

(別添様式 1 - 1 )

### 未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））

## 1. 要望内容に関する事項

要望者 (該当する ものにチエ ックする。)	<input type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; ) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ; ) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ; )	
要望する 医薬品	成 分 名 (一 般 名)	revefenacin
	販 売 名	YUPELRI
	会 社 名	Theravance Biopharma Ireland Limited
	国内関連学会	(選定理由)
	未承認薬・適応 外薬の分類 (必ずいずれかを チェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・ 効果について記載 する。)	慢性閉塞性肺疾患の維持療法
	用法・用量 (要望する用法・ 用量について記載 する。)	175μg を 1 日 1 回ネブライザーで吸入投与する。
	備 考	(特記事項等)  <input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希少疾 用医薬品 の該当性 (推定対	約 _____ 人 <推定方法> 希少疾患には該当せず。	

象患者数、 推定方法 について も記載す る。)	
国内の承 認内 容 (適応外 薬のみ)	(効能・効果及び用法・用量を記載する)
「医療上 の必要性 に係る基 準」への 該当性 (該当す るものに チェック し、該当す ると考 えた根拠 に ついて記 載する。複 数の項目 に該当す る場合は、 最も適切 な 1 つに チェック する。)	<p>1. 適応疾病的重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>（上記の基準に該当すると考えた根拠）</p> <p>慢性閉塞性肺疾患（COPD）の肺病変はタバコ煙などの有害物質吸入による慢性炎症が原因となり、長期間の持続した炎症が気道壁のリモデリングや気腫性病変、肺血管病変の発生につながる<sup>1)</sup>。特徴的な症状は、歩行時や階段昇降など、身体を動かした時に息切れを感じる労作時呼吸困難や、慢性のせきやたんである<sup>2)</sup>。一部の患者は、喘鳴や発作性呼吸困難などぜんそく様の症状を合併する場合もある<sup>2)</sup>。これらの症状は不可逆的であり、呼吸困難は日常生活に著しい影響を及ぼす。</p> <p>加えて、COPD は全体の死亡原因の 9 位、男性では 7 位を占めている<sup>2)</sup>。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比 べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医 療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると 考えられる</p> <p>（上記の基準に該当すると考えた根拠）</p> <p>本剤は類薬（長時間作用型抗コリン薬：LAMA）があるが、本剤の海外試験において中等度から非常に重度の COPD 患者を対象とした臨床試験においてプラセボを対照としているものの 1 秒間努力呼気量 (FEV<sub>1</sub>) で優れた効果を示した<sup>3)</sup>。また、52 週間の治療で忍容性が高く、COPD の噴霧治療のための長期 1 日 1 回気管支拡張薬としての使用を支持する安全性プロファイルを有している<sup>4)</sup>。</p> <p>国内の COPD のガイドラインにおいて、COPD の定期的治療/管</p>

	<p>理は、喫煙など原因物質からの回避などの非薬物療法に加えて、COPD の重症度に応じて LAMA あるいは長時間作用性 <math>\beta</math> 2 刺激薬 (LABA)、LAMA+LABA、LAMA+LABA+吸入ステロイド薬 (ICS) を推奨している<sup>1)</sup>。また、国際的な COPD のガイドランである「GLOBAL STRATEGY FOR PREVENTION, DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF COPD: 2024 Report (2024 GOLD Report)」においても COPD の治療/管理は、非薬物療法に加えて、COPD の重症度に応じて気管支拡張薬、LAMA+LABA、LAMA+LABA+ICS (好酸球が 300 以上) などの同様の治療/管理を推奨しており、LAMA の 1 つとして <i>revefenacin</i> が記載されている<sup>5)</sup>。</p> <p>これらのことから、類薬 (LAMA) が存在する薬剤であり、既存の医薬品と比較して著しく高い有効性などは示せていない可能性が高いが、選択肢を増やすという観点から臨床上の有用性がある。</p>
追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力	<p><input type="checkbox"/> 可      <input type="checkbox"/> 不可</p> <p>(必ずいずれかをチェックする。)</p>
備 考	

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州					
	[欧米等 6 か国での承認内容]					
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)				
	米国 <sup>6)</sup>	販売名 (企業名)	YUPELRI (Theravance Biopharma Ireland Limited)			
		効能・効果	慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者の維持療法			
		用法・用量	175 $\mu$ g バイアル (3mL) を 1 日 1 回、エアコンプレッサーにマウスピースを接続した標準的なジェットネブライザーで吸入投与する。			
		備考				
	英国	販売名 (企業名)				

		効能・効果				
		用法・用量				
		備考				
	独国	販売名（企業名）				
		効能・効果				
		用法・用量				
		備考				
	仏国	販売名（企業名）				
		効能・効果				
		用法・用量				
		備考				
	加国	販売名（企業名）				
		効能・効果				
		用法・用量				
		備考				
	豪州	販売名（企業名）				
		効能・効果				
		用法・用量				
		備考				
欧米等 6 か国での標準的使用状況 <small>(欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)</small>	<input type="checkbox"/> 米国	<input type="checkbox"/> 英国	<input type="checkbox"/> 独国	<input type="checkbox"/> 仏国	<input type="checkbox"/> 加国	<input type="checkbox"/> 豪州
	〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕					
	米国	ガイドライン名				
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)				
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)				
		ガイドラインの根拠論文				
		備考				
	英国	ガイドライン名				
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)				

		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
独国	ガイドライン名		
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)		
	ガイドライン の根拠論文		
	備考		
仏国	ガイドライン名		
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)		
	ガイドライン の根拠論文		
	備考		
加国	ガイドライン名		
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		
	用法・用量 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		
	ガイドライン の根拠論文		
	備考		

豪州	ガイドライン名	
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
	ガイドラインの根拠論文	
	備考	

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1 ) PubMed にて revefenacin 及び COPD を Keyword に検索（2025 年 6 月 24 日時点）した結果、43 件の文献が抽出された。その内、無作為化対照臨床試験にかかる文献は 8 件であった。このうち、安全性評価試験及び探索的試験を除き、第 3 相臨床試験及び薬物動態試験の 3 試験とした。

<海外における臨床試験等>

##### 1 ) PubMed 検索結果

① LeMaster WB, Witenko CJ, Lacy MK, et al., Revefenacin Area Under the Curve Spirometry in Patients with Moderate to Very Severe COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2024 Oct 16;19:2299-2308. doi: 10.2147/COPD.S483176. PMID: 39429809<sup>7)</sup>

➤ 試験名：記載なし（NCT02459080/NCT02512510）

➤ 実施概要：

- ・ 12 週間のランダム化二重盲検プラセボ対照第 III 相試験（NCT02459080/NCT02512510）のサブスタディデータを用いた事後解析
- ・ これらの試験データを用いた FEV<sub>1</sub> AUC サブスタディの結果を示す。
- ・ 対象患者
  - ✓ 40 歳以上で中等度から極めて重度の COPD と診断され、喫煙歴が 10 パックイヤー以上ある成人
- ・ 毎朝 1 日 1 回、標準的なジェットネブライザー（PARI LC Sprint）を用いて、revefenacin 88 µg、revefenacin 175 µg、プラセボのいずれかの投与群に 1:1:1 の割合でランダム化さ

れた。

- ・ 事後解析としては承認用量の refefenacin 175  $\mu\text{g}$  のみを対象とした。
- ・ 対象となった症例は refefenacin 175  $\mu\text{g}$  投与が 50 例、プラセボ投与が 47 例

➤ 結果

- ・ Day 84 の投与後、refefenacin は 24 時間にわたり持続的な気管支拡張作用を示した。FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-2h</sub>、AUC<sub>0-12h</sub>、AUC<sub>12-24h</sub>、AUC<sub>0-24h</sub>におけるプラセボとの差の最小二乗平均はそれぞれ 282 mL、220 mL、205 mL、212 mL であり、すべて  $p < 0.001$  であった。

➤ 結論

- ・ refefenacin は、中等度から極めて重度の COPD の維持療法として 1 日 1 回投与される既承認の Long-Acting Muscarinic Antagonist (長時間作用性ムスカリノ受容体拮抗薬) であり、FEV<sub>1</sub> AUC による評価において、プラセボと比較して 24 時間にわたり強力かつ安定した持続的な肺機能改善を示した。

② Donohue JF, Kerwin E, Barnes CN, et al., Efficacy of refefenacin, a long-acting muscarinic antagonist for nebulized therapy, in patients with markers of more severe COPD: a post hoc subgroup analysis. BMC Pulm Med. 2020 May 11;20(1):134. doi: 10.1186/s12890-020-1156-4. PMID: 32393215<sup>3)</sup>

➤ 試験名： 0126 (NCT02459080) および 0127 (NCT02512510)

➤ 実施概要：

- ・ 試験実施後のサブグループ解析。重症な COPD の指標を有する患者における refefenacin の有効性の評価
- ・ 12 週間にわたり、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、複数投与、並行群間比較の第 3 相試験
- ・ 対象患者
  - ✓ 40 歳以上で中等度から極めて重度の COPD と診断され、喫煙歴が 10 パックイヤー以上ある成人
- ・ refefenacin 175  $\mu\text{g}$ 、refefenacin 88  $\mu\text{g}$ 、プラセボのいずれかを 1 日 1 回、PARI LC Sprint ジェットネブライザーを用いて 12 週間投与されるよう、1:1:1 の割合でランダム化された。
- ・ 承認用量の refefenacin 175  $\mu\text{g}$  の結果報告
- ・ 対象 となった症例は refefenacin 175  $\mu\text{g}$  投与が 395 例、プラセボ投与が 417 例

- ・
- 結果
  - ・ refefenacin 175 µgは、Day 85 時点のトラフ FEV<sub>1</sub>において、プラセボと比較して有意に大きな改善を示した（最小二乗平均差：148.1mL [95%信頼区間：115.2–181.1]、p < 0.0001）
- 結論
  - ・ refefenacin はより重症な COPD の指標を有する患者に対する治療選択肢となり得る。
- ③ Quinn D, Barnes CN, Yates W, et al., Pharmacodynamics, pharmacokinetics and safety of refefenacin (TD-4208), a long-acting muscarinic antagonist, in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Results of two randomized, double-blind, phase 2 studies. *Pulm Pharmacol Ther.* 2018 Feb;48:71-79. doi: 10.1016/j.pupt.2017.10.003. Epub 2017 Oct 4. PMID: 28987804 <sup>8)</sup>
  - 試験名：Study0059 及び Study0091 (Study 0059：南アフリカ、ニュージーランド Study0091：イギリス、北アイルランド、ニュージーランド (NCT01704404))
  - 実施概要：
    - ・ COPD 患者における、refefenacin (TD-4208) の単回および複数回吸入投与による気管支拡張作用、薬物動態および安全性の評価
    - ・ ランダム化二重盲検プラセボ対照の第 II 相試験
    - ・ 対象患者
      - ✓ 40～75 歳の中等度から重度の COPD 患者、喫煙歴が 10 パックイヤー以上ある成人
    - ・ Study0059 : refefenacin 350 µg、refefenacin 700 µg、ipratropium 臭化物吸入液 500 µg、プラセボを単回投与した（4 期間のクロスオーバー方式）。  
Study0091 : 6 用量 (22 µg、44 µg、88 µg、175 µg、350 µg、700 µg) のうち 4 用量の refefenacin とプラセボを、1 日 1 回、7 日間連続して吸入投与。
    - ・ ITT 解析対象集団は Study0059 : 32 例、Study0091 : 59 例
  - 結果
    - ・ Study0059 : refefenacin および ipratropium 臭化物吸入液の平均ピーク FEV<sub>1</sub>はプラセボと比較して有意に高く (p < 0.001)、refefenacin 350 µg で 176.8 mL、700 µg で 162.2 mL、ipratropium 臭化物吸入液では 190.6 mL の差が認められた。

- Study0091 : 7 日目のトラフ FEV<sub>1</sub>は、revefenacin 22 µg で 53.5 mL、175 µg で 114.2 mL の改善が認められ、すべての用量でプラセボと比較して有意差があった (p < 0.006)。
- 両試験において、有害事象は軽度であり、すべての治療群で発現頻度は類似していた。抗ムスカリン作用による全身性の有害事象（口渴、尿閉、頻脈、急性閉塞隅角緑内障など）は認められなかった。

➤ 結論

- revefenacin は COPD 患者において、1 日 1 回の吸入投与により 24 時間持続する気管支拡張作用を示し、低い全身曝露に見合った薬物動態プロファイルと良好な安全性を有する。

<日本における臨床試験等※>

1) PubMed 検索結果

該当なし

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) PubMed にて revefenacin 及び COPD を Keyword に検索してえられたメタ・アナリシス、システムティックレビューに該当する文献は 2 件であった (2025 年 6 月 24 日時点)。

① Liu B, Zan S, Luo W., Safety evaluation of revefenacin at the approved dose in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. Heart Lung. 2022 Mar-Apr;52:52-60. doi: 10.1016/j.hrtlng.2021.11.004. Epub 2021 Dec 4. PMID: 34875569 ⑨  
本レビューは COPD 治療において、承認用量 (175 µg) の revefenacin の安全性および忍容性プロファイルを、プラセボおよび低用量 (88 µg) と比較して検討したことをまとめた文献である。未公開のランダム化比較試験 1 件と、5 件のランダム化比較試験を含む 4 本の論文を対象とした。175 µg の revefenacin 投与群とプラセボ群との間で、有害事象 (AE) による治療中止、あらゆるグレードの AE、または重篤な AE のリスクに有意差は認められなかった。175 µg の revefenacin は、抗コリン作用に関連する AE、心血管系 AE、または 12 種類の一般的な AE のリスクを有意に増加させることもなかった。さらに、88 µg の低用量も 175 µg と同等の安全性プロファイルを示した。175 µg の revefenacin において、AE リスクの減少傾向が非有意ながら観察された。各群で最も頻繁に報告された AE は、COPD の悪化または増悪であった。承認された用量の revefenacin は、一般的に忍容性が高く、安全性も良好であり、有害事象は最小限である。このことは、中等度から重度の安定した COPD の治療において、ネブライザーを用いる 1 日

1回投与の長時間作用性抗コリン薬としての使用を支持するものである。

② Zhang J, Xie Y, Kwong JS, et al., The Efficacy and Safety of Revenefenacin for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *Front Pharmacol.* 2021 Oct 20;12:667027. doi: 10.3389/fphar.2021.667027. PMID: 34744701<sup>10)</sup>  
本レビューは、用量反応メタ解析を取り入れ、revenefenacin の有効性と安全性を評価することを目的としたシステムティックレビューである。本レビューには、9件のランダム化比較試験を報告した11本の文献が含まれており、総参加者数は3,121名である。評価項目は、ベースラインからの1秒間努力呼気量(FEV<sub>1</sub>)の平均変化、軽度の有害事象(AE)、および重篤な有害事象(SAE)である。評価項目は、ベースラインからのFEV<sub>1</sub>の平均変化、軽度のAE、およびSAEである。revenefenacinを175 μg/日投与した場合、FEV<sub>1</sub>は平均143.67 mL改善し、95%信頼区間は129.67～157.68 mL、異質性指標 I<sup>2</sup>は96%、対象は809名、4試験、エビデンスの質は低いと評価された。すべての試験において、AEが報告されており、大多数の有害事象は軽度で、一過性かつ可逆的であった。revenefenacinはプラセボと比較して、AE(OR 0.98、95%信頼区間: 0.81～1.18)およびSAE(OR 0.89、95%信頼区間: 0.55～1.46)のリスクを有意に増加させなかった。対象はそれぞれ2,286名および2,318名、7試験、エビデンスの質は低～非常に低と評価された。revenefenacinによるFEV<sub>1</sub>の改善効果は用量依存的であり、88 μg/日が有効性のしきい値であることが示された(決定係数 R<sup>2</sup> = 0.7017)。本系統的レビューおよび用量反応メタ解析の結果に基づけば、revenefenacinは中等度から非常に重度のCOPDに対する有望な治療選択肢であると考えられる。ただし、エビデンスの信頼性が低いため、revenefenacinと他の長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬(例: tiotropium)との間で、有効性、長期的な安全性、費用対効果を比較するさらなる研究が、異なる集団を対象に必要である。なお、ほとんどの試験ではrevenefenacinの有効性評価にFEV<sub>1</sub>が用いられているが、FEV<sub>1</sub>はあくまで代替指標に過ぎない。したがって、COPD患者におけるREVの臨床的有用性は、今後さらに評価されるべきである。

### (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) 該当なし

<日本における教科書等>

1) 該当なし

#### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

＜海外におけるガイドライン等＞

##### 1) GLOBAL STRATEGY FOR PREVENTION, DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF COPD: 2024 Report (2024 GOLD Report)

記載事項： LAMA の中には、1日1回投与のもの (tiotropium, umeclidinium, refefenacin)、1日2回投与のもの (aclidinium)、また一部の国では1日1回投与が承認され、別の国では1日2回投与が承認されているもの (glycopyrrolate) がある。LAMA 治療は、咳や痰などの症状や健康状態を改善する。また、肺リハビリテーションの効果を高め、増悪およびそれに関連する入院を減らす。

＜日本におけるガイドライン等＞

##### 1) 該当なし

#### (5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

##### 1) 該当なし

#### (6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

＜要望効能・効果について＞

本剤は、米国での試験であるものの、中等度から非常に重度の COPD 患者に対して優れた効果を示し<sup>3)</sup>、米国で承認されている。

また、中国においても、中等度から非常に重度の COPD を対象とした多施設共同第3相臨床試験が実施され、開発を進めている<sup>11)</sup>。これらのことから 本剤の COPD を対象とした開発要望は妥当であると考えられる。

＜要望用法・用量について＞

本剤の米国での承認用法・用量はネブライザーで1日1回 175 $\mu$ g を投与するものであり、人種的にも近い中国人における臨床試験でも同様であった<sup>11)</sup>。これらのことから本邦においてもネブライザーで1日1回 175 $\mu$ g を投与するという用法・用量は妥当であると考えられる。

＜臨床的位置づけについて＞

類薬（LAMA）が存在する薬剤であるが、中等度から非常に重度の COPD に対して効果を示しており、既存の医薬品と比較して著しく高い有効性などは示せていない可能性が高いが、選択肢を増やすという観点から臨床上の有用性がある。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

## 5. 備考

<担当者氏名及び連絡先>

<その他>

1) 本薬剤の対象となる推定患者数は約 530 万人

日本呼吸器学会の「COPD 診断と治療のためのガイドライン 2022」によると、COPD 痘学調査、NICE Study の結果では、日本人の COPD 有病率は 8.6%と推測され、40 歳以上の約 530 万人が COPD に罹患していると見積もっている<sup>1)</sup>。このことから COPD の推定患者数を 530 万人とした。

## 6. 参考文献一覧

- 1) 柴田陽光,川山智隆,室繁郎, et al., COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン 2022 (第 6 版) . 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン 第 6 版 作 成 委 員 会 [Online]. Available from: [https://www.jrs.or.jp/publication/file/COPD6\\_20220726.pdf](https://www.jrs.or.jp/publication/file/COPD6_20220726.pdf). [Accessed 2025 Sep 19].
- 2) 一般社団法人日本呼吸器学会. 呼吸器の病気. B. 気道閉塞性疾患. 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) . [Online]. Available from: <https://www.jrs.or.jp/citizen/disease/b/b-01.html>. [Accessed: 2025 Sep 19].
- 3) Donohue JF, Kerwin E, Barnes CN, et al., Efficacy of revefenacin, a long-acting muscarinic antagonist for nebulized therapy, in patients with markers of more severe COPD: a post hoc subgroup analysis. *BMC Pulm Med.* 2020 May 11;20(1):134. doi: 10.1186/s12890-020-1156-4. PMID: 32393215
- 4) Donohue JF, Kerwin E, Sethi S, et al., Revefenacin, a once-daily, lung-selective, long-acting muscarinic antagonist for nebulized therapy: Safety and tolerability results of a 52-week phase 3 trial in moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2019 Jul;153:38-43. doi: 10.1016/j.rmed.2019.05.010. Epub 2019 May 23. PMID: 31150963
- 5) GLOBAL STRATEGY FOR PREVENTION, DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF COPD: 2024 Report (2024 GOLD Report) [Online]. Available from: <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>. [Accessed 2025 Sep 19]
- 6) U.S. Food and Drug Administration. YUPELRI (revefenacin) inhalation solution, for oral inhalation: Highlights of Prescribing Information.

Reference ID: 4347944. Available from:

[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/210598s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210598s000lbl.pdf)

- 7 ) LeMaster WB, Witenko CJ, Lacy MK, et al., Revefenacin Area Under the Curve Spirometry in Patients with Moderate to Very Severe COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2024 Oct 16;19:2299-2308. doi: 10.2147/COPD.S483176. PMID: 39429809
- 8 ) Quinn D, Barnes CN, Yates W, et al., Pharmacodynamics, pharmacokinetics and safety of revefenacin (TD-4208), a long-acting muscarinic antagonist, in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Results of two randomized, double-blind, phase 2 studies. *Pulm Pharmacol Ther.* 2018 Feb;48:71-79. doi: 10.1016/j.pupt.2017.10.003. Epub 2017 Oct 4. PMID: 28987804
- 9 ) Liu B, Zan S, Luo W., Safety evaluation of revefenacin at the approved dose in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Heart Lung.* 2022 Mar-Apr;52:52-60. doi: 10.1016/j.hrtlng.2021.11.004. Epub 2021 Dec 4. PMID: 34875569
- 10 ) Zhang J, Xie Y, Kwong JS, et al., The Efficacy and Safety of Revefenacin for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *Front Pharmacol.* 2021 Oct 20;12:667027. doi: 10.3389/fphar.2021.667027. PMID: 34744701
- 11 ) A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study of Nebulized Revefenacin Inhalation Solution in Chinese Subjects With Moderate to Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). ClinicalTrials.gov ID: NCT05046795  
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05046795?locStr=China&country=China&intr=Revefenacin&rank=2> [Accessed: 2025 June 24]