(モルモット))

4) 作用持続時間 (モルモット)³⁶⁾

チオトロピウムの気管支収縮抑制作用は、オキシトロピウムよりも長時間持続しました。

覚醒モルモットのアセチルコリン誘発収縮に対する作用



平均値±SE

(n=10)

** : p<0.01 vs. オキシトロピウム (unpaired t-test)

方法：覚醒下のモルモットに1%アセチルコリン溶液を噴霧し、引き起こされるもがき行動(気管支収縮の指標)発現までの時間を測定し、薬物投与による延長時間を算出した。これにより、チオトロピウム溶液(1mg/mL)及びオキシトロピウム溶液(10mg/mL)の1分間吸入投与による作用持続時間を検討した。

36) 大村 剛史 ほか. 医学と薬学 2004; 51 (5): 711-716.
本試験はベーリンガーインゲルハイム社の支援により行われた。

(3) オロダテロールの薬理学的特徴

1) ヒト β_2 受容体選択性 (*in vitro*)³⁷⁾

オロダテロールはヒト β_1 -アドレナリン受容体 (AR) と比較して、ヒト β_2 -AR に対して 241 倍の選択性を示し、ヒト β_3 -AR に対しては 2,299 倍の選択性を示しました。

ヒト β_2 受容体に対する選択性の比較

	β_2 受容体 / β_1 受容体	β_2 受容体 / β_3 受容体
イソプレナリン	0.2	5
オロダテロール	241	2,299
ホルモテロール	80	135
サルメテロール	6,603	5,619

平均値

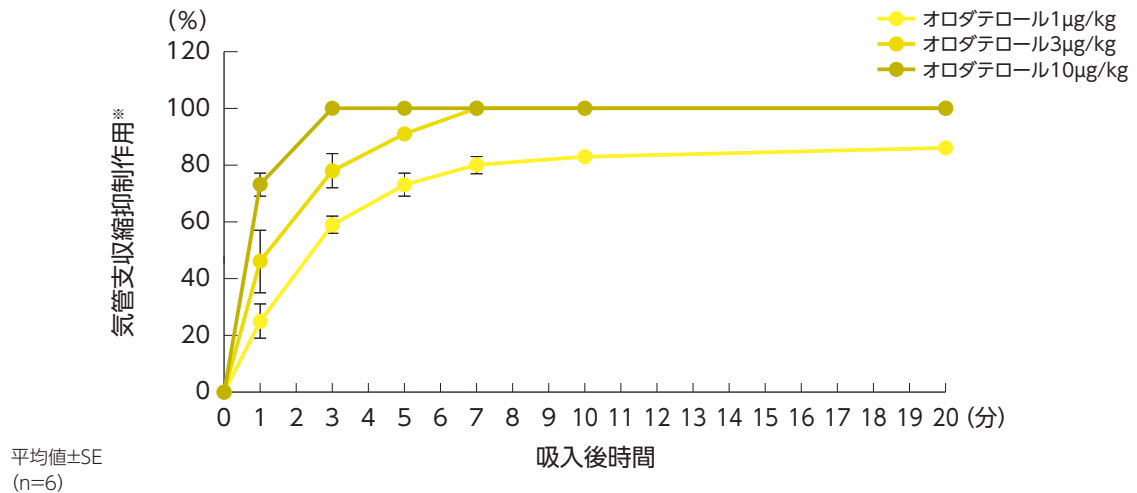
方法：ヒト β (β_1 、 β_2 又は β_3) 受容体を発現させた CHO 細胞を用いて、各長時間作用性 β_2 刺激薬 (オロダテロール、ホルモテロール及びサルメテロール) と非選択的 β 刺激薬であるイソプレナリンのヒト β_2 受容体に対する選択性を比較した。

37) Bouyssou T, et al. J Pharmacol Exp Ther 2010; 334(1): 53-62. より改変
本試験はベーリンガーインゲルハイム社の支援により行われた。

2) 気管支収縮抑制作用(モルモット、イヌ)³⁷⁾

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、オロダテロールは用量に依存した気管支収縮抑制作用を示しました。

アセチルコリン誘発性気管支収縮に対する抑制作用(モルモット)



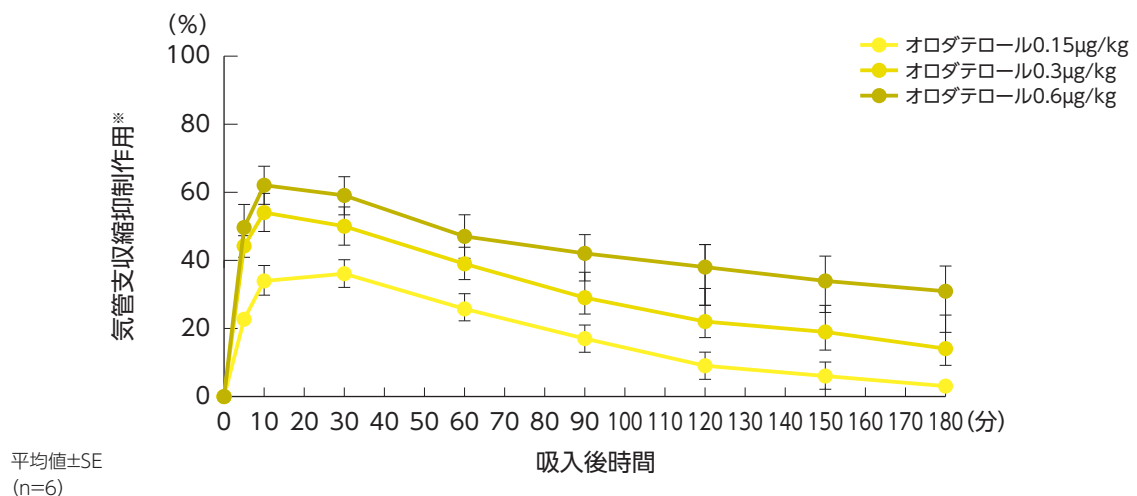
方法：モルモットのアセチルコリン誘発性気管支収縮モデルに対して、オロダテロール(1µg/kg、3µg/kg及び10µg/kg)を吸入投与し、Konzett-Roessler法を用いて気管支収縮抑制作用を経時的(0~20分後)に検討した。

※アセチルコリン投与前の定常状態の気道抵抗を100%、アセチルコリン投与後試験開始前の気道抵抗を0%としたときの各測定時間における気道抵抗の値から気管支収縮抑制作用(%)を算出した。

37) Bouyssou T, et al. J Pharmacol Exp Ther 2010; 334(1): 53-62.
本試験はバーリンガーインゲルハイム社の支援により行われた。

イヌのモデルにおけるオロダテロール各用量のアセチルコリン誘発性気管支収縮抑制作用は以下のとおりでした。

アセチルコリン誘発性気管支収縮に対する抑制作用(イヌ)



方法：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(0.15µg/kg、0.3µg/kg及び0.6µg/kg)を吸入投与し、気管支収縮抑制作用を経時的(0~180分後)に検討した。

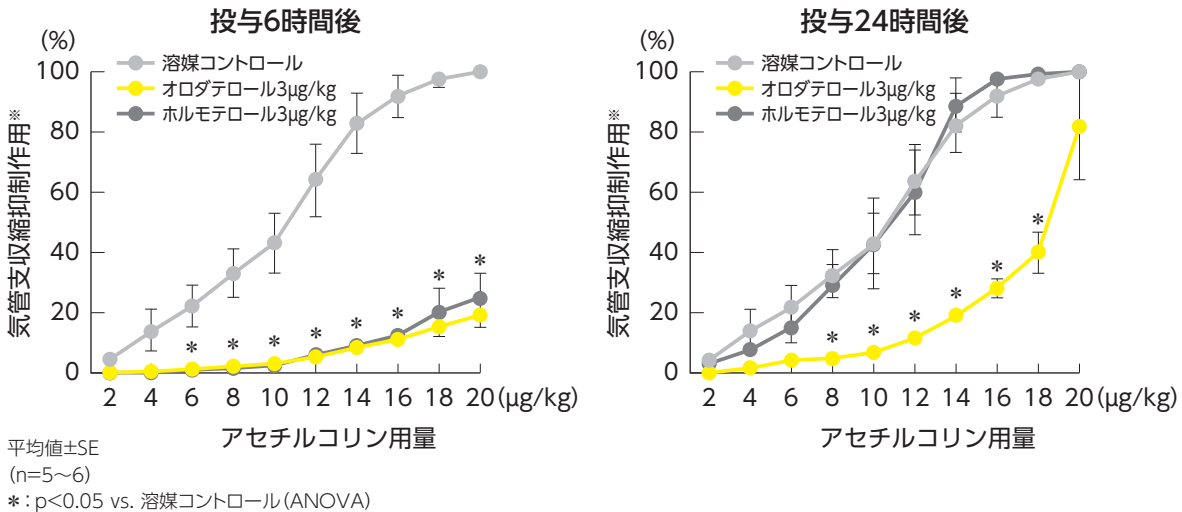
※気道収縮抑制作用は、薬剤投与前にアセチルコリンによって誘発した肺抵抗上昇の抑制率として示す。

37) Bouyssou T, et al. J Pharmacol Exp Ther 2010; 334(1): 53-62.
本試験はバーリンガーインゲルハイム社の支援により行われた。

3) 作用発現時間及び持続時間 (モルモット、イヌ)³⁷⁾

アセチルコリン誘発性気管支収縮モデル (モルモット、イヌ) において、アセチルコリン誘発性気管支収縮抑制作用が24時間にわたり持続しました。

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 (モルモット)

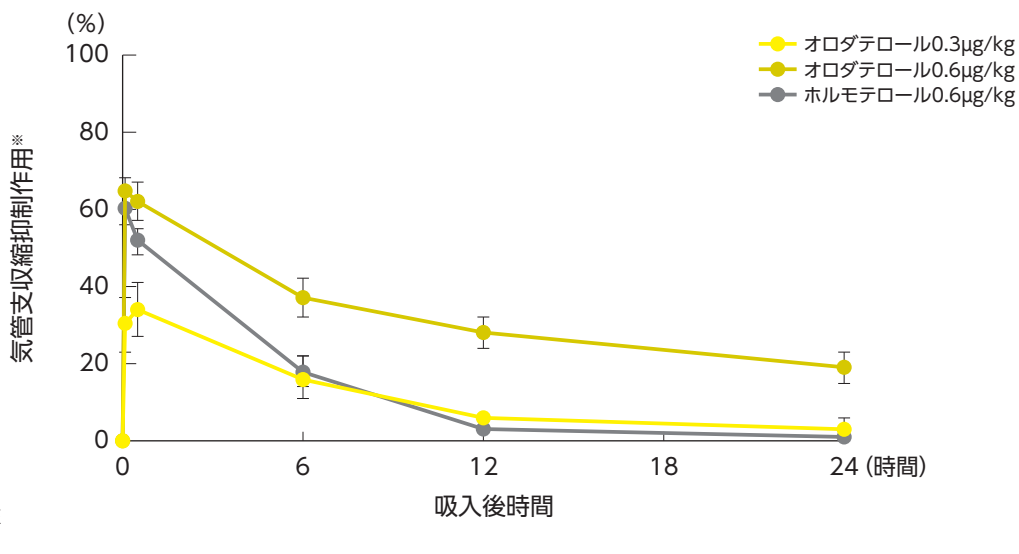


方法：モルモットのアセチルコリン誘発性気管支収縮モデルに対してオロダテロール3µg/kg、ホルモテロール3µg/kgを気管内投与し、6及び24時間後に気管支収縮抑制作用を評価した。

※気管支収縮はアセチルコリン20µg/kg投与下で記録されたオーバーフロー量に対する割合として示す。

37) Bouyssou T, et al. J Pharmacol Exp Ther 2010; 334(1): 53-62.より改変
本試験はベーリンガーインゲルハイム社の支援により行われた。

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 (イヌ)



方法：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(0.3µg/kg及び0.6µg/kg)、ホルモテロール(0.6µg/kg)を吸入投与し、気管支収縮抑制作用を24時間後まで評価した。

※気道収縮抑制作用は、薬剤投与前にアセチルコリンによって誘発した肺抵抗上昇の抑制率として示す。

37) Bouyssou T, et al. J Pharmacol Exp Ther 2010; 334(1): 53-62.より改変
本試験はベーリンガーインゲルハイム社の支援により行われた。

●オロダテロール単剤は国内未承認です。

安全性薬理試験及び毒性試験

1. 安全性薬理試験

(1) 安全性薬理試験

チオトロピウムは承認済みの医薬品であることから、新たな安全性薬理試験は実施しませんでした。

●オロダテロール

試験項目		動物	適応経路 (n)	投与量 (mg/kg)	試験結果
中枢神経系に対する作用	一般行動、体温及び自発運動に対する作用	ラット	吸入 (4)	0.0171、0.0634、0.483	影響を及ぼさなかった。
心血管系に対する作用	hERG媒介性カリウム電流に対する作用	HEK293細胞	<i>in vitro</i> (3)	0.1~30µM	影響を及ぼさなかった。
	心筋収縮力に対する作用	モルモット	<i>in vitro</i> (3)	0.1~10µM	0.3µM以上で心筋収縮力が濃度依存的に有意に増大した。
	活動電位接続時間 (APD90)に対する作用	モルモット	<i>in vitro</i> (3)	0.1~10µM	1µM以上で90%再分極時のAPD90が濃度依存的に有意に短縮した。
	血流量に対する作用	イヌ	吸入 (4)	0.00091、0.0027、0.0091	0.0091mg/kgで末梢血流量増加を示す徴候が認められた。
	血圧に対する作用	イヌ	吸入 (4)	0.00091、0.0027、0.0091	0.0027mg/kg以上で~20mmHgの減少が認められた。0.0091mg/kgで~25mmHgの減少が認められた。
			経口 (6)	0.0016、0.005、0.016、0.05	用量依存的に血圧が低下し、0.05mg/kg投与で約30~40%の最大作用が認められた。
	心拍数に対する作用	イヌ	吸入 (4)	0.0027、0.0085、0.0091	0.0027mg/kg以上で迅速かつ有意に増加し、0.0085mg/kg以上で投与後24時間まで作用が持続した。
			経口 (6)	0.0016、0.005、0.016、0.05	0.016mg/kg以上で心拍数の増加が認められた。
心電図に対する作用	イヌ	吸入 (4)	0.0027、0.0085、0.0091	影響を及ぼさなかった。	
		経口 (6)	0.0016、0.005、0.016、0.05	0.016mg/kg以上でQTcR間隔の短縮が認められ、平均10%の短縮が認められた。	
呼吸器系に対する作用	呼吸数に対する作用	ラット	吸入 (8)	0.0172、0.0643、0.485	影響を及ぼさなかった。
	1回換気量に対する作用	ラット	吸入 (8)	0.0172、0.0643、0.485	影響を及ぼさなかった。
	分時換気量に対する作用	ラット	吸入 (8)	0.0172、0.0643、0.485	影響を及ぼさなかった。

ベーリンガーインゲルハイム社 社内資料(承認時評価資料)

●2剤併用(チオトロピウム+オロダテロール)

試験項目		動物	適応経路 (n)	投与量 チオトロピウム/オロダテロール (mg/kg)	試験結果
ラットの行動、体温、運動性及び肺機能に対する影響	行動、体温、運動性に対する影響	ラット	吸入 (5)	0.0013/0.0068、0.397/1.905、0.141/0.076、3.046/1.642	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。
	肺機能に対する影響	ラット	吸入 (5)	0.0802/0.0711、0.636/0.592、2.386/2.246	
イヌの心血管系パラメータに対する影響	心拍数に対する作用	イヌ	吸入 (4)	0.0011/0.0062、0.418/1.947、0.155/0.083、2.913/1.587	呼吸数は24時間にわたり低下した。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。
	心電図に対する作用	イヌ	吸入 (4)	0.0954/0.0877、0.559/0.524、2.022/1.905	
イヌの心血管系パラメータに対する影響	心拍数に対する作用	イヌ	吸入 (4)	0.003/0.003、0.00886/0.00854、0.0266/0.0262、0.00421/0.0265、0.0187/0.0108、0.0502/0.0274	いずれの投与量比においても、用量依存的な心拍数の増加が認められた。
	心電図に対する作用	イヌ	吸入 (4)		影響を及ぼさなかった。

ベーリンガーインゲルハイム社 社内資料(承認時評価資料)

2. 毒性試験

チオトロピウムは承認済みの医薬品であることから、新たな毒性試験を実施しませんでした。

(1) 単回投与毒性試験

●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(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 ♂♀ >49.7mg/kg
	ラット	エロゾル吸入	24.7	概略の致死量 ♂♀ >24.7mg/kg

ベーリンガーインゲルハイム社 社内資料(承認時評価資料)

●2剤併用(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) (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+ <35.5mg/kg ♀ >35.8+ >37.6mg/kg
	ラット	エロゾル吸入	17.9+18.8	概略の致死量(Tio+Olo) ♂♀ >17.9+ >18.8mg/kg

ベーリンガーインゲルハイム社 社内資料(承認時評価資料)

(2) 反復投与毒性試験

●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(μg/kg/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 63μg/kg/日
		エロゾル吸入：4週間	78, 260, 1360	無毒性量 260μg/kg/日
	ラット	エロゾル吸入：13週間	62, 239, 971, 2833	無毒性量 239μg/kg/日
		エロゾル吸入：26週間	49, 200, 3400	無毒性量 200μg/kg/日
	イヌ	エロゾル吸入：4週間	2.2, 13.7, 127	無毒性量 13.7μg/kg/日
		エロゾル吸入：13週間	4.9, 15.0, 160	無毒性量 160μg/kg/日
		エロゾル吸入：52週間	15, 60, 330	無毒性量 15μg/kg/日

ベーリンガーインゲルハイム社 社内資料(承認時評価資料)

●2剤併用(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
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+78.6μg/kg/日
			6.07+5.71 16.8+16.1 157+152	無毒性量(Tio+Olo) 16.8+16.1μg/kg/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+16μg/kg/日

ベーリンガーインゲルハイム社 社内資料(承認時評価資料)

●オロダテロール単剤は国内未承認です。

(3) 生殖発生毒性試験

● 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(μg/kg/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(μg/kg/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(μg/kg/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(μg/kg/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(μg/kg/日) 母動物: 一般毒性: 3665 次世代児: 3665

ベーリンガーインゲルハイム社 社内資料(承認時評価資料)

(4) 遺伝毒性試験

● 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	100～5000μg/プレート	陰性
			代謝活性化法	100～5000μg/プレート	
	染色体異常	マウスリンパ腫細胞	直接法	10～250μg/mL	陰性
			代謝活性化法	10～250μg/mL	
小核	ラット骨髓細胞	吸入、反復(4週間)	78, 260, 1360μg/kg/日	陰性	

ベーリンガーインゲルハイム社 社内資料(承認時評価資料)

● 2剤併用(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

ベーリンガーインゲルハイム社 社内資料(承認時評価資料)

●オロダテロール単剤は国内未承認です。

有効成分に関する理化学的知見、製剤学的事項

有効成分に関する理化学的知見

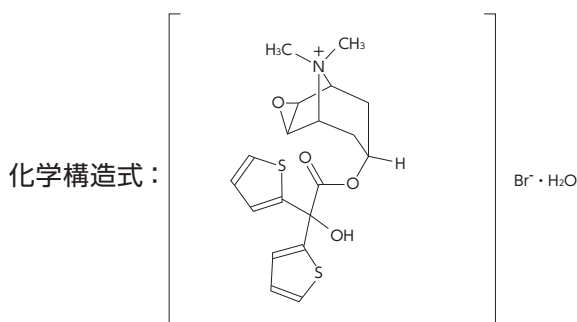
一般的名称：チオトロピウム臭化物水和物 (Tiotropium Bromide Hydrate)

化学名：(1 α ,2 β ,4 β ,5 α ,7 β)-7-[(Hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonane bromide monohydrate

分子式：C₁₉H₂₂BrNO₄S₂ · H₂O

分子量：490.43

性状：白色～帯黄白色の粉末又は結晶である。



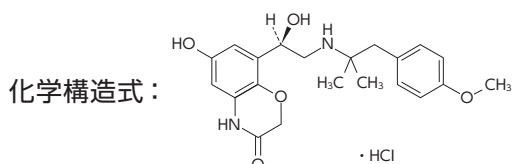
一般的名称：オロダテロール塩酸塩 (Olodaterol Hydrochloride)

化学名：6-Hydroxy-8-((1*R*)-1-hydroxy-2-[[2-(4-methoxyphenyl)-1,1-dimethylethyl]amino]ethyl)-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-one monohydrochloride

分子式：C₂₁H₂₆N₂O₅ · HCl

分子量：422.90

性状：白色の粉末である。メタノール及び*N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、水にやや溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。



製剤学的事項

スピオルト®レスピマット®は、カートリッジ未開封時は長期保存条件下で36カ月は安定でした。

試験	温度	湿度	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃	60%RH	カートリッジ	36カ月	規格内
加速試験	40℃	75%RH	カートリッジ	6カ月	規格内
使用中の安定性試験	25℃	40%RH	レスピマット®にカートリッジを挿入した状態	3カ月	規格内

取扱い上の注意、包装、関連情報

取扱い上の注意

貯法	冷凍しないこと。
有効期間	3年

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。

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])

関連情報

	28 吸入	60 吸入
承認番号	22700AMX01001000	22700AMX01002000
承認年月	2015年9月	2015年9月
国際誕生年月	2015年5月	2015年5月
薬価基準収載年月	2015年11月	2016年11月
販売開始年月	2015年12月	2016年12月
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。	
再審査期間満了年月	2023年9月(8年)	

主要文献

- 1) 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) (承認時評価資料) (2015 年 9 月 28 日承認, CTD 2.7.6 3.14) [0004039027]
- 2) Beeh KM, et al. Pulm Pharmacol Ther 2015; 32: 53-59. [0004038762]
- 3) 社内資料: COPD 患者を対象とした 52 週間投与第Ⅲ相国際共同試験 (TONADO 1、1237.5 試験) (承認時評価資料) (2015 年 9 月 28 日承認, CTD 2.7.6 3.11) [0004039028]
- 4) 社内資料: COPD 患者を対象とした 52 週間投与第Ⅲ相国際共同試験 (TONADO 2、1237.6 試験) (承認時評価資料) (2015 年 9 月 28 日承認, CTD 2.7.6 3.12) [0004039029]
- 5) 社内資料: COPD 患者を対象とした 52 週間投与第Ⅲ相国際共同試験の併合解析 (1237.5/6 試験併合解析) (承認時評価資料) (2015 年 9 月 28 日承認, CTD 2.7.6 3.17) [0004039030]
- 6) Buhl R, et al. Eur Respir J 2015; 45(4): 969-979. [0004038752]
- 7) 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 (1237.22 試験) (承認時評価資料) (2015 年 9 月 28 日承認, CTD 2.7.6 3.13) [0004039032]
- 8) Ichinose M, et al. Respir Investig 2017; 55(2): 121-129. [0006000207]
- 9) 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 (1237.24 試験) (承認時評価資料) (2015 年 9 月 28 日承認, CTD 2.7.6 1.9) [0004039031]
- 10) 社内資料: COPD 患者を対象とした 3 週間投与 DDI 試験 (1237.3 試験) (承認時評価資料) (2015 年 9 月 28 日承認, CTD 2.7.6 1.10) [0004039023]
- 11) 社内資料: 健康成人での反復投与薬物動態試験 (205.112 試験) (2015 年 9 月 28 日承認, CTD 2.7.2B 1.1) [0004028607]
- 12) 社内資料: 健康成人でのバイオアベイラビリティ試験 (205.105 試験) (2015 年 9 月 28 日承認, CTD 2.7.2B 1.1) [0004012204]
- 13) 社内資料: 健康被験者を対象とした用量漸増単回吸入投与試験 (1222.1 試験) (承認時評価資料) (2015 年 9 月 28 日承認, CTD 2.7.6 1.1) [0004039001]
- 14) 社内資料: 健康被験者を対象とした静脈内及び経口投与によるヒト ADME 試験 (1222.9 試験) (承認時評価資料) (2015 年 9 月 28 日承認, CTD 2.7.6 1.4) [0004039004]
- 15) 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]
- 16) 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]
- 17) 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]
- 18) 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]
- 19) 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]
- 20) 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]
- 21) 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]
- 22) 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]
- 23) 社内資料: フルコナゾールとの薬物相互作用試験 (1222.48 試験) (承認時評価資料) (2015 年 9 月 28 日承認, CTD 2.7.6 1.14) [0004039009]
- 24) 社内資料: ケトコナゾールとの薬物相互作用試験 (1222.47 試験) (承認時評価資料) (2015 年 9 月 28 日承認, CTD 2.7.6 1.13) [0004039008]
- 25) 社内資料: 高齢者における薬物動態試験 (205.133 試験) (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 3.5) [0004012205]
- 26) Tuerck D, et al. J Clin Pharmacol 2004; 44(2): 163-172. [0004008838]
- 27) 社内資料: 腎機能障害患者を対象とした試験 (1222.35 試験) (承認時評価資料) (2015 年 9 月 28 日承認, CTD 2.7.6 1.12) [0004039007]
- 28) 社内資料: 肝機能障害患者を対象とした試験 (1222.20 試験) (承認時評価資料) (2015 年 9 月 28 日承認, CTD 2.7.6 1.11) [0004039006]
- 29) Pugh RN, et al. Br J Surg 1973; 60(8): 646-649. [0004038883]
- 30) 社内資料: オロダテロールの TQT 試験 (1222.8 試験) (承認時評価資料) (2015 年 9 月 28 日承認, CTD 2.7.6 2.1) [0004039010]
- 31) Roux E, et al. Gen Pharmacol 1998; 31(3): 349-356. [0004037196]
- 32) 上川 雄一郎. アレルギー・免疫 2002; 9(2): 58-64. [0004006351]
- 33) Disse B, et al. Life Sci 1993; 52(5/6): 537-544. [0002995752]
- 34) 社内資料: 薬効薬理試験 (ヒト μ 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, 申請資料概要へ 1.5.2) [0004012220]
- 35) 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, 申請資料概要へ 1.1.4) [0004012202]
- 36) 大村 剛史 ほか. 医学と薬学 2004; 51(5): 711-716. [0004009832]
- 37) Bouyssou T, et al. J Pharmacol Exp Ther 2010; 334(1): 53-62. [0004038754]

製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)

SPIOLTO®
RESPIMAT®

製造販売元

名称：日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

住所：東京都品川区大崎2丁目1番1号

文献請求先及び問い合わせ先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 DIセンター

〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号 ThinkPark Tower

TEL：0120-189-779 (受付時間) 9:00～18:00 (土・日・祝日・弊社休業日を除く)

付録：吸入指導の参考資料



スピオルト® レスピマツト®の吸入方法



スピオルト®レスピマツト®の使用に際して

本剤を適正にご使用いただくために、この説明書をよくお読みください。カートリッジを吸入用器具レスピマツト®に正しく挿入するため、カートリッジの挿入は原則として医師・薬剤師の先生にお願いしてください。あるいは、裏面を参照し、ご自身で挿入してください。

1. 用法及び用量

1日1回2吸入

2. 注意

- (1) 本剤は吸入薬です。必ず吸入用器具レスピマツト®を用いて吸入してください。
- (2) 本剤は、発作を速やかに抑える薬ではありません。
- (3) 本剤の吸入時に薬が目に入らないように注意してください。もし目に入って目の異常に気付いたときはできるだけ早く、医療機関を受診してください。

3. 保管上の注意

- (1) 本剤は冷凍しないでください。
- (2) 本剤は幼・小児の手の届かないところに保管してください。
- (3) 吸入用器具レスピマツト®を7日間以上使用しなかった場合は、下に向けて1回噴霧した後に使用してください。また、21日間以上使用しなかった場合は、ミスト(霧)が見えるまで③～④の吸入前に必要な準備を行い、ミストが見えてからさらに3回同じ操作(③～④)を繰り返した後で使用してください。カートリッジを挿入して3か月以上経過した場合は、薬液が残っていたとしても使用しないでください。
- (4) 本体およびカートリッジは金属・プラスチックで、透明ケースはプラスチックでできています。地方自治体により定められた方法に従って廃棄処理してください。

スピオルト®レスピマツト®の各部の名称



目盛りについて



目盛りはおおよその残りの噴霧回数を示します。目盛りの針が赤い領域に入ると残りの回数が少なくなっています。写真の60吸入製剤(30日分)の場合、赤い領域に入ると残りは14噴霧(7日分)です。透明ケースを回転させることができなくなると、それ以上は使用できません。

レスピマツト®の手入れ



少なくとも週1回はマウスピースとその内側の金属部分を濡らせた布またはティッシュペーパーで拭いてください。金属部分は変色することがありますが、吸入用器具レスピマツト®の性能には影響はありません。

こんなときは…

状況	確認点	対応策
テスト噴霧時に薬液が噴霧されない	・テスト噴霧の操作を十分繰り返していますか。	テスト噴霧の初期1～2回はミスト(霧)が少なく噴霧されることがあります。ミストが見えるのを確認し、さらに3回繰り返して噴霧状態を安定させてください。
	・ミスト(霧)が見やすい場所でテスト噴霧していますか。	カートリッジ内の薬液は無色透明のため、ミストが噴霧されているか分かりづらい場合があります。背景の明るい場所を避けて、テスト噴霧を行ってください。
	・カートリッジを回転させる際、上向きにしていますか。	下に向けて行うと薬液をうまく吸い上げられないケースがあります。カートリッジを回転させる際には必ず上向きに行ってください。
実際の使用回数より早く目盛りが進んだ/Oになった	・透明ケースを1回の噴霧時に180度を超過して回転させていませんか。	透明ケースを1回の噴霧時に180度を超過して回転させた場合、目盛りが複数噴霧分進みます。噴霧ボタンを押さなくても目盛りは進んでしまいますので、透明ケースを1回の噴霧時に180度を超過して回転させないでください。
	・テスト噴霧を毎回実施していませんか。	テスト噴霧はご使用ごとに実施する必要はありません。新しい吸入用器具レスピマツト®ご使用開始時にのみテスト噴霧を実施ください。
	・使用済みの吸入用器具レスピマツト®に新しいカートリッジを挿入していませんか。	使用済みの吸入用器具レスピマツト®に、新しいカートリッジを挿入しても、目盛りはリセットされず、すでに目盛りが進んでいますので、吸入回数ごとご使用になれません。吸入用器具レスピマツト®とカートリッジはペアでお使いください。また、複数の吸入用器具レスピマツト®を処方された場合、使用済みの吸入用器具レスピマツト®と取り違えられた可能性も考えられます。使用開始日を記載するためのシールをご用意していますので、ご要望の先生は弊社Dセンターまでご連絡ください。
最初から目盛りがOだった	・使用済みの吸入用器具レスピマツト®に新しいカートリッジを挿入していませんか。	使用済みの吸入用器具レスピマツト®に新しいカートリッジを挿入しても、目盛りはリセットされません。吸入用器具レスピマツト®とカートリッジは必ずペアでお使いください。
噴霧ボタンを押す前に勝手に薬液が噴霧された	・キャップを開けたまま透明ケースを回転させていませんか。	透明ケースを回転させる際、微量の薬液が噴霧されることがあります。これは製品の異常ではありませんので、必ずキャップを閉じた状態で透明ケースを回転させてください。
	・噴霧ボタンを押したまま透明ケースを回転させていませんか。	噴霧ボタンを押した状態で透明ケースを回転させた場合、薬液が噴霧されます。噴霧ボタンに触れないようキャップを開けてから、透明ケースを回転させてください。
	・透明ケースを180度以上回転させていませんか。	透明ケースを180度以上回転させた場合、噴霧ボタンを押さなくても噴霧が開始されてしまいます。透明ケースをゆっくり回転させると、180度回転させた時にカチッと音がなっていることが感じやすくなります。

吸入前に必要な準備

新しいレスピマット®を使用するときは、次の操作を行ってください。

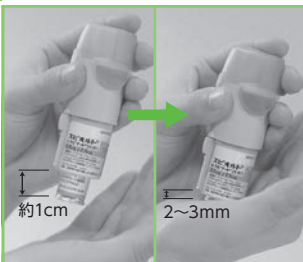
- 1** キャップを閉じた状態で、安全止めを押しながら、透明ケースをはずします。



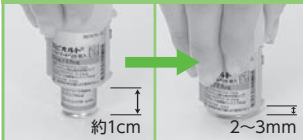
- 2** カートリッジを吸入器具レスピマット®にまっすぐ挿入します。



- 3** カートリッジを奥まで挿入します。



手のひらで奥まで挿入できない場合は、かたい平面上で挿入してください。



カートリッジは、2~3mm程度見えている状態で正常に挿入されています。

- 4** 透明ケースを装着します。

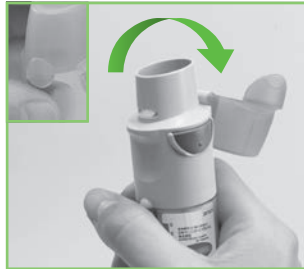


- 5** キャップを閉じた状態で上向きにし、透明ケースをカチッと音がするまで右に180度回転させます。



透明ケースを180度回転させると、カートリッジの底部が1cm程度透明ケースから見える状態になります。

- 6** キャップを完全に開けます。



- 7** 下に向け噴霧ボタンを押し、吸入準備をします。



薬が目に入らないように注意してください。噴霧ボタンを押すとカートリッジの底部は2~3mm程度に戻ります。

- 8** 5~7の操作をミスト(霧)が見えるまで行った後、さらに3回同じ操作(5~7)を繰り返してください。これで吸入準備は完了です。

テスト噴霧は、吸入可能な回数には含まれません。準備完了後、60吸入製剤では60噴霧(30日分)、28吸入製剤では28噴霧(14日分)吸入が可能です。

⚠ 注意点

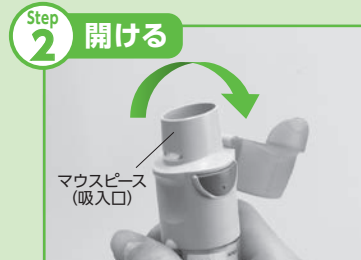
- カートリッジ挿入前に透明ケースを回転させるとカートリッジが奥まで挿入できなくなります。その場合は、噴霧ボタンを押して、元に戻した後にカートリッジを挿入してください。
- 一度挿入したカートリッジは、原則、抜かないでください。ただし、カートリッジがまっすぐ挿入されていない場合、奥まで挿入できない可能性があります。その場合には、一度カートリッジを抜いていただき、再度まっすぐ挿入ください。

毎日の吸入方法

吸入は1日1回 **2吸入** 行います。



キャップを閉じた状態で上向きにし、透明ケースをカチッと音がするまで右に180度回転させます。



キャップを完全に開け、息をゆっくり最後まで吐き出します。



マウスピース(吸入口)をしっかり口にくわえ、息を口からゆっくりと吸いながら、噴霧ボタンを押し、できるだけゆっくり肺いっぱい息を吸い込みます。苦しならない程度、息を止めます。

キャップを閉じもう一度①~③を繰り返します。吸入は1日1回 **2吸入** 行います。

⚠ 注意点

- 必ずキャップを閉じた状態で透明ケースを回転させてください。透明ケースを回転させる際、微量の薬液が噴霧されることがあります。
- マウスピース(吸入口)を口にくわえた際、通気孔をふさがないようにしてください。
- スピオルト®レスピマット®の吸入時に薬が目に入らないように注意してください。

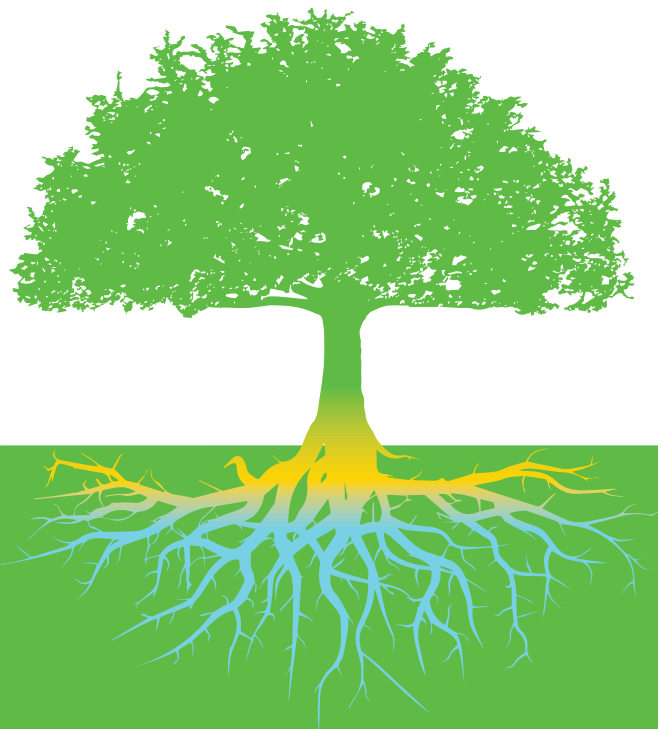
▶ 患者さん向けのCOPDに関する情報提供を目的としたサイトです。

COPD-jp.com



スピオルト®レスピマット®の効能又は効果
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β₂刺激剤の併用が必要な場合)



製造販売元

日本ベリンガーインゲルハム株式会社
東京都品川区大崎2丁目1番1号

文献請求先及び問い合わせ先:DIセンター
0120-189-779
(受付時間) 9:00~18:00
(土・日・祝日・弊社休業日を除く)



作成:2022年7月
013549-D