

審議結果報告書

平成 24 年 9 月 11 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] シーブリ吸入用カプセル50 µg
[一 般 名] グリコピロニウム臭化物
[申 請 者] ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成23年11月25日

[審 議 結 果]

平成24年9月6日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体は劇薬に該当し、製剤は毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

審査報告書

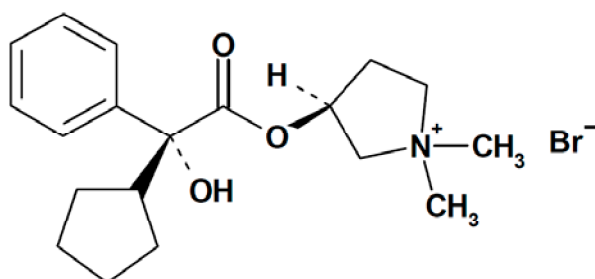
平成 24 年 8 月 21 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	シーブリ吸入用カプセル 50 µg
[一 般 名]	グリコピロニウム臭化物*
[申 請 者 名]	ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 11 月 25 日
[剤形・含量]	1 カプセル中にグリコピロニウム臭化物 63 µg (グリコピロニウムとして 50 µg) を含有する硬カプセル剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]	



及び鏡像異性体

分子式： $C_{19}H_{28}BrNO_3$

分子量： 398.33

化学名：

(日 本 名) (3*RS*)-3-[(2*SR*)-(2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル)オキシ]-1,1-ジメチルピロリジニウム臭化物

(英 名) (3*RS*)-3-[(2*SR*)-(2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidinium bromide

[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第四部

* 平成 24 年 8 月 17 日付 薬食審査発 0817 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知により、我が国における医薬品一般的名称(JAN)が変更された。

審査結果

平成 24 年 8 月 21 日

[販 売 名] シーブリ吸入用カプセル 50 µg
[一 般 名] グリコピロニウム臭化物 *
[申 請 者 名] ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 11 月 25 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の慢性閉塞性肺疾患（COPD）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、心血管系・脳血管系事象、抗コリン作用に関連する有害事象の発現については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解
[用法・用量] 通常、成人には 1 回 1 カプセル（グリコピロニウムとして 50 µg）を 1 日 1 回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。

* 平成 24 年 8 月 17 日付 薬食審査発 0817 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知により、我が国における医薬品一般的名称 (JAN) が変更された。

審査報告 (1)

平成 24 年 7 月 13 日

I. 申請品目

[販 売 名]	シーブリ吸入用カプセル 50 µg
[一 般 名]	臭化グリコピロニウム
[申 請 者 名]	ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 11 月 25 日
[剤形・含量]	1 カプセル中に臭化グリコピロニウム 63 µg (グリコピロニウムとして 50 µg) を含有する硬カプセル剤
[申請時効能・効果]	慢性閉塞性肺疾患 (慢性気管支炎、肺気腫) の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解
[申請時用法・用量]	通常、成人には 1 回 1 カプセル (グリコピロニウムとして 50 µg) を 1 日 1 回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤の有効成分である臭化グリコピロニウム (本薬)¹ は、長時間作用性抗コリン薬 (LAMA) であり、本剤は 1 日 1 回投与により持続性の気管支拡張効果を示すことを企図して英国 Arakis 社 (現 Sosei R&D 社) 及び英国 Vectura 社により開発された、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) を対象とする吸入用製剤 (カプセル剤) である。

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は、有害物質の長期間暴露が原因で引き起こされる正常に復することのない気流閉塞を有する炎症性疾患であり、慢性の咳嗽、喀痰及び労作時の呼吸困難を主症状とする。COPD の管理法には、禁煙指導、薬物療法、呼吸リハビリテーション、酸素療法、換気補助療法及び外科療法があり、重症度等に応じて、これらを組み合わせた包括的な治療が行われる。COPD の薬物療法においては、気管支拡張薬が中心的な役割を果たしており、長時間作用性気管支拡張薬は、主に中等症以上の COPD 患者に対して定期的な使用が推奨される薬剤として位置付けられている。本邦では、吸入長時間作用性気管支拡張薬としては、長時間作用性 β_2 刺激薬 (LABA) であるサルメテロールキシナホ酸塩、インダカテロールマレイン酸塩及びホルモテロールフマル酸塩水和物、LAMA であるチオトロピウム臭化物水和物 (Tio)、並びにサルメテロールキシナホ酸塩と吸入ステロイド (ICS) であるフルチカゾンプロピオン酸エステル²の配合剤が COPD に係る適応で承認されている。

海外においては、本剤の COPD に対する臨床開発は 2011 年より開始された。2012 年 6 月現在、本剤が承認されている国はなく、EU、³ ⁴ ⁵ ⁶ ⁷ ⁸ ⁹ ¹⁰ ¹¹ ¹² ¹³ ¹⁴ ¹⁵ ¹⁶ ¹⁷ ¹⁸ ¹⁹ ²⁰ ²¹ ²² ²³ ²⁴ ²⁵ ²⁶ ²⁷ ²⁸ ²⁹ ³⁰ ³¹ ³² ³³ ³⁴ ³⁵ ³⁶ ³⁷ ³⁸ ³⁹ ⁴⁰ ⁴¹ ⁴² ⁴³ ⁴⁴ ⁴⁵ ⁴⁶ ⁴⁷ ⁴⁸ ⁴⁹ ⁵⁰ ⁵¹ ⁵² ⁵³ ⁵⁴ ⁵⁵ ⁵⁶ ⁵⁷ ⁵⁸ ⁵⁹ ⁶⁰ ⁶¹ ⁶² ⁶³ ⁶⁴ ⁶⁵ ⁶⁶ ⁶⁷ ⁶⁸ ⁶⁹ ⁷⁰ ⁷¹ ⁷² ⁷³ ⁷⁴ ⁷⁵ ⁷⁶ ⁷⁷ ⁷⁸ ⁷⁹ ⁸⁰ ⁸¹ ⁸² ⁸³ ⁸⁴ ⁸⁵ ⁸⁶ ⁸⁷ ⁸⁸ ⁸⁹ ⁹⁰ ⁹¹ ⁹² ⁹³ ⁹⁴ ⁹⁵ ⁹⁶ ⁹⁷ ⁹⁸ ⁹⁹ ¹⁰⁰ ¹⁰¹ ¹⁰² ¹⁰³ ¹⁰⁴ ¹⁰⁵ ¹⁰⁶ ¹⁰⁷ ¹⁰⁸ ¹⁰⁹ ¹¹⁰ ¹¹¹ ¹¹² ¹¹³ ¹¹⁴ ¹¹⁵ ¹¹⁶ ¹¹⁷ ¹¹⁸ ¹¹⁹ ¹²⁰ ¹²¹ ¹²² ¹²³ ¹²⁴ ¹²⁵ ¹²⁶ ¹²⁷ ¹²⁸ ¹²⁹ ¹³⁰ ¹³¹ ¹³² ¹³³ ¹³⁴ ¹³⁵ ¹³⁶ ¹³⁷ ¹³⁸ ¹³⁹ ¹⁴⁰ ¹⁴¹ ¹⁴² ¹⁴³ ¹⁴⁴ ¹⁴⁵ ¹⁴⁶ ¹⁴⁷ ¹⁴⁸ ¹⁴⁹ ¹⁵⁰ ¹⁵¹ ¹⁵² ¹⁵³ ¹⁵⁴ ¹⁵⁵ ¹⁵⁶ ¹⁵⁷ ¹⁵⁸ ¹⁵⁹ ¹⁶⁰ ¹⁶¹ ¹⁶² ¹⁶³ ¹⁶⁴ ¹⁶⁵ ¹⁶⁶ ¹⁶⁷ ¹⁶⁸ ¹⁶⁹ ¹⁷⁰ ¹⁷¹ ¹⁷² ¹⁷³ ¹⁷⁴ ¹⁷⁵ ¹⁷⁶ ¹⁷⁷ ¹⁷⁸ ¹⁷⁹ ¹⁸⁰ ¹⁸¹ ¹⁸² ¹⁸³ ¹⁸⁴ ¹⁸⁵ ¹⁸⁶ ¹⁸⁷ ¹⁸⁸ ¹⁸⁹ ¹⁹⁰ ¹⁹¹ ¹⁹² ¹⁹³ ¹⁹⁴ ¹⁹⁵ ¹⁹⁶ ¹⁹⁷ ¹⁹⁸ ¹⁹⁹ ²⁰⁰ ²⁰¹ ²⁰² ²⁰³ ²⁰⁴ ²⁰⁵ ²⁰⁶ ²⁰⁷ ²⁰⁸ ²⁰⁹ ²¹⁰ ²¹¹ ²¹² ²¹³ ²¹⁴ ²¹⁵ ²¹⁶ ²¹⁷ ²¹⁸ ²¹⁹ ²²⁰ ²²¹ ²²² ²²³ ²²⁴ ²²⁵ ²²⁶ ²²⁷ ²²⁸ ²²⁹ ²³⁰ ²³¹ ²³² ²³³ ²³⁴ ²³⁵ ²³⁶ ²³⁷ ²³⁸ ²³⁹ ²⁴⁰ ²⁴¹ ²⁴² ²⁴³ ²⁴⁴ ²⁴⁵ ²⁴⁶ ²⁴⁷ ²⁴⁸ ²⁴⁹ ²⁵⁰ ²⁵¹ ²⁵² ²⁵³ ²⁵⁴ ²⁵⁵ ²⁵⁶ ²⁵⁷ ²⁵⁸ ²⁵⁹ ²⁶⁰ ²⁶¹ ²⁶² ²⁶³ ²⁶⁴ ²⁶⁵ ²⁶⁶ ²⁶⁷ ²⁶⁸ ²⁶⁹ ²⁷⁰ ²⁷¹ ²⁷² ²⁷³ ²⁷⁴ ²⁷⁵ ²⁷⁶ ²⁷⁷ ²⁷⁸ ²⁷⁹ ²⁸⁰ ²⁸¹ ²⁸² ²⁸³ ²⁸⁴ ²⁸⁵ ²⁸⁶ ²⁸⁷ ²⁸⁸ ²⁸⁹ ²⁹⁰ ²⁹¹ ²⁹² ²⁹³ ²⁹⁴ ²⁹⁵ ²⁹⁶ ²⁹⁷ ²⁹⁸ ²⁹⁹ ³⁰⁰ ³⁰¹ ³⁰² ³⁰³ ³⁰⁴ ³⁰⁵ ³⁰⁶ ³⁰⁷ ³⁰⁸ ³⁰⁹ ³¹⁰ ³¹¹ ³¹² ³¹³ ³¹⁴ ³¹⁵ ³¹⁶ ³¹⁷ ³¹⁸ ³¹⁹ ³²⁰ ³²¹ ³²² ³²³ ³²⁴ ³²⁵ ³²⁶ ³²⁷ ³²⁸ ³²⁹ ³³⁰ ³³¹ ³³² ³³³ ³³⁴ ³³⁵ ³³⁶ ³³⁷ ³³⁸ ³³⁹ ³⁴⁰ ³⁴¹ ³⁴² ³⁴³ ³⁴⁴ ³⁴⁵ ³⁴⁶ ³⁴⁷ ³⁴⁸ ³⁴⁹ ³⁵⁰ ³⁵¹ ³⁵² ³⁵³ ³⁵⁴ ³⁵⁵ ³⁵⁶ ³⁵⁷ ³⁵⁸ ³⁵⁹ ³⁶⁰ ³⁶¹ ³⁶² ³⁶³ ³⁶⁴ ³⁶⁵ ³⁶⁶ ³⁶⁷ ³⁶⁸ ³⁶⁹ ³⁷⁰ ³⁷¹ ³⁷² ³⁷³ ³⁷⁴ ³⁷⁵ ³⁷⁶ ³⁷⁷ ³⁷⁸ ³⁷⁹ ³⁸⁰ ³⁸¹ ³⁸² ³⁸³ ³⁸⁴ ³⁸⁵ ³⁸⁶ ³⁸⁷ ³⁸⁸ ³⁸⁹ ³⁹⁰ ³⁹¹ ³⁹² ³⁹³ ³⁹⁴ ³⁹⁵ ³⁹⁶ ³⁹⁷ ³⁹⁸ ³⁹⁹ ⁴⁰⁰ ⁴⁰¹ ⁴⁰² ⁴⁰³ ⁴⁰⁴ ⁴⁰⁵ ⁴⁰⁶ ⁴⁰⁷ ⁴⁰⁸ ⁴⁰⁹ ⁴¹⁰ ⁴¹¹ ⁴¹² ⁴¹³ ⁴¹⁴ ⁴¹⁵ ⁴¹⁶ ⁴¹⁷ ⁴¹⁸ ⁴¹⁹ ⁴²⁰ ⁴²¹ ⁴²² ⁴²³ ⁴²⁴ ⁴²⁵ ⁴²⁶ ⁴²⁷ ⁴²⁸ ⁴²⁹ ⁴³⁰ ⁴³¹ ⁴³² ⁴³³ ⁴³⁴ ⁴³⁵ ⁴³⁶ ⁴³⁷ ⁴³⁸ ⁴³⁹ ⁴⁴⁰ ⁴⁴¹ ⁴⁴² ⁴⁴³ ⁴⁴⁴ ⁴⁴⁵ ⁴⁴⁶ ⁴⁴⁷ ⁴⁴⁸ ⁴⁴⁹ ⁴⁵⁰ ⁴⁵¹ ⁴⁵² ⁴⁵³ ⁴⁵⁴ ⁴⁵⁵ ⁴⁵⁶ ⁴⁵⁷ ⁴⁵⁸ ⁴⁵⁹ ⁴⁶⁰ ⁴⁶¹ ⁴⁶² ⁴⁶³ ⁴⁶⁴ ⁴⁶⁵ ⁴⁶⁶ ⁴⁶⁷ ⁴⁶⁸ ⁴⁶⁹ ⁴⁷⁰ ⁴⁷¹ ⁴⁷² ⁴⁷³ ⁴⁷⁴ ⁴⁷⁵ ⁴⁷⁶ ⁴⁷⁷ ⁴⁷⁸ ⁴⁷⁹ ⁴⁸⁰ ⁴⁸¹ ⁴⁸² ⁴⁸³ ⁴⁸⁴ ⁴⁸⁵ ⁴⁸⁶ ⁴⁸⁷ ⁴⁸⁸ ⁴⁸⁹ ⁴⁹⁰ ⁴⁹¹ ⁴⁹² ⁴⁹³ ⁴⁹⁴ ⁴⁹⁵ ⁴⁹⁶ ⁴⁹⁷ ⁴⁹⁸ ⁴⁹⁹ ⁵⁰⁰ ⁵⁰¹ ⁵⁰² ⁵⁰³ ⁵⁰⁴ ⁵⁰⁵ ⁵⁰⁶ ⁵⁰⁷ ⁵⁰⁸ ⁵⁰⁹ ⁵¹⁰ ⁵¹¹ ⁵¹² ⁵¹³ ⁵¹⁴ ⁵¹⁵ ⁵¹⁶ ⁵¹⁷ ⁵¹⁸ ⁵¹⁹ ⁵²⁰ ⁵²¹ ⁵²² ⁵²³ ⁵²⁴ ⁵²⁵ ⁵²⁶ ⁵²⁷ ⁵²⁸ ⁵²⁹ ⁵³⁰ ⁵³¹ ⁵³² ⁵³³ ⁵³⁴ ⁵³⁵ ⁵³⁶ ⁵³⁷ ⁵³⁸ ⁵³⁹ ⁵⁴⁰ ⁵⁴¹ ⁵⁴² ⁵⁴³ ⁵⁴⁴ ⁵⁴⁵ ⁵⁴⁶ ⁵⁴⁷ ⁵⁴⁸ ⁵⁴⁹ ⁵⁵⁰ ⁵⁵¹ ⁵⁵² ⁵⁵³ ⁵⁵⁴ ⁵⁵⁵ ⁵⁵⁶ ⁵⁵⁷ ⁵⁵⁸ ⁵⁵⁹ ⁵⁶⁰ ⁵⁶¹ ⁵⁶² ⁵⁶³ ⁵⁶⁴ ⁵⁶⁵ ⁵⁶⁶ ⁵⁶⁷ ⁵⁶⁸ ⁵⁶⁹ ⁵⁷⁰ ⁵⁷¹ ⁵⁷² ⁵⁷³ ⁵⁷⁴ ⁵⁷⁵ ⁵⁷⁶ ⁵⁷⁷ ⁵⁷⁸ ⁵⁷⁹ ⁵⁸⁰ ⁵⁸¹ ⁵⁸² ⁵⁸³ ⁵⁸⁴ ⁵⁸⁵ ⁵⁸⁶ ⁵⁸⁷ ⁵⁸⁸ ⁵⁸⁹ ⁵⁹⁰ ⁵⁹¹ ⁵⁹² ⁵⁹³ ⁵⁹⁴ ⁵⁹⁵ ⁵⁹⁶ ⁵⁹⁷ ⁵⁹⁸ ⁵⁹⁹ ⁶⁰⁰ ⁶⁰¹ ⁶⁰² ⁶⁰³ ⁶⁰⁴ ⁶⁰⁵ ⁶⁰⁶ ⁶⁰⁷ ⁶⁰⁸ ⁶⁰⁹ ⁶¹⁰ ⁶¹¹ ⁶¹² ⁶¹³ ⁶¹⁴ ⁶¹⁵ ⁶¹⁶ ⁶¹⁷ ⁶¹⁸ ⁶¹⁹ ⁶²⁰ ⁶²¹ ⁶²² ⁶²³ ⁶²⁴ ⁶²⁵ ⁶²⁶ ⁶²⁷ ⁶²⁸ ⁶²⁹ ⁶³⁰ ⁶³¹ ⁶³² ⁶³³ ⁶³⁴ ⁶³⁵ ⁶³⁶ ⁶³⁷ ⁶³⁸ ⁶³⁹ ⁶⁴⁰ ⁶⁴¹ ⁶⁴² ⁶⁴³ ⁶⁴⁴ ⁶⁴⁵ ⁶⁴⁶ ⁶⁴⁷ ⁶⁴⁸ ⁶⁴⁹ ⁶⁵⁰ ⁶⁵¹ ⁶⁵² ⁶⁵³ ⁶⁵⁴ ⁶⁵⁵ ⁶⁵⁶ ⁶⁵⁷ ⁶⁵⁸ ⁶⁵⁹ ⁶⁶⁰ ⁶⁶¹ ⁶⁶² ⁶⁶³ ⁶⁶⁴ ⁶⁶⁵ ⁶⁶⁶ ⁶⁶⁷ ⁶⁶⁸ ⁶⁶⁹ ⁶⁷⁰ ⁶⁷¹ ⁶⁷² ⁶⁷³ ⁶⁷⁴ ⁶⁷⁵ ⁶⁷⁶ ⁶⁷⁷ ⁶⁷⁸ ⁶⁷⁹ ⁶⁸⁰ ⁶⁸¹ ⁶⁸² ⁶⁸³ ⁶⁸⁴ ⁶⁸⁵ ⁶⁸⁶ ⁶⁸⁷ ⁶⁸⁸ ⁶⁸⁹ ⁶⁹⁰ ⁶⁹¹ ⁶⁹² ⁶⁹³ ⁶⁹⁴ ⁶⁹⁵ ⁶⁹⁶ ⁶⁹⁷ ⁶⁹⁸ ⁶⁹⁹ ⁷⁰⁰ ⁷⁰¹ ⁷⁰² ⁷⁰³ ⁷⁰⁴ ⁷⁰⁵ ⁷⁰⁶ ⁷⁰⁷ ⁷⁰⁸ ⁷⁰⁹ ⁷¹⁰ ⁷¹¹ ⁷¹² ⁷¹³ ⁷¹⁴ ⁷¹⁵ ⁷¹⁶ ⁷¹⁷ ⁷¹⁸ ⁷¹⁹ ⁷²⁰ ⁷²¹ ⁷²² ⁷²³ ⁷²⁴ ⁷²⁵ ⁷²⁶ ⁷²⁷ ⁷²⁸ ⁷²⁹ ⁷³⁰ ⁷³¹ ⁷³² ⁷³³ ⁷³⁴ ⁷³⁵ ⁷³⁶ ⁷³⁷ ⁷³⁸ ⁷³⁹ ⁷⁴⁰ ⁷⁴¹ ⁷⁴² ⁷⁴³ ⁷⁴⁴ ⁷⁴⁵ ⁷⁴⁶ ⁷⁴⁷ ⁷⁴⁸ ⁷⁴⁹ ⁷⁵⁰ ⁷⁵¹ ⁷⁵² ⁷⁵³ ⁷⁵⁴ ⁷⁵⁵ ⁷⁵⁶ ⁷⁵⁷ ⁷⁵⁸ ⁷⁵⁹ ⁷⁶⁰ ⁷⁶¹ ⁷⁶² ⁷⁶³ ⁷⁶⁴ ⁷⁶⁵ ⁷⁶⁶ ⁷⁶⁷ ⁷⁶⁸ ⁷⁶⁹ ⁷⁷⁰ ⁷⁷¹ ⁷⁷² ⁷⁷³ ⁷⁷⁴ ⁷⁷⁵ ⁷⁷⁶ ⁷⁷⁷ ⁷⁷⁸ ⁷⁷⁹ ⁷⁸⁰ ⁷⁸¹ ⁷⁸² ⁷⁸³ ⁷⁸⁴ ⁷⁸⁵ ⁷⁸⁶ ⁷⁸⁷ ⁷⁸⁸ ⁷⁸⁹ ⁷⁹⁰ ⁷⁹¹ ⁷⁹² ⁷⁹³ ⁷⁹⁴ ⁷⁹⁵ ⁷⁹⁶ ⁷⁹⁷ ⁷⁹⁸ ⁷⁹⁹ ⁸⁰⁰ ⁸⁰¹ ⁸⁰² ⁸⁰³ ⁸⁰⁴ ⁸⁰⁵ ⁸⁰⁶ ⁸⁰⁷ ⁸⁰⁸ ⁸⁰⁹ ⁸¹⁰ ⁸¹¹ ⁸¹² ⁸¹³ ⁸¹⁴ ⁸¹⁵ ⁸¹⁶ ⁸¹⁷ ⁸¹⁸ ⁸¹⁹ ⁸²⁰ ⁸²¹ ⁸²² ⁸²³ ⁸²⁴ ⁸²⁵ ⁸²⁶ ⁸²⁷ ⁸²⁸ ⁸²⁹ ⁸³⁰ ⁸³¹ ⁸³² ⁸³³ ⁸³⁴ ⁸³⁵ ⁸³⁶ ⁸³⁷ ⁸³⁸ ⁸³⁹ ⁸⁴⁰ ⁸⁴¹ ⁸⁴² ⁸⁴³ ⁸⁴⁴ ⁸⁴⁵ ⁸⁴⁶ ⁸⁴⁷ ⁸⁴⁸ ⁸⁴⁹ ⁸⁵⁰ ⁸⁵¹ ⁸⁵² ⁸⁵³ ⁸⁵⁴ ⁸⁵⁵ ⁸⁵⁶ ⁸⁵⁷ ⁸⁵⁸ ⁸⁵⁹ ⁸⁶⁰ ⁸⁶¹ ⁸⁶² ⁸⁶³ ⁸⁶⁴ ⁸⁶⁵ ⁸⁶⁶ ⁸⁶⁷ ⁸⁶⁸ ⁸⁶⁹ ⁸⁷⁰ ⁸⁷¹ ⁸⁷² ⁸⁷³ ⁸⁷⁴ ⁸⁷⁵ ⁸⁷⁶ ⁸⁷⁷ ⁸⁷⁸ ⁸⁷⁹ ⁸⁸⁰ ⁸⁸¹ ⁸⁸² ⁸⁸³ ⁸⁸⁴ ⁸⁸⁵ ⁸⁸⁶ ⁸⁸⁷ ⁸⁸⁸ ⁸⁸⁹ ⁸⁹⁰ ⁸⁹¹ ⁸⁹² ⁸⁹³ ⁸⁹⁴ ⁸⁹⁵ ⁸⁹⁶ ⁸⁹⁷ ⁸⁹⁸ ⁸⁹⁹ ⁹⁰⁰ ⁹⁰¹ ⁹⁰² ⁹⁰³ ⁹⁰⁴ ⁹⁰⁵ ⁹⁰⁶ ⁹⁰⁷ ⁹⁰⁸ ⁹⁰⁹ ⁹¹⁰ ⁹¹¹ ⁹¹² ⁹¹³ ⁹¹⁴ ⁹¹⁵ ⁹¹⁶ ⁹¹⁷ ⁹¹⁸ ⁹¹⁹ ⁹²⁰ ⁹²¹ ⁹²² ⁹²³ ⁹²⁴ ⁹²⁵ ⁹²⁶ ⁹²⁷ ⁹²⁸ ⁹²⁹ ⁹³⁰ ⁹³¹ ⁹³² ⁹³³ ⁹³⁴ ⁹³⁵ ⁹³⁶ ⁹³⁷ ⁹³⁸ ⁹³⁹ ⁹⁴⁰ ⁹⁴¹ ⁹⁴² ⁹⁴³ ⁹⁴⁴ ⁹⁴⁵ ⁹⁴⁶ ⁹⁴⁷ ⁹⁴⁸ ⁹⁴⁹ ⁹⁵⁰ ⁹⁵¹ ⁹⁵² ⁹⁵³ ⁹⁵⁴ ⁹⁵⁵ ⁹⁵⁶ ⁹⁵⁷ ⁹⁵⁸ ⁹⁵⁹ ⁹⁶⁰ ⁹⁶¹ ⁹⁶² ⁹⁶³ ⁹⁶⁴ ⁹⁶⁵ ⁹⁶⁶ ⁹⁶⁷ ⁹⁶⁸ ⁹⁶⁹ ⁹⁷⁰ ⁹⁷¹ ⁹⁷² ⁹⁷³ ⁹⁷⁴ ⁹⁷⁵ ⁹⁷⁶ ⁹⁷⁷ ⁹⁷⁸ ⁹⁷⁹ ⁹⁸⁰ ⁹⁸¹ ⁹⁸² ⁹⁸³ ⁹⁸⁴ ⁹⁸⁵ ⁹⁸⁶ ⁹⁸⁷ ⁹⁸⁸ ⁹⁸⁹ ⁹⁹⁰ ⁹⁹¹ ⁹⁹² ⁹⁹³ ⁹⁹⁴ ⁹⁹⁵ ⁹⁹⁶ ⁹⁹⁷ ⁹⁹⁸ ⁹⁹⁹ ¹⁰⁰⁰ ¹⁰⁰¹ ¹⁰⁰² ¹⁰⁰³ ¹⁰⁰⁴ ¹⁰⁰⁵ ¹⁰⁰⁶ ¹⁰⁰⁷ ¹⁰⁰⁸ ¹⁰⁰⁹ ¹⁰¹⁰ ¹⁰¹¹ ¹⁰¹² ¹⁰¹³ ¹⁰¹⁴ ¹⁰¹⁵ ¹⁰¹⁶ ¹⁰¹⁷ ¹⁰¹⁸ ¹⁰¹⁹ ¹⁰²⁰ ¹⁰²¹ ¹⁰²² ¹⁰²³ ¹⁰²⁴ ¹⁰²⁵ ¹⁰²⁶ ¹⁰²⁷ ¹⁰²⁸ ¹⁰²⁹ ¹⁰³⁰ ¹⁰³¹ ¹⁰³² ¹⁰³³ ¹⁰³⁴ ¹⁰³⁵ ¹⁰³⁶ ¹⁰³⁷ ¹⁰³⁸ ¹⁰³⁹ ¹⁰⁴⁰ ¹⁰⁴¹ ¹⁰⁴² ¹⁰⁴³ ¹⁰⁴⁴ ¹⁰⁴⁵ ¹⁰⁴⁶ ¹⁰⁴⁷ ¹⁰⁴⁸ ¹⁰⁴⁹ ¹⁰⁵⁰ ¹⁰⁵¹ ¹⁰⁵² ¹⁰⁵³ ¹⁰⁵⁴ ¹⁰⁵⁵ ¹⁰⁵⁶ ¹⁰⁵⁷ ¹⁰⁵⁸ ¹⁰⁵⁹ ¹⁰⁶⁰ ¹⁰⁶¹ ¹⁰⁶² ¹⁰⁶³ ¹⁰⁶⁴ ¹⁰⁶⁵ ¹⁰⁶⁶ ¹⁰⁶⁷ ¹⁰⁶⁸ ¹⁰⁶⁹ ¹⁰⁷⁰ ¹⁰⁷¹ ¹⁰⁷² ¹⁰⁷³ ¹⁰⁷⁴ ¹⁰⁷⁵ ¹⁰⁷⁶ ¹⁰⁷⁷ ¹⁰⁷⁸ ¹⁰⁷⁹ ¹⁰⁸⁰ ¹⁰⁸¹ ¹⁰⁸² ¹⁰⁸³ ¹⁰⁸⁴ ¹⁰⁸⁵ ¹⁰⁸⁶ ¹⁰⁸⁷ ¹⁰⁸⁸ ¹⁰⁸⁹ ¹⁰⁹⁰ ¹⁰⁹¹ ¹⁰⁹² ¹⁰⁹³ ¹⁰⁹⁴ ¹⁰⁹⁵ ¹⁰⁹⁶ ¹⁰⁹⁷ ¹⁰⁹⁸ ¹⁰⁹⁹ ¹¹⁰⁰ ¹¹⁰¹ ¹¹⁰² ¹¹⁰³ ¹¹⁰⁴ ¹¹⁰⁵ ¹¹⁰⁶ ¹¹⁰⁷ ¹¹⁰⁸ ¹¹⁰⁹ ¹¹¹⁰ ¹¹¹¹ ¹¹¹² ¹¹¹³ ¹¹¹⁴ ¹¹¹⁵ ¹¹¹⁶ ¹¹¹⁷ ¹¹¹⁸ ¹¹¹⁹ ¹¹²⁰ ¹¹²¹ ¹¹²² ¹¹²³ ¹¹²⁴ ¹¹²⁵ ¹¹²⁶ ¹¹²⁷ ¹¹²⁸ ¹¹²⁹ ¹¹³⁰ ¹¹³¹ ¹¹³² ¹¹³³ ¹¹³⁴ ¹¹³⁵ ¹¹³⁶ ¹¹³⁷ ¹¹³⁸ ¹¹³⁹ ¹¹⁴⁰ ¹¹⁴¹ ¹¹⁴² ¹¹⁴³ ¹¹⁴⁴ ¹¹⁴⁵ ¹¹⁴⁶ ¹¹⁴⁷ ¹¹⁴⁸ ¹¹⁴⁹ ¹¹⁵⁰ ¹¹⁵¹ ¹¹⁵² ¹¹⁵³ ¹¹⁵⁴ ¹¹⁵⁵ ¹¹⁵⁶ ¹¹⁵⁷ ¹¹⁵⁸ ¹¹⁵⁹ ¹¹⁶⁰ ¹¹⁶¹ ¹¹⁶² ¹¹⁶³ ¹¹⁶⁴ ¹¹⁶⁵ ¹¹⁶⁶ ¹¹⁶⁷ ¹¹⁶⁸ ¹¹⁶⁹ ¹¹⁷⁰ ¹¹⁷¹ ¹¹⁷² ¹¹⁷³ ¹¹⁷⁴ ¹¹⁷⁵ ¹¹⁷⁶ ¹¹⁷⁷ ¹¹⁷⁸ ¹¹⁷⁹ ¹¹⁸⁰ ¹¹⁸¹ ¹¹⁸² ¹¹⁸³ ¹¹⁸⁴ ¹¹⁸⁵ ¹¹⁸⁶ ¹¹⁸⁷ ¹¹⁸⁸ ¹¹⁸⁹ ¹¹⁹⁰ ¹¹⁹¹ ¹¹⁹² ¹¹⁹³ ¹¹⁹⁴ ¹¹⁹⁵ ¹¹⁹⁶ ¹¹⁹⁷ ¹¹⁹⁸ ¹¹⁹⁹ ¹²⁰⁰ ¹²⁰¹ ¹²⁰² ¹²⁰³ ¹²⁰⁴ ¹²⁰⁵ ¹²⁰⁶ ¹²⁰⁷ ¹²⁰⁸ ¹²⁰⁹ ¹²¹⁰ ¹²¹¹ ¹²¹² ¹²¹³ ¹²¹⁴ ¹²¹⁵ ¹²¹⁶ ¹²¹⁷ ¹²¹⁸ ¹²¹⁹ ¹²²⁰ ¹²²¹ ¹²²² ¹²²³ ¹²²⁴ ¹²²⁵ ¹²²⁶ ¹²²⁷ ¹²²⁸ ¹²²⁹ ¹²³⁰ ¹²³¹ ¹²³² ¹²

薬の注射剤及び経口剤が消化性潰瘍、手術前処置薬、多汗症等を適応として市販されている。本邦においても本薬の経口剤が胃・十二指腸潰瘍を適応として 1974 年に承認されていたが、1999 年に品質に係る「再評価を受けるべき医薬品」に指定され、同年に販売中止後、承認整理されている。

本邦における本剤の臨床開発は、20 年 月より開始され、今般、国内臨床試験、日本を含む国際共同臨床試験等の成績から日本人 COPD 患者に対する有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

原薬は白色の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、pH、融点、解離定数、分配係数、旋光度、結晶多形、示差走査熱量測定 (DSC)、熱質量測定 (TG)、及び粉末 X 線解析について検討されている。

原薬の化学構造は、元素分析、紫外吸収スペクトル (UV)、赤外吸収スペクトル (IR)、核磁気共鳴スペクトル (^1H 、 ^{13}C -NMR)、質量スペクトル (MS) 及び X 線結晶構造解析により確認されている。また、原薬は 2 つの立体異性体 (2S, 3R) 及び (2R, 3S) からなるラセミ混合物である。

2) 製造方法

原薬は 及び を出発物質として合成される。

重要工程として、 の合成工程、 の合成工程が設定されている。また、これらの工程には工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (IR スペクトル、粉末 X 線回折測定法)、純度試験 (重金属、類縁物質〈液体クロマトグラフィー [HPLC]〉、残留溶媒〈ガスクロマトグラフィー [GC]〉)、乾燥減量、強熱残分、微生物限度、 (電位差滴定法) 及び定量法 (HPLC) が設定されている。

4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット A 法 3 ロット	25℃	60%RH	ポリエチレン袋 (二重) + 金属ドラム	36 ヶ月
	パイロット B 法 3 ロット				12 ヶ月
加速試験	パイロット A 法及び B 法 3 ロット	40℃	75%RH		6 ヶ月

実生産製造方法である B 法では、化合物 B3 を含む から することなく次の反応工程に使用する点が A 法と異なるが、製造方法の概略は A 法と同じである。

以上の安定性試験より、原薬のリテスト期間は、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成15年6月3日 医薬審発第0603004号、以下、「ICH Q1E ガイドライン」）に基づき、二重のポリエチレン袋に入れ、これを金属ドラムに入れて室温保存するとき、48 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験は60 ヶ月まで継続予定である。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、原薬 63 µg（グリコピロニウムとして 50 µg に相当）を含む吸入用粉末を1 カプセルに充てんした硬カプセル剤である。製剤には、乳糖水和物及びステアリン酸マグネシウムが添加剤として含まれる。

製剤の投与に際しては、単容量型ドライパウダー吸入器である Concept1 が用いられる。キャリアーである乳糖水和物の粒子表面に付着した原薬粒子は、吸入時に吸入器内で発生する乱気流によってキャリアーから脱離し、気管支に到達するよう設計されている。なお、Concept1 は既承認品目であるオンプレス吸入用カプセル 150 µg の投与においても使用されている。

2) 製造方法

製剤は混合、XXXXXXXXXX 篩過、混合、カプセル充てん及び包装工程からなる工程により製造される。なお、XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX 工程が重要工程とされ、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。また、XXXXXXXXXX 後の製剤が XXXXXXXXXX とされ、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（薄層クロマトグラフィー〈TLC〉）、純度試験（類縁物質〈HPLC〉）、乾燥減量、製剤均一性（含量均一性試験〈HPLC〉）、微生物限度、空気力学的微粒子投与量（次世代インパクター）、送達量均一性（HPLC）、定量法（HPLC）が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表2のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	申請用製剤 実生産 3ロット	25℃	60%RH	両面アルミニウム ブリスター包装	18ヵ月
	臨床試験用製剤 実生産 2ロット				24ヵ月
	追加提出された申請用製剤 実生産 3ロット				6ヵ月
中間的試験	申請用製剤 実生産 3ロット	30℃	75%RH		18ヵ月
	臨床試験用製剤 実生産 2ロット				24ヵ月
	追加提出された申請用製剤 実生産 3ロット				6ヵ月
加速試験	申請用製剤 実生産 3ロット	40℃	75%RH		6ヵ月
	臨床試験用製剤 実生産 2ロット				6ヵ月
	追加提出された申請用製剤 実生産 3ロット				6ヵ月

以上より、製剤の有効期間は、両面アルミニウムブリスター包装（ポリアミド/アルミニウム/ポリ塩化ビニルフィルム及びポリエチレンテレフタレート/アルミニウムフィルム）で室温保存するとき、18 ヶ月と設定された（詳細は審査の概略参照）。なお、長期保存試験は 36 ヶ月まで継続予定である。

<審査の概略>

機構は、以下のような検討を行った結果、提出された資料より原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

(1) 製剤の [] の [] について

申請用製剤 3 ロットを用いた安定性試験の結果、1 ロット (X054BG) において規格外の [] の増加、空気力学的微粒子投与量及び送達量均一性の低下が認められており、その原因について、申請者は以下のように説明している。

原因の調査を行ったところ、①顕微鏡観察により、当該ロットにおける [] の [] の品質が適切でなかったことが明らかになったこと、② [] を行った結果、当該ロットは [] が低かったこと、③当該ロット製造時には [] ではなく、 [] の低い [] による [] を実施していたこと、④当該ロットの [] を [] に入れ、安定性試験（長期保存試験、中間的試験及び加速試験）を実施したところ、いずれの保存条件においても規格に適合し、長期保存試験及び中間的試験では変化が認められなかったことから、当該ロットで規格外の試験結果が認められた原因は、 [] の [] によるものであると考えられた。また、 [] の [] は、 [] における [] の [] が [] でなかったこと、及び [] の [] が適切でなかったことが原因と考えられ、①製剤の [] を [] とし、 [] 時の [] 及び [] を適切に管理すること、② [] の [] を [] とし、 [] 及び [] を用いた [] を設定すること、③ [] の [] を導入することにより、 [] の [] が向上したことが確認されており、これらの改良に

よって[]の[]の再発を防止できると考える。

機構は、1 ロット (X054BG) で規格外の試験結果が認められた原因は、[]の[]によるとの申請者の見解、及び[]の[]の再発を防止するための申請者の対応について妥当と判断した。

(2) 製剤の有効期間について

申請者は、製剤の有効期間を 24 ヶ月と設定した根拠について、以下のように説明している。

[]が認められた 1 ロット (X054BG) における[]、空気力学的微粒子投与量及び送達量均一性の結果は市販予定製剤を代表するものではないと考えられることから、有効期間の設定において当該ロットにおけるこれらの結果は含めていない。製剤の有効期間は、①ロット X054BG における[]空気力学的微粒子投与量及び送達量均一性の結果を除く、申請用製剤を用いた長期保存試験及び中間的試験 18 ヶ月の結果が申請規格に適合していること、②申請用製剤を用いた安定性試験の統計解析結果から、ICH Q1E ガイドラインに基づき、18 ヶ月から 24 ヶ月への外挿が可能と考えること、③臨床試験用製剤 2 ロットの長期保存試験及び中間的試験の 24 ヶ月の結果において安定性が支持されていること、なお申請用製剤と臨床試験用製剤の違いは申請用製剤のカプセルに色素（黄色 5 号）が含有されている点のみであり、空気力学的微粒子投与量及び送達量均一性を含むすべての試験項目において、両カプセルを用いた製剤は同等の挙動を示していること、④申請用製剤と同一の製剤 3 ロット（実生産スケール）を用いた追加安定性試験（長期保存試験及び中間的試験結果）において 6 ヶ月までの安定性が示されていることから、24 ヶ月と設定することが妥当と考える。

機構は、申請用製剤を用いた安定性試験の[]空気力学的微粒子投与量及び送達量均一性の試験項目について、規格外値を示した 1 ロット (X054BG) を除く 2 ロットの結果のみで評価されているものの、ロット X054BG については[]であることが明らかにされており、結果の除外については許容できると考えること、また、申請用製剤と臨床試験用製剤との違いはカプセルに含有される色素の有無のみであること、カプセル色素の変更により影響を受ける可能性のある製剤特性である、空気力学的微粒子投与量及び送達量均一性を含むすべての試験項目において両製剤の結果に大きな相違は認められないことから、臨床試験用製剤の安定性試験結果も勘案した上で、申請用製剤の安定性試験結果に基づき製剤の安定性を評価することは、許容可能であると判断した。

ただし、「安定性試験ガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日 医薬審発第 0603001 号）において、「実測期間を超えても同一の分解曲線が継続するとの仮定」が成立する場合に、「実測範囲以上に有効期間を限られた範囲で延長することができる」とされているが、製剤の品質を担保する上で送達量均一性及び空気力学的微粒子投与量は重要な規格であること、またその経時的変化の速度論は明らかではないことから、これらについて統計解析等に基づく予測値により製剤の有効期間を設定することは適切ではないと考える。

以上より機構は、製剤の有効期間を申請用製剤の保存期間に基づき 18 ヶ月と設定することが妥当と考え、再設定するよう求めたところ、申請者は、製剤の有効期間を 18 ヶ月に変更すると回答した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として、ムスカリン受容体に対する親和性、選択性及び機能活性が *in vitro* において検討され、気道収縮抑制作用が *in vitro* 及び *in vivo* において検討された。副次的薬理試験として、本薬のエナンチオマー及び代謝物のエナンチオマーの種々の酵素や受容体に対する作用が検討された。また、安全性薬理試験として、中枢神経系、呼吸器系及び心血管系に対する影響が検討された。なお、薬力学的薬物相互作用試験に該当する試験は実施されていない。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *In vitro* 薬理試験

① ムスカリン受容体に対する *in vitro* 活性及び選択性 (4.2.1.1-1~3)

本薬を用いた試験

ヒト組み換えムスカリン $M_1 \sim M_5$ 受容体をそれぞれ発現させたチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞の膜画分を用いて、各受容体に対する本薬の阻害活性 (pKi) が検討された。本薬は[N-メチル- 3H]塩化メチルスコポラミンの $M_1 \sim M_5$ 受容体に対する結合を阻害し、 pKi (平均値 \pm 標準誤差) はそれぞれ 9.69 ± 0.04 、 9.25 ± 0.02 、 9.64 ± 0.03 、 9.06 ± 0.01 及び 8.91 ± 0.04 であった。また、Tio の $M_1 \sim M_5$ 受容体に対する pKi はそれぞれ 10.62 ± 0.04 、 10.51 ± 0.03 、 10.58 ± 0.03 、 10.18 ± 0.07 及び 9.76 ± 0.07 であり、本薬は Tio と比較すると M_2 受容体よりも M_1 及び M_3 受容体に対してやや高い選択性を示した。

本薬のそれぞれのムスカリン受容体に対する選択性が結合反応速度の観点から検討された。本薬の M_1 、 M_2 及び M_3 受容体に対する解離速度定数 (平均値 \pm 標準誤差) はそれぞれ、 0.05 ± 0.002 、 0.646 ± 0.04 及び 0.07 ± 0.004 であり、本薬の M_2 受容体からの解離は M_1 及び M_3 受容体からの解離よりも速かった。さらに、 M_2 及び M_3 受容体に対する選択性 (M_2 受容体に対する解離速度定数/ M_3 受容体に対する解離速度定数) を本薬と Tio の間で比較すると、本薬は約 9 倍であるのに対し Tio は約 4 倍であった。以上より申請者は、本薬は、同等の効果を示す用量では Tio よりも M_2 受容体上での結合時間が短いため、本薬の方が M_3 受容体に対する選択性が高いと考えられると考察している。

本薬の作用発現時間が本薬の M_3 受容体に対する結合反応速度の観点から検討された。本薬の M_3 受容体に対する解離速度定数 (k_{off}) は 0.07 ± 0.004 であるのに対し、Tio は 0.015 ± 0.002 であった。それぞれの値に基づいて、 M_3 受容体からの解離半減期 ($t_{1/2}$) を算出すると、本薬は 9.9 分であるのに対し、Tio は 46.2 分であり、本薬の方が M_3 受容体からの解離が速かった。申請者は、薬物の受容体に対する結合量を求める際に用いる反応速度式 ($Y = Y_{max} (1 - e^{-kt})$)² において、薬物が平衡状態に達するまでの時間を算出する上で主要な因数である k_{off} 値が、Tio よりも本薬で高いことから、同等の有効性を示す用量では、本薬の方が M_3 受容体に対して早く結合の平衡状態に達することが示唆されたこと、また、 M_3 受容体に対して 50% 結合するまでの時間 ($t_{1/2}$) を $t_{1/2} = \ln 2 / (k_{on} \cdot [\text{リガンド}] + k_{off})$ 式に基づいて算出したところ、 K_d 値に相当する濃度では、本薬は 6.2 分、Tio は 23.9 分であったことから、本薬の方が Tio より作用発現時間が速いことが示唆されたことを説明している。

本薬のエナンチオマーを用いた試験

² Y; 薬物の受容体結合量、 Y_{max} ; 平衡状態における受容体結合量、 k ; 見かけの反応速度定数 ($k = k_{on} \cdot [\text{リガンド}] + k_{off}$)、 t ; 薬物投与後の時間。

本薬は、エナンチオマーである[3R,2S]及び[3S,2R]のラセミ混合物であることから、ヒト組み換えムスカリン M₁～M₅ 受容体をそれぞれ発現させた CHO 細胞の膜画分を用いて、各受容体に対するエナンチオマーの阻害活性が検討された。QBA608 (3S,2R エナンチオマー) の M₃ 受容体に対する阻害活性は、QBA609 (3R,2S エナンチオマー) の 100 倍高い値を示した。また、本薬のエナンチオマーの M₂ 及び M₃ 受容体に対する親和性を結合反応速度の観点から検討したところ、QBA608 の M₃ 受容体からの解離速度定数は、QBA609 よりも 100 倍小さい値を示し、QBA608 の方が、QBA609 より M₃ 受容体からの解離が緩徐であることが示唆された。以上より申請者は、受容体に対する阻害活性及び解離速度の観点から、本薬の活性本体は 3S,2R エナンチオマーである QBA608 であることが示されたと説明している。

② 摘出ラット気管における作用持続時間 (4.2.1.1-4)

摘出ラット気管を用いて、本薬、Tio 及びイプラトロピウムの作用持続性が比較検討された。ベタネコール (30 µM) 処置により収縮させた摘出ラット気管に、本薬、Tio 又はイプラトロピウムを添加し、ベタネコールによる収縮が 30%減弱した時点で、ベタネコール 30 µM を含有した栄養液を 15 分毎に交換し薬物洗浄が行われた。薬物洗浄後の収縮反応を栄養液交換毎に測定したところ、Tio (1, 3 及び 30 nM) は 150 分間の観察期間中、持続的にベタネコール誘発気管収縮を抑制したが、イプラトロピウム (3、10 及び 30 nM) は、栄養液交換毎にベタネコール誘発気管収縮抑制作用が減弱した。本薬 (3、10 及び 30 nM) のベタネコール誘発気管収縮抑制作用は薬物洗浄後も持続したが、その持続性は Tio より短くイプラトロピウムよりも長かった。

2) *In vivo* 薬理試験

① ラットにおける作用持続時間 (4.2.1.1-5)

麻酔下ラット (各群 3～9 例) に本薬を気管内投与し、投与 1、6 又は 24 時間後にメサコリン 0.03、0.1、0.3、1、3、10、30 及び 100 µg/kg を 5 分間隔で静脈内投与した際の気道抵抗が測定された。本薬の気管内投与により、メサコリン誘発性気管支収縮は投与 1、6 及び 24 時間後のいずれにおいても用量依存的に抑制され、投与 24 時間後における ED₅₀³ (平均値±標準誤差) は 1.20±0.41 µg/kg であった。また、Tio の投与 24 時間後における ED₅₀ は 0.14±0.01 µg/kg であった。

また、同時に唾液分泌及び心血管系への影響についても検討された。メサコリンにより誘発された唾液分泌、血圧低下及び徐脈に対する本薬の抑制作用は、投与 1、6 及び 24 時間後のいずれにおいても Tio よりも弱かった。

② ウサギにおける作用持続時間 (4.2.1.1-6～7)

麻酔下ウサギ (各群 3 例) にメサコリン 10 µg/kg を、安定した気管支収縮作用が認められるまで繰り返し静脈内投与した後に、本薬が気管内投与され、本薬投与 30 分後から、メサコリン誘発気管支収縮が回復するまでメサコリン 10 µg/kg を 30 分毎に反復投与した際の肺圧量が経時的に測定された。本薬 (20 µg) の気管内投与により、メサコリン誘発気管支収縮が抑制され、その作用は観察期間中 (投与 6 時間後まで) 継続して観察された。イプラトロピウム (20 µg) 及び Tio (3 µg) についても同様に投与 6 時間後までメサコリン誘発気管支収縮抑制作用が認められた。

³ メサコリン 30 µg/kg 存在下での用量反応を用いて算出された。

また、同時に心血管系への影響についても検討された。メサコリンにより誘発された血圧及び心拍数の低下に対して、本薬（20 µg）による影響は認められなかったが、イプラトロピウム（20 µg）及び Tio（3 µg）では抑制作用が認められた。

③ アカゲザルにおける作用発現及び作用持続（4.2.1.1-8）

麻酔下アカゲザル（各群 3～8 例）に本薬を 10 分間吸入投与し、本薬投与開始から経時的（15、105、165、225 及び 285 分）にメサコリンを吸入投与した際の気道抵抗が測定された。本薬（0.05、0.15、0.31 及び 0.61 µg/kg）、Tio（0.017、0.05 及び 0.14 µg/kg）及びイプラトロピウム（0.06、0.13、0.38 及び 0.96 µg/kg）の気管内投与により、投与開始 15 分後に誘発したメサコリンによる気管支収縮が用量依存的に抑制され、いずれの薬物も溶媒投与と比べて有意な抑制作用を示した。また、本薬は 0.61 µg/kg、Tio は 0.05 及び 0.14 µg/kg、イプラトロピウムは 0.96 µg/kg の用量で投与開始 285 分後まで有意な抑制作用を示したが、Tio と比べると本薬及びイプラトロピウムの作用持続は弱い傾向が認められた。

また、同時に心血管系及び呼吸器系への影響についても検討された。血圧及び心拍数に対して、いずれの薬物も有意な影響を示さず、呼吸数に対して本薬及びイプラトロピウムは影響を及ぼさなかったが、Tio の最高用量（0.14 µg/kg）では投与開始 10 分後に呼吸数の増加が観察された。

（2）副次的薬理試験（4.2.1.2-1～3）

本薬のエナンチオマー（QBA608 及び QBA609）について、種々の酵素や受容体に対する作用が検討された。その結果、いずれのエナンチオマーも、10 µM では検討したいずれの酵素に対しても作用を示さず、受容体については、ムスカリン受容体 M₃、M₄ 及び M₅ 以外で、50%以上のリガンド結合阻害作用を示したのは σ₁ 受容体（いずれのエナンチオマーも 10 µM で 63%阻害）のみであった。本薬の M₃ 受容体に対する結合と比較すると σ₁ 受容体に対する阻害の程度は約 10000 分の 1 であったことから、本薬の薬理作用が認められる用量では σ₁ 受容体に対する作用は発現しないと考えられた。

また、本薬の加水分解によって生じるカルボン酸誘導体である代謝物 M9（CJL603）のエナンチオマーである QAW665 についてムスカリン受容体を含む 65 種類の GPCR、トランスポーター、イオンチャネル、酵素に対する活性が検討された。QAW665 は 10 µM まで、いずれに対しても特段の活性を示さなかった。

（3）安全性薬理試験

1) 中枢神経系及び呼吸器系に対する作用

① ラットを用いた吸入投与による中枢神経系及び呼吸器系に及ぼす影響⁴（4.2.1.3-1）

雄性ラット（8 例）に本薬 0.168 mg/kg を単回吸入投与した試験において、軽度かつ一過性の散瞳が認められたが、その他、機能観察総合評価、握力、後肢開脚幅及び体温に関して、本薬の投与に関連した影響は認められなかった。また、雄性ラット（5 例）に本薬 0.168 mg/kg を単回吸入投与した試験では、呼吸機能（換気量、呼吸数及び分時換気量）に関して、本薬の投与に関連した影響は認められず、一般状態にも影響は認められなかった。

⁴ 本薬を含む吸入配合剤の試験から、本剤単独投与の結果のみを抜粋して記載した。

2) 心血管系に対する作用

① HEK293 細胞を用いた hERG チャンネルに及ぼす影響 (4.2.1.3-2~3)

hERGを発現させたHEK293 細胞を本薬で処理し、ホールセルパッチクランプ法によりhERG電流が測定された。本薬 3.2 及び 31.8 µg/mLを用いた試験⁵では、溶媒対照によるhERG電流の抑制率は 0.6%であったのに対し、本薬 3.2 及び 31.8 µg/mLではそれぞれ 13.2%及び 18.3%であった。

また、本薬 9.6、31.8 及び 95.5 µg/mLを用いた試験⁶では、溶媒対照によるhERG電流の抑制率は 0.3%であったのに対し、本薬 9.6、31.8 及び 95.5 µg/mLではそれぞれ 6.3%、24.2%及び 30.6%であり、本薬 31.8 及び 95.5 µg/mLでは溶媒対照と比較して有意に高かった。

なお、いずれの試験においても 50%以上の hERG 電流の抑制が認められなかったため、IC₅₀ は決定できなかった。

② ウサギ摘出心臓を用いた電気生理学的試験⁷ (4.2.1.3-4)

ウサギ摘出心臓を用いて、本薬の心臓に対する電気生理学的影響が検討された。摘出心臓を本薬 0.3、0.9、3、9 又は 30 µM (0.1、0.3、1.0、2.9 及び 9.6 µg/mL) の濃度で 30 分間処置したところ、電気生理学的影響は認められず、催不整脈作用を示唆する結果は認められなかった。

③ ビーグル犬を用いた単回静脈内投与によるテレメトリー試験 (4.2.1.3-5)

雄性ビーグル犬を用いて、本薬を単回静脈内投与したときの心血管系に対する影響がテレメトリー試験により検討された。本試験は観察試験とテレメトリー試験の 2 相からなり、本薬の用量は、観察試験では 0.01、0.1 又は 1.0 mg/kg (各群 2 例)、テレメトリー試験では観察期の試験結果を踏まえ 0.01 又は 0.1 mg/kg (各群 3~4 例) が用いられた。一般状態の変化として、口腔粘膜の乾燥が 0.01 mg/kg 以上の投与群で認められ、散瞳、振戦、鼻端の乾燥及び口腔粘膜の乾燥に伴う二次的变化と考えられる摂餌量の減少が 0.1 mg/kg 以上の投与群で認められた。また、わずかな体重減少が 1.0 mg/kg 投与群で認められた。心血管系への影響として、本薬の薬理作用に伴う用量依存的な急性の洞調律による心拍数の増加、並びにその二次的变化である P 幅、PQ 間隔、QRS 間隔、QT 間隔及び QTc 値の短縮が 0.01 mg/kg 以上の投与群で ECG 測定及びテレメトリー測定で認められた。

④ ビーグル犬を用いた吸入投与による心血管系に及ぼす影響⁸ (4.2.1.3-6)

雄性ビーグル犬 (4 例) に本薬 0.149 mg/kg を単回吸入投与した試験において、心血管系に対する本薬の影響が検討された。本試験期間中に本薬の投与による死亡は認められなかった。本薬の投与により心拍数の一過性の増加 (暴露期間中に約 82%増加) が認められたが、投与後 7 時間でほぼ投与前値まで回復した。心拍数の増加は PR 間隔、P 幅及び QT 間隔の短縮も伴い、QTc 値は本薬の投与後 2 時間にわたって投与前値と比較して最大で 30 msec 短縮した。収縮期血圧及び拡張期血圧に異常は認められなかった。

⁵ 95.5 µg/mL ではギガオームシールを形成できなかったため、hERG 電流の測定結果が得られなかった。

⁶ 本薬を含む吸入配合剤の試験から、本薬単独投与の結果のみを抜粋して記載した。

⁷ 本試験は GLP 非適用試験として実施された。

⁸ 本薬を含む吸入配合剤の試験から、本薬単独投与の結果のみを抜粋して記載した。

<審査の概略>

機構は、本薬の作用持続性については、試験系により差異はあるものの、摘出ラット気管を用いた *in vitro* 試験においては Tio（臨床用法：1 日 1 回）よりも短く、イプラトロピウム（臨床用法：1 日 3～4 回）よりも長い傾向が認められていることから、臨床用法・用量を 50 µg 1 日 1 回とすることについて、ヒトに投与した際の予測肺組織中濃度、非臨床試験における有効濃度、肺組織からの消失半減期等を踏まえ、非臨床の観点からも裏付けられているのか説明するよう求めた。

申請者は、①ヒト肺組織中の標的部位における正確な本薬濃度の算出は困難であるが、コンパートメント解析によりヒト肺組織中濃度を予測したところ、50 µg 1 日 1 回を反復吸入投与したとき、定常状態における肺の本薬量は約 100 µg と推定され、成人男性の肺容量（1170 mL、Davis B and Morris T, *Pharmaceutical Research*, 10: 1093-5, 1993）を踏まえると、ヒト肺組織中濃度は約 85 ng/mL と算定されたこと、②ヒト摘出気道を用いた電気刺激気管収縮（Haddad EB et al. *Br J Pharmacol*. 127: 413-420, 1999）及びヒト摘出気管支標本を用いたカルバコール誘発収縮（Villett G et al. *Br J Pharmacol*. 148: 291-298, 2006）に対する本薬の効果を検討した結果から、非臨床試験における有効濃度は 12.7～140.1 pg/mL と推定されたこと、③ラットに本薬 0.1 mg/kg/日を 4 週間反復吸入投与したとき、肺組織中の本薬の消失半減期は 20～26 時間であり、肺からの消失は遅かったこと（「(ii) 薬物動態試験成績の概要<提出された資料の概略>（2）分布 3）肺組織中濃度」の項参照）から、ヒト肺組織中濃度と非臨床試験における有効濃度との直接的な比較は困難であったが、1 日 1 回反復投与により、標的部位での薬効発現に十分な濃度を維持できると考えられたことから、用法・用量の妥当性については、非臨床試験の成績並びに臨床コンパートメント解析の結果を併せることでも裏付けられていると考える旨を説明した。

機構は、申請資料より、本薬の気管支拡張作用は示されており、COPD に対する本薬の効果は説明可能と判断した。なお、本薬の臨床用法を 1 日 1 回とすることの妥当性については、臨床試験成績を踏まえて判断したいと考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

吸収、分布、代謝、排泄及び薬物相互作用に関する資料として、マウス、ラット、ウサギ及びイヌにおける気管内、吸入、静脈内及び経口投与時の試験成績が提出された。薬物動態の検討には、本薬及び本薬の標識体（¹⁴C 標識体）が用いられ、血漿中の未変化体及び代謝物は液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（LC-MS/MS）（定量下限：0.01～1 ng/mL）により、組織中放射能は定量的全身オートラジオグラフィー（QWBA）により、血液、血漿、尿及び糞中の未変化体及び代謝物放射能は液体シンチレーション計測（LSC）により測定された。

なお、特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示されている。

(1) 吸収

1) 単回投与試験（4.2.2.5-1～3、4.2.3.4.1-1、4.2.1.3-5、4.2.2.2-1）

雄性マウス、雄性ラット及び雄性イヌに本薬及び ¹⁴C 標識体を単回投与したときの血漿中未変化体濃度及び放射能の薬物動態パラメータは表 3 のとおりであった。静脈内投与時と比較した吸収率及びバイオアベイラビリティは、マウス経口投与時でそれぞれ、～11.4 及び 0.625%、ラット経口投与時でそれぞれ

れ 22.4±11.6 及び 0.819%、ラット気管内投与時でそれぞれ 96.3 及び 96.0%であった。ラット吸入投与時のバイオアベイラビリティは 49.6%であった。ラット吸入投与において、本薬は気管内投与と同様速やかに吸収された。

雄性ラット（各群 3 例）に本薬 2 mg/kg を単回静脈内投与したとき、各エナンチオマー（QBA608 及び QBA609）の血漿中濃度の C_{\max} はそれぞれ 334±70.9 及び 271±50.0 ng/mL、 AUC_{0-3h} はそれぞれ 136±36.3 及び 115±31.5 ng·h/mL であり、全身暴露量はほぼ同程度であった。また、QBA608 2 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中 QBA608 及び QBA609 濃度の C_{\max} はそれぞれ 552±104 及び 31.5～50.0 ng/mL⁹、 AUC_{0-3h} はそれぞれ 267±61.5 及び 64.6～68.1 ng·h/mL¹⁰であったこと、QBA609 2 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中 QBA608 及び QBA609 濃度の C_{\max} はそれぞれ 59.9±30.7 及び 671±134 ng/mL、 AUC_{0-3h} はそれぞれ 113±87.2 及び 327±77.5 ng·h/mL であったことから、申請者は一方のエナンチオマーを投与したとき、生体内でキラル反転が生じ、見かけの平衡状態に達していると考えしている。

表 3 マウス、ラット及びイヌに ¹⁴C 標識体を単回投与したときの薬物動態パラメータ

動物種	投与量 (mg/kg)	例 数	投 与 経 路	未変化体					放射能				
				C_{\max} (ng/mL)	T_{\max} (h)	AUC_{last} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CLp (L/h/kg)	V_{ss} (L/kg)	C_{\max} (ng Eq/mL)	T_{\max} (h)	AUC_{last} (ng·Eq·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
マウス ^a	3.18	3	i.v.	615	0.083 ^f	191	3.87	15.5	4.51	2153	0.083 ^f	1592	77.0
	26.9	3	p.o.	2.41	0.5 ^f	10.1	1.31	—	—	1455	8 ^f	28086	10.2
ラット	0.07 ^b	3	i.h.	2.93	0	6.70	na	—	—	—	—	—	—
	2.09 ^{c,g}	3	i.t.	1328 ±653	0.083 ^f	459 ±88	11.1 ±0.824	—	—	1392 ±452	0.083 ^f	2589 ±291	22.5 ±4.09
	2.17 ^{d,g}	4		0.326 ±0.152	0.625 ^f	1.08 ±0.508	—	—	—	—	—	—	—
	4.01 ^e	3	i.v.	2847 ±1111	0.083 ^f	927 ±325	—	—	—	3949 ±516	0.083 ^f	5159 ±1013	23.5 ±1.99
	4.12 ^d	3		1885 ±1318	0.083 ^f	787 ±201	23.0 ±11.6	5.43 ±1.52	11.9 ±7.44	3598 ±1904	0.083 ^f	5095 ±385	41.7 ±12.7
	33.5 ^e	3	p.o.	106 ±7	0.083 ^f	63 ±5	—	—	—	888 ±236	8 ^f	19042 ±5159	—
	35.7 ^d	3		145	0.083 ^f	95	—	—	—	1185 ±363	8 ^f	20539 ±10158	—
イヌ ^e	1.0	2	i.v.	—	—	330	4.4	3.2	5.4	—	—	—	—

平均値又は平均値±標準偏差、—：データなし。 C_{\max} ：最高濃度、 T_{\max} ：最高濃度到達時間、AUC：濃度－時間曲線下面積、 $t_{1/2}$ ：消失半減期、CLp：全身血漿クリアランス、 V_{ss} ：定常状態における分布容積、i.h.：吸入投与、i.t.：気管内投与、i.v.：静脈内投与、p.o.：経口投与。a：4.2.2.5-1、b：4.2.3.4.1-1、c：4.2.2.5-3、d：4.2.2.5-2、e：4.2.1.3-5、f：中央値、g：被験物質の性状及び投与器具が異なる。

2) 反復投与試験（トキシコキネティクス）（4.2.2.7-1、4.2.3.2-2～4、8～9、4.2.3.4.1-1、4.2.3.5.2-1～3）

本薬の反復投与試験として、ラット 4 週間、26 週間及び 104 週間、妊娠ラット 12 日間、妊娠ウサギ 13 日間、イヌ 4 週間及び 39 週間吸入投与試験においてトキシコキネティクスが検討された。

ラット（各群雌雄各 9 例）に本薬 0.08、0.49 又は 3.39 mg/kg を 1 日 1 回、4 週間反復吸入投与したとき、初回投与後における雌雄それぞれの血漿中未変化体濃度の C_{\max} は、0.08 mg/kg 群で 12.2 及び 11.3 ng/mL、0.49 mg/kg 群で 18.1 及び 11.7 ng/mL、3.39 mg/kg 群で 70.8 及び 57.7 ng/mL、 AUC_{8h} は、0.08 mg/kg 群で 18.1 及び 16.8 ng·h/mL、0.49 mg/kg 群で 41.8 及び 32.4 ng·h/mL、3.39 mg/kg 群で 144 及び 122 ng·h/mL であり、反復投与後 28 日目における雌雄それぞれの C_{\max} は、0.08 mg/kg 群で 13.3 及び 30.6 ng/mL、0.49 mg/kg 群で 20.2 及び 12.0 ng/mL、3.39 mg/kg 群で 83.2 及び 94.5 ng/mL、 AUC_{8h} は、0.08 mg/kg 群で 24.1 及び 34.4 ng·h/mL、0.49 mg/kg 群で 42.0 及び 36.3 ng·h/mL、3.39 mg/kg 群で 149 及び 200 ng·h/mL であった。明らかな性差は認められなかった。

⁹ 1 例のラットで QBA609 が検出されなかったため、2 例のラットの結果のみが得られた。

¹⁰ 1 例のラットで QBA609 が検出されなかったため、2 例のラットの結果のみが得られた。

ラット（各群雌雄各 9 例）に本薬 0.09、0.58 又は 3.56 mg/kg を 1 日 1 回、26 週間反復吸入投与したとき、反復投与後 4 週における雌雄それぞれの血漿中未変化体の C_{\max} は、0.09 mg/kg 群で 2.4 及び 2.1 ng/mL、0.58 mg/kg 群で 18.5 及び 7.1 ng/mL、3.56 mg/kg 群で 91.8 及び 72.0 ng/mL、 AUC_{0-24h} は、0.09 mg/kg 群で 9.8 及び 8.7 ng·h/mL、0.58 mg/kg 群で 61.5 及び 36.9 ng·h/mL、3.56 mg/kg 群で 230 及び 198 ng·h/mL であり、反復投与後 13 週における雌雄それぞれの C_{\max} は、0.09 mg/kg 群で 1.6 及び 1.6 ng/mL、0.58 mg/kg 群で 16.2 及び 8.3 ng/mL、3.56 mg/kg 群で 44.8 及び 52.4 ng/mL、 AUC_{0-24h} は、0.09 mg/kg 群で 5.6 及び 9.9 ng·h/mL、0.58 mg/kg 群で 48.4 及び 34.5 ng·h/mL、3.56 mg/kg 群で 166 及び 187 ng·h/mL であった。

ラット（各群雌雄各 9 例）に本薬 0.06、0.17 又は 0.45 mg/kg を 1 日 1 回、104 週間反復吸入投与したとき、初回投与後における雌雄それぞれの血漿中未変化体の C_{\max} は、0.06 mg/kg 群で 3.2 及び 2.9 ng/mL、0.17 mg/kg 群で 5.7 及び 7.1 ng/mL、0.45 mg/kg 群で 9.4 及び 19.5 ng/mL、 AUC_{0-24h} は、0.06 mg/kg 群で 6.9 及び 6.7 ng·h/mL、0.17 mg/kg 群で 15.3 及び 16.3 ng·h/mL、0.45 mg/kg 群で 24.4 及び 35.2 ng·h/mL であり、反復投与後 52 週における雌雄それぞれの C_{\max} は、0.06 mg/kg 群で 1.9 及び 2.3 ng/mL、0.17 mg/kg 群で 6.3 及び 5.0 ng/mL、0.45 mg/kg 群で 12.3 及び 11.4 ng/mL、 AUC_{0-24h} は、0.06 mg/kg 群で 7.9 及び 8.5 ng·h/mL、0.17 mg/kg 群で 21.1 及び 23.2 ng·h/mL、0.45 mg/kg 群で 38.3 及び 34.6 ng·h/mL であった。

妊娠ラット（各群 9 例）に本薬 0.09、0.54 又は 3.05 mg/kg を 1 日 1 回、妊娠 6 日目から 17 日目の 12 日間反復吸入投与したとき、各投与群における妊娠 6 日目の母動物の血漿中未変化体濃度の C_{\max} はそれぞれ 3.4、6.0 及び 216 ng/mL、 AUC_{0-24h} は 11.7、21.9 及び 367 ng·h/mL であり、妊娠 17 日目の C_{\max} はそれぞれ 2.4、15.2 及び 184 ng/mL、 AUC_{0-24h} は 7.9、53.0 及び 310 ng·h/mL であった。

妊娠ウサギ（各群 5 例）に本薬 0.08、0.56、1.92 又は 3.60 mg/kg を 1 日 1 回、妊娠 7 日目から 19 日目の 13 日間反復吸入投与したとき、各投与群における妊娠 7 日目の母動物の血漿中未変化体濃度の C_{\max} はそれぞれ 1.4、4.9、25.6 及び 72.4 ng/mL、 AUC_{0-24h} は 9.3、20.9、74.6 及び 164 ng·h/mL であり、妊娠 19 日目の C_{\max} はそれぞれ 6.8、9.0、37.2 及び 129 ng/mL、 AUC_{0-24h} は 48.7、89.2、295 及び 803 ng·h/mL であった。

イヌ（各群雌雄各 4 又は 6 例）に本薬 0.02、0.09 又は 0.27 mg/kg を 1 日 1 回、39 週間反復吸入投与したとき、初回投与後における雌雄それぞれの血漿中未変化体濃度の C_{\max} は、0.02 mg/kg 群で 1.5 及び 2.1 ng/mL、0.09 mg/kg 群で 3.8 及び 3.9 ng/mL、0.27 mg/kg 群で 18.1 及び 16.9 ng/mL、 AUC_{0-24h} は、0.02 mg/kg 群で 4.0 及び 6.6 ng·h/mL、0.09 mg/kg 群で 10.4 及び 9.0 ng·h/mL、0.27 mg/kg 群で 41.8 及び 47.8 ng·h/mL であり、反復投与後 13 週における雌雄それぞれの C_{\max} は、0.02 mg/kg 群で 0.6 及び 0.7 ng/mL、0.09 mg/kg 群で 2.3 及び 2.3 ng/mL、0.27 mg/kg 群で 9.3 及び 9.1 ng/mL、 AUC_{0-24h} は、0.02 mg/kg 群で 1.8 及び 2.1 ng·h/mL、0.09 mg/kg 群で 9.1 及び 8.8 ng·h/mL、0.27 mg/kg 群で 28.7 及び 32.5 ng·h/mL であり、反復投与後 39 週における雌雄それぞれの C_{\max} は、0.02 mg/kg 群で 1.5 及び 0.9 ng/mL、0.09 mg/kg 群で 8.8 及び 4.1 ng/mL、0.27 mg/kg 群で 8.2 及び 42.1 ng/mL、 AUC_{0-24h} は、0.02 mg/kg 群で 4.6 及び 4.6 ng·h/mL、0.09 mg/kg 群で 33.6 及び 21.3 ng·h/mL、0.27 mg/kg 群で 32.8 及び 80.9 ng·h/mL であった。

(2) 分布

1) 血球移行及び血漿中蛋白結合 (4.2.2.3-1~3)

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの血漿又は血液に ^{14}C 標識体 10~10000 ng/mL を添加したとき、本薬の血球移行率はそれぞれ 0%、8.3%、3.3%、3.7%及び 0.3~1.6%であり、血漿中蛋白結合率はそれぞれ 23~25%、27~30%、30~45%、25~29%及び 27~49%であった。

2) 組織分布 (4.2.2.5-1~3)

雄性マウス (6 例) に ^{14}C 標識体 (3 mg/kg) を単回静脈内投与したとき、投与後 15 分で全身に分布し、肝臓、胆汁、甲状腺及び腎臓で高い放射能が検出され、投与後 168 時間では眼 (脈絡膜)、ハーダー腺及び肝臓でのみ放射能が検出された。また、雄性マウス (2 例) に ^{14}C 標識体 (25 mg/kg) を単回経口投与したとき、投与後 24 時間では結腸壁、胃、小腸壁、胆汁、肝臓及び陰茎で血液よりも高い放射能が検出され、投与後 168 時間では肝臓でのみ放射能が検出された。

雄性アルビノラット (6 例) に ^{14}C 標識体 (4 mg/kg) を単回静脈内投与したとき、投与後 15 分で全身に分布し、肝臓及び腎臓で高い放射能が検出され、投与後 24 時間には肝臓、褐色脂肪細胞、包皮腺、精囊 (輪郭)、副腎皮質、腎臓、甲状腺及び胃で高い放射能が検出され、投与後 168 時間には肝臓、三叉神経、腎臓 (皮随境界部及び髓質) 及び脳下垂体でのみ定量下限以上の放射能が検出された。雄性有色ラット (2 例) に ^{14}C 標識体 (4 mg/kg) を単回静脈内投与したとき、投与後 24 時間にアルビノラットと比較しメラニン含有組織で高い放射能が認められたが、投与後 168 時間には低下したことから、申請者は本薬のメラニン含有組織への結合は可逆的であると考察している。

雄性アルビノラット (6 例) に ^{14}C 標識体 (30 mg/kg) を単回経口投与したとき、投与後 15 分では胃、小腸壁、食道、肝臓、腎臓及び血液 (LSC) で高い放射能が検出された。投与後 24 時間でも肝臓、胃、結腸壁、小腸壁、腎臓 (皮随境界部) 及び血液 (LSC) では定量下限以上の放射能が検出されたが、いずれの臓器でも投与後 72 時間以降は定量下限未満であった。

雄性アルビノラット (6 例) に ^{14}C 標識体 (1.7 mg/kg) を単回気管内投与したとき、投与後 15 分で全身に分布し、特に気管、肺、肝臓及び腎臓で高い放射能が検出された。投与後 168 時間には、肺、肝臓、気管及び腎臓を除く組織及び血中の放射能は定量下限未満であった。

3) 肺組織中濃度 (4.2.2.7-1)

ラット (雌雄各 3 例) に本薬 0.1 mg/kg を 1 日 1 回、4 週間反復吸入投与したとき、初回投与後における雌雄それぞれの血漿中未変化体濃度の C_{\max} は、0.508 及び 0.519 ng/mL、肺組織中未変化体濃度の C_{\max} は、898 及び 984 ng/g であった。反復投与後 28 日目における雌雄それぞれの血漿中未変化体濃度の C_{\max} は、0.835 及び 0.600 ng/mL、肺組織中未変化体濃度の C_{\max} は、2520 及び 2230 ng/g であった。投与後 28 日目の投与後 24 時間における肺組織中未変化体濃度は吸入終了時 (C_{\max}) の 24~30%であったが、血漿中未変化体濃度は投与後 11 時間で C_{\max} の 20~30%、投与後 24 時間では定量下限未満であったことから、肺からの消失は循環血中からの消失よりも遅いことが示唆された。肺組織中での本薬の $t_{1/2}$ は 20~26 時間と算出された。

4) 胎児移行 (4.2.3.5.2-3)

妊娠ウサギ (各群 19 又は 20 例) に本薬 0.4、1.3 又は 3.5 mg/kg を 1 日 1 回、妊娠 7 日目から 19 日目の 13 日間反復吸入投与したとき、各投与群 (3 又は 5 例) における妊娠 19 日目の母動物の血漿中未変化体濃度の C_{\max} はそれぞれ 4.5、19.9 及び 45.3 ng/mL、 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ は 26.8、59.3 及び 118 ng·h/mL であり、いずれの用量でも最終吸入投与後 25~26 時間の胎児中本薬濃度は定量下限未満であった。

(3) 代謝

1) *In vitro* 試験 (4.2.2.4-1、2、5、6)

マウス、ラット、ウサギ、イヌ又はヒト肝ミクロソームに ^{14}C 標識体 (5 μM) を添加しインキュベーションしたとき、M1、M2、M3、M4、M5、M6、M7、M8、M9 又は未変化体が検出され、マウス、ラット、ウサギ、イヌ又はヒト肝細胞に ^{14}C 標識体 (10 μM) を添加しインキュベーションしたとき、M1、M2、M3、M4、M5、M6、M6/M17、M7、M8、M9、M15、M32、M33、M34/M35、M36 又は未変化体が検出された。肝ミクロソーム及び肝細胞からはヒト特異的な代謝物は認められなかった。ラット、イヌ又はヒト肺ミクロソーム、ラット又はヒト小腸ミクロソーム及び小腸 S9 画分に ^{14}C 標識体 (5 μM) を添加しインキュベーションしたとき、いずれにおいても代謝物は検出されなかった。

遺伝子組換えヒト CYP 及び FMO 発現系を用いて、本薬の代謝に関与する CYP 及び FMO 分子種を検討したところ、 ^{14}C 標識体 (100 μM) は CYP2D6、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C18、CYP2C19 及び CYP3A4 によりわずかに代謝された。

マウス、ラット及びヒト血漿を ^{14}C 標識体 (2 μM) と 28 時間インキュベーションしたとき、M9 生成率は、マウス、ラット及びヒトで、それぞれ 15.6%、12.9%及び 30.8%であったが、コントロール (リン酸緩衝液) においても M9 生成率は 8.5%であったことから、M9 は非酵素的な加水分解により生成する可能性もあると考察されている。

2) *In vivo* 試験 (4.2.2.5-1、3)

雄性マウス (3 例) に ^{14}C 標識体 (3 mg/kg) を単回静脈内投与したとき、血漿中から主に M8、M9、M20/M21 及び未変化体、尿中及び糞中から主に未変化体が検出された。また、 ^{14}C 標識体 (25 mg/kg) を単回経口投与したとき、血漿中から主に M9、尿中から主に M2/M9/M28、糞中から主に未変化体が検出された。

雄性ラット (3 例) に ^{14}C 標識体を単回静脈内投与 (4 mg/kg)、単回経口投与 (30 mg/kg) 及び単回気管内投与 (1.7 mg/kg) したとき、血漿中から主に未変化体及び M9 が検出され、各投与経路における未変化体及び M9 の総放射能 AUC に対する割合はそれぞれ、29.7%及び 20.0%、10.7%及び 78.9%、26.6%及び 26.2%であった。尿中及び糞中からも主に未変化体が検出され、主な代謝物としては、単回静脈内投与したとき、尿中から M2、M3、M5、M8 及び M16、糞中から M42、単回経口投与したとき、糞中から M9、単回気管内投与したとき、糞中から M20 が検出された。

以上の代謝試験の検討より、本薬の主代謝経路は、シクロペンタン及びフェニル環の水酸化 (M1、M3、M5、M6、M7、M10、M15、M23、M29 及び M35)、その脱水素化 (M2、M8、M11、M12、M13、M16、M17、M19、M21、M28 及び M45)、エステル結合の加水分解 (M9) であると推察されている (推定代謝経路は、図 1 参照)。

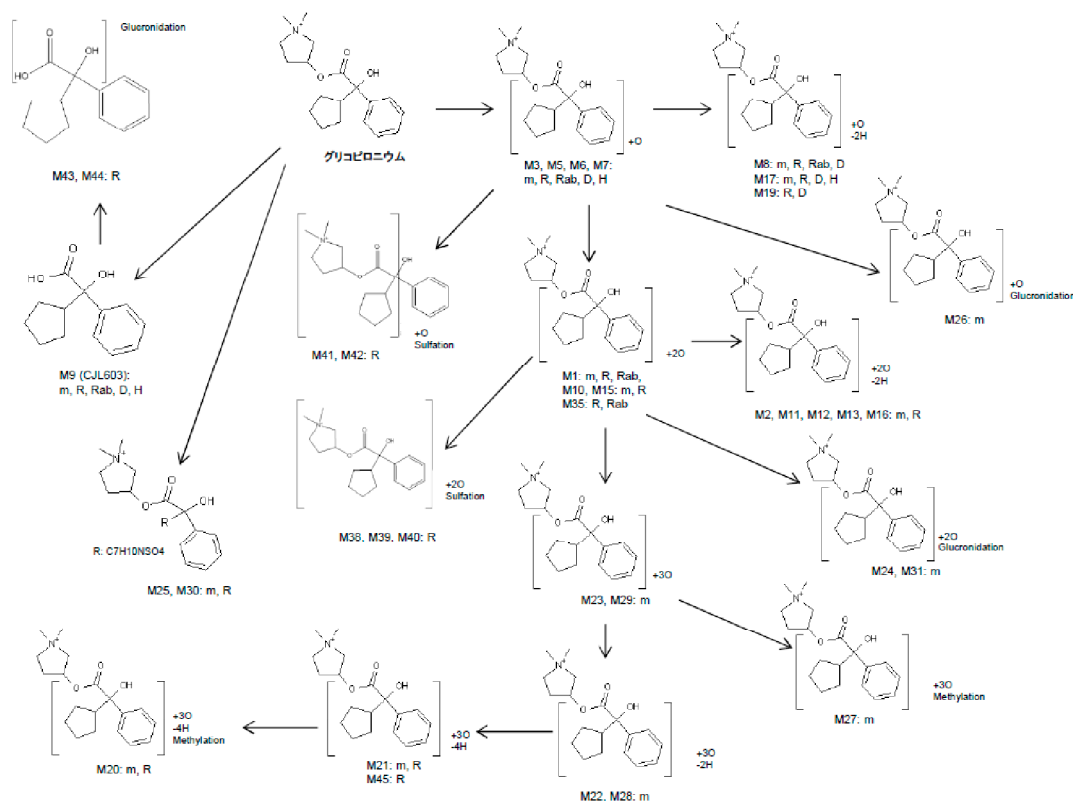


図1 本薬の主な推定代謝経路

(4) 排泄

1) 糞尿中及び胆汁中排泄 (4.2.2.5-1～3)

雄性マウス (各3例) に ^{14}C 標識体を単回静脈内投与 (3 mg/kg) 又は単回経口投与 (25 mg/kg) したとき、投与後 168 時間までの糞中及び尿中排泄率 (投与量に対する放射能の割合) は、静脈内投与時ではそれぞれ $29.0 \pm 7.4\%$ 及び $32.2 \pm 15.1\%$ 、経口投与時ではそれぞれ $91.6 \pm 2.72\%$ 及び $3.67 \pm 1.72\%$ であった。

雄性ラット (各3例) に ^{14}C 標識体を単回静脈内投与 (4 mg/kg)、単回経口投与 (30 mg/kg) 又は単回気管内投与 (1.7 mg/kg) したとき、投与後 168 時間までの糞中及び尿中排泄率は、静脈内投与時はそれぞれ $28.3 \pm 3.85\%$ 及び $65.7 \pm 9.3\%$ 、経口投与時はそれぞれ $95.8 \pm 2.37\%$ 及び $4.06 \pm 0.31\%$ 、気管内投与時はそれぞれ $56.0 \pm 12.0\%$ 及び $28.4 \pm 15.7\%$ であった。また、胆管カニューレ挿入ラット (各3例) に ^{14}C 標識体を単回静脈内投与 (4 mg/kg) 又は単回経口投与 (30 mg/kg) したとき、投与後 48 時間までの胆汁、糞中及び尿中排泄率は、静脈内投与時はそれぞれ $7.27 \pm 4.44\%$ 、 $3.34 \pm 3.31\%$ 及び $67.5 \pm 10.6\%$ 、経口投与時は $6.27 \pm 5.17\%$ 、 $41.4 \pm 5.25\%$ 及び $13.7 \pm 8.61\%$ であった。

ラットに本薬を気管内投与したときの肺の吸収率は 96.3% 、バイオアベイラビリティは 96% であるにもかかわらず、 ^{14}C 標識体を気管内投与したとき、放射能が静脈内投与時と異なり糞中に主に排泄された原因として、気管内投与後、胃内に移行した本薬の割合が大きかったことが挙げられると申請者は考察している。

2) 乳汁移行 (4.2.2.5-4)

授乳ラット (4例) に ^{14}C 標識体 (4 mg/kg) を単回静脈内投与したとき、母動物の血漿中及び乳汁中の総放射能の C_{\max} はそれぞれ 3.57 及び $5.75 \mu\text{M}$ 、 $\text{AUC}_{0-72\text{h}}$ はそれぞれ 12.7 及び $102 \mu\text{M} \cdot \text{h}$ 、母動物の血漿中及び乳汁中未変化体濃度の C_{\max} はそれぞれ 0.990 及び $2.00 \mu\text{M}$ 、 $\text{AUC}_{0-72\text{h}}$ はそれぞれ 3.54 及び 40.0

μM・h であった。乳汁/血漿中暴露量比は総放射能が 8.03、未変化体が 11.3 であり、本薬及びその代謝物の乳汁中への移行が認められた。

(5) 薬物間相互作用

1) 阻害及び誘導 (4.2.2.6-1～5)

ヒト肝ミクロソームを用いて本薬 0.78～200 μM によるヒト CYP450 の阻害作用が検討され、CYP2D6 及び CYP3A4/5 に対する IC₅₀ 値はそれぞれ 100±10 及び 230±40 μM であった。CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2E1 に対する阻害作用は認められなかった。

ヒト肝細胞を用いて本薬 (1～50 nM) によるヒト CYP450 の誘導作用が検討され、各代謝酵素及びトランスポーター (ヒト CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4、CYP3A5、UGT1A1、MDR1 及び MRP2) の誘導は認められなかった。

各種トランスポーター発現細胞を用いて、トランスポーターに対する本薬の阻害作用が検討され、ヒト OCT1 及び OCT2 に対する IC₅₀ 値はそれぞれ 47±61 及び 17±1.1 μM であった。また、本薬 300 μM まで BCRP、MRP2 及び MDR1 に対する阻害作用は認められなかった。

2) 基質認識性 (4.2.2.6-6～7)

各種トランスポーター発現細胞を用いて、本薬の基質認識性が検討され、本薬は OCT1 及び OCT2 の基質と同定され、K_m 値はそれぞれ 125 及び 119 μM であった。また、本薬は MATE1 の基質であり、MATE2K の基質ではないことが示唆された。

<審査の概略>

機構は、ラット単回気管内投与分布試験において、投与後 24 時間まで高い放射能が肺で観察されていること、またラット 4 週間反復吸入投与試験において、循環血中からの消失と比較し肺からの消失が遅いことから、肺局所での安全性について詳細に説明するよう求めた。

申請者は、ラットを用いた 13 週間及び 26 週間反復吸入投与毒性試験、並びに 104 週間反復吸入投与がん原性試験では、本薬投与群において細気管支肺接合部における軽微な上皮細胞肥大が認められたが、当該病変はげっ歯類の吸入投与毒性試験で頻繁にみられる非特異的な変化であると考えられたこと、ラットを用いたがん原性試験の本薬投与群 (0.06～0.45 mg/kg/日) における肺への予測到達量は 1～7.5 μg/g 肺であり、ヒトに本剤 50 μg を吸入投与したときの値 (0.05 μg/g 肺) と比較した場合 20～150 倍高く、十分な安全域が確保されていること、さらに、第Ⅲ相試験 2 試験 (A2303 試験及び A2304 試験) の併合データ (Core 併合データ) の 6 ヶ月及び 12 ヶ月集団における SOC 分類の「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の有害事象の発現率は、Core 併合 6 ヶ月集団では本剤、Tio 群及びプラセボ群でそれぞれ 30.3%、36.7%及び 38.1%、Core 併合 12 ヶ月集団ではそれぞれ 45.1%、42.7%及び 53.0%であり、本剤群における発現率はプラセボ群より低く、Tio 群と同程度であったことから、本剤の臨床使用に際して肺における安全性上の懸念は低いと考える旨を説明した。

機構は以上の回答を了承し、現時点で本薬の肺への蓄積等に起因する安全性上の問題は示唆されていないと判断するが、本剤は長期間投与される薬剤であり、臨床試験での検討も限られていることから、製造販売後においても長期投与時の安全性について引き続き検討する必要があると考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験及び局所刺激性試験が実施され、またその他の試験として、不純物の安全性評価のための試験が実施された。

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施されていない。マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びネコに本薬を経口投与 (p.o.)、腹腔内投与 (i.p.)、皮下投与 (s.c.) 又は静脈内投与 (i.v.) した際の急性毒性の結果が公表論文 (Franko BV et al. *Ann NY Acad Sci.* 99: 131-149, 1962、Franko BV et al. *Tox App Pharmacol.* 17: 361-365, 1970、Saito G et al. *Oyo Yakuri.* 7:627-653, 1973) により報告されており、50%致死量はマウスにおいて約 15~20 mg/kg (i.v.)、約 100~120 mg/kg (i.p.)、約 580~650 mg/kg (s.c.)、550~970 mg/kg (p.o.)、ラットにおいて約 15mg/kg (i.v.)、約 200~280 mg/kg (i.p.)、約 830~960 mg/kg (s.c.)、約 1300~1800 mg/kg (p.o.)、ウサギにおいて約 25~29 mg/kg (i.v.)、約 2400 mg (p.o.)、イヌにおいて約 15~30 mg/kg (i.v.) 及びネコにおいて約 15~30 mg/kg (i.v.) とされている。またイヌを用いた静脈内投与による安全性薬理試験「3.

(i) 薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略> (3) 安全性薬理試験」の項参照) 及びイヌにおける 1 週間吸入投与による投与量設定試験 (4.2.3.2.-7: 最高用量 1.04 mg/kg/日) に基づいて単回投与時の毒性が検討され、一般状態の変化として、本薬の薬理作用の過剰発現と考えられる散瞳、頻脈、摂餌量減少等が認められたが、投与に起因する死亡は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験については、主な試験としてラットにおける吸入投与毒性試験 (4、13 及び 26 週間) 並びにイヌにおける吸入投与毒性試験 (4 及び 39 週間) が実施された。主な所見として、本薬の抗コリン作用又はそれに伴う二次的作用に起因すると考えられる所見 (散瞳、腺分泌減少に伴う変化、摂水量増加、摂餌量減少及び体重減少、心拍数増加等) が認められ、ラットにおいては鼻腔及び喉頭の刺激性変化、ムスカリン受容体抑制によるものと考えられる水晶体混濁 (白内障) 並びに細気管支肺胞接合部における上皮細胞の肥大が認められた。ラットにおける 26 週間吸入投与試験の最小毒性量 (0.07 mg/kg/日) 又はイヌにおける 39 週間吸入投与試験の無毒性量 (0.02 mg/kg/日) における暴露量は、本薬を 50 µg 反復投与時 (A2103 試験) のヒトでの暴露量と比較して、AUCについてはラットで 22~38 倍及びイヌで 10 倍、 C_{max} についてはラットで 11~12 倍及びイヌで 5~9 倍とされている。また、ラットにおける 26 週間吸入投与試験又はイヌにおける 39 週間吸入投与の無毒性量における肺に対する予測到達量¹¹は、本薬を 50 µg 吸入時のヒトの肺に対する予測到達量¹²と比較して、ラットで 24 倍及びイヌで 9 倍とされている。

1) ラットにおける 4 週間吸入投与毒性試験 (4.2.3.2-2)

Wistar ラットに本薬 0 (空気)、0 (媒体)、0.08、0.49 又は 3.39 mg/kg/日が、4 週間吸入投与され、高用量群については投与後 2 週間の休薬による回復性も検討された。0.08 mg/kg/日以上 of 投与群で散瞳、

¹¹ 予測到達量 (µg/g 肺) = 無毒性量の総投与量 (µg) × (沈着係数/100) / 肺重量 (g)。なお、肺の沈着係数及び動物の肺重量は公表論文 (Snipes MB, 1989. Species comparison for pulmonary retention of inhaled particles. In: Concepts in Inhalation Toxicology, McClellan RO, Henderson RF (eds). Hemisphere Publishing Corporation, New York, pp 193-227.) の値が用いられている。

¹² 吸入用量 50 µg、肺沈着 100%及びヒト肺重量 (1000 g) に基づいて算出されたヒトの肺に対する予測到達量 (0.05 µg/g)。

雌の摂水量の増加、下顎腺の腺房萎縮及び腺房肥大、ハーダー腺の腺房肥大を伴うポルフィリン沈着の増加、喉頭の扁平上皮化生、及び耳下腺のびまん性腺房肥大、0.49 mg/kg/日以上との投与群で雌の体重減少、涙腺のびまん性腺房萎縮、鼻腔の嗅上皮及び呼吸上皮固有層の硝子化、3.39 mg/kg/日投与群で雄の体重減少及び摂水量の増加、体重増加量の減少及び摂餌量の減少が認められた。本試験で認められた所見は、摂水量の増加、耳下腺の腺房肥大、喉頭の扁平上皮化生、鼻腔の嗅上皮及び呼吸上皮固有層の硝子化の所見を除き、回復性が認められた。以上の結果より、0.08 mg/kg/日投与群においても本薬の薬理作用又は局所刺激性に起因すると考えられる所見が認められたため、本試験の無毒性量は求められていない。

2) ラットにおける 13 週間吸入投与試験 (4.2.3.2-3)

Wistar ラットに本薬 0 (空気)、0 (媒体)、0.09、0.58 又は 3.56 mg/kg/日が、13 週間吸入投与された。なお、本試験は 26 週間吸入投与毒性試験の一部として実施された。0.09 mg/kg/日以上との投与群で総タンパク及びアルブミンの減少、ハーダー腺のポルフィリン沈着増加、鼻腔の嗅上皮における好酸性滴状物及び喉頭蓋腹側上皮の扁平上皮化生、0.58 mg/kg/日以上との投与群で摂餌量減少、体重増加量減少、血清中カルシウム減少、鼻腔の呼吸上皮における好酸性滴状物並びに杯細胞の肥大及び過形成、3.56 mg/kg/日投与群で散瞳薬適用後の不完全な散瞳、鼻腔の炎症に伴うと考えられる総白血球数及び好中球数の増加、ハーダー腺の腺房細胞の好塩基性化、鼻腔の炎症及び滲出液、鼻腔の呼吸上皮の扁平上皮化生及び肺の細気管支上皮の肥大が認められた。なお、血液生化学検査における変化については、いずれも用量依存性が認められなかったこと並びに肝臓及び腎臓に関連する病理組織学的所見が認められなかったことなどから毒性学的意義は乏しいと判断されている。以上の結果より、0.09 mg/kg/日投与群においても本薬の薬理作用又は局所刺激性に起因すると考えられる所見が認められたため、本試験の無毒性量は求められていない。

3) ラットにおける 26 週間吸入投与試験 (4.2.3.2-4)

Wistar ラットに本薬 0 (空気)、0 (媒体)、0.07、0.54 又は 3.98 mg/kg/日が、26 週間吸入投与され、3.98 mg/kg/日投与群については投与終了後 4 週間の休薬による回復性も検討された。0.07 mg/kg/日以上との投与群で散瞳薬適用後の不完全な散瞳、ハーダー腺のポルフィリン沈着の増加、喉頭蓋腹側部の扁平上皮化生、鼻腔の呼吸上皮及び嗅上皮における好酸性滴状物並びに杯細胞の肥大又は過形成、0.54 mg/kg/日以上との投与群で体重増加量の減少、散瞳薬適用前の散瞳、水晶体前囊の混濁、肺の細気管支肺胞接合部の上皮細胞肥大、鼻腔の炎症、滲出物、呼吸上皮の扁平上皮化生及び嗅上皮の変性、3.98 mg/kg/日投与群で摂餌量減少、鼻腔の炎症に伴うと考えられる好中球数増加並びに水晶体前囊における明瞭な縫合腺又は水晶体混濁（白内障）が認められた。これらの所見については、喉頭及び鼻腔の所見並びに水晶体の所見を除き、いずれも回復性が認められた。また、肺の細気管支肺胞接合部に認められた肥大した上皮細胞は、Surfactant Protein B による免疫染色の結果、II 型肺胞上皮細胞ではないことが示されている。13 及び 26 週間吸入投与試験の肺検体を用いて実施した遺伝子発現解析では、刺激性を示唆するような遺伝子の発現変化は認められなかったものの、薬物代謝酵素及び気管支粘膜に発現する遺伝子の発現量の増加が認められ、そのうち粘液/クララ細胞に発現する mRNA の用量依存的な増加が投与 13 週及び 26 週の検体で同程度認められ、4 週間の休薬後には回復した。以上の結果より、本試験の無毒性量は求められていない。

4) イヌにおける 4 週間吸入投与試験 (4.2.3.2-8)

ビーグル犬に本薬 0 (空気)、0 (媒体)、0.03、0.08 又は 0.25 mg/kg/日 が、4 週間吸入投与され、0.25 mg/kg/日 投与群については投与終了後 2 週間の休薬による回復性も検討された。0.03 mg/kg/日以上 の投与群で 摂餌量及び体重減少又は体重増加量の抑制、角膜上皮剥離¹³、鼻口部皮膚における上皮/粘膜下炎を伴う 限局性潰瘍並びに未成熟な前立腺及び精子形成ステージの初期への偏りを示す精巣上体、0.08 mg/kg/日 以上の投与群で瞳孔に対する光反射の遅延又は消失、頻脈、QT 間隔の短縮 (QT 間隔については、心拍 数補正を行った結果、対照群と明らかな差は認められていない)、P 波振幅の高値、舌下腺の腺房の好塩 基性化、0.25 mg/kg/日 投与群で唾液線重量の高値、前立腺及び精巣重量の低値、舌下腺の腺房肥大、口 鼻咽喉頭の粘膜下腺における粘液腺房のびまん性肥大、涙腺の腺房肥大、角膜潰瘍、鼻口部の皮膚におけ る瘡蓋形成、上皮/粘膜下炎及び反応性上皮過形成を伴う上皮びらん、上皮過角症の発現頻度増加、肝細 胞肥大の発現頻度増加が認められた。すべての投与群で認められた雄生殖器の病理組織学的変化及び 0.25 mg/kg/日 投与群で認められた雄生殖器の重量の変化は、イヌにおける 39 週間吸入投与試験 (4.2.3.2-9) 及びラットにおける反復吸入投与試験 (4.2.3.2-2~4) では認められず、また受胎能試験 (4.2.3.5.1-1) では生殖器官重量、精子数及び精子の運動能に影響は認められなかったことを踏まえると、本薬投与の 影響ではなく、本試験に用いた動物の性成熟段階のばらつき及び偏りに起因するものと判断されている。 また、0.03 及び 0.08 mg/kg/日 投与群で認められた所見は、器質的な変化を伴わないこと又は眼科学的検 査の異常を伴わなかったこと及び病理組織学的変化の程度又は発現頻度が対照群と同程度であること などから毒性学的意義は低いと判断されている。これらの所見は舌下腺における腺房肥大及び角膜潰瘍 を除き、いずれも回復性が認められた。以上の結果より、本試験の無毒性量は 0.08 mg/kg/日 と判断され ている。

5) イヌにおける 39 週間吸入投与試験 (4.2.3.2-9)

ビーグル犬に本薬 0 (空気)、0 (媒体)、0.02、0.09 又は 0.27 mg/kg/日 が 39 週間吸入投与され、0.27 mg/kg/日 投与群については投与終了後 4 週間の休薬による回復性も検討された。0.02 mg/kg/日以上 の投与群で 涙液分泌の減少及び投与 13 週目に軽度の脱水/糸球体濾過率低下を示唆する血中尿素増加、0.09 mg/kg/日 以上の投与群で体重及び体重増加量の減少、眼の粘液状分泌物、結膜充血、角膜混濁及び角膜潰瘍の 痕跡、涙腺分泌細胞肥大、眼の発赤、唾液腺の分泌細胞肥大、咽喉頭の腺管及び粘膜下腺腺房の拡張、粘 膜下咽喉頭腺管の炎症の増加並びに平均心拍数の増加、0.27 mg/kg/日 投与群で摂餌量の減少、房水フレア、 角膜血管新生を伴うびまん性角膜浮腫、眼瞼発赤及び歯茎乾燥等が認められた。0.02 mg/kg/日 投与群に おいて認められた所見 (涙液分泌減少及び血中尿素増加) については、眼科学的検査で異常が認められ なかったこと及び涙腺、角膜又は腎臓の病理組織学的変化が認められなかったことなどから、いずれも 毒性学的意義は乏しいと判断されている。これらの所見はいずれも回復性が認められた。以上の結果よ り、本試験の無毒性量は 0.02 mg/kg/日 と判断されている。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験については、細菌を用いた復帰突然変異試験 (4.2.3.3.1-1)、ヒト末梢血リンパ球を用い た染色体異常試験 (4.2.3.3.1-2) 及びラット経口投与小核試験 (4.2.3.3.2-1) が実施され、いずれの試験

¹³ 0.03 及び 0.25 mg/kg/日 投与群で認められたが、0.08 mg/kg/日 投与群では認められなかった。

においても本薬の遺伝毒性は示されなかった。

(4) がん原性試験

がん原性試験については、トランスジェニックマウスを用いた経口投与によるがん原性試験及びラットを用いた吸入投与によるがん原性試験が実施された。トランスジェニックマウスを用いた試験において、腫瘍性病変は認められなかったが、前胃の上皮過形成が認められた。ラットを用いたがん原性試験においては腫瘍性病変の増加は認められなかった。

1) トランスジェニックマウスを用いた 26 週間経口投与によるがん原性試験 (4.2.3.4.2-4)

雄性 rasH2 マウスに本薬 0 (溶媒)、10、25 又は 75 mg/kg/日が、雌性 rasH2 マウスに本薬 0 (溶媒)、10、30 又は 100 mg/kg/日が 26 週間強制経口投与され、また野生型マウスに本薬 0 (溶媒)、75 (雄) 又は 100 (雌) mg/kg/日が 26 週間強制経口投与された。なお、トキシコキネティクス試験の結果、本薬 75 mg/kg/日 (雄) 及び 100 mg/kg/日 (雌) 以外の投与群では、本薬は検出限界未満であった。トランスジェニックマウス及び野生型マウスにおいて、本薬投与に関連した腫瘍性の病変は認められず、非腫瘍性病変として 10 mg/kg/日以上 の投与群で前胃境界縁を含む前胃の上皮過形成の発現頻度の増加 (過角化症及び混合細胞性の炎症の発現頻度及び重篤度の増加を伴う) が認められたが、本所見は強制経口投与による刺激に加え、本薬の局所濃度が投与直後に高くなったことによる本薬の刺激性に起因するものと判断されている。

2) ラットにおける 104 週間吸入投与によるがん原性試験 (4.2.3.4.1-1)

Wistar ラットに本薬 0 (空気、2 群設定された)、0 (媒体)、0.06、0.17 又は 0.45 mg/kg/日が、104 週間吸入投与された。本薬投与群において、子宮内膜間質ポリープの発現頻度が空気対照群 2 と比較した場合に Peto 傾向検定では統計学的有意に増加したが、Pare-Wise 検定ではいずれの群も統計学的有意差は示されなかった。また 0.06 mg/kg/日投与群で子宮内膜間質肉腫が認められたが、子宮内膜間質ポリープ及び子宮内膜間質肉腫との合計に関する発現頻度の変動は、統計学的有意差が認められず、さらに子宮内膜間質ポリープの試験実施施設における同系統の動物の背景資料では自然発生頻度が 6.0%~22.0% (平均 10.65%) であり、空気対照群 2 及び媒体対照群の発生頻度 (2%及び 4%) が自然発生頻度に比較して著しく低かったことも踏まえ、子宮内膜間質ポリープの発現頻度の変動並びに子宮内膜間質ポリープ及び子宮内膜間質肉腫との合計の発現頻度の変動はいずれも本薬投与に関連しないと判断されている。その他に、非腫瘍性病変として、水晶体前囊混濁の発現頻度増加、鼻腔の嗅上皮における好酸性滴状物及び杯細胞肥大/過形成及び炎症を伴う呼吸上皮の扁平上皮化生、喉頭における喉頭蓋腹部及び披裂軟骨内側の腺上皮の扁平上皮化生、肺における肺泡マクロファージの集簇又はその発現頻度増加及び細気管支肺泡接合部上皮の肥大等が認められた。

(5) 生殖発生毒性試験

本薬の皮下投与による試験として、ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験並びに出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験、吸入投与による試験としてラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験が実施された。いずれの試験においても本薬投与による催奇形性は示されず、雌受胎能については黄体数及び着床数の減少などが認められたものの、分娩、胚・胎児

発生及び出生児の発達への影響は示されなかった。なお、ウサギにおいて胎盤通過性は認められていないが（4.2.3.5.2-3）、ラットにおいて乳汁移行性（4.2.3.5-4）が示されている（「3. (ii) 薬物動態試験成績の概要＜提出された資料の概略＞（4）排泄」の項参照）。

1) ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（4.2.3.5.1-1）

Wistar ラットに本薬 0（溶媒）、0.15、0.5 又は 1.5 mg/kg/日が、雄には交配前 4 週間から交配期間中、雌には交配前 2 週間から妊娠 6 日目まで皮下投与された。雄動物については、0.5 mg/kg/日以上投与群で体重及び摂餌量の減少、1.5 mg/kg/日投与群で注射部位周囲領域のびらん及び痂皮が認められたが、雄授胎能には本薬投与に関連した変化は認められなかった。雌動物については、対照群も含む全群で性周期異常の発現数の増加、受胎率の低値（0.5 mg/kg/日投与群を除く）、1.5 mg/kg/日投与群で体重増加量の減少、黄体数及び着床数の減少が認められた。性周期異常の発現数の増加については、対照群においても同様の所見が認められており、反復投与毒性試験では雌の生殖系に対して影響は認められなかったこと、また受胎率の低値については対照群でも認められており、用量反応性は認められなかったことから、いずれも本薬投与に関連した変化ではないと判断されている。以上の結果より、本試験の無毒性量は、親動物の一般毒性に対して雄で 0.15 mg/kg/日、雌で 0.5 mg/kg/日、親動物の生殖発生及び初期胚発生に対して雄で 1.5 mg/kg/日、雌で 0.5 mg/kg/日と判断されている。

2) 胚・胎児発生に関する試験

① ラットにおける試験（4.2.3.5.2-1）

妊娠 Wistar ラットに本薬 0（溶媒）、0.09、0.54 又は 3.05 mg/kg/日が、妊娠 6 日目から 17 日目まで吸入投与された。3.05 mg/kg/日投与群で妊娠 6 日目から 9 日目に母動物の体重減少、妊娠 9 日目から 12 日目までに摂餌量の減少が認められた。胎児への影響は認められなかった。以上の結果より、本試験の無毒性量は母動物の一般毒性に対して 0.54 mg/kg/日、母動物の生殖発生毒性及び胎児に対して 3.05 mg/kg/日と判断されている。

② ウサギにおける試験（4.2.3.5.2-3）

妊娠 NZW ウサギに本薬 0（溶媒）、0.4、1.3 及び 3.5 mg/kg/日が、妊娠 7 日目から 19 日目まで吸入投与された。0.4 及び 1.3 mg/kg/日投与群でそれぞれ 1/20 例に一般状態の変化（無便又は便の減少、消瘦、活動低下及び受胎物の排出等）が認められ、3.5 mg/kg/日投与群で 1/20 例が妊娠 25 日に一般状態悪化（活動性低下、摂食不良、脱水様症状及び散瞳）のため殺処分された。0.4 mg/kg/日以上投与群で摂餌量減少及び体重増加量及び体重減少が認められ、摂餌量減少については本薬の薬理作用である唾液分泌の抑制が一因として考えられている。0.4 及び 1.3 mg/kg/日投与群における母動物への影響は軽度かつ一過性であったことから、毒性所見とは判断されていない。胚・胎児については、0.4 mg/kg/日以上投与群で胚吸収数の増加及び着床後胚損失率の増加が認められたが、試験実施施設における背景値でみられる変化の範囲内であったことから、本薬投与による毒性所見とは判断されていない。以上の結果より、本試験における無毒性量は、母動物の一般毒性に対して 1.3 mg/kg/日、母動物の生殖発生毒性及び胎児に対して 3.5 mg/kg/日と判断されている。

3) ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（4.2.3.5.3-1）

妊娠 Wistar ラットに本薬 0 (溶媒)、0.15、0.5 又は 1.5 mg/kg/日が、妊娠 6 日から分娩後 21、22 又は 23 日まで皮下投与された。母動物については、0.15 mg/kg/日以上 の投与群で体重増加量の減少、1.5 mg/kg 投与群で摂餌量の減少が認められた。出生児については 1.5 mg/kg/日投与群で体重が低値を示した。以上の結果より、本試験の無毒性量は、母動物の一般毒性及び F1 出生児に対して 0.5 mg/kg/日、母動物の生殖発生毒性に対して 1.5 mg/kg/日と判断されている。

(6) 局所刺激性試験

1) マウスにおける局所リンパ節試験 (4.2.3.6-1)

雌性 BALB/c マウスに、本薬 0.2、2.4、24.0% (w/v) の濃度で 50 µL が、又は陽性対照として 0.5% ジニトクロロベンゼン 50 µL が耳介背側に 1 日 1 回、3 日間塗布された。本薬 2.4% 及び 24.0% 塗布群において、体重増加量減少が認められ、また本薬 24.0% 塗布群において、処置開始 2 日目から耳皮膚の発赤が認められ、リンパ節重量も増加したため、リンパ節重量に対する無毒性量は 2.4% と判断されている。リンパ節重量増加については、リンパ節内の細胞数に明らかな変化が認められなかったことから、本薬の感作性を示すものではなく、本薬による局所刺激性の影響によるものと判断されている。以上の結果より、本薬は感作性物質ではないと判断されている。

(7) その他の試験

不純物であるシクロペンチルマンデル酸 (CPMA) 及び 542-07 の安全性評価のために実施された、これらの不純物を含有する本薬を用いたラットにおける 4 週間吸入投与毒性試験及び遺伝毒性試験、また変異原性を有する不純物である不純物 A* 及び幻覚誘発性物質である中間体 544-05 についての公表文献データから、いずれの不純物についても安全性が確認されたものと判断されている。

1) ラットにおける不純物の 4 週間吸入投与毒性試験 (4.2.3.7.6-1)

Wistar ラットに、CPMA (9.8%) 及び 542-07 (6.0%) を含有する本薬 0.13 又は 0.38 mg/kg/日、不純物を含有しない本薬 0 (媒体) 又は 0.56 mg/kg/日が 4 週間吸入投与された。いずれの本薬投与群においても体重増加量及び摂餌量の減少等が認められ、不純物の有無による毒性学的な影響の差は認められなかった。

2) 不純物の遺伝毒性試験 (4.2.3.7.6-2、3)

CPMA (10.8%) 及び 542-07 (8.0%) を含有する本薬を用いて、細菌を用いた復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験が実施され、いずれの試験においても遺伝毒性は示されなかった。

3) 不純物 A* について

不純物 A* は変異原性試験において陽性を示したが

、げっ歯類 (マウス及びラット) を用いたがん原性試験では陰性であった

。また、原薬のグリコピロニウム含量の規格値が下限の % であり残る %

μg/kg/日¹⁴⁾ がすべて不純物 A*であると仮定した場合においても、発がんの生涯リスクが 1<100,000 を超えないと判断される TTC (1.5 μg/日)¹⁵⁾ の範囲内であったこと、前述のマウス及びラットにおけるがん原性試験の非発がん量と比較して約 1/170,000 以下であったことなどから、臨床使用において発がんリスクを生じさせるものではないと判断されている。

4) 544-05 について

本薬の中間体である 544-05 は 2~4 mg の経口投与により幻覚誘発作用を示す物質であるが、
、個々の類縁物質の規格値 (%以下) から算出される本薬臨床用量 50 μg/日投与時の 544-05 の最大投与量は μg/日であり、幻覚作用が認められた最低用量 2 mg と比較して の用量であることから、経口投与と吸入投与で吸収に差があったと仮定しても、臨床使用において 544-05 が幻覚誘発性を示す可能性は低いと判断されている。

<審査の概略>

(1) 眼（水晶体及び角膜）に対する影響について

機構は、ラットを用いた 26 週間吸入投与毒性試験において認められた水晶体の所見及びイヌを用いた 4 週間及び 39 週間吸入投与毒性試験において認められた眼の所見（結膜充血、眼瞼又は眼の発赤、角膜混濁及び角膜潰瘍など）について、それぞれ本薬投与との関連性、発現機序及び臨床における眼に対するリスクを説明するよう求めた。

申請者は、ラットの眼（水晶体）の所見については、吸入投与時に本薬が眼に暴露され、眼組織において本薬が高濃度になったために生じた変化であると考えており、①ラットの吸入投与では鼻部に向けて被検物質を噴霧する際に眼を含む顔全体が暴露される可能性がある一方で、イヌにおける吸入投与試験では鼻口部をフェイスマスクで覆い投与を行うため眼への直接的な被検物質の暴露は極めて少なく、さらにマウスにおける経口投与試験では全身的な暴露を介した経路以外に眼への被検物質の暴露はないものと考えられること、②イヌの 39 週間吸入投与毒性試験及びマウス 26 週間経口投与がん原性試験では、ラットの吸入投与試験で水晶体に変化が認められた 0.54 mg/kg/日投与群の全身暴露量 (AUC_{0-24h} 55.0~68.1 ng・h/mL) と同等の暴露量 (イヌ 0.27 mg/kg/日投与群の AUC_{0-24h} 32.8~80.9 ng・h/mL) 及びマウス 75~100 mg/kg/日投与群の AUC_{0-24h} 15.3~75.6 ng・h/mL) においても水晶体に変化は認められなかったこと、③ラットを用いた 26 週間吸入投与毒性試験とほぼ同程度の全身暴露量で実施したラットの 4 週間及び 13 週間吸入投与毒性試験では水晶体の変化は認められなかったことから、ラットで認められた水晶体の所見の発症には長期間の全身暴露を上回る局所濃度での眼への直接的な暴露が必要であると考えられ、水晶体の変化は臨床では生じないとする旨を説明した。

また申請者は、イヌにおいて認められた眼の所見については、眼瞼又は眼の発赤及び角膜の上皮剥離、潰瘍、浮腫又は白濁などであったが、①いずれも 2 又は 4 週間の休薬による回復性が認められていること、②イヌ 39 週間吸入投与毒性試験でシルマー試験により涙液産生低下が確認されていること及び本薬投与群において代償性変化と考えられる涙腺の分泌細胞の肥大が認められたことなどから、これらの所見は、ムスカリン拮抗薬の全身暴露に伴う薬理作用として生じる涙液産生低下による二次的作用であり、涙液分泌低下に伴い生じる眼の継続した乾燥により角膜及び結膜の上皮細胞に障害が生じ、その結

¹⁴⁾ 体重 60kg と仮定。

¹⁵⁾ EMEA Guideline (CPMP/SWP/5199/02)

果一部の個体に炎症性反応が誘発されたものと考えられること、その発現機序の性質上、4 週間吸入投与毒性試験に比べて 39 週間吸入投与毒性試験における眼の所見は悪化していたが、39 週間吸入投与毒性試験の無毒性量（0.02 mg/kg/日）における全身暴露量とヒトに臨床用量 50 µg を吸入投与した際の暴露量を比較した場合、10 倍以上の差が認められていることから、臨床における眼に対するリスクは低いものと考えられることを説明した。さらに、本薬の薬理作用による眼に対するリスクを軽減するために、添付文書において閉塞隅角緑内障を有する患者への本剤の使用は禁忌と設定する予定であり、急性閉塞隅角緑内障の兆候及び症状を患者に説明し、該当する場合には直ちに本薬の使用を中止するよう注意喚起する予定である旨を説明した。

（2）局所刺激性について

機構は、ラットを用いた 4、13 及び 26 週間吸入投与毒性試験並びにがん原性試験において認められた喉頭及び鼻腔の局所刺激性を示唆する所見について、4 及び 26 週間吸入投与毒性試験では回復性が認められていないことも踏まえ、臨床における局所刺激性のリスクを説明するよう求めた。

申請者は、鼻腔の所見については、ラットは鼻呼吸のみで換気を行う動物であり、鼻腔が回廊構造を有していることから吸入した物質は鼻腔中に閉じ込められ濃縮される傾向があるために、鼻呼吸と口呼吸を切替え可能なイヌ及びヒトと比較して、軽度な吸入刺激物に対して鼻腔での変化が生じやすいと考えられること、非げっ歯類の前鼻腔の組織学的特徴は、げっ歯類とは異なり、サル及びイヌでは前鼻腔の上皮は何層もの上皮細胞で構成されていることが、げっ歯類に比べて吸入物質による障害に対し抵抗性を有する要因の 1 つであると考えられ、げっ歯類における吸入投与に伴う鼻腔の病変の誘発については多くの報告がなされているのに対し、イヌ及びサルにおいて吸入投与に伴う鼻腔の変化が認められたという報告はないこと（Renne RA et al. *Toxicologic Pathology*. 35: 163-169, 2007）を説明した上で、本薬の臨床投与経路は吸入投与であることも踏まえると、ラットの鼻腔で認められた所見は、ヒトへの外挿性は低く、臨床使用に際して懸念すべき変化ではないと考える旨を説明した。また申請者は、喉頭の所見については、多量の本薬が継続的に吸入されたことによる軽度の刺激性に起因すると考えるものの、ラットの喉頭では吸入投与に対する感受性が高いことが知られており、その理由として喉頭の構造や上皮細胞の性質の違いなどが関与していると考えられること（Gopinath et al. *Lancaster*. MTP Press Limited, 25, 1987, Lewis DJ. *Toxicol. Lett.* 9: 189-194, 1981, Renne RA et al. *Toxicologic Pathology*. 35: 163-169, 2007）、実際にげっ歯類を用いた吸入毒性試験では上皮細胞の変性後の再生、過形成及び扁平上皮化生を伴う喉頭病変が頻繁に認められ、これらの変化は個々の化合物の特性よりもむしろ試験期間や用量に依存し、化合物以外の非化学的な要因（低湿度など）によっても生じることが知られていること（Lewis DJ. *Toxicologic Pathology*, 19: 352-357, 1991）、喉頭におけるこれらの変化が前がん性的変化であるとする報告はなく、その他の所見と明らかに分別可能な特徴を示し、可逆的で、かつ経時的に増悪しないことから、本所見はヒトへの投与に際し、重大なリスクとなりえない変化であると考えられる旨を説明した（Osimitz T et al. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 225: 229-237, 2007）。

機構は、眼に対する影響及び局所刺激性に関する申請者の回答を了承し、本薬の毒性に関して特段の問題はないと判断した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、絶対的バイオアベイラビリティの検討 (5.3.1.1-1) の成績が提出された。

血漿中及び尿中の本薬濃度、血漿中の代謝物 (カルボン酸誘導体である CJL603) 濃度は液体クロマトグラフィータンデム質量分析 (LC-MS/MS) を用いて測定された (定量下限: 血漿中本薬濃度 <3~4 pg/mL>、血漿中代謝物 (CJL603) 濃度 <50 pg/mL>、尿中本薬濃度 <6~50 pg/mL>)。

なお薬物動態パラメータは、特に記載のない限り平均値又は平均値±標準偏差で示されている。

(1) 吸入投与時の絶対的バイオアベイラビリティの評価及び吸入投与時の血漿中暴露量に対する肺吸収と消化管吸収の比率 (5.3.1.1-1: A2108 試験<2017年12月~2018年12月>)

外国人健康成人 (Part 1: 男性 7 例、女性 3 例、Part 2: 男性 16 例、女性 4 例) を対象とした無作為化クロスオーバー試験において、本薬 120 µg を単回静脈内投与又は本剤 200 µg を単回吸入投与したとき、それぞれの投与における血漿中本薬濃度の C_{max} は 9720 ± 2230 及び 858 ± 391 pg/mL、 AUC_{last} は 2840 ± 450 及び 1540 ± 259 pg·h/mL、 AUC_{inf} は 2890 ± 453 及び 2090 ± 462 pg·h/mL であり、吸入投与時における絶対的バイオアベイラビリティ [90%信頼区間] は 42.3 [38.3, 46.6] %であった。

また、吸入投与時の血漿中暴露量に対する肺吸収と消化管吸収の比率についても検討された。活性炭 50 g の経口投与とともに本剤 200 µg を単回吸入投与したとき、血漿中本薬濃度の C_{max} は 729 ± 297 pg/mL、 AUC_{last} は 1360 ± 309 pg·h/mL、 AUC_{inf} は 2050 ± 566 pg·h/mL であり、活性炭併用時の相対的バイオアベイラビリティ [90%信頼区間] は 97.1 [89.7, 105] %であった。活性炭 50 g の経口投与とともに本剤 400 µg を単回経口投与又は本剤 400 µg のみを単回経口投与したとき、それぞれの投与における血漿中本薬濃度の C_{max} は 10.5 ± 5.62 及び 78.8 ± 32.7 pg/mL、 AUC_{last} は 21.1 ± 20.3 及び 432 ± 195 pg·h/mL、 AUC_{inf} は 43.5 ± 19.8 及び 456 ± 203 pg·h/mL であった。 AUC_{last} より算出した活性炭併用時の相対的バイオアベイラビリティは $1.87 \pm 4.21\%$ であり、活性炭の併用により、経口投与した本薬の消化管吸収の大部分が阻害された。以上より、活性炭の経口投与とともに本剤を吸入投与したとき、本薬はほぼ肺からのみ吸収されたと考えられることから、吸入投与時 (活性炭非併用) の血漿中暴露量に対する肺吸収及び消化管吸収の比率はそれぞれ約 90%及び約 10%と算出された。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、日本人及び外国人健康成人を対象とした単回投与試験 (5.3.3.1-1)、外国人健康成人を対象とした心拍数及びQT 間隔への影響の検討 (5.3.1.1-1)、外国人健康成人を対象としたシメチジンとの薬物間相互作用の検討 (5.3.3.4-1)、腎機能障害患者における検討 (5.3.3.3-1) の成績が提出された。参考資料として、外国人 COPD 患者を対象とした反復投与試験 (5.3.3.2-1) 等の成績が提出された。

なお薬物動態パラメータは、特に記載のない限り平均値又は平均値±標準偏差で示されている。

(1) 健康成人における検討

1) 日本人及び外国人健康成人を対象とした単回投与試験 (5.3.3.1-1: A2104 試験<2017年12月~2018年12月>)

日本人及び外国人健康成人 (男性、日本人 18 例、外国人 19 例) を対象とした無作為化二重盲検 3 期クロスオーバー試験において、本剤 50、100 又は 200 µg を単回吸入投与したときの薬物動態が検討され

た。薬物動態パラメータは表4のとおりであり、日本人の血漿中暴露量は外国人と比較し大きく、 C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比はそれぞれ 1.76～1.84 及び 1.23～1.34 であった。また、本剤 200 μg を単回吸入投与したときの各エナンチオマー (QBA608 及び QBA609) の尿中排泄率 (Ae_{0-48h}) は、日本人で 6.32 ± 1.46 及び $6.17 \pm 1.57\%$ 、外国人で 4.18 ± 1.50 及び $4.07 \pm 1.62\%$ であり、エナンチオマー間で差は認められなかった。

表4 日本人及び外国人健康成人に本剤を単回吸入投与したときの薬物動態パラメータ

	投与量	C_{max} (pg/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-24h} (pg·h/mL)	AUC_{last} (pg·h/mL)	Ae_{0-48h} (%dose)
日本人	50 μg	181 ± 95.6	0.08(0.08-0.08)	209 ± 106	257 ± 154	15.5 ± 5.23
	100 μg	328 ± 142	0.08(0.02-0.15)	421 ± 147	578 ± 219	13.0 ± 4.28
	200 μg	801 ± 359	0.08(0.08-0.17)	930 ± 287	1269 ± 357	13.2 ± 3.26
外国人	50 μg	94 ± 35.7	0.08(0.08-0.25)	147 ± 77.5	164 ± 122	10.2 ± 4.34
	100 μg	192 ± 97.2	0.08(0.08-0.25)	330 ± 115	416 ± 181	10.2 ± 3.55
	200 μg	401 ± 129	0.08(0.08-0.25)	746 ± 175	968 ± 231	9.45 ± 3.23

平均値 \pm 標準偏差、 T_{max} は中央値(最小値-最大値)、 C_{max} :最高血漿中濃度、 AUC :血漿中本薬濃度-時間曲線下面積、 $t_{1/2}$:消失半減期、 T_{max} :最高血漿中本薬濃度到達時間、 Ae :尿中排泄量、17-19例(各群)。なお、 $t_{1/2}$ (消失半減期)は3例のみ算出可能であったため要約統計量は算出されていない。

2) 外国人健康成人を対象とした代謝物 (CJL603) の薬物動態の検討 (5.3.1.1-1: A2108 試験<2007年7月～2008年12月>)

外国人健康成人 (Part 1: 男性7例、女性3例、Part 2: 男性16例、女性4例) を対象とした無作為化クロスオーバー試験において、本薬 120 μg を単回静脈内投与又は本剤 200 μg を単回吸入投与したときの代謝物 (CJL603) の薬物動態が検討された。本薬 120 μg 単回静脈内投与及び本剤 200 μg 単回吸入投与それぞれで、血漿中 CJL603 濃度の C_{max} は 276 ± 73.0 及び 137 ± 74.0 pg/mL、 T_{max} は 0.083 及び 5.04 時間 (中央値)、 AUC_{0-24h} は 78.6 ± 26.4 及び 811 ± 568 pg·h/mL、尿中排泄量 (Ae_{0-72h}) は 0.330 ± 0.268 及び 0.636 ± 0.293 μg であり、未変化体に対する代謝物の比は、 C_{max} では 0.0418 ± 0.00960 及び 0.286 ± 0.206 、 AUC_{0-24h} では 0.0403 ± 0.0131 及び 1.23 ± 0.905 、 Ae_{0-72h} では 0.00620 ± 0.00462 及び 0.0314 ± 0.0148 であった。

(2) 患者における検討

1) 外国人 COPD 患者を対象とした反復投与試験 (参考資料 5.3.3.2-1: A2103 試験<2007年7月～10月>)

軽症及び中等症の外国人 COPD 患者 (各群 8～9 例) を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本剤 25、50、100 又は 200 μg を1日1回14日間反復吸入投与したときの薬物動態が検討された。反復投与後1及び14日目それぞれにおける血漿中本薬濃度の C_{max} は、25 μg /日群で 41 ± 20.8 及び 51 ± 17.4 pg/mL、50 μg /日群で 146 ± 109 及び 166 ± 97.3 pg/mL、100 μg /日群で 360 ± 79.6 及び 436 ± 135 pg/mL、200 μg /日群で 565 ± 248 及び 865 ± 545 pg/mL、 AUC_{0-24h} は、100 μg /日群で 568 ± 146 及び 778 ± 155 pg·h/mL、200 μg /日群で 1028 ± 320 及び 1780 ± 653 pg·h/mL であり、 AUC_{0-24h} より求めた累積率の幾何平均値 [90%信頼区間] は、100 μg /日群及び200 μg /日群でそれぞれ 1.44 [1.15, 1.79] 及び 1.69 [1.34, 2.13] であった。また、本剤 100 又は 200 μg を1日1回14日間反復吸入投与したときの各エナンチオマー (QBA608 及び QBA609) の尿中排泄率 (Ae_{0-24h}) は、100 μg /日群で 6.05 ± 1.95 及び $6.31 \pm 1.73\%$ 、200 μg /日群で 7.48 ± 3.24 及び $7.67 \pm 3.53\%$ であり、エナンチオマー間で差は認められなかった。

(3) 母集団薬物動態解析 (5.3.3.5-2、3)

COPD 患者を対象とした臨床試験 (A2103 試験、A2303 試験及び A2304 試験) より得られた血漿中本

薬濃度データ（331 例、7771 測定点）を用いて、NONMEM により母集団薬物動態解析が実施された。

1 次吸収を含む 3-コンパートメントモデルが基本モデルとされ、有意な共変量として CL/F 及び Q3/F に対して年齢、CL/F、V2/F、Q3/F、Q4/F、V3/F 及び V4/F¹⁶ に対して体重、Q3/F 及び V3/F に対して喫煙、V2/F に対して民族が選択された。

上記の非線形混合効果モデルより推定された日本人 COPD 患者の AUC_{tau} は、外国人 COPD 患者に比べて統計学的に有意ではないものの 30% 大きかったが、体重 60 kg 以上 70 kg 未満の COPD 患者の AUC_{tau} は 80 kg 以上 90 kg 未満の COPD 患者に比べ 32% 大きくなると推定されること、本解析における日本人及び外国人 COPD 患者の体重の平均値がそれぞれ 61 kg 及び 80 kg であることから、当該差異は日本人と外国人との体重差に起因するものと考察されている。

また、 AUC_{tau} の推定値は、70 kg 以上 80 kg 未満の COPD 患者を基準とした場合、40 kg 以上 50 kg 未満の患者では 44% 増加し、90 kg 以上 100 kg 未満の患者では 15% 減少すること、60 歳以上 65 歳未満の COPD 患者を基準とした場合、40 歳以上 45 歳未満の患者では 25% 低下し、75 歳以上 80 歳未満の患者では 27% 増加すること、喫煙の有無は暴露量に影響を及ぼさないことが推定された。これらの要因による変化は臨床的に問題となるほど小さくなく、体重、年齢及び喫煙によって用量調節を行う必要はないと説明されている。

（4）特殊な集団における検討

1) 腎機能障害患者における薬物動態の検討（5.3.3.3-1: A2105 試験＜2010 年 6 月～11 月＞）

軽度（ $eGFR$: 50～80 mL/min/1.73 m²）、中等度（同: 30～49 mL/min/1.73 m²）及び重度（同: 30 mL/min/1.73 m² 未満）の外国人腎機能障害患者（各群 8 例）、外国人末期腎不全（透析を必要とする）患者（6 例）、並びに（年齢、性別、体重を腎機能障害患者とマッチングさせた）外国人健康成人（同: 80 mL/min/1.73 m² 超）（18 例）を対象とした非盲検並行群間試験において、本剤 100 µg を単回吸入投与したときの薬物動態が検討された。腎機能の程度別の薬物動態パラメータは表 5 のとおりであり、腎機能障害患者では $t_{1/2}$ の延長及び AUC_{last} の増加が認められ、CLr は腎機能の低下に伴い低下した。 AUC_{last} の幾何平均値の比（腎機能障害患者又は末期腎不全患者/健康成人）[90%信頼区間] は、軽度腎機能障害患者では 1.42 [1.08, 1.87]、中等度腎機能障害患者では 1.02 [0.78, 1.35]、重度腎機能障害患者では 2.21 [1.45, 3.36]、末期腎機能腎不全患者では 2.07 [1.35, 3.19] であった。本試験と COPD 患者を対象とした A2103 試験の薬物動態データを併合して構築した PPK モデルを用いて、 $eGFR$ と定常状態の暴露量の関係をシミュレーションしたところ（5.3.3.5-1）、 $eGFR$ が 30 mL/min/1.73 m²（中等度腎機能障害患者の $eGFR$ の下限）の仮想被験者集団に本剤 50 µg を反復吸入投与したときの AUC_{tau} は健康成人（ $eGFR$ は 90 mL/min/1.73 m² とする）の 1.69 倍 [90%信頼区間: 1.58, 1.74] と予測されたこと等から、軽度及び中等度の腎機能障害患者では安全性が確認されている暴露量を上回る可能性は低く、用量調節を行う必要はないと考えること、一方、重度腎機能障害患者では安全性が確認されている暴露量を上回る可能性があり、本剤の投与は慎重に判断する必要があると考える旨を申請者は説明している。（臨床試験における腎機能別の安全性データについては、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <審査の概略> (2) 安全性について」の項参照）

¹⁶ CL/F は中心コンパートメントからの見かけのクリアランス、Q3/F 及び Q4/F は中心コンパートメントと末梢コンパートメント 1 及び 2 との間の見かけのクリアランス、V2/F は中心コンパートメントの見かけの分布容積、V3/F 及び V4/F は末梢コンパートメント 1 及び 2 の見かけの分布容積

表5 腎機能障害患者、末期腎不全患者及び健康成人に本剤 100 µg を単回吸入投与したときの薬物動態パラメータ

		健康成人	軽度腎機能障害患者	中等度腎機能障害患者	重度腎機能障害患者	末期腎不全患者
	eGFR (mL/min/1.73m ²)	95.8±13.11	59.1±10.08	42.8±5.87	20.8±8.63	9.5±7.45
血漿中	C _{max} (pg/mL)	356±164	336±158	277±123	334±106	303±174
	AUC _{last} (pg·h/mL)	821±288	1180±428	847±276	2080±1410	1940±1560
	AUC _{inf} (pg·h/mL)	1020±400	1630±485	1320±320	2730±1730	3740±4970
	T _{max} (h)	0.083 (0.083-0.167)	0.083 (0.083-0.083)	0.083 (0.083-0.25)	0.083 (0.083-0.25)	0.125 (0.083-0.25)
	t _{1/2} (h)	32.5±23.4	50.9±19.4	39.9±27.6	46.0±7.01	61.7±38.0
	CL/F (L/h)	114±46.2	66.8±21.6	79.7±20.3	49.5±26.5	50.9±23.1
尿中	Ae _{0-96h} (µg)	20.0±6.38	16.3±4.39	9.89±3.71	8.43±4.28	-
	CLr (L/h)	23.0±7.50	14.2±4.52	10.4±2.70	4.88±2.63	-

平均値±標準偏差、T_{max}は中央値（最小値-最大値）

8 例（腎機能障害患者）、6 例（末期腎不全患者）、18 例（健康成人）

(5) 薬物間相互作用の検討

1) シメチジンとの薬物間相互作用（5.3.3.4-1: A2109 試験<2017年12月～2018年1月>）

外国人健康成人（男性 20 例）を対象とした非盲検クロスオーバー試験において、本剤と有機カチオン系トランスポーター（OCT2 及び MATE1）阻害剤であるシメチジンとの薬物動態学的相互作用が検討された。本剤 100 µg を単回単独吸入投与したとき、あるいは、シメチジン 800 mg を 1 日 2 回 6 日間反復経口投与し、その 4 日目に本剤 100 µg を単回併用吸入投与したとき、本剤単独投与時及びシメチジン併用投与時それぞれにおける血漿中本薬濃度の C_{max} は 323±149 及び 312±151 pg/mL、T_{max} は 0.083 及び 0.083 時間（中央値）、AUC_{0-24h} は 434±133 及び 499±109 pg·h/mL、AUC_{inf} は 1000±421 及び 1390±330 pg·h/mL、t_{1/2} は 45.3±22.2 及び 52.9±19.9 時間、CL/F は 121±67.6 及び 75.4±17.6 L/h であった。また、薬物動態パラメータの幾何平均値の比（併用/単独）[90%信頼区間] は C_{max} では 0.94 [0.82, 1.07]、AUC_{last} では 1.22 [1.12, 1.32]、CLr では 0.77 [0.70, 0.85] であった。

薬物間相互作用について、①*in vitro*試験において、本薬の腎排泄においてOCT2 及びMATE1 による尿細管分泌が示唆されたが、本試験成績より、併用薬が本薬の尿細管分泌を阻害しても暴露量の増加は小さいと考えられること、②*in vitro*試験において、本薬の臨床用量では代謝酵素及びトランスポーターに対する阻害作用及び誘導作用は示されなかったこと（「(ii) 薬物動態試験成績の概要 <提出された資料の概略>（5）薬物間相互作用」の項参照）、及び③本薬の代謝には複数のCYP分子種が関与しており、本薬の全身からの消失に対する腎外クリアランスの寄与は約 40%¹⁷であるため、併用薬が本薬の代謝を阻害しても暴露量の増加は小さいと考えられることから、本剤と他の薬剤が相互作用を引き起こす可能性は低いと申請者は説明している。

(6) 薬力学試験

1) 外国人健康成人を対象とした心拍数及び QT 間隔への影響の検討（5.3.1.1-1: A2108 試験<2017年12月～2018年1月>）

¹⁷ 外国人健康被験者に本薬を静脈内投与したときの CL 及び CLr（それぞれ 42.5 及び 26.0 L/h）から算出。

月～20 年 月＞)

外国人健康成人 (Part 1: 男性 7 例、女性 3 例、Part 2: 男性 16 例、女性 4 例) を対象とした無作為化クロスオーバー試験において、本薬 120 µg を単回静脈内投与又は本剤 200 µg を単回吸入投与したときの心拍数及び QT 間隔が検討された。心拍数の最大値及び投与後 24 時間までの平均値は、プラセボ静脈内投与時と比べ、本薬静脈内投与時ではそれぞれ 5.3 及び 2.0 bpm の低下、本剤吸入投与時ではそれぞれ 1.7 bpm の増加及び 3.8 bpm の低下が認められたが、臨床的に重要な不整脈の事象はいずれの投与時にも認められなかった。以上から、本剤の吸入投与により心拍数はわずかに変化する可能性はあるが、臨床的に問題となるものではないと考える旨を申請者は説明している。

<審査の概略>

(1) 肝機能障害患者における安全性について

申請者は、肝機能障害患者における薬物動態について、以下のように説明している。

肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。本薬の全身からの消失に対する腎排泄以外の寄与は約 40%¹⁷ と考えられ、肝機能障害により消失が腎排泄のみになったと仮定した場合、肝機能障害患者の本剤吸入投与後の血漿中暴露量は、肝機能が正常な被験者の約 1.7 倍と算出される。この増加は、中等度腎機能障害患者 (eGFR が 30 mL/min/1.73 m²) に本剤を吸入投与したときの、腎機能が正常な被験者に対する暴露量の増加 (1.69 倍) と同程度であることから、肝機能障害患者においても臨床試験で安全性が確認されている暴露量を上回る可能性は低いと予測される。したがって、肝機能障害患者では本剤の用量調節を行う必要はないと考えられた。

機構は、臨床試験に組み入れられた肝機能が低下した被験者における安全性情報を比較した上で、肝機能障害患者における用量調節、注意喚起等の必要性について再度説明するよう求めた。

申請者は、第Ⅲ相試験 2 試験 (A2303 試験及び A2304 試験) の併合データ (Core 併合データ) において、ベースライン時における肝機能に関連する臨床検査値が注目すべき値 (総ビリルビン: 34.2 µmol/L 以上、ALP、γ-GTP、AST 及び ALT: 基準値上限の 3 倍超) に合致した被験者はいなかったことから、ベースライン時における肝機能に関連する臨床検査項目 (総ビリルビン、ALP、γ-GTP、AST 及び ALT) のうち、少なくとも 1 項目が基準値上限を超えている被験者を「肝機能異常あり」、その他を「肝機能異常なし」と定義し、本剤の安全性を検討したところ、肝機能異常あり及び肝機能異常なしの集団における 100 人年当たりの有害事象発現件数はそれぞれ、本剤群で 400.8 及び 348.6 件、Tio 群で 363.1 及び 390.5 件、プラセボ群で 369.1 及び 428.5 件であり、本剤群の肝機能異常ありの集団で有害事象発現件数が多かったが、肝機能異常ありの本剤群で発現件数が多かった事象 (SOC 分類) は「感染症および寄生虫症」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「筋骨格系および結合組織障害」等であり、本薬の暴露量増加により懸念される事象によるものではないと考える旨を説明した。

また申請者は、肝機能低下により本剤の暴露量が増加したときの最も懸念される有害事象は抗コリン作用によるものと考えられるため、抗コリン作用による代表的な有害事象と考えられる頻脈、緑内障及び高眼圧症、膀胱閉塞及び尿閉、口内乾燥、便秘及び消化管の運動低下を含む SOC 分類の「心臓障害」、「胃腸障害」、「眼障害」及び「腎および尿路障害」について検討したところ、本剤群で肝機能異常あり及び肝機能異常なしの集団における 100 人年当たりの有害事象発現件数はそれぞれ、「心臓障害」は 14.5 及び 9.7 件、「胃腸障害」は 28.9 及び 23.6 件、「眼障害」は 4.5 及び 4.6 件、「腎および尿路障害」は 4.5

及び 6.4 件であり、肝機能異常ありの集団で「心臓障害」及び「胃腸障害」の発現件数が多かったものの、プラセボ群及び Tio 群における肝機能異常ありの集団での発現件数は、「心臓障害」は 24.3 及び 8.0 件、「胃腸障害」は 20.3 及び 55.7 件であり、本剤群の肝機能異常ありの集団において特定の事象の発現を示唆するものではなかったことから、肝機能障害患者において本薬の暴露量の増加に伴う明らかな安全性上の懸念はなく、本剤の用量調節は必要なく、注意喚起の必要性を示唆する所見は認められないと考える旨を説明した。

機構は、現時点で得られているデータからは、肝機能障害患者において用量調節を行う必要はないものと判断するが、臨床試験において検討されている症例数は限られていることから、肝機能障害患者における安全性については製造販売後調査において引き続き慎重に検討していく必要があると考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性の評価資料として、日本人 COPD 患者を含む国際共同第Ⅱ相試験（A2205 試験<5.3.5.1-4>）、日本人 COPD 患者を含む国際共同第Ⅲ相試験（A2304 試験<5.3.5.1-2>）、外国人 COPD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（A2303 試験<5.3.5.1-1>）、日本人 COPD 患者を対象とした国内長期投与試験（A1302 試験<5.3.5.1-7>）の成績が提出された。また、参考資料として、FDA の指示により実施された、外国人 COPD 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（A2208 試験<5.3.5.1-6>）等の成績が提出された。A2208 試験の結果については、「<審査の概略>（1）有効性及び用法・用量について 2）至適用法・用量について」の項を参照。

(1) 国際共同第Ⅱ相試験（5.3.5.1-4: A2205 試験<2007 年 7 月～2007 年 12 月>）

日本人及び外国人 COPD 患者¹⁸（目標症例数 73 例）を対象に、本剤を 1 週間吸入投与したときの有効性及び安全性を検討するため、プラセボ及び Tio を対照とした不完備ブロック配置による無作為化 4 期クロスオーバー試験が、日本、ベルギー及びフランスの 3 カ国で実施された。

用法・用量は、4 期 6 投与のクロスオーバー法で、二重盲検下で本剤 12.5、25、50、100 µg 又はプラセボ、もしくは非盲検下で Tio 18 µg を 1 日 1 回吸入投与することと設定され、投与期間は 1 期 7 日間、各投与期のウォッシュアウト期間は 7 日間と設定された。

総割付け症例 83 例全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び mITT (modified intention-to-treat) 集団とされ、有効性の解析対象集団とされた。試験中止例は 5 例（有害事象 3 例、同意撤回 2 例）であった。

本試験に組み入れられた 83 例中 25 例が日本人であり、全例に治験薬が投与された。試験中止例は 2 例（有害事象、同意撤回各 1 例）であった。

有効性の主要評価項目である投与後 7 日目におけるトラフ FEV₁（投与 23 時間 15 分後及び 23 時間 45 分後の FEV₁ の平均値）¹⁹は表 6 のとおりであり、いずれの本剤投与においてもプラセボ投与と比較して

¹⁸ GOLD ガイドライン（2006 年）によって中等症から重症と診断され、かつ以下の基準：（1）喫煙歴が 10 pack-years 以上、（2）気管支拡張薬投与後の FEV₁ の予測値に対する割合が $\geq 30\%$ かつ $< 80\%$ 、（3）気管支拡張薬投与後の FEV₁/FVC が $< 70\%$ 、（4）40 歳以上、を満たす COPD 患者。

¹⁹ レスキュー治療後 6 時間以内に FEV₁ が測定された場合、該当する測定値は欠測値として取り扱われた。各投与期の投与 23 時間 15 分後及び 23 時間 45 分後の値のいずれか一方が欠測の場合、もう一方の値をトラフ FEV₁ に用い、いずれの値も欠測の場合、その投与

統計学的に有意な差が認められた ($p<0.05$)。また、日本人部分集団における成績は表 7 のとおりであった。

表 6 投与 7 日目のトラフFEV₁ (L) (mITT集団)

	プラセボ	本剤 12.5 µg	本剤 25 µg	本剤 50 µg	本剤 100 µg	Tio 18 µg
例数	49	55	51	53	53	55
投与期のベースライン	1.267±0.3576	1.225±0.3955	1.274±0.3560	1.271±0.3684	1.213±0.3923	1.263±0.4142
投与 7 日目	1.211±0.3640	1.306±0.4028	1.360±0.3708	1.401±0.3968	1.367±0.3834	1.379±0.4493
最小二乗平均 ^{a)}	1.243	1.317	1.333	1.374	1.385	1.370
群間差 [95%信頼区間] ^{a)}		0.075 [0.023, 0.127]	0.090 [0.037, 0.143]	0.131 [0.078, 0.185]	0.142 [0.089, 0.195]	0.127 [0.085, 0.169]
p値 ^{a, b)}	-	0.0020	0.0002	<0.0001	<0.0001	-

平均値±標準偏差

a) 被験者、投与期、投与群、各投与期におけるベースライン値で調整した共分散分析モデル

b) 本剤群とプラセボ群との対比較については、stepwise Dunnett 法に基づく閉検定手順により、検定の多重性を考慮。群間差の 95% 信頼区間は single step Dunnett 法に基づいて算出

表 7 投与 7 日目のトラフFEV₁ (L) (日本人部分集団)

	プラセボ	本剤 12.5 µg	本剤 25 µg	本剤 50 µg	本剤 100 µg	Tio 18 µg
例数	15	18	13	16	16	15
投与期のベースライン	1.211±0.3761	1.018±0.2306	1.093±0.3821	1.054±0.2449	1.065±0.3456	1.063±0.3924
投与 7 日目	1.131±0.3495	1.111±0.2465	1.211±0.3785	1.203±0.2409	1.225±0.2948	1.159±0.4045
最小二乗平均	1.078	1.160	1.190	1.212	1.200	1.205
群間差 [95%信頼区間]		0.082 [0.016, 0.148]	0.113 [0.039, 0.186]	0.134 [0.063, 0.205]	0.123 [0.051, 0.194]	0.128 [0.073, 0.182]

平均値±標準偏差

被験者、投与期、投与群、各投与期におけるベースライン値で調整した共分散分析モデル

群間差の 95% 信頼区間は single step Dunnett 法に基づいて算出

有害事象は、本剤 12.5 µg 投与 20.0% (11/55 例)、25 µg 投与 21.6% (11/51 例)、50 µg 投与 20.8% (11/53 例)、100 µg 投与 14.8% (8/54 例)、プラセボ投与 12.7% (7/55 例)、Tio 投与 13.0% (7/54 例) に認められた。死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、50 µg 投与の 1 例 (胃癌) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。また、試験終了 14 日後に 1 例で重篤な有害事象として気胸が認められた。投与中止に至った有害事象は、25 µg 投与 1 例 (慢性閉塞性肺疾患)、50 µg 投与 1 例 (胃癌)、100 µg 投与 1 例 (慢性閉塞性肺疾患) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。いずれかの投与で 2 例以上に認められた有害事象は、頭痛 (12.5 µg 投与 4 例、25 µg 投与 1 例、50 µg 投与 1 例、100 µg 投与 1 例、Tio 投与 2 例)、鼻咽頭炎 (12.5 µg 投与 2 例、25 µg 投与 2 例、プラセボ投与 1 例)、咳嗽 (12.5 µg 投与 3 例、100 µg 投与 1 例、プラセボ投与 2 例)、鼻炎 (25 µg 投与 3 例、プラセボ投与 1 例)、及び歯痛 (50 µg 投与 2 例、Tio 投与 1 例) であった。

副作用は、12.5 µg 投与 3.6% (2/55 例)、25 µg 投与 2.0% (1/51 例)、50 µg 投与 1.9% (1/53 例)、100 µg 投与 0% (0/54 例)、プラセボ投与 1.8% (1/55 例)、Tio 投与 1.9% (1/54 例) に認められた。

日本人部分集団における有害事象は、本剤 12.5 µg 投与 27.8% (5/18 例)、25 µg 投与 15.4% (2/13 例)、50 µg 投与 25.0% (4/16 例)、100 µg 投与 12.5% (2/16 例)、プラセボ投与 11.8% (2/17 例)、Tio 投与 13.3% (2/15 例) に認められた。死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、50 µg 投与の 1 例 (胃癌) に認められ、投与中止に至ったが、治験薬との因果関係は否定された。また、試験終了 14 日後に 1 例で重篤な有害事象として気胸が認められた。

期でのトラフ FEV₁ は欠測値として取り扱われた。

日本人部分集団における副作用は、本剤 12.5 µg 投与 11.1% (2/18 例)、25 µg 投与 0% (0/13 例)、50 µg 投与 0% (0/16 例)、100 µg 投与 0% (0/16 例)、プラセボ投与 5.9% (1/17 例)、Tio 投与 6.7% (1/15 例) に認められた。

投与後 7 日目におけるトラフFEV₁について、プラセボ投与との差がMCID (minimal clinically important difference) として事前に規定した 120 mLを上回った 50 µg投与と 100 µg投与のトラフFEV₁の差は大きくなかったこと、いずれの用量においても安全性に問題はみられなかったこと、日本人部分集団においても全体集団と同様の成績が認められたことから、本剤の推奨用量は、最小有効用量と考えられる 50 µg 1 日 1 回投与と判断された。

(2) 国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2: A2304 試験<2009 年 10 月~2010 年 12 月>)

日本人及び外国人COPD患者²⁰ (目標症例数 800 例<本剤群 535 例、プラセボ群 265 例>) を対象に、本剤を 26 週間吸入投与したときの有効性及び安全性を検討するため、プラセボを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本を含む 13 カ国で実施された。

用法・用量は、本剤 50 µg 又はプラセボを 1 日 1 回吸入投与することと設定され、投与期間は 26 週間と設定された。

総割付け症例 822 例 (本剤群 552 例、プラセボ群 270 例) のうち、治験薬を投与されなかった 5 例を除く 817 例 (本剤群 550 例、プラセボ群 267 例) が安全性解析対象集団とされた。このうちデータの信頼性がないと判断された 1 施設²¹の症例 23 例を除く 794 例 (本剤群 534 例、プラセボ群 260 例) がFAS (Full Analysis Set) とされ、有効性の解析対象集団とされた。試験中止例は、本剤群 18.5% (102/552 例)、プラセボ群 21.5% (58/270 例) であり、主な中止理由は同意撤回 (本剤群 6.9%<38/552 例>、プラセボ群 5.2%<14/270 例>)、有害事象 (本剤群 5.4%<30/552 例>、プラセボ群 5.9%<16/270 例>)、治験管理上の問題 (本剤群 3.8%<21/552 例>、プラセボ群 4.8%<13/270 例>) 等であった。

本試験に組み入れられた 822 例中 96 例 (本剤群 64 例、プラセボ群 32 例) が日本人であり、全例に治験薬が投与された。試験中止例は、本剤群 17.2% (11/64 例)、プラセボ群 18.8% (6/32 例) であり、中止理由は有害事象 (本剤群 9.4%<6/64 例>、プラセボ群 9.4%<3/32 例>)、同意撤回 (本剤群 7.8%<5/64 例>、プラセボ群 9.4%<3/32 例>) であった。

有効性の主要評価項目²²である投与 12 週後におけるトラフFEV₁ (投与 23 時間 15 分後及び 23 時間 45 分後のFEV₁の平均値)²³は表 8 のとおりであり、本剤群とプラセボ群との対比較において、統計学的に

²⁰ GOLD ガイドライン (2008 年) によって中等症から重症と診断され、かつ以下の基準: (1) 喫煙歴が 10 pack-years 以上、(2) 気管支拡張薬投与後の FEV₁ の予測値に対する割合が $\geq 30\%$ かつ $<80\%$ 、(3) 気管支拡張薬投与後の FEV₁/FVC が $<70\%$ 、(4) 40 歳以上、(5) 治験薬投与前 7 日間の症状の総スコアが 1 以上の日が 4 日以上、を満たす COPD 患者。

²¹ 当施設では、心電図検査結果で説明のつかない矛盾、臨床検査結果で予想外の同一性がみられたことから、GCP 不遵守の可能性が疑われ、申請者によりデータの信頼性はないと判断された。

²² 主要解析として、プラセボ群と本剤群との対比較を実施することが計画され、主要評価項目 (①) は「トラフ FEV₁」、主要な副次評価項目 (②) は、「TDI 総スコア」及び「SGRQ 総スコア」、重要な副次評価項目 (③) は、「中等度又は高度の初回 COPD 増悪発現までの期間」及び「1 日あたりのレスキュー薬使用回数 (パフ数)」と設定された。全体の検定の多重性は、固定順序検定手順 (①~③の各階層のすべての評価項目で有意であれば次の階層の検定を行う) により調整し、②及び③の各階層内 (評価項目間) の検定の多重性は、Hochberg のステップアップ手順により、調整された。

²³ レスキュー治療後 6 時間以内又は全身性ステロイド剤投与後 7 日以内に FEV₁ が測定された場合、該当する測定値は欠測値として取り扱われた。投与 23 時間 15 分後及び 23 時間 45 分後の値のいずれか一方が欠測の場合、もう一方の値をトラフ FEV₁ に用い、いずれの値も欠測の場合、トラフ FEV₁ は欠測値として取り扱われた。トラフ FEV₁ が欠測値の場合、投与 15 日以降の最後の測定値で補完された (LOCF)。

有意な差が認められ、本剤のプラセボに対する優越性が検証された。また、日本人部分集団における成績は表9のとおりであった。

表8 投与12週後のトラフFEV₁ (L) (FAS、LOCF)

	ベースライン	投与12週後	最小二乗平均 ^{a)}	群間差[95%信頼区間] ^{a)}
プラセボ群	1.261±0.4567 (259)	1.270±0.4779 (243)	1.301 (243)	0.108 [0.0785, 0.1368] p<0.001
本剤群	1.313±0.4570 (534)	1.428±0.4752 (514)	1.408 (512)	

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与群、ベースラインの喫煙状況 (喫煙中又は過去に喫煙)、ベースライン値、ベースラインICSの使用の有無、短時間作用性β₂刺激薬投与前のFEV₁及び短時間作用性β₂刺激薬投与45分後のFEV₁を固定効果、治験実施医療機関 (地域にネスト) を変量効果とした混合効果モデル

表9 投与12週後のトラフFEV₁ (L) (日本人部分集団、LOCF)

	ベースライン	投与12週後	最小二乗平均 ^{a)}	群間差[95%信頼区間] ^{a)}
プラセボ群	1.325±0.4565 (32)	1.384±0.5509 (30)	1.296 (30)	0.108 [0.0158, 0.2011]
本剤群	1.253±0.3965 (64)	1.365±0.4751 (64)	1.404 (64)	

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与群、ベースラインの喫煙状況 (喫煙中又は過去に喫煙)、ベースライン値、ベースラインICSの使用の有無、短時間作用性β₂刺激薬投与前のFEV₁及び短時間作用性β₂刺激薬投与45分後のFEV₁を固定効果、治験実施医療機関 (地域にネスト) を変量効果とした混合効果モデル

有害事象は、本剤群 57.6% (317/550 例)、プラセボ群 65.2% (174/267 例) に認められ、主な事象は表10のとおりであった。死亡例は本剤群 2 例 (肺の悪性新生物、肝の悪性新生物各 1 例)、プラセボ群 3 例 (心停止、慢性閉塞性肺疾患、死亡各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、有害事象 (うつ病) 発現による治験薬投与中止後、30 日間の追跡期間中の死亡が 1 例 (自殺) 認められた。重篤な有害事象は、本剤群 7.5% (41/550 例)、プラセボ群 9.0% (24/267 例) に認められ、本剤群の 3 例 (慢性閉塞性肺疾患/気管気管支炎、心房細動、呼吸不全各 1 例) では治験薬との因果関係が否定されなかった。最も多くみられた事象は慢性閉塞性肺疾患 (本剤群 1.6% <9/550 例>、プラセボ群 4.1% <11/267 例>) であった。投与中止に至った有害事象は、本剤群 5.8% (32/550 例)、プラセボ群 7.1% (19/267 例) に認められ、最も多くみられた事象は慢性閉塞性肺疾患 (本剤群 1.8% <10/550 例>、プラセボ群 3.0% <8/267 例>) であった。

副作用は、本剤群 6.2% (34/550 例)、プラセボ群 5.6% (15/267 例) に認められ、最も多くみられた事象は慢性閉塞性肺疾患 (本剤群 1.5% <8/550 例>、プラセボ群 0.7% <2/267 例>) であった。

表 10 いずれかの群で 2%以上の発現が認められた有害事象

	本剤群 (550 例)	プラセボ群 (267 例)
下痢	11 (2.0)	3 (1.1)
発熱	17 (3.1)	13 (4.9)
鼻咽頭炎	28 (5.1)	21 (7.9)
上気道感染	23 (4.2)	20 (7.5)
細菌性上気道感染	17 (3.1)	12 (4.5)
下気道感染	8 (1.5)	7 (2.6)
ウイルス性上気道感染	4 (0.7)	8 (3.0)
背部痛	15 (2.7)	7 (2.6)
頭痛	14 (2.5)	10 (3.7)
慢性閉塞性肺疾患	111 (20.2)	73 (27.3)
咳嗽	26 (4.7)	13 (4.9)
呼吸困難	18 (3.3)	10 (3.7)
高血圧	11 (2.0)	6 (2.2)

例数 (%)

日本人部分集団における有害事象は、本剤群 56.3% (36/64 例)、プラセボ群 78.1% (25/32 例) に認められ、主な事象は表 11 のとおりであった。投与期において死亡例は認められなかったが、有害事象（うつ病）発現による治験薬投与中止後、30 日間の追跡期間中の死亡が 1 例（自殺）認められた。その他の重篤な有害事象は、本剤群 7.8% (5/64 例)（肺炎 2 例、白内障、結腸ポリープ、慢性閉塞性肺疾患各 1 例）、プラセボ群 9.4% (3/32 例)（出血性腸憩室、肺の悪性新生物、慢性閉塞性肺疾患各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、本剤群 9.4% (6/64 例)（慢性閉塞性肺疾患 3 例、肺炎、心房細動、うつ病各 1 例）、プラセボ群 9.4% (3/32 例)（肺の悪性新生物、出血性腸憩室、高血圧各 1 例）に認められた。

日本人部分集団における副作用は、本剤群 6.3% (4/64 例)（心房細動/高血圧、口渇、接触性皮膚炎、発疹各 1 例）、プラセボ群 6.3% (2/32 例)（非心臓性胸痛/異常感覚、高血圧各 1 例）に認められた。

表 11 いずれかの群で 2 例以上の発現が認められた有害事象（日本人部分集団）

	本剤群 (64 例)	プラセボ群 (32 例)
便秘	2 (3.1)	0
下痢	2 (3.1)	0
腸炎	2 (3.1)	0
鼻咽頭炎	10 (15.6)	7 (21.9)
気管支炎	5 (7.8)	2 (6.3)
肺炎	3 (4.7)	0
上気道感染	3 (4.7)	0
細菌性上気道感染	3 (4.7)	1 (3.1)
膀胱炎	2 (3.1)	0
背部痛	2 (3.1)	1 (3.1)
関節痛	0	2 (6.3)
頭痛	2 (3.1)	0
不眠症	2 (3.1)	1 (3.1)
慢性閉塞性肺疾患	13 (20.3)	6 (18.8)
喀血	0	2 (6.3)
発疹	3 (4.7)	0
高血圧	3 (4.7)	1 (3.1)

例数 (%)

(3) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1: A2303 試験<2009 年 6 月～2011 年 4 月>)

外国人COPD患者²⁴(目標症例数 1065 例<本剤群 535 例、プラセボ群及びTio群各 265 例>)を対象に、本剤を 52 週間吸入投与したときの有効性及び安全性を検討するため、プラセボ及びTioを対照とした無作為化並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、二重盲検下で本剤 50 µg 又はプラセボ、もしくは非盲検下で Tio 18 µg を 1 日 1 回吸入投与することと設定され、投与期間は 52 週間と設定された。

総割付け症例 1066 例(本剤群 529 例、プラセボ群 269 例、Tio 群 268 例)のうち、治験薬を投与されなかった 6 例を除く 1060 例(本剤群 525 例、プラセボ群 268 例、Tio 群 267 例)が安全性解析対象集団及び FAS とされ、有効性の解析対象集団とされた。試験中止例は、本剤群 22.3% (118/529 例)、プラセボ群 28.3% (76/269 例)、Tio 群 23.1% (62/268 例)であり、主な中止理由は同意撤回(本剤群 7.6%<40/529 例>、プラセボ群 8.6%<23/269 例>、Tio 群 9.7%<26/268 例>)、有害事象(本剤群 7.6%<40/529 例>、プラセボ群 10.8%<29/269 例>、Tio 群 6.7%<18/268 例>)、効果不十分(本剤群 3.8%<20/529 例>、プラセボ群 3.3%<9/269 例>、Tio 群 2.2%<6/268 例>)等であった。

有効性の主要評価項目²⁵である投与 12 週後におけるトラフFEV₁(投与 23 時間 15 分後及び 23 時間 45 分後のFEV₁の平均値)²⁶は表 12 のとおりであり、本剤群とプラセボ群との対比較において、統計学的に有意な差が認められ、本剤のプラセボに対する優越性が検証された。

表 12 投与 12 週後のトラフFEV₁ (L) (FAS、LOCF)

	ベースライン	投与 12 週後	最小二乗平均 ^{a)}	群間差[95%信頼区間] ^{a)}	
				プラセボ群との対比較	Tio 群との対比較
プラセボ群	1.376±0.4839 (267)	1.394±0.5047 (246)	1.372 (245)		
本剤群	1.340±0.5019 (523)	1.460±0.5158 (514)	1.469 (513)	0.097 [0.0646, 0.1302] p<0.001	0.014 [-0.0185, 0.0464]
Tio 群	1.324±0.4986 (266)	1.426±0.5039 (254)	1.455 (253)	0.083 [0.0456, 0.1214]	

平均値±標準偏差(例数)

a) 投与群、ベースラインの喫煙状況(喫煙中又は過去に喫煙)、ベースライン値、ベースラインICSの使用の有無、短時間作用性β₂刺激薬投与前のFEV₁及び短時間作用性β₂刺激薬投与 45 分後のFEV₁を固定効果、治験実施医療機関(地域にネスト)を変量効果とした混合効果モデル

有害事象は、本剤群 76.6% (402/525 例)、プラセボ群 76.5% (205/268 例)、Tio 群 74.2% (198/267 例)に認められ、主な事象は表 13 のとおりであった。死亡例は本剤群 2 例(呼吸停止、急性呼吸不全各 1 例)、プラセボ群 2 例(心肺不全、肺炎各 1 例)、Tio 群 2 例(呼吸不全、心筋梗塞各 1 例)に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、治験薬投与中止後 30 日以内の死亡が本剤群で 1 例(肺炎)、30 日以上経過後の死亡が本剤群で 1 例(肺癌)認められた。重篤な有害事象は、本剤群 12.4% (65/525 例)、プラセボ群 16.0% (43/268 例)、Tio 群 15.0% (40/267 例)に認められ、本剤群の 6 例(一過性脳虚血発作/精神障害、急性冠動脈症候群、一過性脳虚血発作、心房粗動、失神、狭心症各

²⁴ GOLD ガイドライン(2008 年)によって中等症から重症と診断され、かつ以下の基準:(1) 喫煙歴が 10 pack-years 以上、(2) 気管支拡張薬投与後の FEV₁ の予測値に対する割合が≥30%かつ<80%、(3) 気管支拡張薬投与後の FEV₁/FVC が<70%、(4) 40 歳以上、(5) 治験薬投与前 7 日間の症状の総スコアが 1 以上の日が 4 日以上、を満たす COPD 患者。

²⁵ 主要解析として、プラセボ群と本剤群との対比較を実施することが計画され、主要評価項目(①)は「トラフ FEV₁」、主要な副次評価項目(②)は、「TDI 総スコア」及び「SGRQ 総スコア」、重要な副次評価項目(③)は、「中等度又は高度の初回 COPD 増悪発現までの期間」及び「1 日あたりのレスキュー薬使用回数(パフ数)」と設定された。全体の検定の多重性は、固定順序検定手順(①~③の各階層のいずれかの評価項目で有意であれば次の階層の検定を行う)により調整し、②及び③の各階層内(評価項目間)の検定の多重性は、Hochberg のステップアップ手順により、調整された。

²⁶ レスキュー治療後 6 時間以内又は全身性ステロイド剤投与後 7 日以内に FEV₁ が測定された場合、該当する測定値は欠測値として取り扱われた。投与 23 時間 15 分後及び 23 時間 45 分後の値のいずれか一方が欠測の場合、もう一方の値をトラフ FEV₁ に用い、いずれの値も欠測の場合、トラフ FEV₁ は欠測値として取り扱われた。トラフ FEV₁ が欠測値の場合、投与 15 日以降の最後の測定値で補完された(LOCF)。

1 例)、Tio 群 1 例 (慢性閉塞性肺疾患/ウイルス性上気道感染) については因果関係が否定されなかった。主な事象は慢性閉塞性肺疾患 (本剤群 3.6% <19/525 例>、プラセボ群 6.0% <16/268 例>、Tio 群 4.9% <13/267 例>、肺炎 (本剤群 1.3% <7/525 例>、プラセボ群 2.6% <7/268 例>、Tio 群 1.5% <4/267 例>) 等であった。投与中止に至った有害事象は、本剤群 8.0% (42/525 例)、プラセボ群 11.6% (32/268 例)、Tio 群 7.5% (20/267 例) に認められ、主な事象は慢性閉塞性肺疾患 (本剤群 1.9% <10/525 例>、プラセボ群 4.9% <13/268 例>、Tio 群 3.7% <10/267 例>)、肺炎 (本剤群 1.0% <5/525 例>、プラセボ群 0.7% <2/268 例>、Tio 群 0.7% <2/267 例>)、呼吸困難 (本剤群 0.2% <1/525 例>、プラセボ群 1.5% <4/268 例>) 等であった。

副作用は、本剤群 10.7% (56/525 例)、プラセボ群 9.3% (25/268 例)、Tio 群 8.2% (22/267 例) に認められ、主な事象は口内乾燥 (本剤群 2.5% <13/525 例>、プラセボ群 1.1% <3/268 例>、Tio 群 1.5% <4/267 例>)、慢性閉塞性肺疾患 (本剤群 1.0% <5/525 例>、プラセボ群 1.5% <4/268 例>、Tio 群 1.1% <3/267 例>) 咳嗽 (本剤群 1.0% <5/525 例>、プラセボ群 0.4% <1/268 例>) 等であった。

表 13 いずれかの群で 2%以上の発現が認められた有害事象

	本剤群 (525 例)	プラセボ群 (268 例)	Tio 群 (267 例)
口内乾燥	16 (3.0)	5 (1.9)	4 (1.5)
下痢	10 (1.9)	6 (2.2)	5 (1.9)
悪心	9 (1.7)	7 (2.6)	4 (1.5)
胃食道逆流性疾患	4 (0.8)	6 (2.2)	3 (1.1)
末梢性浮腫	9 (1.7)	6 (2.2)	8 (3.0)
非心臓性胸痛	5 (1.0)	2 (0.7)	7 (2.6)
上気道感染	57 (10.9)	33 (12.3)	30 (11.2)
鼻咽頭炎	47 (9.0)	15 (5.6)	21 (7.9)
副鼻腔炎	28 (5.3)	14 (5.2)	10 (3.7)
細菌性上気道感染	28 (5.3)	28 (10.4)	21 (7.9)
下気道感染	23 (4.4)	9 (3.4)	10 (3.7)
気管支炎	22 (4.2)	10 (3.7)	12 (4.5)
肺炎	14 (2.7)	12 (4.5)	7 (2.6)
尿路感染	14 (2.7)	8 (3.0)	16 (6.0)
ウイルス性上気道感染	9 (1.7)	13 (4.9)	11 (4.1)
ウイルス感染	1 (0.2)	7 (2.6)	4 (1.5)
背部痛	25 (4.8)	10 (3.7)	12 (4.5)
関節痛	10 (1.9)	7 (2.6)	7 (2.6)
頭痛	25 (4.8)	14 (5.2)	12 (4.5)
浮動性めまい	9 (1.7)	7 (2.6)	5 (1.9)
慢性閉塞性肺疾患	191 (36.4)	116 (43.3)	90 (33.7)
咳嗽	21 (4.0)	13 (4.9)	12 (4.5)
呼吸困難	14 (2.7)	13 (4.9)	6 (2.2)
口腔咽頭痛	6 (1.1)	6 (2.2)	2 (0.7)
鼻漏	1 (0.2)	9 (3.4)	4 (1.5)
高血圧	21 (4.0)	12 (4.5)	14 (5.2)
狭心症	7 (1.3)	6 (2.2)	3 (1.1)

例数 (%)

(4) 長期投与試験 (5.3.5.1-7: A1302 試験<2010 年 5 月~2011 年 11 月>)

日本人 COPD 患者²⁷ (目標症例数 160 例<本剤群 120 例、Tio 群 40 例>) を対象に、本剤を 52 週間吸入投与したときの安全性及び有効性を検討するため、Tio を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

²⁷ GOLD ガイドライン (2008 年) によって中等症から重症と診断され、かつ以下の基準: (1) 喫煙歴が 10 pack-years 以上、(2) 気管支拡張薬投与後の FEV₁ の予測値に対する割合が $\geq 30\%$ かつ $<80\%$ 、(3) 気管支拡張薬投与後の FEV₁/FVC が $<70\%$ 、(4) 40 歳以上、を満たす COPD 患者。

用法・用量は、本剤 50 µg 又は Tio 18 µg を 1 日 1 回吸入投与することと設定され、投与期間は 52 週間と設定された。

総割付け症例 163 例（本剤群 123 例、Tio 群 40 例）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び ITT 集団とされ、有効性の解析対象集団とされた。投与中止例は、本剤群 15.4% (19/123 例)、Tio 群 17.5% (7/40 例) であり、主な中止理由は有害事象（本剤群 8.9% <11/123 例>、Tio 群 12.5% <5/40 例>）等であった。

有効性の評価項目であるトラフ FEV₁ (投与 45 分前及び 15 分前に測定した FEV₁ の平均値)²⁸の推移は、表 14 のとおりであった。

表 14 トラフ FEV₁ (L) の推移 (ITT 集団)

		ベースライン	12 週後	24 週後	52 週後
本剤群		1.304±0.4808 (122)	1.410±0.4593 (110)	1.394±0.4529 (110)	1.371±0.4625 (103)
	ベースラインから の変化量	-	0.101±0.1455	0.094±0.1614	0.068±0.1829
Tio 群		1.334±0.4208 (40)	1.525±0.4523 (37)	1.496±0.4561 (37)	1.447±0.5364 (33)
	ベースラインから の変化量	-	0.173±0.1976	0.144±0.1435	0.127±0.2566

平均値±標準偏差 (例数)

有害事象は、本剤群 82.9% (102/123 例)、Tio 群 82.5% (33/40 例) に認められ、主な事象は表 15 のとおりであった。試験中に死亡例は認められなかった。治験薬投与中止後に本剤群で 1 例（脳腫瘍）の死亡が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。その他の重篤な有害事象は、本剤群 13.0% (16/123 例)、Tio 群 15.0% (6/40 例) に認められ、本剤群の胃癌、意識消失については、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかったが、意識消失は治験終了時まで回復した。いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、慢性閉塞性肺疾患（本剤群 2 例）、肺炎（Tio 群 2 例）であった。投与中止に至った有害事象は、本剤群 8.9% (11/123 例)、Tio 群 12.5% (5/40 例) に認められた。

副作用は、本剤群 11.4% (14/123 例)、Tio 群 5.0% (2/40 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は、便秘（本剤群 2 例）、口内乾燥（本剤群 2 例、Tio 群 1 例）、発声障害（本剤群 2 例）、排尿困難（本剤群 2 例）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（本剤群 2 例）であった。

²⁸ 治験実施計画書においては、投与 45 分前及び 15 分前に測定した FEV₁ の平均値を「投与前 FEV₁」と表記しているが、本報告書においては「トラフ FEV₁」と記載した。レスキュー治療 6 時間以内又は全身性ステロイド剤投与後 7 日以内に FEV₁ が測定された場合、該当する測定値は欠測値として取り扱われた。各時点の 45 分前及び 15 分前のいずれか一方が欠測の場合、もう一方の値をトラフ FEV₁ に用い、いずれの値も欠測の場合、トラフ FEV₁ は欠測値として取り扱われた。

表 15 本剤群で 2%以上の発現が認められた有害事象

	本剤群 (123 例)	Tio 群 (40 例)
便秘	6 (4.9)	3 (7.5)
胃食道逆流性疾患	5 (4.1)	0
萎縮性胃炎	3 (2.4)	1 (2.5)
鼻咽頭炎	38 (30.9)	13 (32.5)
気管支炎	6 (4.9)	5 (12.5)
咽頭炎	6 (4.9)	1 (2.5)
上気道感染	6 (4.9)	3 (7.5)
細菌性上気道感染	6 (4.9)	2 (5.0)
胃腸炎	3 (2.4)	1 (2.5)
下気道感染	3 (2.4)	2 (5.0)
挫傷	3 (2.4)	2 (5.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (2.4)	0
糖尿病	4 (3.3)	0
背部痛	6 (4.9)	1 (2.5)
不眠症	3 (2.4)	1 (2.5)
排尿困難	3 (2.4)	0
慢性閉塞性肺疾患	30 (24.4)	13 (32.5)
発声障害	6 (4.9)	2 (5.0)
痰貯留	4 (3.3)	0
上気道の炎症	4 (3.3)	1 (2.5)
湿疹	3 (2.4)	0
高血圧	7 (5.7)	5 (12.5)

例数 (%)

<審査の概略>

(1) 有効性及び用法・用量について

1) 有効性評価の妥当性について

申請者は、COPD の疾患概念、病期分類、治療指針等の外因性民族的要因について、本邦と海外で大きな違いがないこと、健康成人を対象とした A2104 試験において本薬の薬物動態を検討したところ、日本人の血漿中暴露量は外国人に比べて高かったものの、国際共同試験として実施した用量設定試験（A2205 試験）において、日本人部分集団においても全体集団と同様の用量反応関係が認められ、安全性についても大きな問題はみられなかったことから、国際共同試験として実施した検証的試験（A2304 試験）に参画したことは妥当と考える旨を説明している。

機構は、A2304 試験における日本人部分集団の患者背景について、全体集団と異なる傾向がみられた因子が有効性評価に影響を及ぼさないか、説明するよう求めた。

申請者は、日本人部分集団の患者背景の主な特徴として、65 歳以上の高齢者が多いこと（全体集団 49.6%、日本人部分集団 76.0%）、体重が低いこと（全体集団 72.2 kg、日本人部分集団 60.1 kg）、BMI が小さいこと（30.0 kg/m²以下は全体集団 79.2%、日本人部分集団 96.9%）、COPD 重症度が重症又は最重症の患者が少ないこと（全体集団 39.2%、日本人部分集団 26.0%）、罹病期間（中央値）が短いこと（全体集団 4.54 年、日本人部分集団 1.96 年）、喫煙歴が長いこと（全体集団 44.8 packs-years、日本人部分集団 53.2 packs-years）、ベースライン時の ICS 使用割合が小さいこと（全体集団 53.5%、日本人部分集団 19.8%）、COPD 関連の前治療薬について、短時間作用性β₂刺激薬（SABA）の使用割合が小さいこと（全体集団 32.4%、日本人部分集団 10.4%）、ICS/LABA の使用割合が小さいこと（全体集団 28.4%、日本人部分集団 8.3%）、LAMA の使用割合が大きいこと（全体集団 29.9%、日本人部分集団 43.8%）等が挙げられたが、各因子についての部分集団解析結果は表 16 のとおりであり、投与 12 週後におけるトラフ FEV₁ のベースラインからの変化量は、全体集団においてはいずれの部分集団においても本剤群でプラセボ群と比べて

一貫して大きく、日本人部分集団についても例数が少ない部分集団における結果の解釈に限界はあるものの、おおむね全体集団と同様の傾向が認められたことから、有効性評価に対する影響は認められなかったと考える旨を説明した。

表 16 投与 12 週後におけるトラフ FEV₁ のベースラインからの変化量 (L) (A2304 試験、FAS)

背景因子		投与群	全体集団		日本部分集団	
			例数	変化量	例数	変化量
年齢	65 歳未満	本剤群	257	0.105±0.2448	14	0.223±0.2776
		プラセボ群	125	-0.015±0.2017	9	0.155±0.3266
	65 歳以上 75 歳未満	本剤群	188	0.104±0.1815	37	0.081±0.1741
		プラセボ群	88	0.010±0.1672	13	-0.017±0.1524
	75 歳以上	本剤群	69	0.109±0.1637	13	0.075±0.1034
		プラセボ群	30	0.003±0.1365	8	0.018±0.1210
体重	60 kg 未満	本剤群	139	0.102±0.1831	33	0.083±0.1133
		プラセボ群	67	0.005±0.1558	13	-0.007±0.1500
	60 kg 以上	本剤群	375	0.106±0.2236	31	0.141±0.2570
		プラセボ群	176	-0.006±0.1919	17	0.083±0.2587
BMI	22 kg/m ² 未満	本剤群	146	0.094±0.1926	32	0.063±0.1016
		プラセボ群	68	0.015±0.1458	15	0.019±0.1680
	22 kg/m ² 以上	本剤群	368	0.109±0.2209	32	0.159±0.2528
		プラセボ群	175	-0.011±0.1947	15	0.069±0.2653
COPD 重症度	軽症又は中等症	本剤群	319	0.107±0.2197	42	0.099±0.2171
		プラセボ群	154	-0.010±0.1997	27	0.041±0.2303
	重症又は最重症	本剤群	195	0.102±0.2027	22	0.135±0.1537
		プラセボ群	89	0.009±0.1481	3	0.073±0.0937
罹病期間	5 年以下	本剤群	292	0.099±0.2157	53	0.122±0.2117
		プラセボ群	136	-0.001±0.1863	21	0.040±0.2483
	5 年超	本剤群	222	0.113±0.2100	11	0.061±0.0905
		プラセボ群	107	-0.006±0.1782	9	0.054±0.1438
喫煙量	50 pack years 未満	本剤群	340	0.103±0.2280	33	0.120±0.2281
		プラセボ群	155	0.001±0.1905	13	0.083±0.2862
	50 pack years 以上	本剤群	174	0.108±0.1813	31	0.102±0.1610
		プラセボ群	88	-0.011±0.1679	17	0.015±0.1547
ICS 使用	なし	本剤群	241	0.104±0.2202	47	0.122±0.2033
		プラセボ群	122	0.005±0.1833	28	0.049±0.2269
	あり	本剤群	273	0.106±0.2072	17	0.081±0.1812
		プラセボ群	121	-0.012±0.1818	2	-0.020±0.0276
前治療薬	SABA あり	本剤群	175	0.099±0.2342	6	-0.015±0.1815
		プラセボ群	76	0.001±0.1784	4	0.044±0.2500
	ICS/LABA あり	本剤群	152	0.101±0.2072	7	0.105±0.0661
		プラセボ群	63	-0.030±0.1735	1	-0.040
	LAMA あり	本剤群	152	0.096±0.1865	24	0.102±0.1498
		プラセボ群	77	-0.003±0.1614	17	0.007±0.1552
	その他	本剤群	161	0.102±0.2271	28	0.079±0.1724
		プラセボ群	74	-0.009±0.1762	11	0.008±0.1813
	なし	本剤群	129	0.116±0.1943	22	0.162±0.2483
		プラセボ群	70	0.016±0.2061	10	0.122±0.3195

平均値±標準偏差

機構は、A2104 試験において、日本人の血漿中暴露量は外国人に比べて高い傾向であったものの、当該差異は体重差に起因するものと考えられること（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<資料の概略>」の項参照）、A2205 試験において、日本人集団においても全体集団と類似した用量反応関係が認められていることから、国際共同試験（A2304 試験）成績に基づき、日本人 COPD 患者における本剤の有効性を評価することは可能であると判断した。また、A2304 試験において日本人部分集団と全体集団で差異が認められた患者背景因子についても確認し、全体集団においてプラセボ群と比べて本剤群でトラフ FEV₁ のベースラインからの変化量が大きく、日本人部分集団においても同様の傾向が認められたことから、日本人部分集団と全体集団で本質的な差異は示唆されていないと考え、日本人部分集団と全体集団にお

ける有効性に一貫性は認められており、日本人COPD患者における有効性は示されていると判断した。さらに、A2304 試験において日本人部分集団と全体集団で一貫した成績が得られていることから、A2304 試験と類似した試験デザインで実施された海外第Ⅲ相試験（A2303 試験）の成績についても参考とすることは可能であると判断した。

2) 至適用法・用量について

FDA の指示により、本剤の至適用法・用量を更に検討するため追加臨床試験が実施されていることから、機構は、その経緯を説明するとともに、追加臨床試験成績を踏まえて、本剤の用法・用量を 50 μg 1 日 1 回投与とすることの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬吸入投与時（申請者の実施した臨床試験とは製剤及び吸入器が異なる）の有効性及び安全性を探索的に検討するためにArakis社により実施されたプラセボを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験（Kuna P et al. *Eur Respir J.* 30 (Suppl.51): 2135, 2007）において、本薬吸入投与 7 日後と比較して投与 14 及び 28 日後のトラフFEV₁変化量はほぼ同様であったことから、用量設定試験であるA2205 試験の各投与期の期間を 7 日間と設定した。A2205 試験の主要評価項目である投与 7 日目のトラフFEV₁のプラセボとの差は、本剤 12.5、25、50 及び 100 μg 1 日 1 回投与でそれぞれ 0.075、0.090、0.131 及び 0.142 Lであったことから、50 μg 1 日 1 回投与が至適用量であると判断した。しかしながら、FDAより、本剤については

との指摘を受けた。この指摘を踏まえ、無効用量は 12.5 μg 1 日 1 回投与、最小有効用量ではあるが十分な有効性を示していない用量は 25 μg 1 日 1 回投与、至適用法・用量は事前に規定した値（トラフFEV₁のプラセボとの差が 0.120 L）を超えた 50 μg 1 日 1 回投与であると考える旨を説明したが、FDAより、

の指摘を受けたことから、追加用量設定試験として、検討用法・用量として 1 日 2 回投与を含め、投与期間を 28 日間とするA2208 試験を実施し、以下のような成績が得られた。

A2208 試験は、中等症から重症のCOPD患者 388 例を対象に、本剤 12.5、25、50 及び 100 μg を 1 日 1 回、又は 12.5、25 及び 50 μg を 1 日 2 回、28 日間投与した、プラセボを対照とした不完備ブロック配置による無作為化二重盲検 2 期クロスオーバー試験として実施した。有効性の主要評価項目である投与 28 日後のトラフFEV₁（投与 23 時間 15 分後及び 23 時間 45 分後のFEV₁の平均値）²⁹は表 17 のとおりであり、本剤 25、50 及び 100 μg の各 1 日用量のトラフFEV₁は、1 日 1 回投与と比べて 1 日 2 回投与で大きかった。なお、12.5 μg 1 日 1 回投与及び 25 μg 1 日 1 回投与では、トラフFEV₁のプラセボ投与との差が臨床的に重要なプラセボとの最小群間差とされる 0.100 L（Donohue JF. *COPD*. 2: 111-124, 2005）を下回ったが、他の投与ではすべて 0.100 Lを上回った。また、投与期別の投与 28 日後のトラフFEV₁は表 18 のとおりであった。

²⁹ 投与 23 時間 15 分後及び 23 時間 45 分後のいずれか一方が欠測の場合、もう一方の値をトラフ FEV₁に用い、いずれの値も欠測の場合、その時点のトラフ FEV₁は欠測値として取り扱われた。

表 17 投与 28 日後のトラフFEV₁ (L) (A2208 試験、FAS)

	本剤 12.5 µg 1 日 1 回	本剤 25 µg 1 日 1 回	本剤 50 µg 1 日 1 回	本剤 100 µg 1 日 1 回
例数	81	88	88	90
投与期のベースライン	1.282±0.454	1.327±0.471	1.286±0.389	1.279±0.512
投与 28 日後	1.319±0.505	1.368±0.436	1.340±0.400	1.410±0.522
ベースラインからの 変化量	0.037±0.202	0.041±0.223	0.054±0.183	0.131±0.176
プラセボとの差* [90%信頼区間]*	0.051 [0.032, 0.081]	0.079 [0.054, 0.108]	0.109 [0.083, 0.135]	0.137 [0.111, 0.160]
	プラセボ	本剤 12.5 µg 1 日 2 回	本剤 25 µg 1 日 2 回	本剤 50 µg 1 日 2 回
例数	82	90	87	81
投与期のベースライン	1.337±0.489	1.269±0.456	1.264±0.508	1.366±0.463
投与 28 日後	1.268±0.483	1.354±0.484	1.384±0.472	1.493±0.449
ベースラインからの 変化量	-0.069±0.207	0.085±0.189	0.120±0.216	0.127±0.227
プラセボとの差* [90%信頼区間]*	-	0.115 [0.082, 0.142]	0.141 [0.112, 0.163]	0.160 [0.135, 0.181]

平均値±標準偏差

*: モデルで平均化する手法³⁰を用いて算出。モデルの説明変数には、各投与期におけるベースラインFEV₁、各投与期 14 日前のイプラトロピウム投与前のFEV₁及びイプラトロピウム投与 45 分後のFEV₁、喫煙状況（喫煙中又は過去に喫煙）、ベースラインICS使用の有無、並びに投与期を固定効果として含め、効果に関する個体間差及び投与期による差及びEmaxに関する投与期による差を考慮するための変量効果を求めた。

表 18 投与期別の投与 28 日後のトラフFEV₁ (L) (A2208 試験、FAS)

	投与期	本剤 12.5 µg 1 日 1 回	本剤 25 µg 1 日 1 回	本剤 50 µg 1 日 1 回	本剤 100 µg 1 日 1 回
例数	第 I 期 第 II 期	42 39	43 45	47 41	43 47
投与期のベースライン	第 I 期 第 II 期	1.304±0.478 1.258±0.431	1.253±0.497 1.398±0.439	1.323±0.398 1.244±0.378	1.327±0.576 1.235±0.446
投与 28 日後	第 I 期 第 II 期	1.330±0.551 1.307±0.456	1.315±0.420 1.419±0.449	1.358±0.381 1.318±0.425	1.471±0.586 1.354±0.453
ベースラインからの 変化量	第 I 期 第 II 期	0.025±0.218 0.049±0.185	0.062±0.258 0.020±0.185	0.036±0.162 0.075±0.205	0.144±0.185 0.119±0.169
	投与期	プラセボ	本剤 12.5 µg 1 日 2 回	本剤 25 µg 1 日 2 回	本剤 50 µg 1 日 2 回
例数	第 I 期 第 II 期	44 38	48 42	45 42	43 38
投与期のベースライン	第 I 期 第 II 期	1.255±0.412 1.431±0.555	1.188±0.436 1.363±0.465	1.173±0.400 1.362±0.592	1.456±0.453 1.264±0.458
投与 28 日後	第 I 期 第 II 期	1.218±0.408 1.326±0.558	1.301±0.466 1.415±0.503	1.329±0.419 1.444±0.522	1.608±0.460 1.362±0.403
ベースラインからの 変化量	第 I 期 第 II 期	-0.037±0.217 -0.106±0.192	0.113±0.171 0.052±0.204	0.156±0.197 0.082±0.232	0.152±0.266 0.098±0.172

平均値±標準偏差

各 1 日用量の 1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与の有効性について、投与 28 日後の 1 日用量別のFEV₁の日内推移を比較したところ、図 2 のように、25 及び 50 µgの各 1 日用量では、FEV₁は投与 11 時間 55 分後までは 1 日 1 回投与の方が 1 日 2 回投与より高く推移し、投与 14 時間後以降は 1 日 2 回投与の方が高く推移した。また、共変量で調整した投与 28 日後のFEV₁の最小二乗平均の日内推移は図 3 のとおりであった。

³⁰ 投与 1、7、14、28 日後のトラフ FEV₁の経時データに基づく、8 つの候補モデル（Emax タイプ及びシグモイド Emax タイプの各 4 つの非線形混合効果モデル、各 4 モデルは投与後の日数の効果のモデリングの仕方が異なる）から推定されたプラセボとの差の各推定値の重み付き平均により推定。信頼区間の算出にはブートストラップ法を使用。

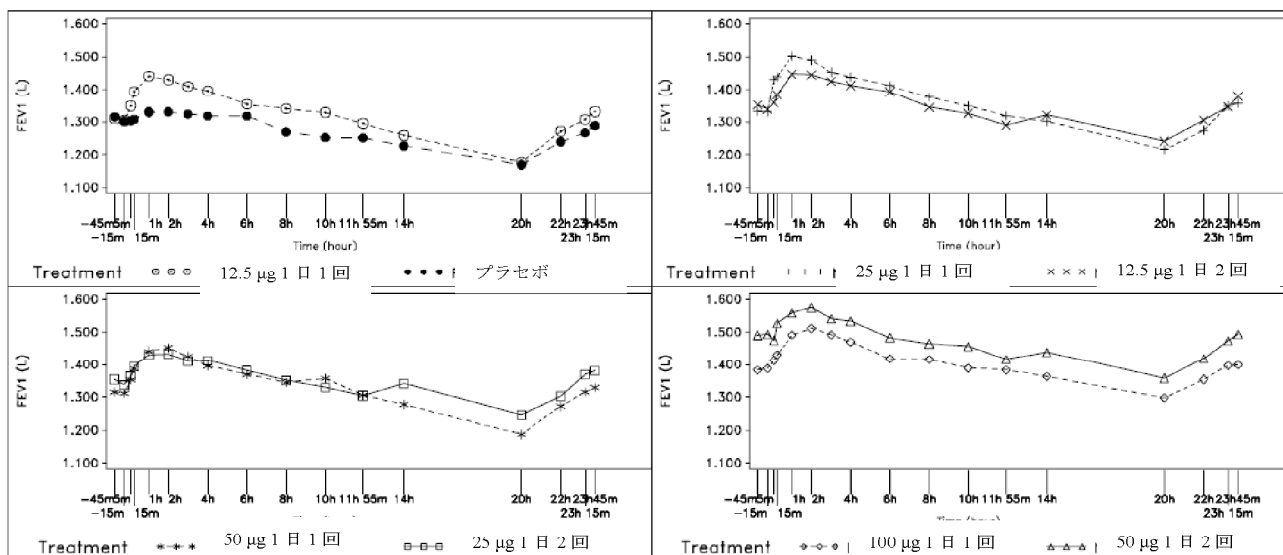


図2 投与28日後の1日用量別のFEV₁の日内推移 (A2208試験、FAS)

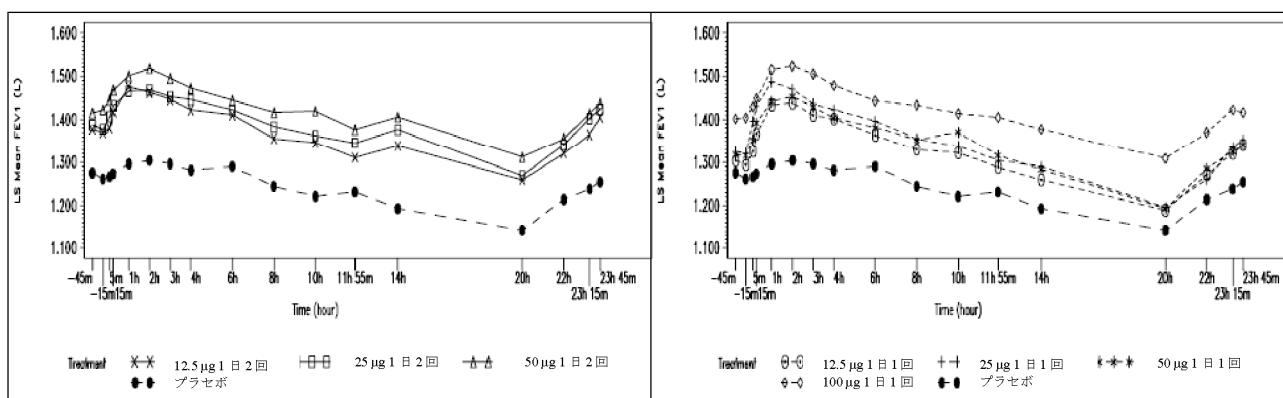


図3 共変量で調整した投与28日後のFEV₁の最小二乗平均の日内推移 (A2208試験、FAS)

投与28日後のモデルで平均化したFEV₁ AUC_{0-24h}、FEV₁ AUC_{0-12h}及びFEV₁ AUC_{12-24h}のプラセボ投与との差は表19、20及び21のとおりであり、本剤25、50及び100 µgの各1日用量のFEV₁ AUC_{0-24h} (L)では、1日1回投与と1日2回投与で同程度の値であった。一方、25、50及び100 µgの各1日用量のFEV₁ AUC_{0-12h}では、1日1回投与において大きい値を示す傾向が認められ、FEV₁ AUC_{12-24h}では、1日2回投与において大きい値を示す傾向が認められた。

表19 モデルで平均化した投与28日後のFEV₁ AUC_{0-24h}のプラセボ投与との差 (L) (A2208試験、FAS)

投与	推定値 [90%信頼区間]	投与	推定値 [90%信頼区間]
本剤 12.5 µg 1 日 1 回	0.058 [0.039, 0.079]	本剤 12.5 µg 1 日 2 回	0.098 [0.071, 0.122]
本剤 25 µg 1 日 1 回	0.089 [0.066, 0.113]	本剤 25 µg 1 日 2 回	0.131 [0.106, 0.152]
本剤 50 µg 1 日 1 回	0.123 [0.099, 0.145]	本剤 50 µg 1 日 2 回	0.158 [0.138, 0.176]
本剤 100 µg 1 日 1 回	0.152 [0.131, 0.171]		

モデルで平均化する手法 (脚注30参照) を用いて算出。

表 20 モデルで平均化した投与 28 日後のFEV₁ AUC_{0-12h}のプラセボ投与との差 (L) (A2208 試験、FAS)

投与	推定値 [90%信頼区間]	投与	推定値 [90%信頼区間]
本剤 12.5 µg 1 日 1 回	0.085 [0.061, 0.111]		
本剤 25 µg 1 日 1 回	0.121 [0.094, 0.146]	本剤 12.5 µg 1 日 2 回	0.104 [0.078, 0.130]
本剤 50 µg 1 日 1 回	0.152 [0.128, 0.174]	本剤 25 µg 1 日 2 回	0.139 [0.113, 0.162]
本剤 100 µg 1 日 1 回	0.176 [0.155, 0.195]	本剤 50 µg 1 日 2 回	0.166 [0.144, 0.186]

モデルで平均化する手法（脚注 30 参照）を用いて算出。

表 21 モデルで平均化した投与 28 日後のFEV₁ AUC_{12-24h}のプラセボ投与との差 (L) (A2208 試験、FAS)

投与	推定値 [90%信頼区間]	投与	推定値 [90%信頼区間]
本剤 12.5 µg 1 日 1 回	0.051 [0.033, 0.080]		
本剤 25 µg 1 日 1 回	0.079 [0.056, 0.108]	本剤 12.5 µg 1 日 2 回	0.112 [0.080, 0.139]
本剤 50 µg 1 日 1 回	0.111 [0.086, 0.137]	本剤 25 µg 1 日 2 回	0.141 [0.112, 0.163]
本剤 100 µg 1 日 1 回	0.141 [0.116, 0.163]	本剤 50 µg 1 日 2 回	0.163 [0.138, 0.184]

モデルで平均化する手法（脚注 30 参照）を用いて算出。

また、モデルで平均化した投与 28 日後のFEV₁ AUC_{0-4h}及びFEV₁ AUC_{0-8h}について検討した結果、50 µg 1 日 1 回投与とプラセボ投与との差が、FEV₁ AUC_{0-4h}及びFEV₁ AUC_{0-8h}でそれぞれ 0.165 及び 0.156 Lであったのに対し、25 µg 1 日 2 回投与ではそれぞれ 0.153 及び 0.145 Lであり、いずれも 50 µg 1 日 1 回投与が 25 µg 1 日 2 回投与よりも大きく、FEV₁ AUC_{0-12h}と同様の傾向が認められた。

A2208 試験では、各 1 日用量について、1 日 1 回投与よりも 1 日 2 回投与のトラフFEV₁の改善効果が高い傾向が認められたものの、投与後 24 時間全体の気管支拡張効果を示すFEV₁ AUC_{0-24h}では各 1 日用量の 1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与で臨床的に意味のある差は認められなかったこと、日中の気管支拡張効果を示すFEV₁ AUC_{0-12h}では 1 日 1 回投与による改善効果が高い傾向が認められ、COPD患者では起床直後から症状が発現し、日常生活に支障をきたすこと（Partridge et al. *Thorax*, 63 (Suppl 7): A74, 2008）から、夜間よりも昼間の呼吸機能の改善がより重要と考えられること、1 日 1 回投与と比較し 1 日 2 回投与における安全性の利点は認められなかったこと、臨床現場では、1 日 2 回投与よりも 1 日 1 回投与のほうが患者のアドヒアランスが高くなると考えられており（Toy et al. *Respir Med*. 105: 435-441, 2011）、アドヒアランスの改善がCOPD増悪による入院回数を有意に減少させるという報告（Vestbo et al. *Thorax*. 64: 939-943, 2009）もあること等から、1 日 1 回投与のベネフィットは大きく、本剤は 1 日 1 回投与で 1 日 2 回投与と比較して臨床的により有用であると考ええる。

また、1 日 1 回の用法においては、A2205 試験及びA2208 試験において一貫して臨床的に意味のあるトラフFEV₁の改善効果を示し、忍容性も良好であった 50 µgが至適用量と考える。

以上より、A2208 試験結果を踏まえても、50 µg 1 日 1 回投与が至適用法・用量であると考えられ、第Ⅲ相試験（A2303 試験及び A2304 試験）において有効性が検証されたことから、その妥当性が確認できたと考える。

機構は、A2208 試験におけるトラフFEV₁の結果を踏まえると、12.5 µg 1 日 2 回投与又は 25 µg 1 日 2 回投与が最小有効用法・用量である可能性が示唆されたものの、12.5 µg 1 日 2 回投与については、FEV₁ AUC_{0-24h}及びFEV₁ AUC_{0-12h}等のパラメータでは、他の用法・用量と比べて値が小さく、当該用法・用量では十分な臨床効果が期待できない可能性があると考ええる。一方、25 µg 1 日 2 回投与と 50 µg 1 日 1 回投与を比較した場合、トラフFEV₁のプラセボ投与との群間差はそれぞれ 0.141 L及び 0.109 Lであり、25 µg 1 日 2 回投与で大きかったが、FEV₁の日内推移では 50 µg 1 日 1 回投与と 25 µg 1 日 2 回投与とで投与 11 時間 55 分後までの推移に大きな相違はなく、トラフFEV₁については、国際共同試験（A2304）において 50 µg 1 日 1 回投与のプラセボに対する優越性が示されており、COPDの長期管理薬としての有効

性は当該用法・用量で示されていること、50 µg 1 日 1 回投与の安全性に大きな問題は示唆されていないこと（「(2) 安全性について」の項参照）、また本剤は長期投与が想定されることを踏まえると、1 日 1 回投与の利便性も理解できることから、日本人COPD患者における本剤の臨床用量を、50 µg 1 日 1 回と設定することは許容可能と考える。

なお、用法・用量の妥当性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断することとしたい。

3) 臨床的位置付けについて

機構は、本剤は、既存薬であるTioと同じLAMAであるが、A2303 試験において、トラフFEV₁のプラセボとの群間差は本剤（0.097 L）とTio（0.083 L）で同程度であったのに対し、国内長期投与試験であるA1302 試験において、本剤群のトラフFEV₁のベースラインからの変化量がTio群より小さい傾向を示していたことについて、要因を考察するとともに、Tioに対する本剤の位置付けについて説明するよう求めた。

申請者は、A1302 試験における投与 12、24 及び 52 週後のトラフFEV₁のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、本剤群ではそれぞれ 0.101±0.1455 L（110 例）、0.094±0.1614 L（110 例）及び 0.068±0.1829 L（103 例）、Tio群ではそれぞれ 0.173±0.1976 L（37 例）、0.144±0.1435 L（37 例）及び 0.127±0.2566 L（33 例）、A2303 試験における投与 12、24 及び 52 週後のトラフFEV₁のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、本剤群ではそれぞれ 0.114±0.2406 L（514 例）、0.119±0.2425 L（452 例）及び 0.074±0.2475 L（416 例）、Tio群ではそれぞれ 0.104±0.2189 L（254 例）、0.072±0.2708 L（234 例）及び 0.056±0.2590 L（211 例）であり、A1302 試験におけるTio群のトラフFEV₁のベースラインからの変化量は、A2303 試験成績や公表文献（スピリーバ吸入用カプセル 18 µg添付文書 第 8 版、Moita J et al. *Pulm Pharmacol Ther.* 21: 146-151, 2008、Johansson G et al. *Prim Care Respir J.* 17: 169-175, 2008）で報告されている値（0.074～0.12 L）と比べても大きい値であったことを説明した。さらに申請者は、①A2303 試験においては重症の被験者の割合は投与群間で同程度（本剤群 35.6%、Tio群 35.2%）であったのに対し、A1302 試験においては本剤群で重症の被験者が多かった（本剤群 45.5%、Tio群 30.0%）ものの、A1302 試験におけるCOPD重症度別の部分集団解析結果は表 22 のとおりであり、本剤群の重症又は最重症の部分集団では軽症又は中等症の部分集団と比べてトラフFEV₁のベースラインからの変化量が大きい傾向が認められたこと、②COPD関連の前治療薬については、LAMAの使用率がA1302 試験（本剤群 63.4%、Tio群 80.0%）でA2303 試験（本剤群 25.5%、Tio群 34.5%）と比べて高く、両試験ともTio群で使用率が高かったが、A1302 試験におけるトラフFEV₁のベースラインからの変化量はA2303 試験における変化量と同程度以上であり、前治療薬の差異の影響は小さいと考えられることから、COPD重症度等の患者背景、COPD関連の前治療薬の差異は、本剤群のトラフFEV₁のベースラインからの変化量がTio群より小さい傾向を示したことの要因とは考えられず、A1302 試験におけるTio群の被験者数が 40 例と少なかったことが大きな要因であったと考えられ、またA1302 試験でスパイロメトリーデータの中央評価を実施しなかったことも要因となった可能性があると考える旨を説明した。

表 22 COPD 重症度別のトラフ FEV₁ のベースラインからの変化量 (L) (A1302 試験、ITT 集団)

	本剤群			Tio 群		
	投与 12 週	投与 24 週後	投与 52 週後	投与 12 週	投与 24 週後	投与 52 週後
軽症又は中等症	0.069±0.1384 (58)	0.064±0.1733 (58)	0.038±0.2017 (55)	0.158±0.1883 (25)	0.154±0.1545 (25)	0.160±0.3008 (21)
重症又は最重症	0.136±0.1465 (52)	0.128±0.1410 (52)	0.102±0.1538 (48)	0.206±0.2208 (12)	0.123±0.1209 (12)	0.070±0.1467 (12)

平均値±標準偏差 (例数)

その上で申請者は、A2303 試験においてトラフFEV₁のプラセボとの群間差は本剤群で 0.097 L、Tioで 0.083 Lであったことから、本剤群とTioで気管支拡張作用は同程度と考えられること、また、投与直後のFEV₁ (投与 5～30 分後) は表 23 のとおりであり、投与初日においては投与 5～30 分後のFEV₁について本剤群とTio群で統計学的に有意な差が認められていること、気管支拡張作用が定常状態に達したと考えられる投与 12～52 週時においても、投与直後のFEV₁は本剤群でTio群と比べ数値的に大きかったことから、本剤は投与 5 分後で速やかに気管支拡張作用を示し、患者の起床直後の活動による負担を軽減し、既存薬に対しアドヒアランスを向上させることが期待できる旨を説明した。

表 23 投与直後の FEV₁ の Tio 群との群間差 (L) (A2303 試験、FAS)

		最小二乗平均値 [95%信頼区間]	p 値
1 日後	5 分後	0.041 [0.0254, 0.0572]	<0.001
	15 分後	0.065 [0.0472, 0.0820]	<0.001
	30 分後	0.056 [0.0319, 0.0809]	<0.001
12 週後	5 分後	0.025 [-0.0082, 0.0581]	0.140
	15 分後	0.026 [-0.0073, 0.0601]	0.125
	30 分後	0.031 [-0.0023±0.0644]	0.068
26 週後	5 分後	0.050 [0.0138, 0.0862]	0.007
	15 分後	0.046 [0.0086, 0.0834]	0.016
	30 分後	0.062 [0.0254, 0.0992]	<0.001
52 週後	5 分後	0.016 [-0.0227, 0.0555]	0.410
	15 分後	0.020 [-0.0205, 0.0596]	0.339
	30 分後	0.020 [-0.0202, 0.0605]	0.328

投与群、ベースラインの喫煙状況 (喫煙中又は過去に喫煙)、ベースライン値、ベースライン ICS の使用の有無、短時間作用性 β_2 刺激薬投与前の FEV₁ 及び短時間作用性 β_2 刺激薬投与 45 分後の FEV₁ を固定効果、治験実施医療機関 (地域にネスト) を変量効果とした混合効果モデル

機構は、国内A1302 試験において本剤群のトラフFEV₁のベースラインからの変化量がTio群に比べ小さい値を示したことについて、その要因は明確ではないが、Tio群の症例数が少なく、日本人COPD患者において本剤の有効性がTioに比べ劣ると明確に結論するには至らないと考えられること、また、海外A2303 試験においては本剤とTioで同程度の有効性が示されており、A2304 試験で全体集団と日本人集団の成績に一貫性が認められたことを踏まえれば、日本人と外国人で本剤とTioの効力関係も類似していると推察されることから、日本人COPD患者においても本剤の有効性はTioと大きな相違はないと考えられる。一方、A2303 試験の結果、投与直後のFEV₁については、投与初日には本剤群でTio群を上回る改善が認められているが、気管支拡張作用が定常状態に達したと考えられる長期投与時におけるTioに対する有用性は明確にはなっていないことから、本剤がCOPDの長期管理薬であることを踏まえると、臨床位置付けについても本剤とTioで大きく異なるものではないと考える。

(2) 安全性について

申請者は、第Ⅲ相試験 2 試験 (A2303 試験及び A2304 試験) の併合データ (Core 併合データ) の 6 ヶ月集団データに基づき、PT 別の有害事象、心血管・脳血管系事象、抗コリン作用に関連する有害事

象（緑内障及び高眼圧症、膀胱閉塞及び尿閉、抗コリン作動性症候群、口内乾燥、並びに便秘及び消化管の運動低下）について、以下のように説明している。

Core 併合 6 ヶ月集団における有害事象は、本剤群 59.81% (643/1075 例)、Tio 群 65.17% (174/267 例)、プラセボ群 66.73% (357/535 例) に認められた。いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象は表 24 のとおりであり、いずれの群においても最も多く発現した有害事象は慢性閉塞性肺疾患であり、本剤群で次いで発現が多かった有害事象は、上気道感染、鼻咽頭炎、咳嗽等であった。

表 24 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象 (Core 併合 6 ヶ月集団)

	本剤群 (1075 例)	Tio 群 (267 例)	プラセボ群 (535 例)
慢性閉塞性肺疾患	241 (22.42)	74 (27.72)	162 (30.28)
上気道感染	64 (5.95)	19 (7.12)	43 (8.04)
鼻咽頭炎	57 (5.30)	16 (5.99)	31 (5.79)
咳嗽	40 (3.72)	11 (4.12)	24 (4.49)
細菌性上気道感染	38 (3.53)	14 (5.24)	31 (5.79)
頭痛	35 (3.26)	7 (2.62)	20 (3.74)
背部痛	32 (2.98)	8 (3.00)	15 (2.80)
呼吸困難	29 (2.70)	3 (1.12)	23 (4.30)
口内乾燥	24 (2.23)	4 (1.50)	6 (1.12)
副鼻腔炎	24 (2.23)	5 (1.87)	13 (2.43)
高血圧	23 (2.14)	11 (4.12)	13 (2.43)
下気道感染	23 (2.14)	9 (3.37)	14 (2.62)
発熱	20 (1.86)	1 (0.37)	15 (2.80)
気管支炎	19 (1.77)	9 (3.37)	11 (2.06)
尿路感染	19 (1.77)	10 (3.75)	10 (1.87)
肺炎	11 (1.02)	5 (1.87)	11 (2.06)
ウイルス性上気道感染	11 (1.02)	8 (3.00)	15 (2.80)
非心臓性胸痛	7 (0.65)	6 (2.25)	4 (0.75)

例数 (%)

心血管系・脳血管系 (cardio- and cerebrovascular、CCV) イベントに関連する有害事象³¹の発現率は、本剤群 4.09% (44/1075 例)、Tio群 4.49% (12/267 例)、プラセボ群 3.74% (20/535 例)、重篤な有害事象の発現率は本剤群 1.40% (15/1075 例)、Tio群 0.75% (2/267 例)、プラセボ群 1.87% (10/535 例) であり、3 群の発現率は同程度であったが、重篤な心房細動は本剤群でのみ 4 例認められた。心房細動及び心房粗動について、試験終了後に独立した循環器専門医により盲検下で再判定を行ったところ、心房細動又は心房粗動の既往のない被験者において新たに発現した臨床的に重要な心房細動及び心房粗動は、3 群で同程度に認められたが、既往ありの被験者における臨床的に重要な再発の事象は本剤群で多かった (表 25)。

表 25 既往の有無別の心房細動又は心房粗動と再判定された被験者の割合 (Core 併合 6 ヶ月集団)

心房細動又は心房粗動の 既往の有無	臨床的な重要性	本剤群 (1075 例)	Tio 群 (267 例)	プラセボ群 (535 例)
既往なし	重要でない	4/1044 (0.4)	2/259 (0.8)	0/521 (0.0)
	重要	3/1044 (0.3)	2/259 (0.8)	1/521 (0.2)
	合計	7/1044 (0.7)	4/259 (1.5)	1/521 (0.2)
既往あり	重要でない	14/31 (45.2)	5/8 (62.5)	10/14 (71.4)
	重要	5/31 (16.1)	0/8 (0.0)	0/14 (0.0)
	合計	19/31 (61.3)	5/8 (62.5)	10/14 (71.4)

例数 (%)

³¹ 「心筋梗塞」、「その他の虚血性心疾患」、「心不全」及び「脳血管障害」の SMQ 狭域検索、並びに「不整脈（徐脈性不整脈および頻脈性不整脈を含む）」の SMQ 広域検索。

主要な心血管系イベント（major adverse cardiovascular events、MACE）に関連する有害事象³²は、本剤群 0.37%（4/1075 例）、Tio群 0.75%（2/267 例）、プラセボ群 0.37%（2/535 例）であり、3 群の発現率は同程度であった。

頻脈に関連する有害事象³³は、本剤群 0.93%（10/1075 例）、Tio群 2.25%（6/267 例）、プラセボ群 0.75%（4/535 例）であり、Tio群の発現率は本剤群及びプラセボ群と比較して高かった。

QTc延長に関連する有害事象³⁴の発現率は、本剤群 0.09%（1/1075 例）、Tio群 0.75%（2/267 例）、プラセボ群 0.37%（2/535 例）であり、3 群の発現率は同程度であった。

緑内障及び高眼圧症に関連する有害事象³⁵は、本剤群でのみ 0.19%（2/1075 例）に認められた。

膀胱閉塞及び尿閉に関連する有害事象³⁶の発現率は、本剤群 1.12%（12/1075 例）、Tio群 1.12%（3/267 例）、プラセボ群 0.75%（4/535 例）であり、3 群の発現率は同程度であった。

抗コリン作動性症候群に関連する有害事象³⁷の発現率は、本剤群 6.23%（67/1075 例）、Tio群 4.49%（12/267 例）、プラセボ群 5.79%（31/535 例）であり、本剤群の発現率はプラセボ群と同程度であったが、Tio群より高かった。

口内乾燥に関連する有害事象³⁸の発現率は、本剤群 2.42%（26/1075 例）、Tio群 1.50%（4/267 例）、プラセボ群 1.12%（6/535 例）であり、本剤群の発現率はTio群と同程度であったが、プラセボ群より高かった。

便秘及び消化管の運動低下に関連する有害事象³⁹の発現率は、本剤群 1.21%（13/1075 例）、Tio群 0.75%（2/267 例）、プラセボ群 2.43%（13/535 例）であり、本剤群及びTio群の発現率はプラセボ群と比較して低かった。

1) CCV イベントについて

機構は、本剤による重篤な CCV イベント、死亡等の発現リスクについて、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、Core 併合 6 ヶ月集団及び 12 ヶ月集団における MACE に関連する有害事象の発現率は表 26 のとおりであり、いずれの集団でも本剤群とプラセボ群で差は認められず、オッズ比（本剤群/プラセボ群）[95%信頼区間] は 6 ヶ月集団で 0.96 [0.17, 5.54]、12 ヶ月集団で 0.51 [0.03, 8.18] であったこと、Major 併合データ（A2303 試験、A2304 試験、A2205 試験、A2207 試験、A2208 試験及び A2310 試験の併合データ）で、100 人年あたりの MACE に関連する有害事象の発現件数は、Tio 群と比較し、本剤群及びプラセボ群でわずかに低かったこと（表 27）等から、本剤による重篤な CCV イベント、並びに死亡のリスクは低く、プラセボとの差はみられないと考える旨を説明した。

³² FDA が定義した MACE に加え、心血管系関連死に関連する事象。

³³ 「頻脈性不整脈（上室性および心室性頻脈性不整脈を含む）」の SMQ 狭域検索。

³⁴ 「トルサード・ド・ポアント/QT 延長」の SMQ 広域検索。

³⁵ 「緑内障」の SMQ 狭域検索。

³⁶ HLT 「膀胱および尿道症状」

³⁷ 「抗コリン作動性症候群」の SMQ 広域検索。

³⁸ HLT 「口内乾燥および唾液分泌異常」

³⁹ IILT 「消化管アトニーおよび運動機能障害 NEC」

表 26 MACE に関連する有害事象の発現率及びオッズ比 (Core 併合 6 ヶ月及び 12 ヶ月集団)

	Core 併合 6 ヶ月集団			Core 併合 12 ヶ月集団		
	本剤群 (1075 例)	Tio 群 (267 例)	プラセボ群 (535 例)	本剤群 (525 例)	Tio 群 (267 例)	プラセボ群 (268 例)
発現例数 (%)	4 (0.37)	2 (0.75)	2 (0.37)	1 (0.19)	3 (1.12)	1 (0.37)
オッズ比 (対プラセボ群) [95%信頼区間]*	0.96 [0.17, 5.54] p=0.9883	2.02 [0.18, 22.36] p=0.5608		0.51 [0.03, 8.18] p=0.6278	3.03 [0.31, 29.36] p=0.3141	

* : 試験を層とした Mantel-Haenszel 検定

表 27 総暴露期間で調整した MACE に関連する有害事象の発現件数 (Major 併合集団)

	本剤群 (1353 例)	Tio 群 (267 例)	プラセボ群 (816 例)
発現例数	6	3	2
発現件数	6	3	2
総暴露期間 (人年)	711.7	230.8	347.4
100 人年当たりの発現件数	0.8	1.3	0.6
脳血管発作	0.3	0.4	0.0
心筋梗塞	0.3	0.4	0.3
急性心筋梗塞	0.1	0.0	0.3
突然死	0.1	0.0	0.0
出血性卒中	0.0	0.4	0.0

また申請者は、Core 併合 6 ヶ月及び 12 ヶ月集団で CCV のリスク因子⁴⁰数別の CCV 関連有害事象の発現状況は表 28 のとおりであり、CCV の病歴がある患者における発現率は、本剤群でプラセボ群と同程度であったこと、CCV のリスク因子数の増加とともに CCV 関連事象の発現率は増加する傾向が認められたものの、CCV のリスク因子数が 3 以上の部分集団における発現率は本剤群でプラセボ群と同程度であったこと、重篤な CCV 関連事象についてもプラセボ群と比べて本剤群で発現率が高い傾向はみられなかったことから、CCV リスクのある患者においても、本剤によるリスク増加はみられないと考える旨を説明した。

表 28 CCV リスク因子数別の CCV 関連有害事象 (Core 併合 6 ヶ月及び 12 ヶ月集団)

	Core 併合 6 ヶ月集団			Core 併合 12 ヶ月集団		
	本剤群 (1075 例)	Tio 群 (267 例)	プラセボ群 (535 例)	本剤群 (525 例)	Tio 群 (267 例)	プラセボ群 (268 例)
CCV 病歴あり	18/201 (8.96)	4/68 (5.88)	10/117 (8.55)	16/106 (15.09)	5/68 (7.35)	12/69 (17.39)
CCV リスク因子数 0	0/93	0/12	1/40 (2.50)	0/26	0/12	0/10
CCV リスク因子数 1	2/262 (0.76)	2/64 (3.13)	1/122 (0.82)	4/119 (3.36)	4/64 (6.25)	1/58 (1.72)
CCV リスク因子数 2	14/299 (4.68)	6/72 (8.33)	2/144 (1.39)	11/148 (7.43)	8/72 (11.11)	5/68 (7.35)
CCV リスク因子数 3 以上	28/421 (6.65)	4/119 (3.36)	16/229 (6.99)	25/232 (10.78)	7/119 (5.88)	16/132 (12.12)

例数 (%)

また機構は、臨床的に重要な心房細動又は心房粗動の再発が本剤群で多くみられた要因について考察するよう求めた。

申請者は、臨床的に重要な心房細動又は心房粗動と再判定された被験者について、心房細動又は心房粗動の既往の有無別の割合は表 29 のとおりであり、Core 併合集団全体で既往ありの被験者は本剤群 31 例、Tio 群 8 例、プラセボ群 14 例であり、いずれの群も該当被験者数が少なく解釈には限界があるが、Tio 群及びプラセボ群と比較し本剤群で既往ありの被験者が多かったこと、既往ありの被験者で本剤群の 5 例で臨床的に重要な心房細動が再発したが、5 例全例に高血圧又は頻脈の病歴があり、5 例中 2 例

⁴⁰ ①CCV の病歴、②高血圧症、③高脂血症、④糖尿病、⑤BMI > 30 kg/m²、⑥65 歳以上、⑦喫煙中の 7 項目が CCV のリスク因子とされた。

はその既往及び発現時の状況（僧帽弁修復及び三尖弁修復の手術歴、アルコール過量摂取後の再発）から再発リスクが特に高い被験者と考えられたことが要因と考える旨を説明した。

表 29 既往の有無別の臨床的に重要な心房細動又は心房粗動が再判定された被験者の割合（Core 併合 6 ヶ月及び 12 ヶ月集団）

心房細動又は心房粗動の既往の有無	データベース	本剤群 (1075 例)	Tio 群 (267 例)	プラセボ群 (535 例)
既往なし	6 ヶ月	2/1044 (0.19)	2/259 (0.77)	0/521
	12 ヶ月	2/510 (0.39)	2/259 (0.77)	1/261 (0.38)
	合計	3/1044 (0.29)	2/259 (0.77)	1/521 (0.19)
既往あり	6 ヶ月	3/31 (9.68)	0/8	0/14
	12 ヶ月	3/15 (20.00)	0/8	0/7
	合計	5/31 (16.13)	0/8	0/14

例数 (%)

その上で申請者は、心房性不整脈の既往がある患者で再発が多いことは想定されたことであり、本剤の投与により新たに心房細動又は心房粗動を発現した症例は少なかったこと、Core 併合集団における心房細動又は心房粗動の発生率比は表 30 のとおりであり、本剤群、プラセボ群及び Tio 群で発生率は同程度であったこと、海外で市販されている本薬の経口剤（適応症は消化性潰瘍等。海外での承認用量における暴露量は本剤 50 µg 吸入投与時の 16 倍）において、心房細動又は心房粗動のリスク上昇が示唆されたとの報告はないこと、さらに心房細動又は心房粗動を発現した患者と発現していない患者での血漿中本薬濃度の比較を行ったところ、血漿中本薬濃度と心房細動又は心房粗動の発現について関連は認められなかったこと等を踏まえれば、本剤の投与により心房細動又は心房粗動が発現するとの結論には至らないと考える旨を説明した。

表 30 心房細動又は心房粗動の発生率比（Core 併合集団）

	発生率 (件数/人年)		発生率比 [95%信頼区間]	p 値
本剤群	0.037 (26/696.52)	本剤/プラセボ	1.00 [0.491, 2.024]	0.994
プラセボ群	0.033 (11/332.41)	Tio/プラセボ	1.16 [0.462, 2.933]	0.746
Tio 群	0.039 (9/230.83)	本剤/Tio	0.86 [0.374, 1.959]	0.714

機構は、臨床試験において、臨床的に重要な心房細動又は心房粗動の再発が本剤群でのみ認められたものの、発現例は少なく、心房細動又は心房粗動の既往のない被験者集団においては本剤による発現リスクの上昇は示されていないこと、また、吸入剤に比べより全身暴露量の多い本薬の経口剤においても心房細動又は心房粗動のリスクは示されていないことを踏まえると、本剤と心房細動又は心房粗動の発現との関連は明確とは言えないと考えられ、提出された臨床試験成績からは、本剤の CCV に関連する有害事象の発現リスクについて、大きな懸念は示唆されていないと考える。一方で、既存薬のメタ解析の結果、抗コリン薬の吸入投与は心血管系イベントによる死亡等のリスクを高めると報告されており（Singh S et al. *JAMA*. 300: 1439-1450, 2008、Singh S et al. *BMJ*. 342.d3215(online), 2011）、現時点で得られているデータからは、本剤と Tio における CCV イベントの発現傾向に大きな差異はないと考えられることから、本剤についても国内外の製造販売後の安全性情報等を十分に集積した上で、CCV イベントの発現傾向を引き続き慎重に検討する必要があると考える。また、添付文書においても Tio と同様に、「慎重投与」の項に「心不全、心房細動、期外収縮の患者又はこれらの既往歴のある患者」、「重大な副作用」の項に「心房細動」を記載し、心血管系リスクに係る注意喚起を行うことが適切と考える。

2) 年齢、体重及び腎クリアランスによる影響について

申請者は、年齢による本剤の安全性への影響について、以下のように説明している。

Core 併合 6 ヶ月集団データに基づく、年齢層別（65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上、CCV に関連する有害事象については 65 歳未満、65 歳以上）の有害事象発現状況は表 31 のとおりであり、本剤群において、すべての有害事象では年齢層による発現率の違いは認められず、重篤な有害事象では年齢が高い部分集団で発現率が高くなる傾向が認められたものの、プラセボ群に比べると発現率は低かった。CCV に関連する有害事象の発現率は、本剤群の 65 歳以上の部分集団で高かった。抗コリン作動性症候群に関連する有害事象については、年齢が高い部分集団で発現率が高くなる傾向は認められなかった。

表 31 年齢別の有害事象発現状況（Core 併合 6 ヶ月集団）

	年齢区分 (歳)	本剤群 (1075 例)	Tio 群 (267 例)	プラセボ群 (535 例)
有害事象	<65	329/555 (59.28)	99/144 (68.75)	185/273 (67.77)
	65 - <75	236/388 (60.82)	58/97 (59.79)	121/195 (62.05)
	≥75	78/132 (59.09)	17/26 (65.38)	51/67 (76.12)
重篤な有害事象	<65	35/555 (6.31)	12/144 (8.33)	28/273 (10.26)
	65 - <75	29/388 (7.47)	7/97 (7.22)	15/195 (7.69)
	≥75	11/132 (8.33)	6/26 (23.08)	10/67 (14.93)
CCV に関連する有害事象	<65	15/555 (2.70)	7/144 (4.86)	10/273 (3.66)
	≥65	29/520 (5.58)	5/123 (4.07)	10/262 (3.82)
抗コリン作動性症候群に 関連する有害事象	<65	40/555 (7.21)	4/144 (2.78)	16/273 (5.86)
	65 - <75	17/388 (4.38)	6/97 (6.19)	12/195 (6.15)
	≥75	10/132 (7.58)	2/26 (7.69)	3/67 (4.48)

例数 (%)

機構は、本剤の全身暴露に影響を及ぼすことが示唆されている体重及び腎クリアランスについて、本剤の安全性に影響を与えていないか説明するよう求めた。

申請者は、Core 併合 6 ヶ月集団データに基づく、体重別（50 kg 未満、50 kg 以上 75 kg 未満、75 kg 以上）の有害事象発現状況は表 32 のとおりであり、重篤な有害事象、CCV に関連する有害事象、抗コリン作動性症候群に関連する有害事象について、体重 50 kg 未満の部分集団で高頻度に発現する事象はなかったこと、すべての有害事象は本剤群の 50 kg 未満の部分集団で多かったが、プラセボ群についても同様であったこと、Core 併合 6 ヶ月及び 12 ヶ月集団において、本剤群の体重 50 kg 未満の部分集団で、気管支炎、下気道感染、便秘等の発現率が高かったが、日本人を対象とした国内長期投与試験である A1302 試験において、本剤群の 50 kg 未満の部分集団でこれらの事象の発現率が高い傾向はみられていないことから、50 kg 未満の低体重の患者における安全性についても、他の体重区分と異なる傾向は認められていないと考える旨を説明した。

表 32 体重別の有害事象発現状況（Core 併合 6 ヶ月集団）

	体重区分 (kg)	本剤群 (1075 例)	Tio 群 (267 例)	プラセボ群 (535 例)
有害事象	<50	54/84 (64.29)	4/5 (80.00)	32/40 (80.00)
	50 - <75	279/468 (59.62)	85/123 (69.11)	156/253 (61.66)
	≥75	310/523 (59.27)	85/139 (61.15)	169/242 (69.83)
重篤な有害事象	<50	9/84 (10.71)	0/5 (0.00)	9/40 (22.50)
	50 - <75	20/468 (4.27)	13/123 (10.57)	22/253 (8.70)
	≥75	46/523 (8.80)	12/139 (8.63)	22/242 (9.09)
CCV に関連する有害事象	<50	3/84 (3.57)	0/5 (0.00)	1/40 (2.50)
	50 - <75	16/468 (3.42)	5/123 (4.07)	9/253 (3.56)
	≥75	25/523 (4.78)	7/139 (5.04)	10/242 (4.13)
抗コリン作動性症候群に 関連する有害事象	<50	6/84 (7.14)	1/5 (20.00)	6/40 (15.00)
	50 - <75	36/468 (7.69)	4/123 (3.25)	12/253 (4.74)
	≥75	25/523 (4.78)	7/139 (5.04)	13/242 (5.37)

例数 (%)

また申請者は、Core併合 6 ヶ月集団データに基づく、腎機能障害の程度別（eGFRが 60 mL/min/1.73 m² 以上＜腎機能障害中等度未満＞、60 mL/min/1.73 m²未満＜腎機能障害中等度以上＞）の有害事象発現状況は表 33 のとおりであり、有害事象及び重篤な有害事象については、中等度未満の部分集団と比べて、中等度以上の部分集団で高かったが、Tio群及びプラセボ群においても同様の傾向が認められていること、本剤群の中等度以上の部分集団で発現率が高かった下痢（中等度未満 1.14%＜11/968 例＞、中等度以上 4.67%＜5/107 例＞）及び関節痛（中等度未満 0.62%＜6/968 例＞、中等度以上 3.74%＜4/107 例＞）は、本剤特有の事象ではないと考えられたこと、抗コリン作動性症候群に関連する有害事象では、口内乾燥の発現率が本剤群（中等度未満 1.96%＜19/968 例＞、中等度以上 4.67%＜5/107 例＞）の中等度以上の部分集団でプラセボ群（中等度未満 1.05%＜5/477 例＞、中等度以上 1.72%＜1/58 例＞）と比較して高かったが、中等度以上の部分集団の例数が少ないことを考慮するとその差はわずかであり、腎クリアランスによる安全性への影響は小さいと考える旨を説明した。また、Core併合 12 ヶ月集団、A1302 試験においても同様に、腎クリアランスによる影響は小さかった旨を説明した。

表 33 腎機能別の有害事象発現状況（Core 併合 6 ヶ月集団）

	eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m ²			eGFR < 60 mL/min/1.73 m ²		
	本剤群 (968 例)	Tio 群 (246 例)	プラセボ群 (477 例)	本剤群 (107 例)	Tio 群 (21 例)	プラセボ群 (58 例)
有害事象	563 (58.16)	158 (64.23)	309 (64.78)	80 (74.77)	16 (76.19)	48 (82.76)
重篤な有害事象	64 (6.61)	20 (8.13)	46 (9.64)	11 (10.28)	5 (23.81)	7 (12.07)
CCV に関連する有害事象	39 (4.03)	12 (4.88)	17 (3.56)	5 (4.67)	0	3 (5.17)
抗コリン作動性症候群に関連する有害事象	56 (5.79)	12 (4.88)	26 (5.45)	11 (10.28)	0	5 (8.62)

例数 (%)

機構は、本剤の主な適応対象は高齢者と想定され、高齢患者には比較的低体重の患者も多いと考えられること、一般に高齢者においては腎クリアランス等の生理機能が低下しており、本剤の全身暴露に影響を及ぼす可能性も否定できないことから、高齢者（特に低体重の患者、腎クリアランスが低下している患者）における安全性について、製造販売後調査においてさらに確認が必要と考える。

(3) 製造販売後調査等について

申請者は、製造販売後の使用実態下において、本剤の長期使用時の安全性及び有効性を確認することを目的とした製造販売後調査の実施を予定している。

機構は、「(2) 安全性について」の項における議論を踏まえ、製造販売後調査において、臨床試験において検討例数が限られている高齢患者における安全性、また、CCV 関連事象、抗コリン作用に関連する有害事象等についても背景因子（年齢、体重、腎クリアランス等）との関連も含め、さらに確認する必要があると考える。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-2、5.3.5.1-3、5.3.5.1-4）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験薬の管理に関する手順書の不遵守（誤った治験薬の交付及び当該治験薬の被験者への投与）、治験実施計画書からの逸脱（除外基準に抵触する被験者の組み入れ等）、原資料と症例報告書との不整合（有害事象及び併用薬の未記載）が認められた。また、治験依頼者において、上記の治験実施計画書からの逸脱の一部及び原資料と症例報告書との不整合をモニタリングで適切に把握していない事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の COPD に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は COPD の治療における新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。安全性については、心血管系・脳血管系事象、抗コリン作用に関連する有害事象の発現には留意が必要であり、製造販売後調査において、使用実態下における安全性をさらに検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本申請を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 24 年 8 月 20 日

I. 申請品目

[販 売 名] シーブリ吸入用カプセル 50 µg
[一 般 名] グリコピロニウム臭化物⁴¹
[申 請 者 名] ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 11 月 25 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 用法・用量について

本剤の用法・用量については、日本人を含む国際共同第Ⅱ相試験（A2205 試験）の結果、50 µg 1 日 1 回が選択され、日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験（A2304 試験）において、トラフ FEV₁ について本剤 50 µg 1 日 1 回のプラセボに対する優越性が検証されている。一方、FDA の指示により、本剤の至適用法・用量を更に検討するため、1 日 2 回投与も含む追加用量設定試験（A2208 試験）が実施されているが、その試験結果を踏まえても、日本人 COPD 患者における本剤の用法・用量を 50 µg 1 日 1 回とすることは許容可能とする機構の判断は、専門委員より支持された。

(2) 製造販売後調査等について

機構は、心血管系・脳血管系有害事象、緑内障、尿閉等の抗コリン作用に関連する有害事象の発現状況について適切な情報収集が可能な製造販売後調査を計画するよう求めた。

申請者は、観察期間を 1 年とする長期特定使用成績調査を実施し、心血管系・脳血管系有害事象及び抗コリン作用に関連する有害事象を重点調査項目とすること、得られた安全性データについて 10 歳ごとの年齢層別の解析を行い高齢者における安全性を検討すること等を説明した。さらに、本剤の[]を評価するために[]で実施が予定されている製造販売後安全性試験⁴²と、本邦における製造販売後調査で集積された情報の比較検討も実施することを説明した。

機構は、本調査を速やかに実施し、新たに得られた情報等については、適切に臨床現場に提供すべきと考える。

⁴¹ 平成 24 年 8 月 17 日付 薬食審査発 0817 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知により、我が国における医薬品一般的名称 (JAN) が変更された。

⁴² [] から本剤を [] と [] 抽出し、[] について比較検討する [] の調査。

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 8 年、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]	慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解
[用法・用量]	通常、成人には 1 回 1 カプセル（グリコピロニウムとして 50 µg）を 1 日 1 回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。