日本標準商品分類番号 872259

Boehringer Ingelheim

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® レスピマット®
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

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

開発の経緯 …… 3

特性 …… 4

製品情報（ドラッグインフォメーション） …… 5
禁忌 …… 5
組成・性状 …… 5
効能又は効果、効能又は効果に関連する注意 … 5
用法及び用量、用法及び用量に関連する注意 … 5
重要な基本的注意 …… 6
特定の背景を有する患者に関する注意 …… 7
相互作用 …… 8
副作用 …… 8
過量投与 …… 9
適用上の注意 …… 9
その他の注意 …… 9

臨床成績 …… 10
1. 海外第Ⅲ相試験（海外データ） …… 10
（1）呼吸機能改善 …… 11
（2）安全性 …… 14
2. 日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験 …… 15
（1）呼吸機能改善 …… 16
（2）健康関連QOL（SGRQ総スコア）改善 …… 19
（3）臨床症状の変化 …… 20
（4）安全性 …… 21
3. 国内第Ⅲ相試験（長期投与） …… 22
（1）安全性 …… 23
（2）呼吸機能の変化 …… 24

薬物動態 …… 25
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 …… 25
（1）日本人COPD患者における反復投与での検討 …… 25
（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） …… 26
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 …… 27
（1）吸収（外国人データ） …… 27
（2）分布（外国人データ、*in vitro*） …… 27
（3）代謝 …… 27
（4）排泄（外国人データ） …… 29
（5）薬物相互作用（外国人データ） …… 29
（6）特別な集団における薬物動態 …… 30
（7）心電図への影響 …… 33

薬効薬理 …… 34
1. 非臨床試験 …… 34
（1）作用機序 …… 34
（2）チオトロピウムの薬理学的特徴 …… 35
（3）オロダテロールの薬理学的特徴 …… 37

安全性薬理試験及び毒性試験 …… 40
1. 安全性薬理試験 …… 40
（1）安全性薬理試験 …… 40
2. 毒性試験 …… 41
（1）単回投与毒性試験 …… 41
（2）反復投与毒性試験 …… 41
（3）生殖発生毒性試験 …… 42
（4）遺伝毒性試験 …… 42

有効成分に関する理化学的知見 …… 44

製剤学的事項 …… 44

取扱い上の注意 …… 45

包装 …… 45

関連情報 …… 45

主要文献 …… 46

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） …… 47

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刺激薬です。

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、非臨床試験及び中等症から最重症COPD患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（VIVATITO®試験）、日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験（TONADO®試験）を含む臨床試験の結果に基づき、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7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 2026 第7版
Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease（GOLD）: GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS, MANAGEMENT, AND PREVENTION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE UPDATED 2026

※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。

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2.5μg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®

海外第Ⅲ相試験（VIVACITO®試験）[検証試験]

VIVACITO®

●主要評価項目：$FEV_1AUC_{0\text{-}24h}$のベースラインからの変化量（6週間後）（検証的な解析結果）

中等症から最重症（GOLD Stage Ⅱ/Ⅲ/Ⅳ）COPD患者において、スピオルト®群の6週間後における$FEV_1AUC_{0\text{-}24h}$のベースラインからの変化量が各単剤（スピリーバ®5μg、オロダテロール5μg）群及びプラセボ群と比較して有意であった※1ことから、各単剤群及びプラセボ群に対するスピオルト®群の優越性が検証されました。

※1 いずれもp<0.0001
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混合効果反復測定モデル。
本試験成績にはチオトロピウム+オロダテロール配合剤2.5μg/5μg、チオトロピウム2.5μgが含まれますが、承認外用量のため削除しました。

▶▶ 11ページ参照

国際共同第Ⅲ相試験（TONADO®試験）[検証試験]

TONADO®

●主要評価項目：$FEV_1AUC_{0\text{-}3h}$のベースラインからの変化量（24週間後）（検証的な解析結果）

●主要評価項目：トラフFEV_1のベースラインからの変化量（24週間後）（検証的な解析結果）

日本人を含む中等症から最重症（GOLD Stage Ⅱ/Ⅲ/Ⅳ）COPD患者において、スピオルト®群の24週間後における$FEV_1AUC_{0\text{-}3h}$及びトラフFEV_1のベースラインからの変化量が各単剤（スピリーバ®5μg、オロダテロール5μg）群と比較して有意であった※2ことから、各単剤群に対するスピオルト®群の優越性が検証されました。

●主要評価項目：SGRQ総スコア※2のベースラインからの変化量（24週間後）（検証的な解析結果）

TONADO®1＋2試験の併合解析では、スピオルト®群の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が各単剤（スピリーバ®5μg、オロダテロール5μg）群と比較して有意であった※3ことから、各単剤群に対するスピオルト®群の優越性が検証されました。

●重要な副次評価項目：息切れの評価｛MahlerTransitional Dyspnea Index（TDI）総スコア｝のベースラインからの変化量（24週間後）（検証的な解析項目）

TONADO®1＋2試験の併合解析では、スピオルト®群の24週間後におけるTDI総スコアのベースラインからの変化量と各単剤（スピリーバ®5μg、オロダテロール5μg）群との比較で有意差が検証されました※4。

※2 p<0.0001又はp=0.0001
※3 p=0.025 vs. スピリーバ®群、p=0.002 vs. オロダテロール群
※4 p=0.0102 vs. スピリーバ®群、p=0.0025 vs. オロダテロール群（いずれも名目上のp値）
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、患者を変量効果として調整した混合効果反復測定モデル。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。
本試験成績にはチオトロピウム+オロダテロール配合剤2.5μg/5μg、チオトロピウム2.5μgが含まれますが、承認外用量のため削除しました。

▶▶ 16, 17, 19, 20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。

●主な副作用として、1%以上に認められたその他の副作用において口渇（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。

▶▶ 5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 2.5μg（チオトロピウム臭化物水和物として3.124μg）及びオロダテロール 2.5μg（オロダテロール塩酸塩として2.736μg）	
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ので、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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]

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(2489μg/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。

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2025年4月改訂(第2版)の製品電子添文に基づいて作成しました。

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等は5～9ページをご参照ください。

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。

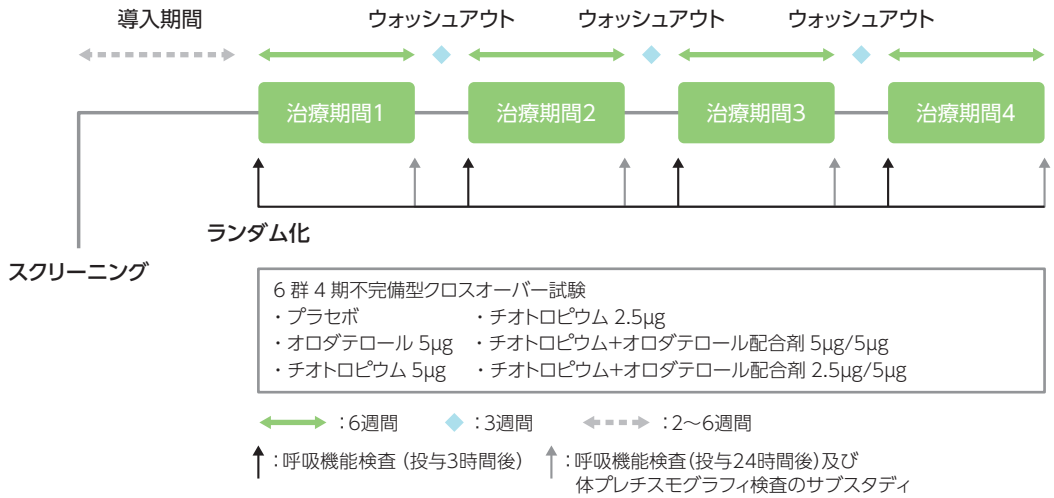
対　　象： 中等症から最重症（GOLD Stage Ⅱ / Ⅲ / Ⅳ）COPD患者219例

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



主要評価項目： FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$のベースラインからの変化量（6週間後）（検証的な解析項目）

重要な副次評価項目： FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$のベースラインからの変化量（6週間後）（検証的な解析項目）
$FEV_1AUC_{12\text{-}24h}$のベースラインからの変化量（6週間後）（検証的な解析項目）

副次評価項目： トラフFEV_1のベースラインからの変化量（6週間後）
ピーク$FEV_{1\,(0\text{-}3h)}$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$FVC_{0\text{-}3h}$のベースラインからの変化量（6週間後）
FVC $AUC_{0\text{-}24h}$のベースラインからの変化量（6週間後）
FVC $AUC_{0\text{-}12h}$のベースラインからの変化量（6週間後）
FVC $AUC_{12\text{-}24h}$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： 米国及び欧州の仮設検定手順に基づいて比較検討した。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。

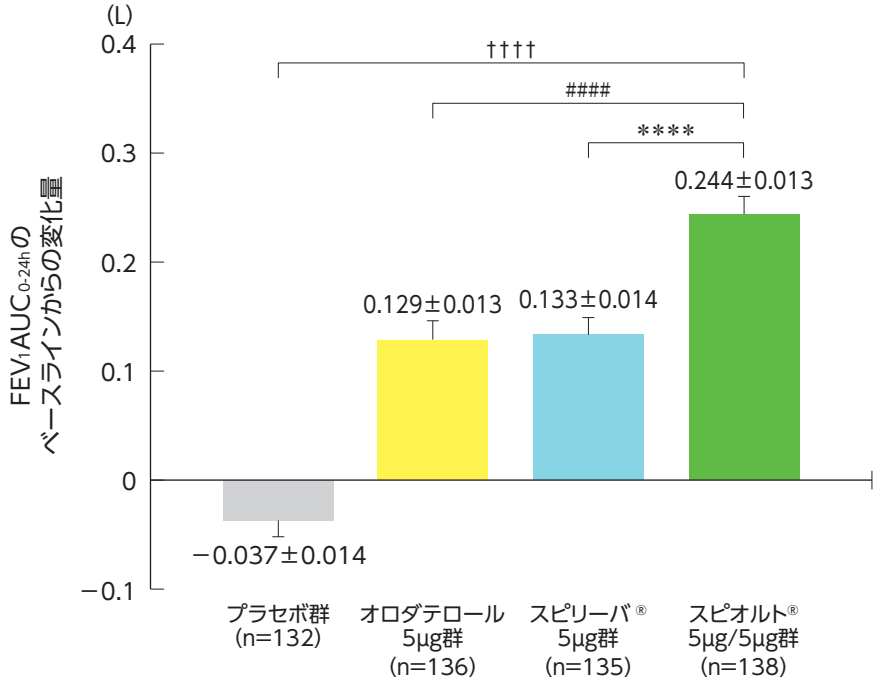
●オロダテロール単剤は国内未承認です。
●スピリーバ®の用法及び用量につきましては、最新の電子添文をご参照ください。

(1) 呼吸機能改善[1, 2]

1) $FEV_1AUC_{0\text{-}24h}$のベースラインからの変化量：主要評価項目、検証的な解析結果

スピオルト®5μg/5μg群の投与6週間後における$FEV_1AUC_{0\text{-}24h}$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）群及びプラセボ群と比較して有意な増加が認められ（いずれもp<0.0001、混合効果反復測定モデル※）、各単剤群及びプラセボ群に対するスピオルト®群の優越性が検証されました（いずれもp<0.0001、混合効果反復測定モデル※）。

FEV_1 $AUC_{0\text{-}24h}$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. プラセボ群、####：p<0.0001 vs. オロダテロール5μg群、****：p<0.0001 vs. スピリーバ®5μg群

	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群（n=135）	0.110 ± 0.014	< 0.0001	[0.082, 0.139]
オロダテロール5μg群（n=136）	0.115 ± 0.014	< 0.0001	[0.087, 0.143]
プラセボ群（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。

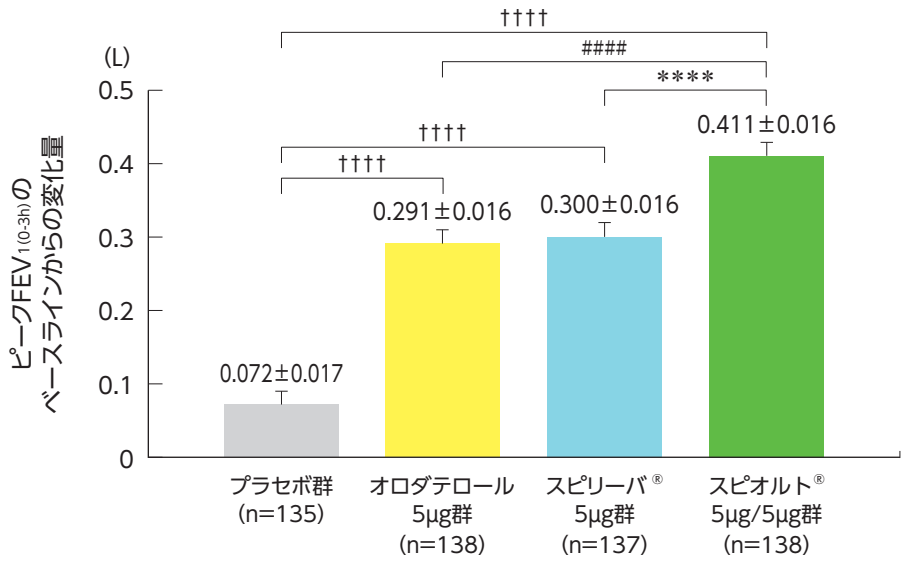
スピオルト®レスピマット®の用法及び用量
6. 用法及び用量
通常、成人には1回2吸入（チオトロピウムとして5μg及びオロダテロールとして5μg）を1日1回吸入投与する。
7. 用法及び用量に関連する注意
本剤を他の長時間作用性抗コリン薬、長時間作用性β_2刺激薬又はこれらを含む配合剤と同時に使用しないこと。[15.1参照]

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。

2) ピークFEV$_{1\,(0\text{-}3h)}$及びトラフFEV$_1$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群の投与6週間後におけるピークFEV$_{1\,(0\text{-}3h)}$及びトラフFEV$_1$のベースラインからの変化量はそれぞれ0.411L、0.201Lであり、各単剤（スピリーバ®5μg、オロダテロール5μg）群及びプラセボ群との比較で有意差が認められました〔いずれもp<0.0001（名目上のp値）、混合効果反復測定モデル※〕。

ピークFEV$_{1\,(0\text{-}3h)}$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. プラセボ群、####：p<0.0001 vs. オロダテロール5μg群、****：p<0.0001 vs. スピリーバ®5μg群
名目上のp値

※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
本試験はベ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FEV$_1$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群（n=138）	0.201±0.015 ††††,####,****
スピリーバ®5μg群（n=135）	0.122±0.015 ††††
オロダテロール5μg群（n=136）	0.109±0.015 ††††
プラセボ群（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. プラセボ群、####：p<0.0001 vs. オロダテロール5μg群、****：p<0.0001 vs. スピリーバ®5μg群　名目上のp値
※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。

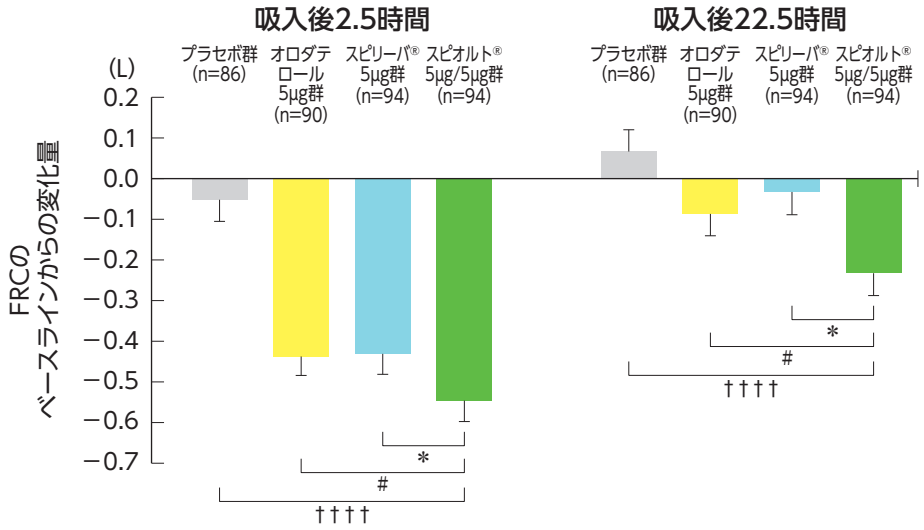
スピオルト®レスピマット®の用法及び用量
6. 用法及び用量
通常、成人には1回2吸入（チオトロピウムとして5μg及びオロダテロールとして5μg）を1日1回吸入投与する。
7. 用法及び用量に関連する注意
本剤を他の長時間作用性抗コリン薬、長時間作用性β_2刺激薬又はこれらを含む配合剤と同時に使用しないこと。［15.1参照］

●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

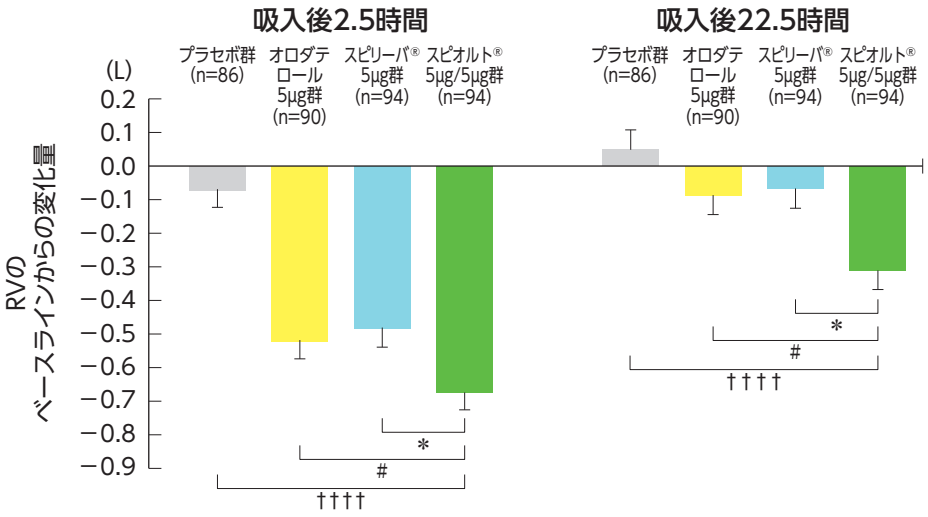
スピオルト®5μg/5μg群の投与6週間後における吸入後2.5時間及び22.5時間のFRCのベースラインからの変化量は、各単剤（スピリーバ®5μg、オロダテロール5μg）群及びプラセボ群と比較して有意に減少しました〔p<0.05 vs. スピリーバ®5μg群、p<0.05 vs. オロダテロール5μg群、p<0.0001 vs. プラセボ群（いずれも名目上のp値）、混合効果反復測定モデル※〕。また、スピオルト®5μg/5μg群の投与6週間後における吸入後2.5時間及び22.5時間のRVのベースラインからの変化量も、各単剤（スピリーバ®5μg、オロダテロール5μg）群及びプラセボ群と比較して有意に減少しました〔p<0.05 vs. スピリーバ®5μg群、p<0.05 vs. オロダテロール5μg群、p<0.0001 vs. プラセボ群（いずれも名目上のp値）、混合効果反復測定モデル※〕。

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. プラセボ群、#：p<0.05 vs. オロダテロール5μg群、*：p<0.05 vs. スピリーバ®5μg群　名目上のp値

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. プラセボ群、#：p<0.05 vs. オロダテロール5μg群、*：p<0.05 vs. スピリーバ®5μg群　名目上のp値

※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群138例中8例(5.8%)、オロダテロール5μg群138例中6例(4.3%)及びプラセボ群138例中9例(6.5%)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、スピオルト®5μg/5μg群1例、スピリーバ®5μg群2例、オロダテロール5μg群3例でした。重篤な有害事象は、スピオルト®5μg/5μg群1例、スピリーバ®5μg群3例、オロダテロール5μg群8例に認められました。本試験期間中の死亡例は認められませんでした。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)

	プラセボ群 (n=138)	オロダテロール5μg群 (n=138)	スピリーバ®5μg群 (n=138)	スピオルト®5μg/5μg群 (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
鼻咽頭炎	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。

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]

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及び安全性を、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： $FEV_1AUC_{0\text{-}3h}$のベースラインからの変化量(24週間後)(検証的な解析項目)
トラフFEV_1のベースラインからの変化量(24週間後)(検証的な解析項目)
SGRQ総スコア※2のベースラインからの変化量(24週間後)(検証的な解析項目)

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(検証的な解析項目)

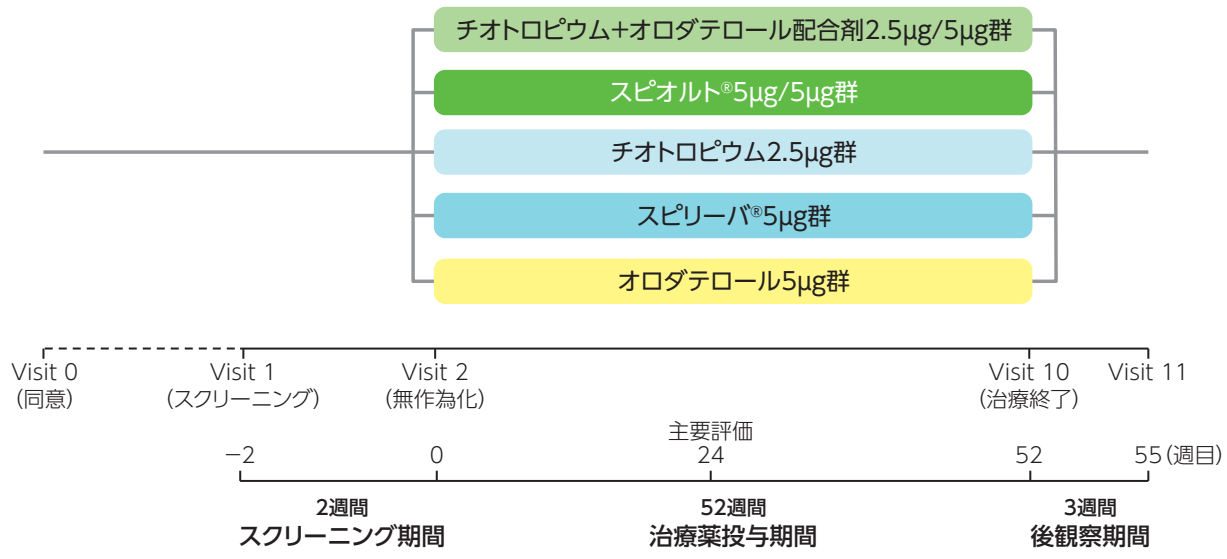
副次評価項目： $FEV_1AUC_{0\text{-}3h}$のベースラインからの変化量(1日目、12及び52週間後)
トラフFEV_1のベースラインからの変化量(2、6、12、24及び52週間後)
努力肺活量(FVC $AUC_{0\text{-}3h}$)のベースラインからの変化量(1日目、12、24及び52週間後)
トラフFVCのベースラインからの変化量(2、6、12、24及び52週間後)
投与1日目における吸入後3時間のFEV_1の変化量など

解析計画： 米国及び欧州の仮設検定手順に基づいて比較検討した。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、患者を変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。

※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。

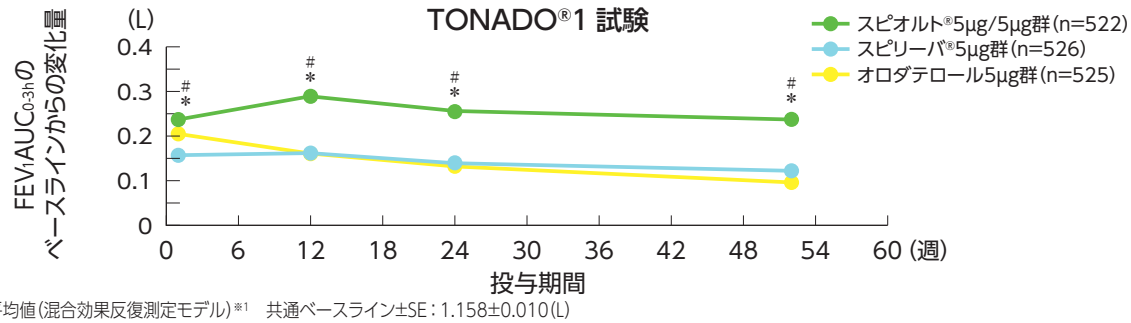
3) 社内資料：COPD患者を対象とした52週間投与第Ⅲ相国際共同試験(TONADO 1、1237.5試験)(承認時評価資料)
4) 社内資料：COPD患者を対象とした52週間投与第Ⅲ相国際共同試験(TONADO 2、1237.6試験)(承認時評価資料)
5) 社内資料：COPD患者を対象とした52週間投与第Ⅲ相国際共同試験の併合解析(1237.5/6試験併合解析)(承認時評価資料)
6) Buhl R, et al. Eur Respir J 2015; 45(4): 969-979.
本試験はベーリンガーインゲルハイム社の支援により行われた。

(1)呼吸機能改善

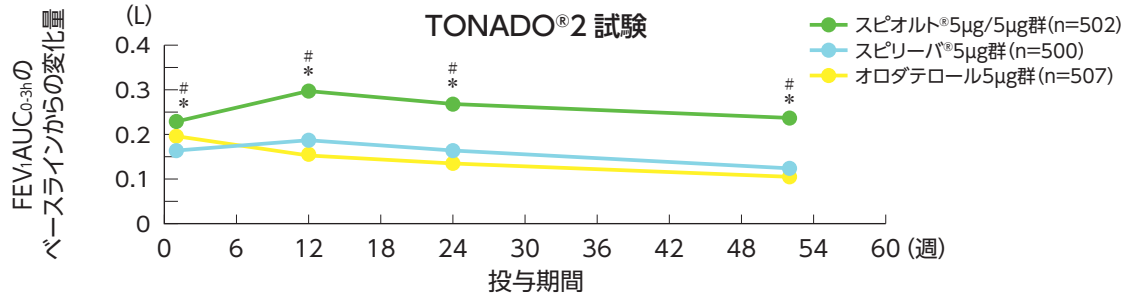
1)FEV_1 $AUC_{0\text{-}3h}$のベースラインからの変化量(24週間後)[3, 4]:主要評価項目、検証的な解析結果
$FEV_1AUC_{0\text{-}3h}$のベースラインからの変化量(1日目、12及び52週間後)[3, 4]:副次評価項目

投与24週間後を含む52週間の各評価時点(1日目、12及び52週間後)における$FEV_1AUC_{0\text{-}3h}$のベースラインからの変化量は、以下のとおりでした。スピオルト®5μg/5μg群の投与24週間後における$FEV_1AUC_{0\text{-}3h}$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)で有意差が認められ(いずれもp<0.0001、混合効果反復測定モデル※2)、各単剤群に対するスピオルト®群の優越性が検証されました。

$FEV_1AUC_{0\text{-}3h}$変化量の推移(全体)



調整平均値(混合効果反復測定モデル)※1　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　1日目、12及び52週時点については名目上のp値



調整平均値(混合効果反復測定モデル)※1　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　1日目、12及び52週時点については名目上のp値

※1: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、患者を変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。

$FEV_1AUC_{0\text{-}3h}$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※2], p値※2	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。
※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、患者を変量効果とした混合効果反復測定モデルを用いた。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FEV$_1$のベースラインからの変化量[3, 4, 6]：主要評価項目、検証的な解析結果

スピオルト®5μg/5μg群の投与24週間後におけるトラフFEV$_1$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）で有意差が認められ（いずれもp<0.0001、混合効果反復測定モデル※3）、各単剤群に対するスピオルト®群の優越性が検証されました。

トラフFEV$_1$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※3], p値※3	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。
※3：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、患者を変量効果とした混合効果反復測定モデルを用いた。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。

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]

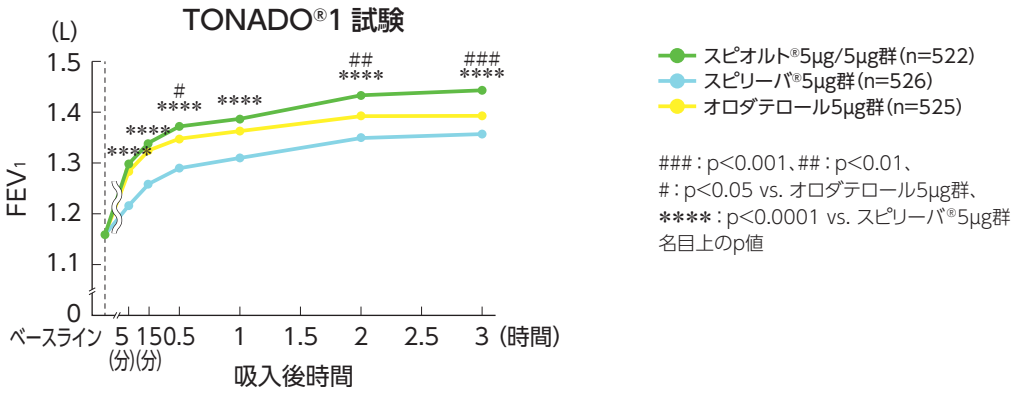
スピオルト®レスピマット®の重要な基本的注意（抜粋）
8. 重要な基本的注意
8.1 用法及び用量どおり正しく使用しても効果が認められない場合には、本剤が適当ではないと考えられるので、漫然と投与を継続せず中止すること。

●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。

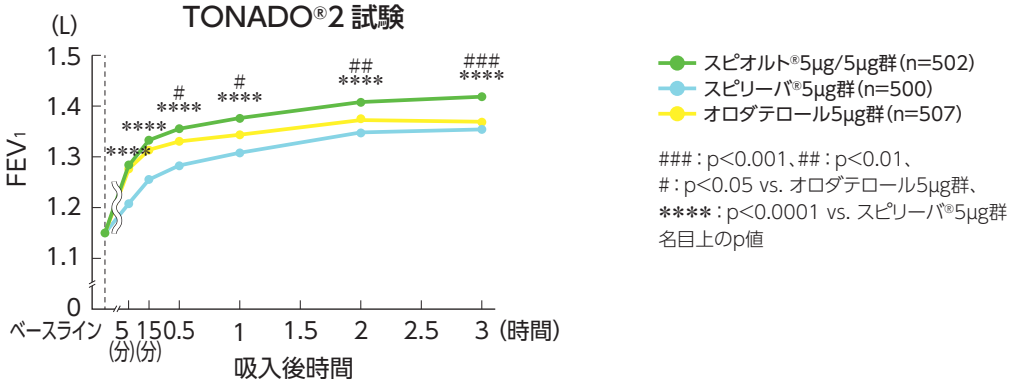
3）投与1日目における吸入後3時間のFEV$_1$の変化量[3, 4, 6]：副次評価項目

スピオルト®5μg/5μg群の投与1日目におけるFEV$_1$は、初回投与5分後から3時間後までのいずれの評価時点においてもスピリーバ®5μg群との比較で有意差が認められました〔p<0.0001（名目上のp値）、混合効果反復測定モデル※4〕。オロダテロール5μg群に対しては、TONADO®1試験では吸入後30分、2時間、3時間に有意差が認められ〔順にp<0.05、0.01、0.001（名目上のp値）、混合効果反復測定モデル※4〕、TONADO®2試験では吸入後30分以降のいずれの評価時点においても有意差が認められました〔p<0.05又はp<0.01又はp<0.001（名目上のp値）、混合効果反復測定モデル※4〕。

投与1日目における吸入後3時間のFEV$_1$の推移（全体）



調整平均値（混合効果反復測定モデル）※4　共通ベースライン±SE：1.158±0.010（L）



調整平均値（混合効果反復測定モデル）※4　共通ベースライン±SE：1.150±0.010（L）

※4：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、患者を変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。

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。

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］

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。

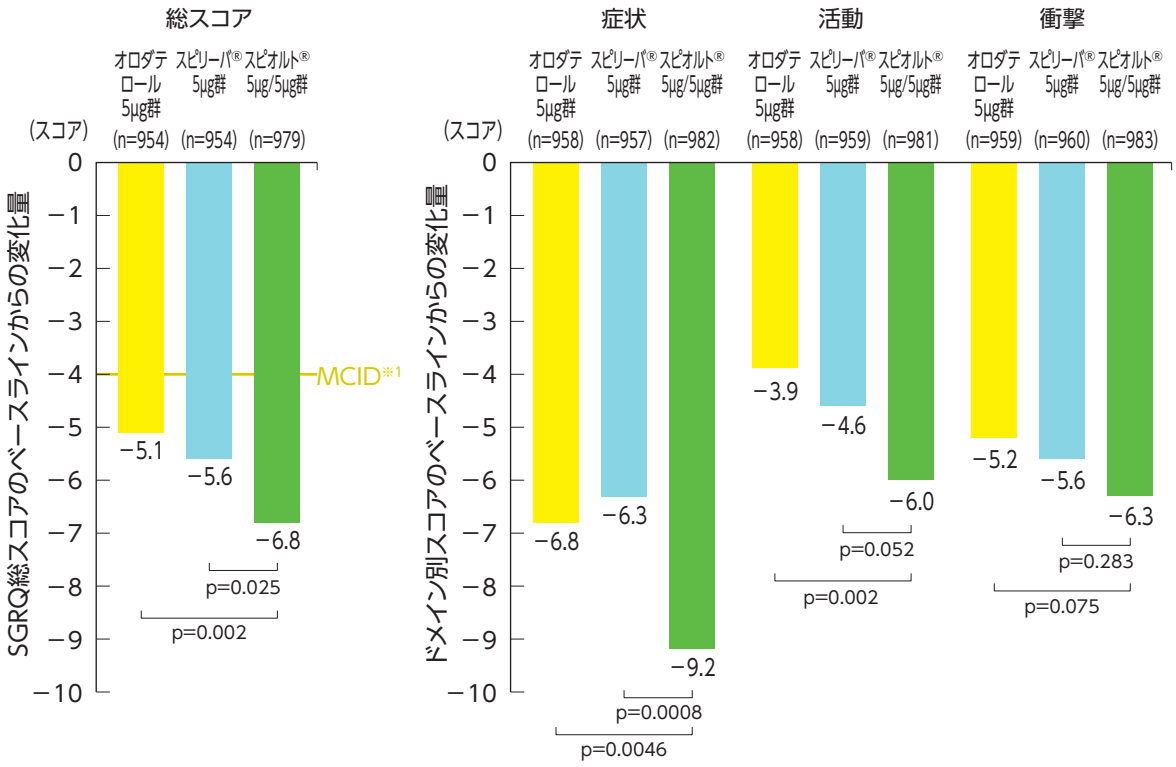
(2) 健康関連QOL(SGRQ総スコア)改善[5, 6)]

SGRQ総スコアのベースラインからの変化量：主要評価項目、検証的な解析結果

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でした。臨床的に意味のある「4」以上のスコアが示され※1、各単剤(オロダテロール5μg、スピリーバ®5μg)群と比較してSGRQ総スコアの有意な改善が認められ(p=0.002 vs. オロダテロール5μg群、p=0.025 vs. スピリーバ5μg群、混合効果反復測定モデル※2)、各単剤群に対するスピオルト®群の優越性が検証されました。

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
各ドメイン(症状、活動、衝撃)における比較で算出したp値については、すべて名目上のp値

	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※3	差	p値※3	差	p値※3
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、患者を変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。
※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。

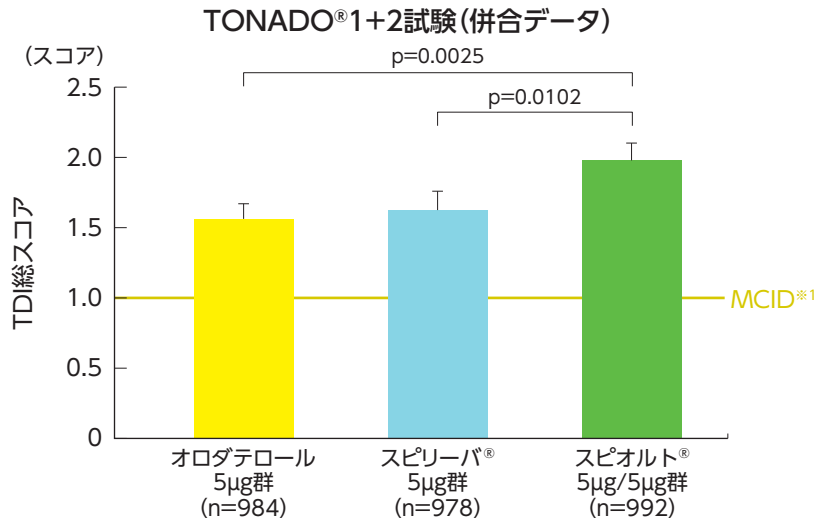
5)社内資料：COPD患者を対象とした52週間投与第Ⅲ相国際共同試験の併合解析(1237.5/6試験併合解析)(承認時評価資料)より作図
6)Buhl R, et al. Eur Respir J 2015; 45(4): 969-979.
本試験はベーリンガーインゲルハイム社の支援により行われた。

(3) 臨床症状の変化[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、検証的な解析項目

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」以上のスコアが示されました※1。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)群との比較で有意差が認められました〔p=0.0102 vs. スピリーバ®5μg群、p=0.0025 vs. オロダテロール5μg群(いずれも名目上のp値)、混合効果反復測定モデル※2〕。

息切れ(TDI総スコア)の変化(全体)(24週間後)



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：6.544±0.031
名目上のp値

	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、患者を変量効果として調整した。
※3：名目上のp値〔欧州の階層的検定手順において、本試験の前段階の併合データ(1237.5及び1237.6試験)のSGRQ総スコアの平均値で、チオトロピウム＋オロダテロール配合剤2.5μg/5μg群とオロダテロール5μg群の比較で有意差が認められなかった。〕
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)より作図
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。

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]

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。主な副作用は以下の表のとおりです。

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)**
口内乾燥	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
口渇	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.
本試験はベーリンガーインゲルハイム社の支援により行われた。

3. 国内第Ⅲ相試験（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。

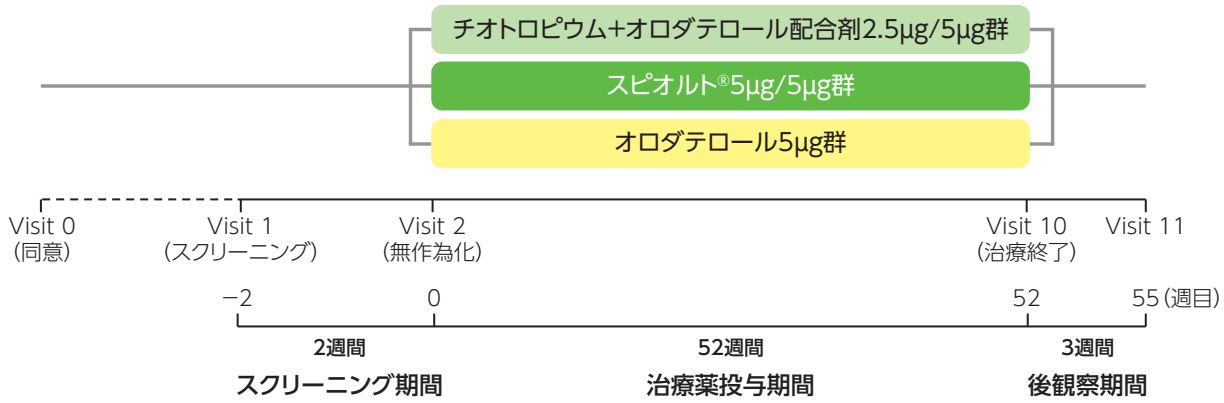
対　　象：中等症から最重症（GOLD StageⅡ/Ⅲ/Ⅳ）COPD患者122例

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：$FEV_1AUC_{0\text{-}3h}$のベースラインからの変化量（52週間後）、トラフFEV_1のベースラインからの変化量（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)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。

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]

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) 呼吸機能の変化[7, 8)]

1) $FEV_1AUC_{0\text{-}3h}$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$FEV_1AUC_{0\text{-}3h}$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。

$FEV_1AUC_{0\text{-}3h}$の変化量（52週間後）

	$FEV_1AUC_{0\text{-}3h}$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FEV_1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FEV_1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FEV_1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。

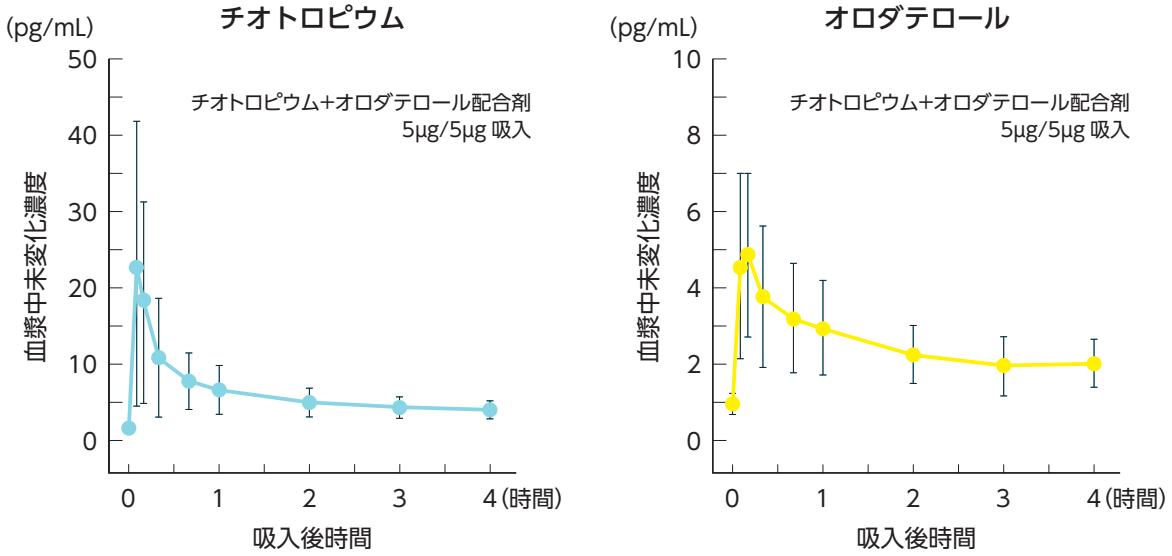
薬物動態

1. チオトロピウム及びオロダテロール併用投与時の薬物動態

(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)	$AUC_{0\text{-}4h,ss}$[b)] (pg・h/mL)	$fe_{0\text{-}4h,ss}$ ※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]

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
$AUC_{0\text{-}6h,ss}$ (pg·h/mL)	36	29.97	35	33.24	90	19.81	83	98
$Ae_{0\text{-}24h,ss}$※ (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
$AUC_{0\text{-}1h,ss}$ (pg·h/mL)	39	4.67	37	4.15	112	32.15	99	127
$Ae_{0\text{-}24h,ss}$※ (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)

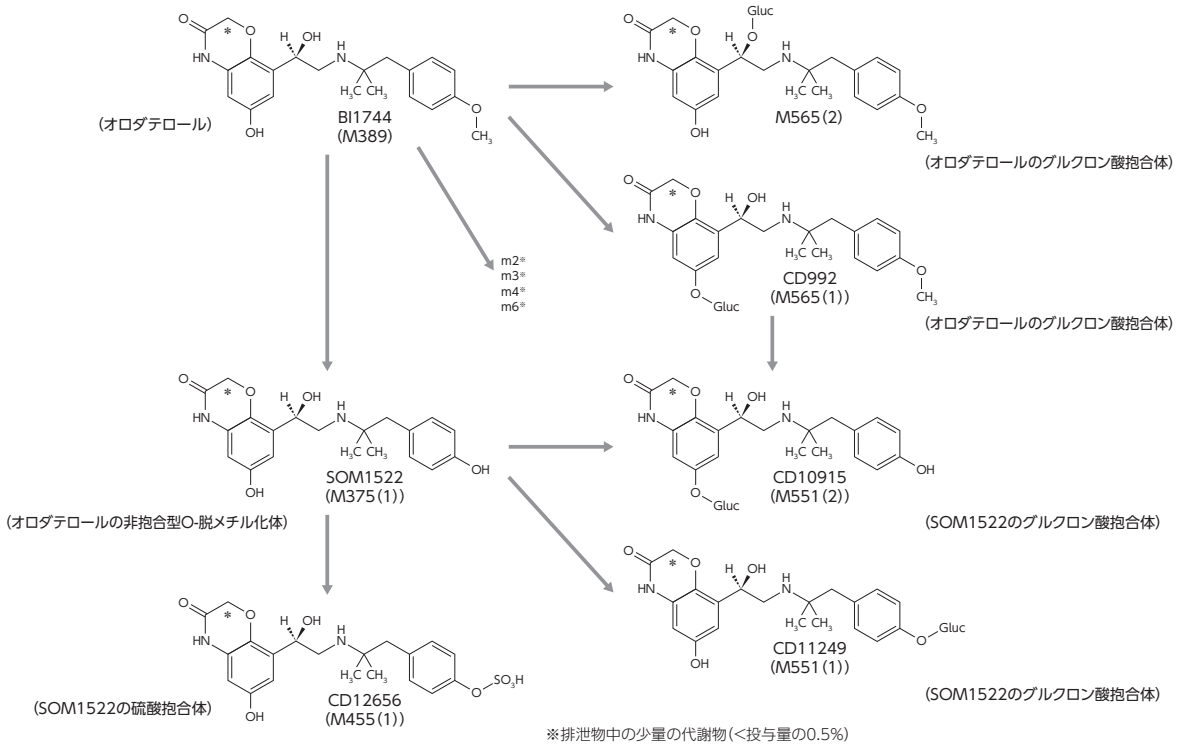
スピオルト®レスピマット®の用法及び用量
6. 用法及び用量
通常、成人には1回2吸入(チオトロピウムとして5μg及びオロダテロールとして5μg)を1日1回吸入投与する。
7. 用法及び用量に関連する注意
本剤を他の長時間作用性抗コリン薬、長時間作用性β_2刺激薬又はこれらを含む配合剤と同時に使用しないこと。[15.1参照]

●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[^{14}C]標識オロダテロールを静脈内投与したとき、投与した放射能の38%が尿中に、53%が糞中に排泄されました。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%、$AUC_{0\text{-}1h,ss}$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]

●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$AUC_{0\text{-}4h}$(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)	$AUC_{0\text{-}4h}$(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（クレアチニンクリアランスが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$_{0\text{-}4h}$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（クレアチニンクリアランスが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$_{0\text{-}4h}$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）	クレアチニンクリアランス（mL/min）	C_{max}（pg/mL）	AUC$_{0\text{-}4h}$（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[27)]

高度の腎機能低下患者（クレアチニンクリアランスが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$_{0\text{-}4h}$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$_{0\text{-}4h}$（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（クレアチニンクリアランス値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]

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]
9.8 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20μg(健康成人にはオロダテロール30μg)をレスピマット®を用いて単回吸入投与した試験において、オロダテロールの$C_{max,norm}$及び$AUC_{0\text{-}4h,norm}$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/μg)	8	0.439	15	0.391	112.2	41.1	83.6	150.7
$AUC_{0\text{-}4h,norm}$ (pg·h/mL/μg)	8	0.802	15	0.829	96.7	35.8	74.6	125.3
$fe_{0\text{-}tz}$ (%)	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/μg)	7	0.387	15	0.391	99.0	41.1	72.7	134.7
$AUC_{0\text{-}4h,norm}$ (pg·h/mL/μg)	6	0.871	15	0.829	105.1	35.8	79.0	140.0
$fe_{0\text{-}tz}$ (%)	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30μg、肝機能低下患者にはオロダテロール20μg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		
	1	2	3
脳症	ない	軽度	ときどき昏睡
腹水	ない	少量	中等量
血清ビリルビン値(mg/dL)	＜2.0	2.0-3.0	＞3.0
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

総スコア	クラス	重症度
5～6	A	軽度
7～9	B	中等度
10～15	C	重度

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]

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。

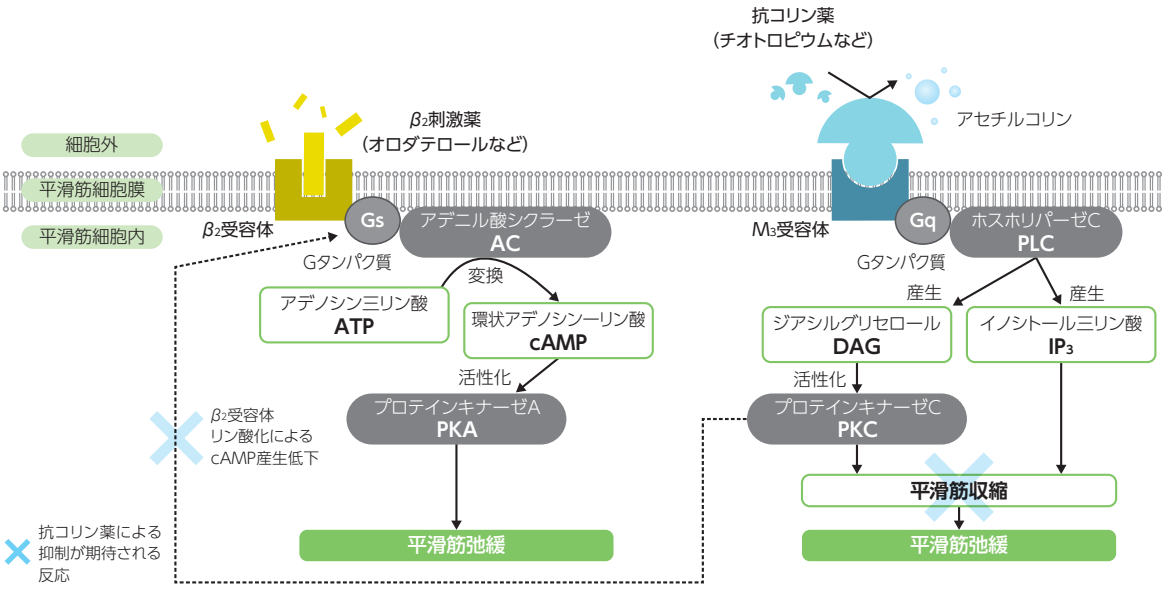
1. 非臨床試験

(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(M_1、M_2)に比べて、気管支収縮に関与するムスカリンM_3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β_2刺激薬であるオロダテロールは、β_2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。

チオトロピウム及びオロダテロールの作用機序[31)]



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、その存在と機能が明らかになっているのはM_1、M_2、M_3の3つです。特に気道収縮に関与しているのはM_3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	コリン作動性節後神経 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

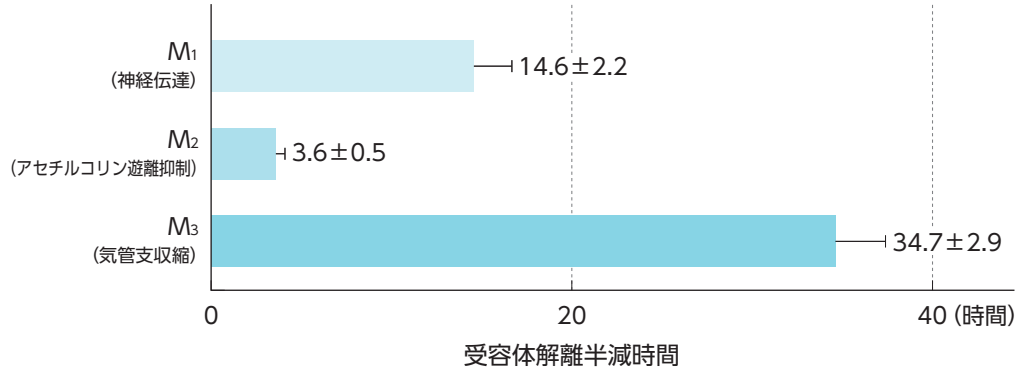
32) 上川 雄一郎. アレルギー・免疫 2002; 9(2): 58-64.

(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受容体サブタイプからの解離半減時間は、ムスカリンM_1受容体からは14.6時間、ムスカリンM_2受容体からは3.6時間、ムスカリンM_3受容体からは34.7時間でした。

ヒトムスカリン受容体サブタイプからの解離半減時間の比較



平均値±SD
(n=4～5)

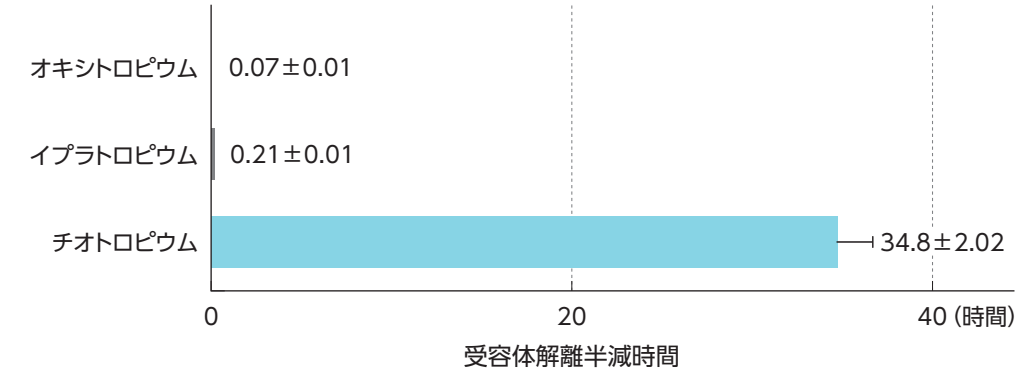
方法： ヒトムスカリン受容体サブタイプ(M_1、M_2、M_3)を発現させたチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞を用いて、[^{3}H]-チオトロピウムを2時間インキュベーションし、硫酸アトロピン添加による膜分画からの解離により、半減時間を求めた。

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M_3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M_3受容体からの解離半減時間は、以下のとおりでした。

ヒトムスカリンM_3受容体からの解離半減時間の比較



平均値±SD
(n=3)

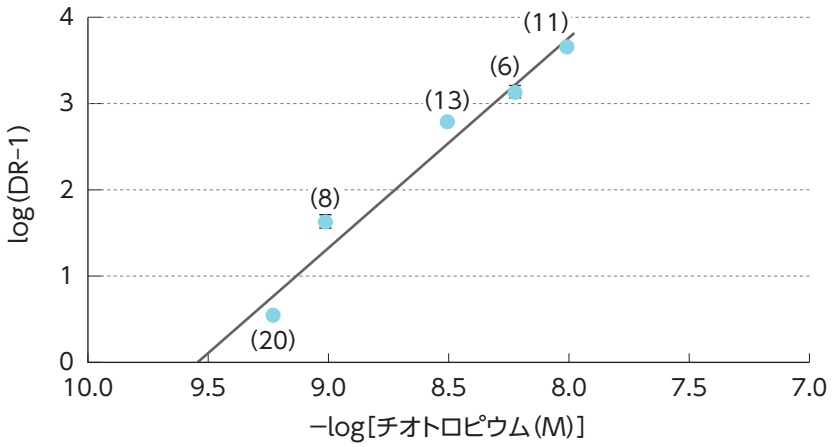
方法： ヒトムスカリン受容体サブタイプ(M_1、M_2、M_3)を発現させたCHO細胞を用いて、各薬剤をインキュベーションし、[^{3}H]-N-メチルスコポラミン添加による膜分画からの解離により、チオトロピウム、イプラトロピウム、オキシトロピウムのヒトムスカリンM_3受容体からの半減時間を比較した。

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)]

摘出モルモット気管平滑筋標本(*in vitro*)におけるチオトロピウム各用量のメサ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。

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ED_{50}/チオトロピウム非存在下のメサコリンのED_{50})

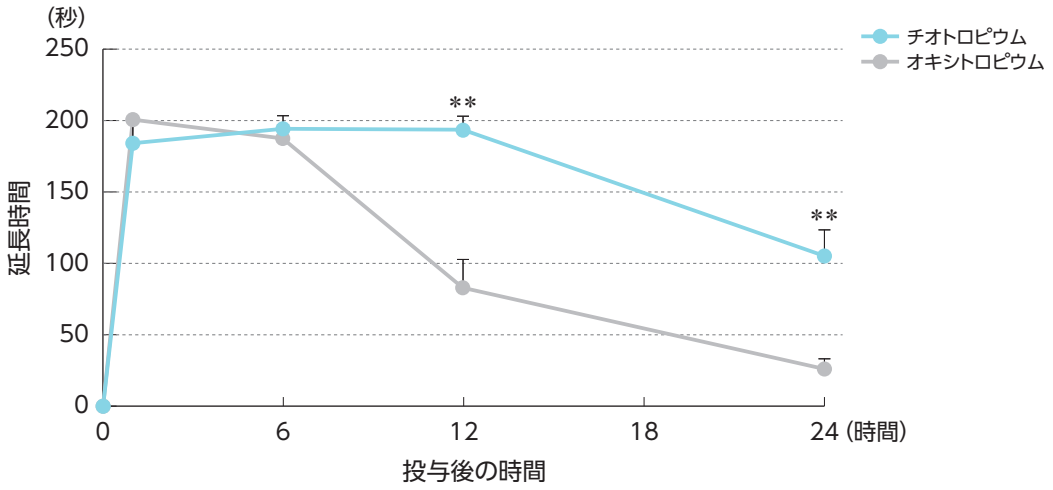
方法:摘出モルモット気管平滑筋標本をKrebs-Henseleit溶液中に2gの負荷をかけて懸垂し、標本より発生する張力を測定した。

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β2受容体選択性 (*in vitro*) [37)]

オロダテロールはヒトβ1-アドレナリン受容体 (AR) と比較して、ヒトβ2-ARに対して241倍の選択性を示し、ヒトβ3-ARに対しては2,299倍の選択性を示しました。

ヒトβ2受容体に対する選択性の比較

	β2受容体 / β1受容体	β2受容体 / β3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 (β1、β2又はβ3) 受容体を発現させたCHO細胞を用いて、各長時間作用性β2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β2受容体に対する選択性を比較した。

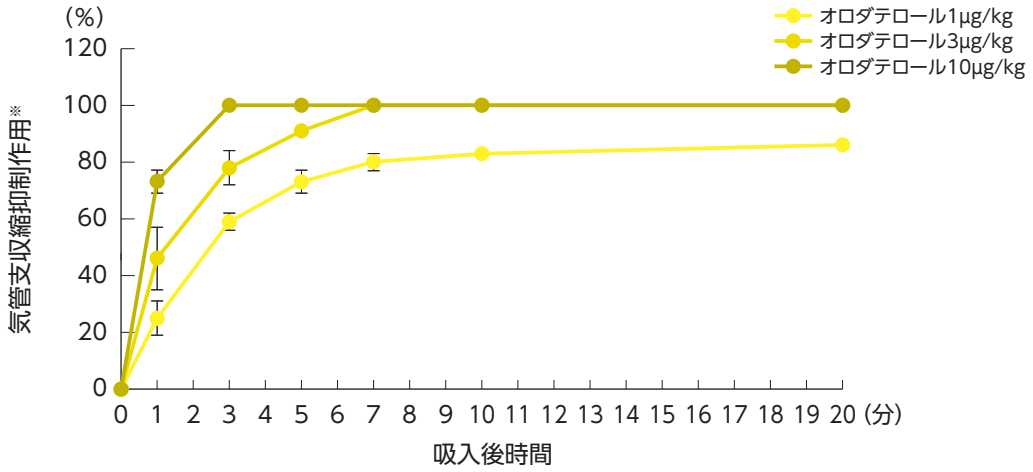
37) Bouyssou T, et al. J Pharmacol Exp Ther 2010; 334 (1): 53-62. より改変
本試験はベーリンガーインゲルハイム社の支援により行われた。

●オロダテロール単剤は国内未承認です。

2)気管支収縮抑制作用(モルモット、イヌ)[37)]

モルモット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(モルモット)



平均値±SE
(n=6)

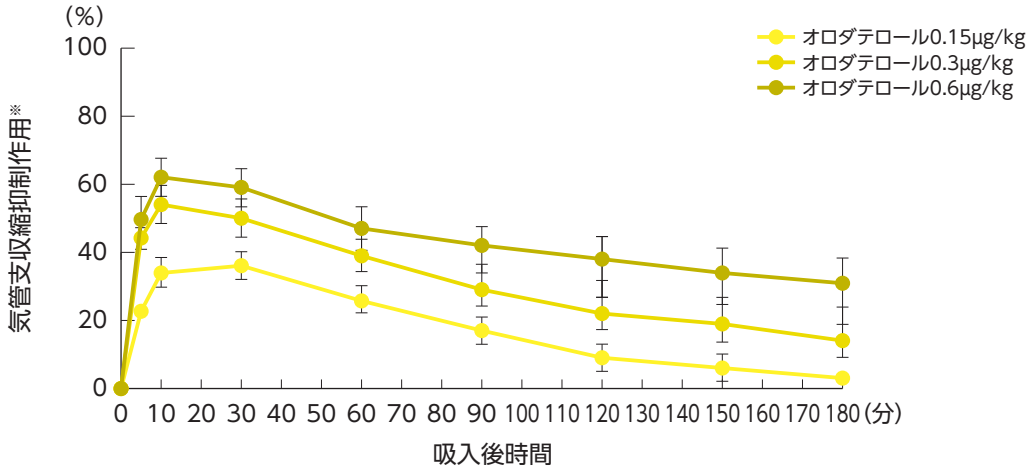
方法:モルモットのアセチルコリン誘発性気管支収縮モデルに対して、オロダテロール(1μg/kg、3μg/kg及び10μg/kg)を吸入投与し、Konzett-Roessler法を用いて気管支収縮抑制作用を経時的(0～20分後)に検討した。

※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.
本試験はベ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)



平均値±SE
(n=6)

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。

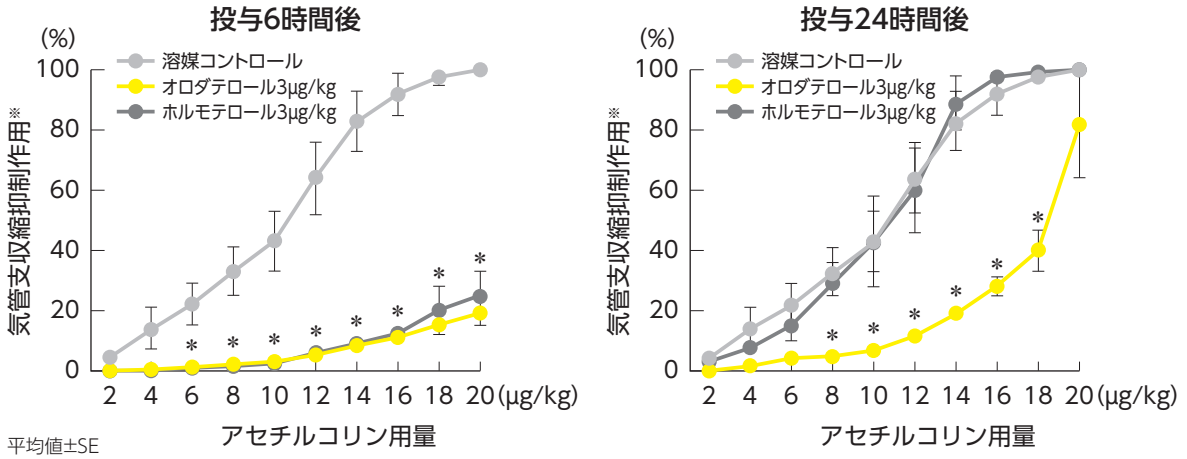
※気道収縮抑制作用は、薬剤投与前にアセチルコリンによって誘発した肺抵抗上昇の抑制率として示す。

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)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)



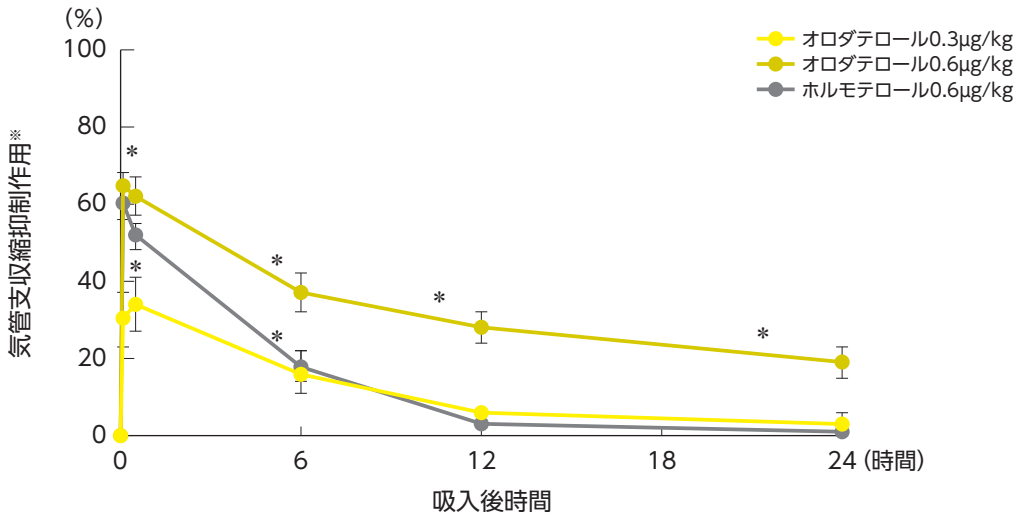
平均値±SE
(n=5～6)
*:p<0.05 vs. 溶媒コントロール(Two-Way ANOVA、Bonferroni)

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)



平均値±SE
(n=6)
*:p<0.05 vs. 溶媒コントロール(Two-Way ANOVA、Bonferroni)

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。

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	*in vitro* (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	*in vitro* (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	*in vitro* (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。
				0.0802/0.0711、0.636/0.592、2.386/2.246	
	肺機能に対する影響	ラット	吸入 (5)	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。
				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
	ラット	エロゾル吸入：4週間	78、260、1360	無毒性量　260μg/kg/日
		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
	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+16.1μg/kg/日
		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	ラット骨髄細胞	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	ラット骨髄細胞	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）

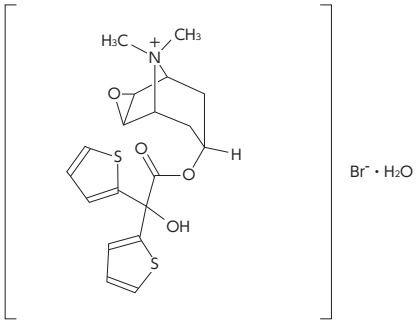
化　学　名：(1α,2β,4β,5α,7β)-7-[(Hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.$0^{2,4}$]nonane bromide monohydrate

分　子　式：$C_{19}H_{22}BrNO_4S_2 \cdot H_2O$

分　子　量：490.43

性　　状：白色～帯黄白色の粉末又は結晶である。

化学構造式：



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

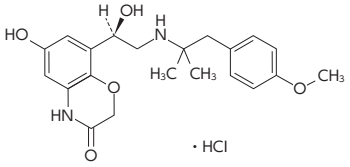
化　学　名：6-Hydroxy-8-((1*R*)-1-hydroxy-2-{[2-(4-methoxyphenyl)-1,1-dimethylethyl]amino}ethyl)-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-one monohydrochloride

分　子　式：$C_{21}H_{26}N_2O_5 \cdot HCl$

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。

化学構造式：



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

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）

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
再審査期間結果年月	2025年3月	

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18μg，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18μg，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18μg，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18μg，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18μg，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 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18μg，申請資料概要ホ 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18μg，申請資料概要ホ 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

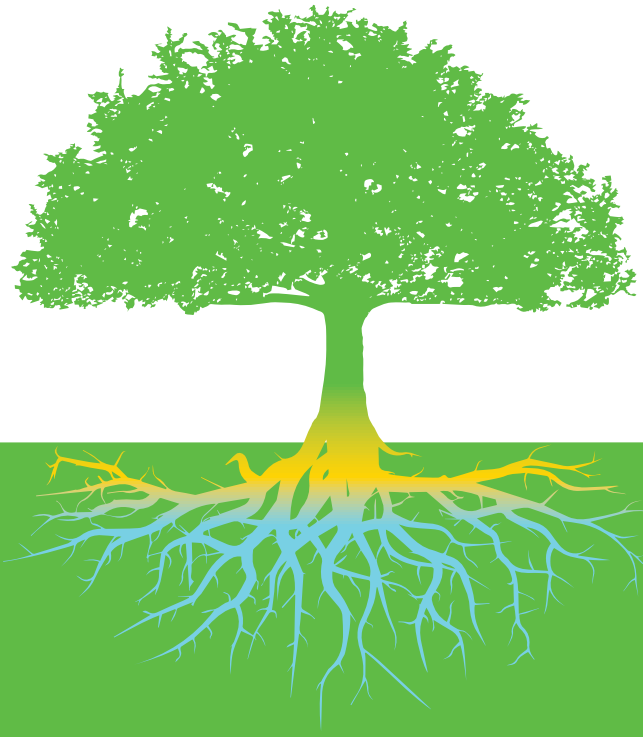
文献請求先及び問い合わせ先

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）



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

文献請求先及び問い合わせ先: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:2026年9月
013549-F