

審議結果報告書

平成 26 年 5 月 16 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] アノーロエリプタ7 吸入用、同エリプタ30 吸入用
[一 般 名] ウメクリジニウム臭化物/ビランテロールトリフェニル酢酸塩
[申 請 者 名] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 4 月 22 日

[審 議 結 果]

平成 26 年 4 月 30 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。

本品目の再審査期間は 8 年、原体（ウメクリジニウム臭化物）は劇薬に該当し、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された。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。
この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正後	訂正前								
66	表 45	<table border="1"> <tr><td>MMRM^{a)} (LOCF^{d)})</td></tr> <tr><td>MMRM^{a)} (BOCF^{d)})</td></tr> <tr><td>MMRM^{a)} (WOCF^{d)})</td></tr> <tr><td>ANCOVA^{b)} (中止理由考慮^{d)})</td></tr> </table>	MMRM ^{a)} (LOCF ^{d)})	MMRM ^{a)} (BOCF ^{d)})	MMRM ^{a)} (WOCF ^{d)})	ANCOVA ^{b)} (中止理由考慮 ^{d)})	<table border="1"> <tr><td>MMRM^{a)} (LOCF)</td></tr> <tr><td>MMRM^{a)} (BOCF)</td></tr> <tr><td>MMRM^{a)} (WOCF)</td></tr> <tr><td>ANCOVA^{b)} (中止理由考慮^{d)})</td></tr> </table>	MMRM ^{a)} (LOCF)	MMRM ^{a)} (BOCF)	MMRM ^{a)} (WOCF)	ANCOVA ^{b)} (中止理由考慮 ^{d)})
MMRM ^{a)} (LOCF ^{d)})											
MMRM ^{a)} (BOCF ^{d)})											
MMRM ^{a)} (WOCF ^{d)})											
ANCOVA ^{b)} (中止理由考慮 ^{d)})											
MMRM ^{a)} (LOCF)											
MMRM ^{a)} (BOCF)											
MMRM ^{a)} (WOCF)											
ANCOVA ^{b)} (中止理由考慮 ^{d)})											
66	表 45 脚注	<p>f) <u>最終観測時点の FEV₁ 値により補完 (Last Observation Carried Forward)</u></p> <p>g) <u>ベースライン時点の FEV₁ 値により補完 (Baseline Observation Carried Forward)</u></p> <p>h) <u>観測された FEV₁ の最悪値によ</u></p>	<p>f) COPD 増悪による中止例については、(中略)、それ以外の中止例については MAR を想定した MI を適用</p>								

		り補完 (<u>Worst Observation Carried Forward</u>) i) COPD 増悪による中止例については、(中略)、それ以外の中止例については MAR を想定した MI を適用									
74	表 52	<table border="1"> <tr><td>MMRM^{a)} (LOCF^{d)})</td></tr> <tr><td>MMRM^{a)} (BOCF^{e,f)})</td></tr> <tr><td>MMRM^{a)} (WOCF^{g,h)})</td></tr> <tr><td>ANCOVA^{b)} (中止理由考慮ⁱ⁾)</td></tr> </table>	MMRM ^{a)} (LOCF ^{d)})	MMRM ^{a)} (BOCF ^{e,f)})	MMRM ^{a)} (WOCF ^{g,h)})	ANCOVA ^{b)} (中止理由考慮 ⁱ⁾)	<table border="1"> <tr><td>MMRM^{a)} (LOCF)</td></tr> <tr><td>MMRM^{a)} (BOCF)</td></tr> <tr><td>MMRM^{a)} (WOCF)</td></tr> <tr><td>ANCOVA^{b)} (中止理由考慮^{d)})</td></tr> </table>	MMRM ^{a)} (LOCF)	MMRM ^{a)} (BOCF)	MMRM ^{a)} (WOCF)	ANCOVA ^{b)} (中止理由考慮 ^{d)})
MMRM ^{a)} (LOCF ^{d)})											
MMRM ^{a)} (BOCF ^{e,f)})											
MMRM ^{a)} (WOCF ^{g,h)})											
ANCOVA ^{b)} (中止理由考慮 ⁱ⁾)											
MMRM ^{a)} (LOCF)											
MMRM ^{a)} (BOCF)											
MMRM ^{a)} (WOCF)											
ANCOVA ^{b)} (中止理由考慮 ^{d)})											
74	表 52 脚注	f) <u>最終観測時点の FEV₁ 値により補完 (Last Observation Carried Forward)</u> g) <u>ベースライン時点の FEV₁ 値により補完 (Baseline Observation Carried Forward)</u> h) <u>観測された FEV₁ の最悪値により補完 (Worst Observation Carried Forward)</u> i) COPD 増悪による中止例については、(中略)、それ以外の中止例については MAR を想定した MI を適用	f) COPD 増悪による中止例については、(中略)、それ以外の中止例については MAR を想定した MI を適用								
75	表 53	<table border="1"> <tr><td>MMRM^{a)} (LOCF^{d)})</td></tr> <tr><td>MMRM^{a)} (BOCF^{e,f)})</td></tr> <tr><td>MMRM^{a)} (WOCF^{g,h)})</td></tr> <tr><td>ANCOVA^{b)} (中止理由考慮ⁱ⁾)</td></tr> </table>	MMRM ^{a)} (LOCF ^{d)})	MMRM ^{a)} (BOCF ^{e,f)})	MMRM ^{a)} (WOCF ^{g,h)})	ANCOVA ^{b)} (中止理由考慮 ⁱ⁾)	<table border="1"> <tr><td>MMRM^{a)} (LOCF)</td></tr> <tr><td>MMRM^{a)} (BOCF)</td></tr> <tr><td>MMRM^{a)} (WOCF)</td></tr> <tr><td>ANCOVA^{b)} (中止理由考慮^{d)})</td></tr> </table>	MMRM ^{a)} (LOCF)	MMRM ^{a)} (BOCF)	MMRM ^{a)} (WOCF)	ANCOVA ^{b)} (中止理由考慮 ^{d)})
MMRM ^{a)} (LOCF ^{d)})											
MMRM ^{a)} (BOCF ^{e,f)})											
MMRM ^{a)} (WOCF ^{g,h)})											
ANCOVA ^{b)} (中止理由考慮 ⁱ⁾)											
MMRM ^{a)} (LOCF)											
MMRM ^{a)} (BOCF)											
MMRM ^{a)} (WOCF)											
ANCOVA ^{b)} (中止理由考慮 ^{d)})											
75	表 53 脚注	MI : Multiple Imputation (多重補完法、各補完データによりレスポンスの例数が異なるため、%のみ) (略) a)~i) : 同表 52	MI : Multiple Imputation (多重補完法、各補完データによりレスポンスの例数が異なるため、%のみ) (略) a)~f) : 同表 52								

(下線部変更)

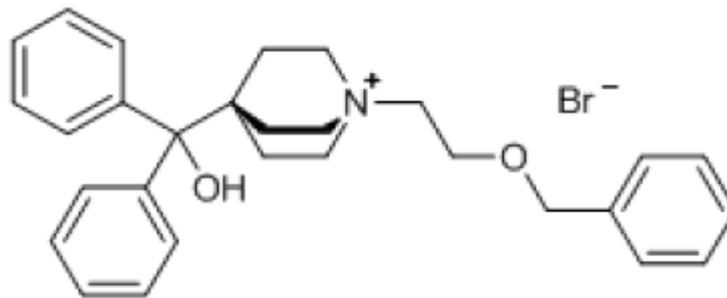
審査報告書

平成 26 年 4 月 14 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]	アノーロエリプタ 7 吸入用、同エリプタ 30 吸入用
[一 般 名]	ウメクリジニウム臭化物/ビランテロールトリフェニル酢酸塩
[申 請 者 名]	グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 4 月 22 日
[剤形・含量]	1 ブリスター中にウメクリジニウム臭化物/ビランテロールトリフェニル酢酸塩を 74.2 μg (ウメクリジニウムとして 62.5 μg) /40 μg (ビランテロールとして 25 μg) 含有する定量式吸入用散剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品、(2) 新医療用配合剤
[化 学 構 造]	ウメクリジニウム臭化物



分子式： C₂₉H₃₄BrNO₂

分子量： 508.49

化学名：

(日 本 名) 1-[2-(ベンジルオキシ)エチル]-4-(ヒドロキシジフェニルメチル)-1-アゾニアビスクロ
[2.2.2]オクタン 臭化物

(英 名) 1-[2-(Benzyloxy)ethyl]-4-(hydroxydiphenylmethyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第四部

審査結果

平成 26 年 4 月 14 日

[販 売 名] アノーロエリプタ 7 吸入用、同エリプタ 30 吸入用
[一 般 名] ウメクリジニウム臭化物/ビランテロールトリフェニル酢酸塩
[申 請 者 名] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 4 月 22 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、長期投与例や高齢者における安全性、心血管系有害事象の発現状況、既承認の長時間作用性抗コリン薬（LAMA）又は長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）の単剤投与、LAMA と LABA 併用投与から本剤に切り替えた際の有効性等については、製造販売後調査においてさらに検討する必要があると考える。

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（長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）
[用法・用量] 通常、成人にはアノーロエリプタ 1 吸入（ウメクリジニウムとして 62.5 μg 及びビランテロールとして 25 μg ）を 1 日 1 回吸入投与する。

審査報告 (1)

平成 26 年 2 月 28 日

I. 申請品目

[販 売 名]	アノーロ 62.5 エリプタ 7 吸入用、同 62.5 エリプタ 30 吸入用、同 125 エリプタ 7 吸入用、同 125 エリプタ 30 吸入用 (申請時)
[一 般 名]	ウメクリジニウム臭化物/ビランテロールトリフェニル酢酸塩
[申 請 者 名]	グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 4 月 22 日
[剤形・含量]	1 ブリスター中にウメクリジニウム臭化物/ビランテロールトリフェニル酢酸塩を 74.2 µg (ウメクリジニウムとして 62.5 µg) /40 µg (ビランテロールとして 25 µg) 又は 148.3 µg (ウメクリジニウムとして 125 µg) /40 µg (ビランテロールとして 25 µg) 含有する定量式吸入用散剤 (申請時)
[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、成人にはアノーロ 62.5 エリプタ 1 吸入 (ウメクリジニウムとして 62.5 µg 及びビランテロールとして 25 µg) を 1 日 1 回吸入投与する。 なお、必要に応じてアノーロ 125 エリプタ 1 吸入 (ウメクリジニウムとして 125 µg 及びビランテロールとして 25 µg) を 1 日 1 回吸入投与する。

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

本剤は、長時間作用性抗コリン薬 (LAMA) であるウメクリジニウム臭化物 (以下、「UMEC」) 及び長時間作用性 β_2 刺激薬 (LABA) であるビランテロールトリフェニル酢酸塩 (以下、「VI」) を有効成分とし、英国 GlaxoSmithKline 社で開発された慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 治療用配合剤 (定量式吸入用散剤) である。

本邦において、UMEC は承認されていないが、VI についてはステロイド薬であるフルチカゾンフランカルボン酸エステル (以下、「FF」) との配合剤 (「レルベア 100 エリプタ 14 吸入用」、「レルベア 100 エリプタ 30 吸入用」、「レルベア 200 エリプタ 14 吸入用」及び「レルベア 200 エリプタ 30 吸入用」<以下、「レルベア」>) が申請者により開発され、気管支喘息に係る効能・効果で 2013 年 9 月に承認されている。

COPD はタバコ煙を主とする有害物質を長期に暴露することで生じる肺の炎症性疾患であり、進行性の気流閉塞を呈し、臨床的には労作時の息切れと慢性の咳、痰を特徴とする。安定期の COPD の薬物治療の中心は気管支拡張薬であり、短時間作用性 β_2 刺激薬 (SABA)、LABA、LAMA が患者の重症度に応じて段階的に用いられており、中等症以上の COPD 患者に対する治療として、LABA 又は LAMA の定期的な使用が推奨され、単剤で治療効果が不十分な場合又は症状がより重症な場合には、2 剤以上の気管支拡張薬の併用が可能とされている (日本呼吸器学会、COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガ

イドライン第 4 版 2013、以下「JRS ガイドライン」、Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2011、以下「GOLD ガイドライン 2011」)。

作用機序の異なる LAMA 及び LABA の吸入剤の併用投与は臨床現場において汎用されているが、LAMA 及び LABA を配合し、1 つの吸入器での投与を可能とすること、さらに 1 日 1 回投与製剤とすることにより、服薬アドヒアランスや患者の利便性の向上に寄与することを目的として、COPD 治療において新規の LAMA 及び LABA である UMEC 及び VI を配合する本剤の開発が行われた。

海外において、本剤は、COPD の効能・効果で米国では 2013 年 12 月に承認され、欧州では 2014 年 2 月現在審査中である。

本邦において、COPD に対する本剤の臨床開発はグラクソ・スミスクライン株式会社により 2008 年 9 月から開始され、今般、日本を含む国際共同臨床試験等の成績に基づき製造販売承認申請が行われた。なお、申請時の用法・用量には、本剤 (UMEC/VI) 125/25 µg の用量が含まれていたが、機構の審査の過程において [REDACTED]、[REDACTED] [REDACTED] ([REDACTED]) [REDACTED]、本剤 125/25 µg の申請は取り下げられた。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬 (UMEC)

1) 特性

原薬の一つである UMEC は白色の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点及び熱分析、pH、解離定数 (pKa)、分配係数、結晶多形、粒子径について検討されている。原薬の結晶多形として、非溶媒和型無水物 (1 型、2 型及び 3 型結晶) 及び数種の溶媒和物が確認されているが、製造販売用製剤に用いられるのは、[REDACTED] である。

原薬の化学構造は、元素分析、質量スペクトル、紫外可視吸収スペクトル (UV)、赤外吸収スペクトル (IR)、核磁気共鳴スペクトル (¹H-、¹³C-NMR) 及び単結晶 X 線構造解析により確認されている。

2) 製造方法

原薬 (UMEC) は [REDACTED] ([REDACTED]) 及び [REDACTED] [REDACTED] ([REDACTED]) を出発物質として合成される。

また、「製剤開発に関するガイドラインの改定について」(平成 22 年 6 月 28 日 薬食審査発 0628 第 1 号、以下、「ICH Q8 ガイドライン」)、「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」(平成 18 年 9 月 1 日 薬食審査発第 0901004 号、以下、「ICH Q9 ガイドライン」) 及び「医薬品品質システムに関するガイドライン」(平成 22 年 2 月 19 日 薬食審査発 0219 第 1 号、以下、「ICH Q10 ガイドライン」) を参考として、クオリティ・バイ・デザイン (QbD) の手法を利用し、主に以下の検討がなされている。

- ・ 重要品質特性 (CQA) として、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] ([REDACTED])、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] の特定
- ・ 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく重要工程パラメータ (CPP) の特定
- ・ 管理戦略の検証

重要工程として、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX工程、XXXXXXXXXX工程が設定されている。また、原薬 (UMEC) の品質を恒常的に確保するため、重要中間体として、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX (XXXXXXXXXX) 及び XXXXXXXXXX (XXXXXXXXXX) が管理されている。

3) 原薬の管理

原薬 (UMEC) の規格及び試験方法として、含量 (XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX)、性状、確認試験 (IR)、純度試験 (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] >)、XXXXXXXXXX、強熱残分、XXXXXXXXXX 及び定量法 (HPLC) が設定されている。

4) 原薬の安定性

原薬 (UMEC) 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 UMEC 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	実生産 3 ロット	30℃	65%RH	ポリエチレン袋 +アルミニウム袋 +プラスチック製容器	24 ヶ月
加速試験	実生産 3 ロット	40℃	75%RH		6 ヶ月

以上より、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、ポリエチレン袋及びアルミニウム袋に入れて室温保存するとき、36 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) 原薬 (VI)

原薬の一つである VI は、既承認品目であるレルベアに含まれる原薬と同一である。

(3) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、原薬である UMEC と VI を配合した吸入粉末剤である。本剤 (UMEC/VI) 62.5/25 µg 及び 125/25 µg¹ の 2 用量について、吸入回数が 7 回及び 30 回の各 2 製剤が申請製剤である。本剤の専用吸入器であるマルチドーズタイプ定量式粉末吸入器 (図 1) は、既承認品目であるレルベアに用いられている吸入器と同じであり、それぞれ 7 個又は 30 個のプリスターを有する 2 本の両面アルミニウム製のプリスターストリップが組み込まれており、一方のプリスターストリップには 1 プリスター当たり UMEC 74.2 µg 又は 148.3 µg (ウメクリジニウムとして 62.5 µg 又は 125 µg) を

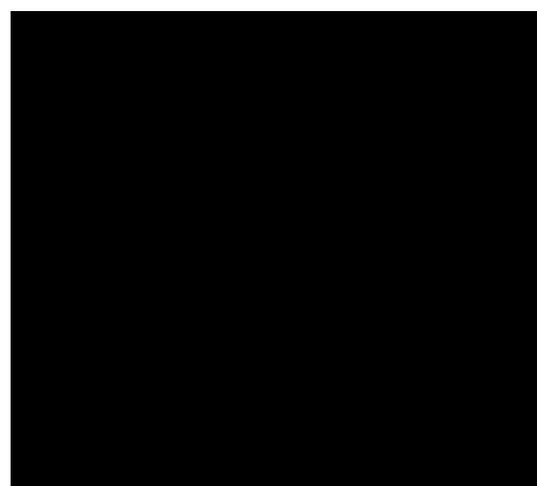


図 1 吸入器の内部図

¹ 本剤の含量は、いずれも遊離塩基換算量として記載している。

含む混合粉末が、もう一方のブリスターストリップには1ブリスター当たり VI40 µg (ビランテロールとして 25 µg) を含む混合粉末がそれぞれ充てんされている。また、UMEC ストリップ及び VI ストリップ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。

2) 製造方法

製剤は████、████、████、████からなる工程により製造される。なお、████工程、████工程、████工程及び████工程が重要工程とされ、それぞれ工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

また、ICH Q8 ガイドライン、ICH Q9 ガイドライン及び ICH Q10 ガイドラインを参考として、QbD の手法を利用し、主に以下の検討がなされている。

- ・ 製剤 CQA として、████ (████)、████、████、████、████、████、████及び████の特定
- ・ 吸入器 CQA として、████、████及び████、████、████、████及び████の特定
- ・ 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく CPP の特定

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量 (UMEC 及び VI)、性状、確認試験 (UMEC <HPLC、UV>及び VI <HPLC>)、純度試験 (類縁物質 : UMEC 及び VI <HPLC>)、送達量の均一性 (HPLC)、微粒子量 (次世代インパクター)、微生物限度 (UMEC 及び VI)、及び定量法 (UMEC 及び VI <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。

表2 製剤の安定性試験

試験名	製剤	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	62.5/25 µg、30 吸 入用	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	アルミニウム 製トレイ	24 ヶ月
	125/25 µg、30 吸 入用	実生産 3 ロット				
加速試験	62.5/25 µg、30 吸 入用	実生産 3 ロット	40℃	75%RH		6 ヶ月
	125/25 µg、30 吸 入用	実生産 3 ロット				
相対比較試験	62.5/25 µg、7 吸入 用	実生産 1 ロット	40℃	75%RH	アルミニウム 製トレイ	3 ヶ月
	125/25 µg、7 吸入 用	実生産 1 ロット				
	62.5/25 µg、30 吸 入用	実生産 3 ロット				
	125/25 µg、30 吸 入用	実生産 3 ロット				

30 吸入用製剤 3 ロットの安定性試験成績が基準ロットとされ、30 吸入用製剤と 7 吸入用製剤の相対比較試験の結果、いずれも同程度の安定性を有していることが明らかとなったことから、製剤の有効期間は、アルミニウム製トレイに包装し、室温保存するとき、24 ヶ月と設定された。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、提出された資料及び以下の検討から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) UMEC 原薬の管理戦略と品質マネジメントシステムについて

申請者は、UMEC 原薬の管理戦略の妥当性について、以下のように説明している。

実験計画法に基づく検討、XXXXXXXXXX のデータ及びスケール依存性に対する XXXXXXXXXX を重点的に評価し、CPP を特定した。XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX において、実験計画法により特定した CPP を含む工程パラメータを XXXXXXXXXX に設定した上で、XXXXXXXXXX の XXXXXXXXXX である XXXXXXXXXX を XXXXXXXXXX する等して工程を実施し、XXXXXXXXXX が XXXXXXXXXX の XXXXXXXXXX に影響を及ぼす可能性等について検討した。その結果、XXXXXXXXXX により製造した場合においても、各工程における XXXXXXXXXX の規格は適合したこと XXXXXXXXXX と XXXXXXXXXX との比較においても、同等の品質の生成物が得られたことから、XXXXXXXXXX の XXXXXXXXXX は同等であり、XXXXXXXXXX の検討結果に基づく XXXXXXXXXX の XXXXXXXXXX、及び XXXXXXXXXX は妥当であると考ええる。

機構は、XXXXXXXXXX において CPP を含む工程パラメータを XXXXXXXXXX に設定して工程が実施されていたことから、スケール依存性に対する検討は適切に行われたと考える。一方で、現時点で管理戦略に大きな問題はないと考えるものの、実験計画法に基づく検討は XXXXXXXXXX によるものであり XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX CPP 及び non-CPP の XXXXXXXXXX が変化する可能性、又は XXXXXXXXXX の XXXXXXXXXX との XXXXXXXXXX 等によ

り [] が変化する可能性も否定できないと考えることから、製造販売後の変更マネジメントシステム、及び製品ライフサイクルにおける継続的なモニタリング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。

製造販売後に工程パラメータの [] を変更する場合には、工程パラメータの []、 [] との []、 [] による [] 等を考慮し、リスクレベルに応じて追加の [] 又は [] を [] で実施して評価する。また、製造販売後の製品ライフサイクルにおける継続的なモニタリングにより、新たな要素が管理戦略に影響を及ぼすと判断された場合においても調査を実施し、適切な対応を行う。

機構は、以上の回答を了承し、品質マネジメントシステムは適切に構築されていると判断した。

(2) UMEC 単剤と本剤の [] 粒子量の差について

機構は、 [] 試験において、UMEC 及び VI の各単剤については 1 本のプリスターストリップのみを組み入れたシングルストリップ製剤が、本剤については 2 本のプリスターストリップを組み入れたデュアルストリップ製剤が用いられており、 [] による検討において、デュアルストリップ製剤ではシングルストリップ製剤と比較し、UMEC 及び VI のいずれについても [] 粒子量の減少が認められていることから、その要因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。

[] 試験で用いた製剤の [] を検討したところ、デュアルストリップ製剤における [] 粒子量は、シングルストリップ製剤と比較して [] ~ [] % の減少が認められた。 [] の試験において、 [] される [] が製剤性能に影響を及ぼす可能性について検討したところ、 [] される [] が増加すると、 [] 中の [] 粒子量が減少することが示唆されており、 [] の [] の [] により [] される [] も増加することから、このことが製剤間における [] 粒子量の差の要因のひとつと考えられる。また、少ないデータセットでの評価であるため、ロット間のばらつきも要因のひとつと考えられる。

なお、シングルストリップ製剤とデュアルストリップ製剤間の [] 粒子量の差は最大で約 [] % とわずかであったこと、UMEC のシングルストリップ製剤とデュアルストリップ製剤を比較した臨床試験 (AC4115487 試験) において、単回投与後 0~24 時間の特異的気道コンダクタンス (sGaw) 及び 1 秒量 (FEV₁) は両製剤で同程度であったこと (「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」の項参照) から、シングルストリップ製剤とデュアルストリップ製剤間の [] 粒子量の差が本剤の有効性評価に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

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>

VI の薬理試験成績については、レルベアの承認申請時に評価済みであり、本申請に際して、効力を裏付ける試験として、UMEC のムスカリン受容体に対する結合親和性、選択性、細胞機能活性及び作用持続性が *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、UMEC の受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対する作用、並びに徐脈に対する作用が検討された。また、安全性薬理試験として、UMEC の中枢神経系、呼吸器系及び心血管系に対する影響、並びに UMEC 及び VI 併用時の心血管系に対する影響が検討された。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。なお、UMEC 及び VI の投与量及び濃度は、遊離塩基換算量で示している。

(1) 効力を裏付ける試験 (4.2.1.1)

1) *in vitro* 薬理試験

① ヒトムスカリン受容体サブタイプに対する結合親和性 (CH2006/00020/00 及び 2012N138876_01)

遺伝子組換えヒトムスカリン M1～M5 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) 細胞の膜標品を用いて、各受容体に対する UMEC の阻害活性 (K_i) が検討された。UMEC は $^3\text{H-N}$ -メチルスコポラミンの M1、2、3、4 及び 5 受容体に対する結合を阻害し、 K_i (平均値) はそれぞれ 0.159、0.151、0.062、0.050 及び 0.131 nmol/L であった。また、M3 受容体における $^3\text{H-N}$ -メチルスコポラミンの解離定数 (K_d) は、UMEC 濃度の増加に伴い増加したものの (0.21～0.55 nmol/L)、最大結合 (B_{\max}) は変化しなかったことから (5.49～6.11 pmol/mg)、UMEC は $^3\text{H-N}$ -メチルスコポラミンの M3 受容体に対する結合を競合的に阻害することが示唆された。

遺伝子組換えヒトムスカリン M2 又は M3 受容体をそれぞれ発現させた CHO 細胞の膜標品を用いて、UMEC 及びチオトロピウム (以下、「TIO」) の各受容体に対する結合特性が比較検討された。M2 及び M3 受容体に対する K_d は UMEC ではそれぞれ 0.16 及び 0.03 nmol/L、TIO ではそれぞれ 0.05 及び 0.02 nmol/L であり、M2 及び M3 受容体に対する結合選択性 (M2 受容体に対する K_d / M3 受容体に対する K_d) は、UMEC では約 5 倍であるのに対し TIO では 2.5 倍であった。また、M2 及び M3 受容体に対する B_{\max} (平均値) は、UMEC でそれぞれ 2.53 及び 5.01 pmol/mg、TIO でそれぞれ 1.98 及び 3.93 pmol/mg であった。さらに、アトロピン (10 $\mu\text{mol/L}$) を添加した際の M2 及び M3 受容体からの解離速度定数 (k_{off} 、平均値) は、UMEC でそれぞれ 0.074 及び 0.0089、TIO でそれぞれ 0.023 及び 0.0026 であり、TIO と同様に、UMEC の M2 受容体からの解離は M3 受容体と比べ速やかであった。

② アセチルコリン誘発カルシウム動員反応に対する作用 (CH2006/00020/00 及び CH2009/00016/00)

遺伝子組換えヒトムスカリン M1～M3 受容体をそれぞれ発現させた CHO 細胞を用いて、アセチルコリン (0.033～1000000 nmol/L) 誘発カルシウム動員反応に対する UMEC の阻害作用が検討された。UMEC は M1、M2 及び M3 受容体を介するアセチルコリン誘発カルシウム動員反応を阻害し、作動薬単独の濃度反応曲線を 2 倍高濃度側に平行移動させるのに必要な競合的拮抗薬のモル濃度の常用対数の絶対値 (pA_2 、平均値) はそれぞれ 9.59、10.11 及び 10.62 であった。また、M1、M2 及び M3 受容体における Schild plot の傾きはそれぞれ 0.829、0.928 及び 0.963 であり、1 付近であったことから、UMEC は M1～M3 受容体においてアセチルコリンと競合的に作用することが示された。

遺伝子組換えヒトムスカリン M3 受容体を発現させた CHO 細胞を用いて、アセチルコリン (0.033～10000 nmol/L) 誘発カルシウム動員反応に対する UMEC 及び TIO の阻害作用の持続性が比較検討された。UMEC 及び TIO のいずれの前投与によっても、アセチルコリン誘発カルシウム動員反応は阻害された。また、UMEC 又は TIO の前投与後、細胞をそれぞれ 180 又は 90 分間洗浄することにより、アセチルコリン誘発カルシウム動員反応の阻害作用は洗浄前と比べ小さくなったものの、完全には回復しなかった。以

上の結果から、UMEC 及び TIO の M3 受容体拮抗作用は、いずれも長時間持続することが示された。

遺伝子組換えヒトムスカリン M1～M3 受容体をそれぞれ発現させた CHO 細胞を用いて、アセチルコリン（それぞれ 3.3、10 及び 1.0 nmol/L）誘発カルシウム動員反応に対する UMEC 代謝物の阻害作用が検討された。M33（水酸化体）は M1 及び M3 受容体²を介するアセチルコリン誘発カルシウム動員反応を阻害（ pIC_{50} として 8.00 超）し、M3 受容体発現細胞におけるアセチルコリン濃度反応曲線より算出された pA_2 は 9.87 であり、未変化体の阻害作用の効力（ pA_2 として 10.62）の約 1/5 であった。M14（O-脱アルキル体）も M1、M2 及び M3 受容体を介するアセチルコリン誘発カルシウム動員反応を阻害し、各受容体発現細胞における pIC_{50} はそれぞれ 5.92、5.78 及び 6.25 であり、M33 の阻害作用の 1/50 未満であった。申請者は、M33 による M1 及び M3 受容体拮抗作用について、健康成人に UMEC 1000 μ g を 1 日 1 回 7 日間反復吸入投与したときの血漿中 M33 濃度は定量下限未満であったことから、臨床使用下において M33 が肺以外の組織のムスカリン受容体に対して薬理作用を示す可能性は低いと考える旨を説明している。

③ ヒト摘出気管支標本のカルバコール誘発収縮に対する作用（CH2006/00014/01 及び CH2006/00015/00）

ヒト摘出気管支標本を用いて、カルバコール（0.01～10000 μ mol/L）誘発収縮に対する UMEC、TIO 及びイプラトロピウムの抑制作用が比較検討された。UMEC（1、10 又は 100 nmol/L）、TIO（0.1、1 又は 10 nmol/L）及びイプラトロピウム（1、10 又は 100 nmol/L）は、濃度依存的にカルバコール誘発収縮を抑制し、UMEC 及びイプラトロピウムの pA_2 はそれぞれ 9.5 及び 9.2 であり、同程度の効力の気管支収縮抑制作用が認められた。TIO はカルバコール誘発収縮の最大反応を顕著に低下させたため、 pA_2 は算出できなかった。

ヒト摘出気管支灌流標本を用いて、カルバコール（1 μ mol/L）誘発収縮に対する UMEC、TIO 及びイプラトロピウムの抑制作用の発現時間及び持続性が比較検討された。作用発現の指標である、カルバコール処置により収縮させたヒト摘出気管支標本に、最終濃度を 1、10 及び 100 nmol/L とした UMEC、TIO 又はイプラトロピウムを添加したときの収縮抑制作用が最大時の 50%に達するまでの時間（On $t_{1/2}$ 、平均値）は、それぞれ 14～63、2～17 及び 4～29 分であり、UMEC の作用発現は TIO 及びイプラトロピウムと比べ緩徐であった。作用持続時間の指標である、灌流液から被験物質を除去した後、収縮抑制作用が最大時の 50%に回復するまでの時間（Off $t_{1/2}$ 、平均値）は UMEC、TIO 及びイプラトロピウムでそれぞれ 119～299、106～435 及び 20～86 分であり、UMEC の作用持続時間はイプラトロピウムより長く、TIO と同程度であった。

2) *in vivo* 薬理試験

① マウスのメサコリン誘発気管支収縮に対する作用（CH2006/00018/00）

雄性マウス（各群 4 例）に UMEC 0.005～5 μ g を単回鼻腔内投与し、投与後 5 時間にメサコリン 30 mg/mL を 1.6 mL/min の流速で 2 分間噴霧したときの肺気流抵抗が測定された。UMEC 投与により、メサコリン誘発気管支収縮は用量依存的に抑制され、ED₅₀は 0.02 μ g であった。

また、雄性マウス（各群 8 例）に UMEC 0.05 μ g 又は TIO 0.05 μ g を単回鼻腔内投与し、投与後 15 分、5、24、30 及び 48 時間、その後 24 時間毎に投与後 7 日目までメサコリンを噴霧したときの肺気流抵抗が

² M2 受容体を介するアセチルコリン誘発カルシウム動員反応に対する M33（水酸化体）の阻害作用は検討されていない。

測定された。UMEC は投与後 30 時間において最大収縮抑制作用を示し、投与後 6 日目までメサコリン誘発気管支収縮抑制作用（24～80%）は持続した。TIO は投与後 5 時間に最大収縮抑制作用を示し、メサコリン誘発気管支収縮抑制作用については投与後 6 日目まで持続した（13～98%）。

さらに、雄性マウス（各群 8 例）に UMEC 0.025 μg を 1 日 1 回 5 日間反復鼻腔内投与し、投与 1～5 日目の各投与後 24 時間にメサコリンを噴霧したときの肺気流抵抗を測定したところ、経時的なメサコリン誘発気管支収縮抑制作用の増大が認められ、5 日間の休薬後にメサコリン誘発気管支収縮抑制作用はほぼ消失した。投与開始後 10 日目に UMEC を再投与したところ、投与開始後 11 日目（再投与後 1 日目）のメサコリン誘発気管支収縮抑制作用（35%）は投与開始後 1 日目（34%）と同程度であった。以上の結果から、申請者は、反復投与により UMEC による気管支収縮抑制作用に耐性が生じる可能性は低いと説明している。

② モルモットのアセチルコリン誘発気管支収縮に対する作用（CH2005/00954/00 及び CH2005/00953/00）

雄性モルモット（各群 6 例）に UMEC 0.25～25 μg を単回気管内投与し、投与後 4 及び 24 時間、その後投与後 8 日目まで 24 時間毎にアセチルコリン 3.5 mg/mL を 0.6 mL/min の流速で 36 秒間噴霧したときの肺気流抵抗が測定された。投与後 4 時間において、アセチルコリン誘発気管支収縮はほぼ完全に抑制された。また、アセチルコリン誘発気管支収縮に対する UMEC の抑制作用持続時間は、用量依存的に延長し、50%以上の収縮抑制作用は、2.5 及び 25 μg 群においてそれぞれ投与後 2 及び 5 日目まで持続した。

また、雄性モルモット（各群 18 例）に UMEC 2.5 μg 又は TIO 2.5 μg を単回気管内投与し、投与後 4 及び 24 時間、その後投与後 5 日目まで 24 時間毎にアセチルコリンを噴霧したときの肺気流抵抗が測定された。UMEC 又は TIO 投与後 4 時間において、アセチルコリン誘発気管支収縮は 90%以上抑制され、50%以上の収縮抑制作用は、UMEC 及び TIO 群においてそれぞれ投与後 1 及び 2 日目まで持続した。

さらに、雄性モルモット（各群 6 例）に UMEC 0.025～2.5 μg 又は TIO 25 μg を単回気管内投与し、気道抵抗が 5 分間安定した後、アセチルコリン 10～100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を静脈内投与したときの気道抵抗が測定された。UMEC 投与により、アセチルコリン投与による気道抵抗の上昇は用量依存的に抑制され、UMEC 2.5 μg 群及び TIO 群においてほぼ完全に抑制された。

(2) 副次的薬理試験 (4.2.1.2)

1) 受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対する作用（CH2006/00030/00）

46 種類の各種受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対する UMEC 1 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 添加時の影響が *in vitro* において検討され、モルモット κ オピオイド受容体、ラット σ （非選択性）受容体、ラット L 型 Ca^{2+} チャネル、ラット Na^{+} チャネル（site 2）及びヒトドパミントランスポーターのリガンド結合に対する阻害作用が認められた。 K_i はそれぞれ 69、220、330、170 及び 780 nmol/L であり、日本人 COPD 患者（本剤 <UMEC/VI> 62.5/25 μg 1 日 1 回投与）における C_{max} 予測値（0.185 nmol/L）の 370 倍以上であった。

2) アセチルコリン静脈内投与による徐脈に対する作用（CH2005/00953/00）

既存のムスカリン受容体拮抗薬が投与された COPD 患者において、心血管系有害事象が報告されていることから（Singh S et al. *BMJ*. 342: d3215(online), 2011）、雄性モルモット（各群 6～8 例）に UMEC 0.025～2.5 μg を単回気管内投与し、気道抵抗が 5 分間安定した後、アセチルコリン 10～100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を静脈内投与したときの心拍数への影響が検討された。アセチルコリン誘発徐脈に対して、UMEC は用量依存性の

ある一貫した作用は示さなかった。申請者は、アセチルコリンによる気道抵抗の上昇をほぼ完全に抑制する UMEC の用量において、アセチルコリン誘発徐脈に対して抑制作用を示さなかったことから、本剤の臨床用量において心拍数に影響を及ぼす可能性は低いと考えると説明している。

(3) 安全性薬理試験 (4.2.1.3)

1) 中枢神経系に対する影響 (VD2005/00625/01)

雄性ラット (各群 8 例) に UMEC 36、322 又は 1994 µg/kg を 1 時間かけて単回吸入投与したときの、行動観察 (機能観察総合評価) 及び自発運動量に対する影響が検討された。36 µg/kg 群では行動観察及び自発運動量に対する影響は認められなかった。322 µg/kg 群の 2 例及び 1994 µg/kg 群の 6 例において、それぞれ投与開始後 1.25~9 時間及び 1.25~3 時間に中等度の瞳孔散大が認められた。その他の末梢及び中枢神経系活動、直腸温並びに自発運動量への影響は、いずれの投与群においても認められなかった。瞳孔散大が認められた 322 µg/kg と同程度の用量であるラット 7 日間吸入投与毒性試験 (WD2005/01063/01) における 325 µg/kg 投与群での C_{max} は 4.88 ng/mL であり、日本人 COPD 患者 (本剤 62.5/25 µg 1 日 1 回投与) における C_{max} 予測値 (79.4 pg/mL、以下同様) の約 60 倍であった。

2) 心血管系に対する影響

① hERG 電流に対する作用 (FD2005/00109/00)

hERG チャネルを発現させた HEK-293 細胞を用いて、hERG 電流に対する UMEC の影響がホールセルパッチクランプ法により検討された。UMEC 1、3 及び 10 µmol/L (0.4286、1.286 及び 4.286 µg/mL) は、hERG テール電流をそれぞれ 9.6、25.8 及び 56.3%阻害し、 IC_{50} は 9.41 µmol/L (4.033 µg/mL) であった。この IC_{50} は、日本人 COPD 患者 (本剤 62.5/25 µg 1 日 1 回投与) における C_{max} 予測値の約 50000 倍であった。

② *in vivo* 試験

UMEC を用いた試験 (FD2005/00167/00)

雄性ビーグル犬 (4 例) に UMEC 0.3、3 又は 10 µg/kg を単回静脈内投与したときの心血管系に対する影響が検討された。0.3 及び 3 µg/kg 投与群では動脈圧、心拍数、心電図パラメータ及び心電図波形に対する影響は認められなかった。10 µg/kg 投与群では、投与後に軽度の脈圧低下 (最大 7 mmHg)、心拍数の上昇 (最大 49 bpm)、PR 間隔の延長及び RR 間隔の短縮が認められたが、投与後 30~35 分までに回復した。また、10 µg/kg 投与群の 3 例で、II 度房室ブロックの発生を示唆する独立した P 波が認められた。なお、いずれの投与群においても一般状態への影響は認められなかった。10 µg/kg 投与群での C_{max} は 86.1 ng/mL であり、日本人 COPD 患者 (本剤 62.5/25 µg 1 日 1 回投与) における C_{max} 予測値の約 1000 倍であった。

UMEC 及び VI を用いた試験 (FD2008/00365/00)

雄性ビーグル犬 (4 例) に UMEC 0.3 µg/kg 又は VI 0.3 µg/kg を各単独又は併用で単回静脈内投与したときの心血管系に対する影響が検討された。UMEC/VI 併用投与群では、投与後 126 分から投与後 3 時間 (測定期間終了時) まで平均血圧、収縮期血圧及び拡張期血圧の上昇 (それぞれ最大 11、14 及び 9 mmHg) が認められた。また、VI 投与群及び UMEC/VI 併用投与群において、投与後 6 分にそれぞれ 33 及び 34

bpm の心拍数上昇が認められた。いずれの投与群においても一般状態への影響は認められなかった。UMEC 又は VI 0.3 µg/kg 投与群における C_{max} はそれぞれ 1.24 及び 4.25 ng/mL であり、日本人 COPD 患者（本剤 62.5/25 µg 1 日 1 回投与）における C_{max} 予測値（それぞれ 79.4 及び 126.8 pg/mL）のそれぞれ約 15 及び 33 倍であった。

3) 呼吸系に対する影響 (CD2005/01385/02)

雄性ラット（各群 6 例）に UMEC 36、215 又は 2260 µg/kg を 1 時間かけて単回吸入投与したときの呼吸器系に対する影響が検討された。36 µg/kg 群では呼吸器系に対する影響は認められなかった。215 及び 2260 µg/kg 投与群において、投与中に 1 回換気量の低下（3～17%）を伴う呼吸数の増加（18～45%）が認められたが、分時換気量に明らかな影響は認められなかった。ラット 7 日間吸入投与毒性試験（WD2005/01063/01）における 325 µg/kg 投与群での C_{max}（4.88 ng/mL）から算出された 215 µg/kg 投与時の C_{max} は 3.23 ng/mL であり、日本人 COPD 患者（本剤 62.5/25 µg 1 日 1 回投与）における C_{max} 予測値の約 40 倍であった。

<審査の概略>

申請者は、UMEC と VI 併用の薬理学的な意義について、以下のように説明している。

抗コリン薬と β₂ 刺激薬の併用については、β₂ 刺激薬が気道の β₂ 受容体を刺激することにより、近傍の副交感神経の伝達調節を介したアセチルコリンの遊離を低下させ、これが抗コリン薬による気管支平滑筋拡張作用を増強させること（Cazzola M and Molimard M. *Pulm Pharmacol Ther.* 23: 257-267, 2010）、モルモットにおけるアセチルコリン誘発気管支収縮反応に対して、抗コリン薬及び β₂ 刺激薬の併用気管内投与が相加的な抑制作用を示すこと（Rossoni G et al. *Pulm Pharmacol Ther.* 20: 250-257, 2007）が報告されており、抗コリン薬及び β₂ 刺激薬の併用により気道平滑筋を直接的及び間接的に弛緩させ、相加的な併用効果を示すと考えられる。

機構は、提出された資料より、UMEC の気管支拡張作用は示されており、COPD に対する UMEC の効果は説明可能と考える。

また、公表文献等により得られている知見を踏まえると、UMEC 及び VI を併用することの薬理学的意義は示唆されていると考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

VI の薬物動態試験成績については、レルベアの承認申請時に評価済みであり、本申請に際しては、UMEC の吸収、分布、代謝、排泄及び薬物相互作用に関する資料として、ラット及びイヌにおける吸入、経口、門脈内及び静脈内投与時の試験成績が提出された。UMEC の薬物動態の検討には、UMEC、ウメクリジニウムトリフルオロアセテート塩及び UMEC の標識体 (¹⁴C 標識体) が用いられ、血漿中のウメクリジニウムは液体クロマトグラフィータンデム質量分析 (LC-MS/MS) (定量下限: ラット血漿 0.02 又は 0.1 ng/mL、イヌ血漿 0.1 ng/mL) により、放射能は液体シンチレーションカウンター (LSC) (定量下限: 0.007 µg eq./g) 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) により測定された。

なお、特に記載のない限り、投与量及び濃度は遊離塩基換算量で、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示している。

(1) 吸収 (4.2.2.2)

1) UMEC 単回投与試験

雄性ラット (WD2006/00073/00) 及び雄性イヌ (CH2006/00001/00) に UMEC を 1 時間単回静脈内持続投与したときの血漿中ウメクリジニウム濃度の薬物動態パラメータは表 3 のとおりであった。

表 3 ラット及びイヌに UMEC を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

動物	投与量 (mg/kg)	例数	投与経路	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/min/kg)	V _{ss} (L/kg)
ラット	0.5	雄 3 例	i.v.	30.3 ± 1.56	0.33-0.67	25.2 ± 1.59 ^a	3.35 ± 1.00	328 ± 22.5	14.6 ± 6.59
イヌ	1.0	雄 3 例	i.v.	651 ± 194	0.75-1.0	502 ± 74 ^b	11.6 ± 1.7	32.5 ± 4.53	4.67 ± 1.73

平均値±標準偏差、T_{max} は範囲。

C_{max} : 最高血漿中濃度、T_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、AUC : 血漿中濃度-時間曲線下面積、t_{1/2} : 消失半減期、CL : 血漿クリアランス、V_{ss} : 定常状態における分布容積。i.v. : 静脈内投与。a : AUC_{0-∞}、b : AUC_{0-t}

また、雄性ラット (3 例) に UMEC 2 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中ウメクリジニウム濃度は定量下限 (1.0 ng/mL) 未満であり、門脈血漿中では投与 5 分後に 1/3 例で 1.08 ng/mL のウメクリジニウム濃度が検出された。UMEC 0.5 mg/kg を 30 分間門脈内持続投与したときの血漿中ウメクリジニウム濃度の最大値は 15.6 ng/mL (投与開始 33 分後)、投与開始 45 分後以降は定量下限 (1.0 ng/mL) 未満であった (CH2006/00012/00)。雄性イヌ (3 例) に UMEC 2 mg/kg 又は ¹⁴C 標識体 1 mg/kg を単回経口したときの血漿中ウメクリジニウム濃度は定量下限 (1.0 ng/mL) 未満であった (CH2006/00001/00 及び FD2005/00164/00)。以上より、ラット及びイヌに経口投与したときの初回通過効果が大きいことが示唆された。

2) 反復投与試験 (トキシコキネティクス)

① UMEC 単独投与試験

ラット 14 日間 (WD2006/03225/00) 及び 26 週間 (FD2009/00467/00)、並びにイヌ 14 日間 (WD2006/03669/00) 及び 39 週間反復吸入投与毒性試験 (FD2009/00466/02) において UMEC を反復吸入投与したときのトキシコキネティクスが検討された。血漿中ウメクリジニウムの薬物動態パラメータは表 4 のとおりであり、血漿中濃度はばらつきが大きいものの、投与量増加に伴い増加し、反復投与において明らかな蓄積性は認められなかった。また、明らかな性差は認められなかった。

表4 ラット及びイヌに UMEC を反復吸入投与したときの薬物動態パラメータ

	投与期間	推定 投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	例数	測定 時点	雄		雌	
					C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} ($\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} ($\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$)
ラット	14 日間	1400 ^a	3	1 日目	161 ± 184	182	146 ± 51.7	223
				14 日目	96.8 ± 70.3	214	145 ± 148	315
	26 週間	87.1	3	4 週	1.32 ± 0.140	6.24 ± 0.801	1.57 ± 0.263	9.59 ± 4.00
				26 週	0.914 ± 0.0735	9.18 ± 1.86	1.72 ± 0.477	10.4 ± 3.12
		289	2-3	4 週	7.36 ± 2.95	30.9 ± 9.16	9.93 ± 1.89	38.0 ± 1.34
				26 週	4.38 ± 0.176	18.3 ± 5.56	6.57	23.5
987	2-3	4 週	28.8 ± 17.4	87.8 ± 15.8	29.8 ± 12.1	84.5 ± 25.3		
		26 週	14.1 ± 3.29	48.3 ± 4.19	13.0	41.6		
イヌ	14 日間	1000 ^b	3	1 日目	33.4 ± 17.5	26.1 ± 14.8	52.2 ± 19.8	26.5 ± 5.49
				14 日目	98.3 ± 89.5	99.2 ± 34.7	84.3 ± 48.5	88.9 ± 25.4
	39 週間	109	4-6	4 週	11.1 ± 10.0	11.7 ± 6.18	12.2 ± 6.61	13.3 ± 5.87
				39 週	3.13 ± 0.701	4.65 ± 1.48	3.92 ± 1.72	7.13 ± 2.03
		421	4-6	4 週	45.0 ± 26.9	39.5 ± 19.2	44.2 ± 20.2	44.6 ± 9.63
				39 週	14.3 ± 5.30	23.0 ± 7.84	16.5 ± 9.58	29.5 ± 6.89
		1002	4-6	4 週	86.0 ± 63.6	85.7 ± 28.7	128 ± 28.9	113 ± 20.5
				39 週	17.9 ± 12.9	47.0 ± 32.6	35.2 ± 20.8	41.2 ± 11.5

平均値±標準偏差。媒体は乳糖/ステアリン酸マグネシウム。a：目標投与量（投与1及び14日目における推定投与量は雄で1510及び1610 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、雌で1650及び1770 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）、b：目標投与量（投与1及び14日目における推定投与量は雄で721及び1270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、雌で812及び1140 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）

② UMEC/VI 併用投与試験

ラット4週間（FD2009/00392/00）、イヌ4週間（FD2009/00391/00）及び13週間反復吸入投与毒性試験（WD2010/00677/01）において UMEC/VI を反復吸入投与したときのトキシコキネティクスが検討された。血漿中ウメクリジニウム及びビランテロールの薬物動態パラメータは表5のとおりであり、UMEC/VI 併用投与時の各薬物の血漿中濃度はばらつきが大きいものの、反復投与において明らかな蓄積性は認められず、各単剤投与時と大きな違いは認められなかった。

表5 ラット及びイヌに UMEC/VI を反復吸入投与したときの薬物動態パラメータ

例数	測定時点	ウメクリジニウム						ビランテロール					
		推定投与量 (µg/kg)	雄		雌		推定投与量 (µg/kg)	雄		雌			
			C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)		C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)		
ラット 4週	2-3	1日目	雄 898 雌 998	10.8	28.3	7.27	29.7	雄 4.69 雌 5.21	-	-	-	-	
	2-3	4週	雄 837 雌 928	6.57	29.0	4.77	20.7	雄 4.54 雌 5.03	-	-	-	-	
	3	1日目	雄 1020 雌 1140	5.83	18.9	7.24	25.4	雄 54.5 雌 60.8	0.886	2.13	1.13	6.16	
	3	4週	雄 1400 雌 1550	5.50	32.3	5.09	28.8	雄 70.3 雌 78.2	1.56	3.47	2.07	2.84	
	2-3	1日目	雄 952 雌 1060	26.4	54.2	19.6	41.6	雄 930 雌 1040	29.5	111	22.9	112	
	3	4週	雄 1450 雌 1610	13.0	42.6	10.3	26.0	雄 1130 雌 1260	14.9	77.1	11.1	43.4	
	2-3	1日目	雄 660 雌 741	7.48	19.5	6.52	22.8						
	3	4週	雄 656 雌 734	4.78	24.5	5.59	28.0						
	3	1日目							雄 702 雌 786	24.6	123	21.5	127
	3	4週							雄 688 雌 769	23.1	98.2	19.5	81.5
イヌ 4週	3	1日目	雄 1083 雌 1181	150	85.8	64.8	54.1	雄 5.9 雌 6.5	11.4	12.5	10.0	14.5	
	2-3	4週	雄 1157 雌 1259	115	113	50.5	70.4	雄 7.5 雌 8.1	7.71	12.9	5.53	10.1	
	3	1日目	雄 181 雌 195	9.25	5.35	5.11	4.23	雄 202 雌 218	73.9	219	42.7	89.0	
	3	4週	雄 224 雌 243	16.7	18.3	11.6	13.0	雄 240 雌 261	174	294	83.7	186	
	3	1日目	雄 1087 雌 1182	71.4	65.3	53.1	39.8						
	3	4週	雄 1241 雌 1340	151	125	124	88.8						
	1	1日目							雄 231 雌 250	29.0	66.5	71.7	133
	3	4週							雄 195 雌 212	68.0	185	76.9	219
イヌ 13週	3-4	4週	1070	56.0	55.1	34.5	52.2	7.50	3.70	8.11	5.98	14.5	
	4	13週	1070	59.9	83.8	27.0	61.0	7.50	4.14	8.83	4.04	13.3	
	3-4	4週	23.3	0.689	0.427	1.98	2.35	28.7	15.8	33.6	43.5	96.7	
	3-4	13週	23.3	0.896	0.466	1.37	2.00	28.7	18.0	42.3	30.8	94.5	
	3-4	4週	60.2	2.78	4.35	3.49	4.92	71.6	46.9	97.3	75.1	128	
	4	13週	60.2	3.64	7.89	2.44	4.49	71.6	72.3	173	59.8	163	
	4	4週	177	8.50	11.1	8.14	8.32	183	90.2	142	116	198	
	3-4	13週	177	4.42	10.6	2.56	9.37	183	74.2	168	49.8	200	
	4	4週	1048	55.2	58.8	86.4	81.5						
	4	13週	1048	28.3	53.2	104	116						
	4	4週							180	119	208	80.1	156
4	13週	180							67.2	223	75.4	205	

平均値。媒体は乳糖/ステアリン酸マグネシウム。-: 定量下限未満、空欄は算出できず。

(2) 分布 (4.2.2.3)

1) 組織内分布 (FD2005/00236/00)

雄性の有色ラット (各時点 1 例) に UMEC ¹⁴C 標識体 (1000 µg/kg) を単回静脈内投与したとき、投与 30 分後には全身に分布が認められ、検討された多くの組織で投与 0.5 時間後又は投与 1.5 時間後に最高値を示した。投与 1.5 時間後において、多くの組織で血液の 2 倍以上の放射能が検出され、特に、腎皮質、小腸壁、膵臓、甲状腺、唾液腺、腎髄質、松果体、包皮腺、下垂体、胃壁、副腎髄質、脈絡叢、副腎皮質、大腸壁、盲腸壁、舌、肝臓、粘液腺、心筋で高い放射能が検出された。投与 35 日後において、腎髄質、粘液腺、骨格筋、舌及びメラニン含有組織 (ブドウ膜/網膜) で放射能が検出された。

雄性の有色ラット（各時点 1 例）に UMEC ¹⁴C 標識体（1000 μg/kg）を単回経口投与したとき、消化管を除くほとんどの組織で放射能は検出されなかった。

2) 血漿蛋白結合及び血球移行（WD2008/00503/00 及び 2012N144582_00）

UMEC 5、25 及び 200 ng/mL の血漿蛋白結合率は、マウスでは 86.7～88.8%、ラットでは 84.3～86.9%、ウサギでは 74.8～78.8%、イヌでは 77.2～83.0%、ヒトでは 87.1～88.8%であり、濃度によらずほぼ一定であった。UMEC 1 ng/mL のヒト血清アルブミン（40 mg/mL）、α₁-酸性糖蛋白質（0.8 mg/mL）及びγ-グロブリン（7 mg/mL）への結合率は、それぞれ 67.2、84.9 及び 64.6%であった。

また、UMEC 50、200 及び 500 ng/mL の血液/血漿中濃度比は、マウスでは 0.732～0.778、ラットでは 0.670～0.691、ウサギでは 0.729～0.747、イヌでは 0.520～0.533、ヒトでは 0.541～0.560 であり、濃度によらずほぼ一定であった。

(3) 代謝 (4.2.2.4)

1) *in vitro* 試験（WD2006/03367/00、WD2006/00147/00 及び WD2005/01195/00）

ヒト肝ミクロソームに UMEC ¹⁴C 標識体（0.075 μM）を添加しインキュベーションしたとき、未変化体（48.5%）、O-脱アルキル体である M14（19.3%）、水酸化体である M33（20.0%）、二水酸化体である M56 及び M61（それぞれ 4.5 及び 3.8%）、1 種の未同定の代謝物（2.8%）が検出された。M14 の生成は、キニジン（1 μM、CYP2D6 阻害剤）及び azamulin（5 μM、CYP3A4 阻害剤）存在下でそれぞれ 90 及び 52%阻害され、M33 の生成は、キニジン存在下で 100%阻害された。

遺伝子組換えヒト CYP 発現系を用いて、UMEC ¹⁴C 標識体（0.075 μM）の代謝に関する CYP 分子種が検討され、CYP2D6 発現系において、M14、M33、M56 及び M61 が検出され、UMEC は主に CYP2D6 により代謝されることが示された。また、CYP1A1 又は CYP3A4 発現系ではいずれも M14 のみが検出された。

ラット、イヌ及びヒト肝細胞に UMEC ¹⁴C 標識体（10 又は 50 μM）を添加しインキュベーションしたとき、ヒト肝細胞では M14（総代謝物量の 22.9%、以下同様）、M33/メトキシ水酸化体である M34（18.4%）、グルタチオン抱合体である M13/システイン抱合体である M60（8.9%）、グルクロン酸抱合体である M21/M22/ジヒドロジオール体である M51（7.5%）、グルタチオン抱合体である M45/システイン抱合体である M59（5.2%）、システイン抱合体である M53（4.5%）及びシステイン抱合体である M52（3.5%）等が検出された。ラット肝細胞では、主に M14（37.9%）、M13/M60（16.4%）及びグルクロン酸抱合体である M27/M53（16.2%）が、イヌ肝細胞では、主に M22/M51（30.8%）、M14（25.9%）及び M33/M34（18.0%）が検出され、ラット及びイヌでは M45/M59 及び M52 は定量下限未満又は検出されなかった。

ラット（雌雄各 1 例）の肝臓に UMEC ¹⁴C 標識体 10 mg/kg を灌流したとき、胆汁中、灌流液中及び肝抽出液中に、雄ではそれぞれ投与量の 11、24 及び 51%、雌ではそれぞれ 37、26 及び 36%の放射能が検出された。胆汁中では、未変化体、M21/M22、M27、灌流液中では、M27、M21/M22、未変化体、肝抽出液中では、未変化体、M14、M18 が主に検出された。

2) *in vivo* 試験（WD2006/00172/00、WD2006/00250/00 及び WD2009/00030/00）

雄性ラット（3 例）に UMEC ¹⁴C 標識体（1000 μg/kg）を単回静脈内投与したとき、投与 0.5 及び 2 時間後の血漿中では、主に未変化体が検出された。投与 24 時間後までの尿中では、未変化体、M14 及び

M33、投与 48 時間後までの糞中では、未変化体、M14、M33、M34 及び M37 が検出された。

雄性イヌ（3 例）に UMEC ¹⁴C 標識体（1000 µg/kg）を単回静脈内投与したとき、投与 1 及び 3 時間後の血漿中では、未変化体、M14、M33、M34 及び M51 が検出された。投与 48 時間後までの尿中では、未変化体、M14、M33、M34、M51 及び 2 種類の未同定の代謝物、投与 72 時間後までの糞中では、未変化体、M14、M33、M34、M37、M51、M56、M57、M58 及び 1 種類の未同定の代謝物が検出された。また、胆管カニキュレーション処置した雄性イヌ（2 例）に UMEC ¹⁴C 標識体（200 µg/kg）を 10 分かけて単回静脈内投与したとき、投与 48 時間後までの胆汁中では、未変化体、M14、M33/M34、M37/M54、M58、M63、M65 及び M66、尿中では、未変化体、M14、M33、M34 及び M51 が検出された。

ヒト（男女 8 例）に UMEC 1000 µg を 7 日間反復吸入投与したとき、投与 5 分及び 1 時間後の血漿中では、未変化体及び M14 が検出された。

以上の検討より、UMEC の代謝経路は、図 2 のとおり推定されている。

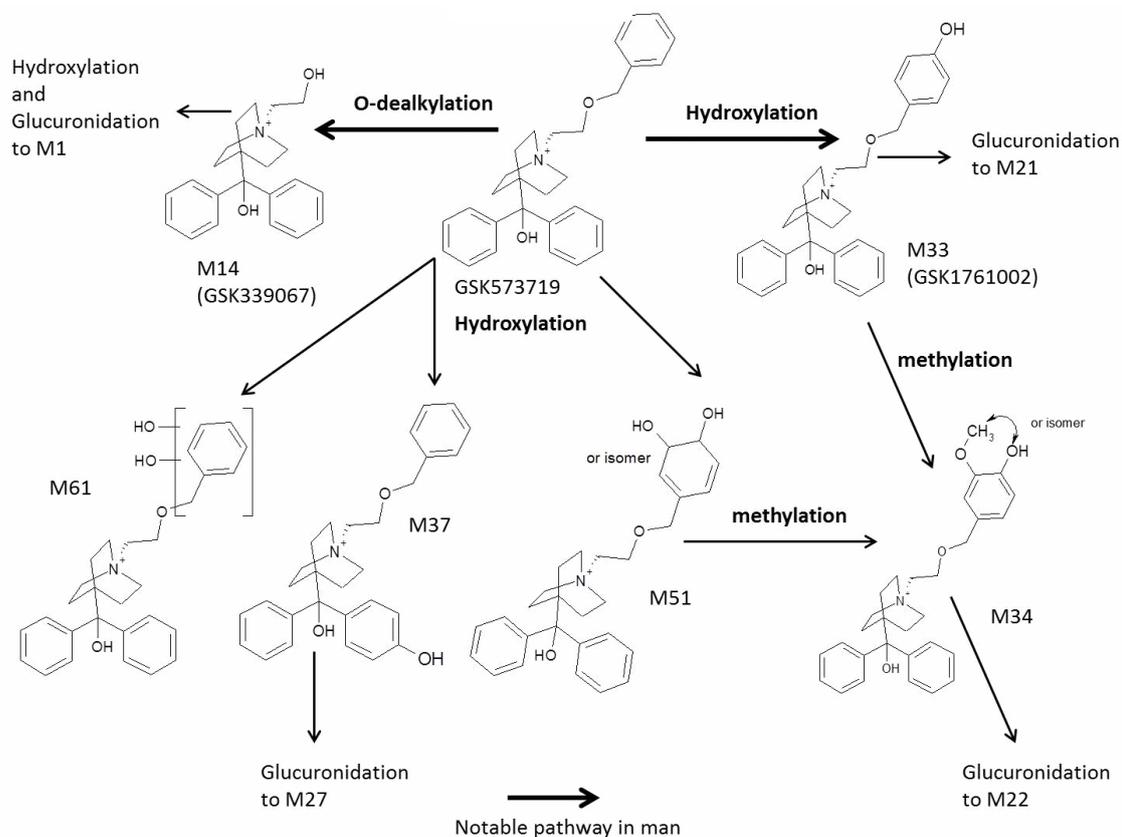


図 2 ヒト及び動物における UMEC の推定代謝経路

(4) 排泄

1) 糞尿中及び胆汁中排泄 (4.2.2.5) (FD2005/00164/00、FD2005/00208/00、WD2007/01907/00)

雄性ラット（3 例）に UMEC ¹⁴C 標識体（1000 µg/kg）を単回静脈内投与したとき、投与 96 時間後までの尿中及び糞中排泄率（投与量に対する放射能の割合、以下同様）はそれぞれ 16.9%及び 65.3%であった。

雄性ラット（3 例）に UMEC ¹⁴C 標識体（1000 µg/kg）を単回経口投与したとき、投与 96 時間後までの尿中及び糞中排泄率はそれぞれ 0.10%及び 96.4%であった。また、胆管カニキュレーション処置した雄性ラ

ット (3 例) に UMEC ¹⁴C 標識体 (1000 µg/kg) を単回経口投与したとき、投与 48 時間後までの尿中、糞中及び胆汁中排泄率はそれぞれ 0.13%、92.9%及び 0.17%であった。

雄性イヌ (3 例) に UMEC ¹⁴C 標識体 (1000 µg/kg) を単回静脈内投与したとき、投与 168 時間後までの尿中及び糞中排泄率はそれぞれ 11.9%及び 61.8%であった。また、胆管カニューレーション処置した雄性イヌ (2 例) に UMEC ¹⁴C 標識体 (10 µg/kg) を単回静脈内投与したとき、投与 48 時間後までの尿中、糞中及び胆汁中排泄率はそれぞれ 14.2%、3.30%及び 55.6%であった。

雄性イヌ (3 例) に UMEC ¹⁴C 標識体 (1000 µg/kg) を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までの尿中及び糞中排泄率はそれぞれ 0.43%及び 95.2%であった。

2) 乳汁移行 (4.2.2.3) (2011N118595_00)

雌性ラット (各群 24 例) に UMEC 10、60 又は 180 µg/kg を妊娠 6 日から分娩 20 日まで皮下投与したとき、生後 10 日の出生児 (54 例) の血漿中ウメクリジニウム濃度として 60 µg/kg 群 1 例で 0.02 ng/mL、180 µg/kg 群 1 例で 0.03 ng/mL が検出され、UMEC が乳汁中へ移行する可能性が示唆された。

(5) 薬物動態学的薬物間相互作用

1) 酵素阻害及び酵素誘導 (4.2.2.4 : CH2005/00950/00 及び WD2005/01627/00)

遺伝子組換えヒト CYP 発現系を用いて、CYP に対する UMEC (0.03~33 µM) の阻害作用が検討され、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 (基質 : ジェトキシフルオレセイン) 及び CYP3A4 (基質 : 7-ベンジルオキシキノリン) に対する IC₅₀ 値はそれぞれ、>33、>33、14、0.1、1.0 及び 8.0 µM であり、UMEC は CYP2D6 及び CYP3A4 を阻害することが示唆された。

ラット (各群雌雄 3 例) に UMEC 30、200 又は 2000 µg/kg/日を 1 日 1 回 1 時間、4 週間吸入投与したときの CYP の mRNA 発現量が検討され、雌の 2000 µg/kg/日群で CYP1A1 の mRNA 量が 7.7 倍増加したものの増加例は 1/3 例であったこと、雄の 30 及び 200 µg/kg/日群で CYP4A1 の mRNA 量が最大 3.6 倍増加したものの、雄の 2000 µg/kg/日群で CYP4A1 の mRNA 量の増加は認められなかったことから、UMEC による明らかな CYP 発現の誘導は認められなかった。

2) トランスポーター (4.2.2.3)

① UMEC (WD2006/02657/00、WD2006/02596/00、WD2008/00001/00、WD2010/00669/00)

MDR1 発現 MDCK (Madin-Darby Canine Kidney) II 細胞を用いて、UMEC の P-糖蛋白質 (P-gp) による輸送が検討された。UMEC 3 µM における Efflux Ratio (basolateral→apical/apical→basolateral) は 7~17 であり、また、P-gp 阻害剤である GF120918A 2 µM 存在下では Efflux Ratio は約 1 であったことから、ウメクリジニウムは P-gp の基質であることが示唆された。

また、MDR1 発現 MDCK II 細胞を用いて、³H-ジゴキシン輸送に対する UMEC (0.1~100 µM) の阻害作用が検討され、ウメクリジニウムによる阻害作用は認められなかった。

MDR1a/1b 遺伝子ノックアウトマウス (各時点 3 例) に、ウメクリジニウムトリフルオロアセテート塩 ¹⁴C 標識体 40 µg/kg を単回経口投与したとき、野生型マウスと比較して、門脈血中の放射能濃度の C_{max} 及び AUC_{0-t} はそれぞれ 17 及び 20 倍、血漿中の放射能濃度の C_{max} 及び AUC_{0-t} はそれぞれ 13 及び 18 倍であり、ウメクリジニウムの消化管からの吸収に P-gp が関与していることが示唆された。

有機カチオントランスポーター (OCT1、OCT2、OCT3、OCTN1 又は OCTN2) 発現 HEK293 細胞を用

いて、UMEC (1.8 μM) の輸送が検討された。OCT1 及び OCT2 発現細胞において UMEC に対する高い輸送能が認められ、MPP (1~1000 μM 、OCT1 阻害剤) 及びシメチジン (10~10000 μM 、OCT2 阻害剤) により阻害されたことから、ウメクリジニウムは OCT1 及び OCT2 の基質であることが示唆された。

② VI (参考 2012N145447_00)

有機カチオントランスポーター (OCT1、OCT3、OCTN1 又は OCTN2) 発現 HEK293 細胞を用いて、VI (3.7 μM) の輸送が検討され、ピランテロールは OCT1、OCT3、OCTN1 及び OCTN2 の基質とはならないことが示唆された。

<審査の概略>

機構は、有色ラットを用いた UMEC の分布試験において、メラニン含有組織 (ブドウ膜/網膜) 及び腎髄質、粘液腺、骨格筋、舌からの放射能の消失が遅かったことから、毒性試験及び臨床試験において、メラニン含有眼組織及びその他の臓器に、UMEC の蓄積に関連する可能性のある所見及び有害事象が認められていないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ラット及びイヌに UMEC をそれぞれ最大 26 及び 39 週間吸入投与した毒性試験において、眼科学的検査及び病理組織学的検査で UMEC 投与による影響は認められておらず、COPD 患者を対象とした臨床試験において、主要な有効性試験併合データ³等に基づく眼に関連する有害事象の発現頻度は各投与群で 1% 以下であり、UMEC 群の発現頻度がプラセボ群や類薬と比較して高い事象は認められなかった。国内長期投与試験 (DB2115362 試験) においては、眼に関連する有害事象として白内障 (4 例<3%>) が認められたものの、白内障は加齢に伴い発現頻度が増加する所見であり、国内長期投与試験 (70.4 \pm 7.9 歳) は主要な有効性試験併合データ (63.3 \pm 8.7 歳) よりも年齢層が高く、発現例は全て 60 歳以上で、そのうち 2 例は 80 歳以上であったことから、加齢の影響による偶発的な事象と考えられた。以上より、本剤の臨床使用に当たり、ブドウ膜/網膜等において UMEC のメラニン結合に関連する有害事象が発現する可能性は低いと考える。

また、有色ラットを用いた UMEC の分布試験において、投与 35 日後に放射能が検出された腎髄質、粘液腺、骨格筋及び舌に関連する所見として、イヌ 39 週間吸入投与毒性試験において喉頭粘液腺の炎症 (1002 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 群の雄 1/4 例) が認められ、UMEC の刺激性に関連した変化と考えられたが、軽度であり、休薬により回復性が認められたことから、問題となる変化ではないと考える。臨床試験において、主要な有効性試験併合データに基づく器官別大分類の筋骨格系及び結合組織障害に分類される有害事象の発現頻度は UMEC 群 (10~11%) とプラセボ群 (10%) で同程度であった。また、粘液腺、腎臓及び舌に関連する有害事象 (唾液腺痛、舌潰瘍、舌炎、排尿困難、血尿等) の発現頻度は、UMEC 群ではいずれも 1% 未満であり、プラセボ群と同程度であった。以上より、有色ラットを用いた検討結果から UMEC は腎髄質、粘液腺、骨格筋および舌に長期間分布することが示されたが、本剤の臨床使用に当たり、UMEC の各臓器への蓄積に関連する有害事象が発現する可能性は低いと考える。

機構は、以上の回答を了承し、有色ラットを用いた分布試験において UMEC の消失が遅かったメラニ

³ DB2113361、DB2113373、DB2113360 及び DB2113374 試験

ン含有組織及びその他の臓器において、現時点で UMEC の蓄積に起因する安全性上の特段の問題は示唆されていないと考えるが、本剤は長期間投与が想定される薬剤であり、臨床試験での長期投与時の検討は限られていることから、製造販売後調査において引き続き検討が必要と考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

VI の毒性試験成績については、レルベアの承認申請時に評価済みであり、本申請に際しては、UMEC の毒性試験として、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験（皮膚感作性試験、不純物の毒性試験）の成績、また UMEC 及び VI の併用投与による毒性試験として、反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験（胚・胎児発生に関する試験）の成績が提出された。なお、UMEC 及び VI の投与量及び濃度は、遊離塩基換算量で示している。

(1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.1)

UMEC の単回投与毒性試験は実施されていないが、急性毒性については、ラットを用いた 7 日間吸入投与毒性試験 (WD2005/01063/01 参考、GLP 非適用) 及びイヌを用いた 14 日間反復吸入投与毒性試験 (WD2006/03228/00 参考、GLP 非適用) において評価されている。投与後の症状として、ラットにおいて、鼻腔及び喉頭に変性、再生、過形成、炎症、糜爛、潰瘍等の変化、イヌにおいて、口渇、浅速呼吸、苦悶、あえぎ、散瞳、心拍数増加、気管及び喉頭に変性、再生、過形成、炎症、糜爛、潰瘍等の変化、気管支及び細気管支に上皮変性及び再生、胸腺にリンパ萎縮が認められた。なお、イヌの 3430 µg/kg/日群の雌 1/1 例が投与 8 日目の投与中に苦悶、あえぎ、散瞳及び心拍数増加が認められたため切迫屠殺され、病理組織学的検査では心筋の炎症、腎臓の鉍質沈着、肺胸膜の線維化、喉頭粘膜の壊死及び喉頭内腔の滲出物が認められた。以上より、概略の致死量は、ラットで 3418 µg/kg 超、イヌで 3430 µg/kg 超と判断されている。

(2) 反復投与毒性試験 (4.2.3.2)

反復投与毒性試験として、ラット (13 及び 26 週間) 及びイヌ (13 及び 39 週間) を用いた UMEC の吸入投与毒性試験、ラット (4 週間) 及びイヌ (4 及び 13 週間) を用いた UMEC 及び VI の併用による吸入投与毒性試験が実施された。

UMEC 単独投与時の主な毒性所見として、上気道における刺激性変化 (ラット及びイヌ)、肺泡マクロファージ集簇 (ラット)、心拍数の増加 (イヌ)、血管への影響 (イヌ) が認められた。なお、上気道の刺激性変化については、中等度の変化を毒性と評価した上で、無毒性量が判断されている。

UMEC 及び VI の併用投与時には、ラットの上気道における刺激性変化に単独投与時と比較しわずかな増強が認められたが、臨床上問題となるような併用投与による各単剤の毒性の増強及び新たな毒性所見の発現は認められなかった。

UMEC のラット 26 週間吸入投与毒性試験の無毒性量 (87.1 µg/kg/日) 又はイヌ 39 週間吸入投与毒性試験の無毒性量 (109 µg/kg/日) における暴露量は、UMEC 62.5 µg を 1 日 1 回反復吸入投与 (VI 25 µg 併用投与) したときの日本人 COPD 患者における推定暴露量 (AUC は 365 pg·h/mL、C_{max} は 79.4 pg/mL) と比較して、AUC はラットで 22 倍、イヌで 31 倍、C_{max} はラットで 20 倍、イヌで 96 倍であった。また、

ラット 26 週間吸入投与試験又はイヌ 39 週間吸入投与試験の無毒性量における肺到達量は、UMEC 62.5 $\mu\text{g}/\text{日}$ 吸入投与時のヒトの肺到達量と比較して、ラットで 23 倍、イヌで 40 倍と推定されている⁴。

1) UMEC 単独投与試験

① ラット 13 週間吸入投与毒性試験 (WD2007/02012/00)

SD ラットに、UMEC 0 (媒体：1% w/w MgSt 含有乳糖)、38、102、288 又は 924 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ が、13 週間鼻口部吸入投与された。102 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 群の雄 1/12 例及び 288 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 群の雌 1/12 例がそれぞれ投与 74 及び 27 日目に死亡したが、UMEC 投与に関連した死亡ではないと判断されている。38 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上の投与群の雌雄で喉頭における刺激性変化 (腹側の扁平上皮化生及び軟骨壊死)、鼻腔・副鼻腔における刺激性変化 (杯細胞の過形成・肥大)、102 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上の投与群の雄で摂餌量及び体重増加量の低値、並びに鼻腔・副鼻腔における炎症及び滲出物、288 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上の投与群で喉頭における刺激性変化 (粘膜下腺の扁平上皮化生及び炎症)、鼻腔・副鼻腔における刺激性変化 (呼吸上皮又は嗅上皮の変性・再生及び移行上皮の過形成)、924 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 群の雌雄で、鼻腔・副鼻腔における刺激性変化 (呼吸上皮の中等度の変性・再生)、雌で摂餌量及び体重増加量の低値、網状赤血球の低値が認められた。これらの変化については 4 週間の休薬により回復傾向が認められた。以上より、924 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群で認められた鼻腔・副鼻腔の呼吸上皮の中等度の変性に基づき、本試験の無毒性量は 288 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と判断されている。

② ラット 26 週間吸入投与毒性試験 (FD2009/00467/00)

SD ラットに、UMEC 0 (媒体：1% w/w MgSt 含有乳糖)、87.1、289 又は 987 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ が、26 週間鼻口部吸入投与された。対照群 2 例、289 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 群 1 例、987 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 群 1 例が死亡したが、UMEC 投与に関連した死亡ではないと判断されている。87.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上の投与群の雌雄で体重増加量の低値、鼻腔・副鼻腔における刺激性変化 (杯細胞の過形成・肥大)、喉頭における刺激性変化 (腹側の軟骨変性・壊死、扁平上皮化生・過形成、炎症及び滲出物)、肺におけるマクロファージ集簇、289 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上の投与群の雌雄で喉頭における中等度以上の刺激性変化 (腹側の軟骨変性・壊死等)、気管分岐部における扁平上皮化生、雄で鼻腔・副鼻腔における刺激性変化 (滲出物及び炎症、嗅上皮の好酸性顆粒、呼吸上皮の変性・再生)、雌で鼻腔及び副鼻腔における刺激性変化 (嗅上皮の変性・再生、呼吸上皮の扁平上皮化生)、987 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 群の雌雄で鼻咽頭における刺激性変化 (炎症又は杯細胞の過形成・肥大)、雄で好中球数の高値、血中尿素の高値、鼻腔・副鼻腔における刺激性変化 (嗅上皮の変性・再生、呼吸上皮の扁平上皮化生)、鼻咽頭における杯細胞の変性及び再生、雌で肺の退色、鼻腔・副鼻腔における刺激性変化 (滲出物及び炎症、嗅上皮の好酸性顆粒、呼吸上皮の変性・再生) が認められた。これらの変化については 6 週間の休薬により回復傾向が認められた。以上より、289 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上の投与群で認められた喉頭における中等度以上の刺激性変化に基づき、本試験の無毒性量は 87.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と判断されている。

③ イヌ 13 週間吸入投与毒性試験 (WD2007/01512/00)

ビーグル犬に、UMEC 0 (媒体：1% w/w MgSt 含有乳糖)、40.7、187 又は 1070 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ が、13 週間吸入投与された。40.7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上の投与群で口渇、鼻端の乾燥、涙液量減少、1070 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 群で心拍数増加、呼吸性洞性不整脈 (以下、「RSA」) の消失、心筋トロポニン I (以下、「cTnI」) の高値、雄で胆汁性状の

⁴ 肺到達量比=動物の肺中濃度/ヒトの肺中濃度。動物の肺中濃度=到達率 (げっ歯類 10%又はイヌ 25%) ×投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$) ×動物体重 (kg) /動物肺重量 (g)。ヒトの肺中濃度=ヒトの到達率 (100%) ×投与量 (125 μg) /ヒト肺重量 (1000 g)。

変化（黒色/粒状）が認められた。いずれの所見も4週間の休薬により回復性が認められた。なお、口渇、鼻端の乾燥及び涙液量減少についてはUMECの抗コリン作用に関連した変化と考えられること、心血管系への影響については軽度な変化であり心臓における組織学的変化は認められなかったこと、胆汁性状の変化については胆嚢に関連する組織学的変化は認められなかったことから、いずれの所見も毒性学的意義は低いと判断されている。以上より、本試験の無毒性量は1070 µg/kg/日と判断されている。

④ イヌ 39 週間吸入投与毒性試験 (FD2009/00466/02)

ビーグル犬に、UMEC 0（媒体：1% w/w MgSt 含有乳糖）、109、421 又は 1002 µg/kg/日、39 週間吸入投与された。109 µg/kg/日以上以上の投与群の雌雄で口渇、軟便・水様便・粘液便の発現頻度低下、涙液量減少、脈拍数及び心拍数増加、雄で RSA の消失、ヘモグロビン、ヘマトクリット値及び赤血球数の低値、421 µg/kg/日以上以上の投与群の雌雄で cTnI の高値、喉頭における刺激性変化（粘膜上皮の糜爛・潰瘍、粘液腺の炎症・扁平上皮過形成）、鼻甲介における刺激性変化（呼吸上皮の扁平上皮化生）、雄で冠動脈の血管外壁における壊死性動脈炎、雌で RSA の消失、1002 µg/kg/日群で血中尿素窒素の高値、雄で胸腺重量の低値、雌で冠動脈の壊死性動脈炎及び肺細動脈の限局性単核炎症細胞浸潤が認められた。赤血球系パラメータの変化を除き、いずれの所見も6週間の休薬により回復性が認められた。なお、赤血球系パラメータの変化及び血中尿素窒素の高値の変化の程度は軽微であり、関連する組織学的変化は認められなかったことから、いずれの所見も毒性学的意義は低いと判断されている。以上より、421 µg/kg/日以上以上の投与群で認められた心臓及び肺の血管病変に基づき、本試験の無毒性量は109 µg/kg/日と判断されている。

2) UMEC/VI 併用投与試験

① ラット 4 週間併用吸入投与毒性試験 (FD2009/00392/00)

SD ラットに、UMEC/VI 0/0（媒体：1% w/w MgSt 含有乳糖）、757/0、0/869、817/4.37、1200/60.7 又は 1060/1040 µg/kg/日、4 週間鼻口部吸入投与された。UMEC 単独投与群で、雌雄で体重増加量の低値、赤血球数の高値、平均赤血球ヘモグロビン量及び平均赤血球ヘモグロビン濃度の低値、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）及びクレアチニンの高値、カリウム及びクロールの高値、カルシウム及びリンの低値、グルコースの高値、鼻甲介の刺激性変化（呼吸上皮の変性・再生）、鋤鼻器官の刺激性変化（変性・再生、呼吸上皮及び嗅上皮の扁平上皮化生）、喉頭の刺激性変化（腹側・側壁の扁平上皮化生及び上皮角化又は腹側軟骨の壊死、披裂部扁平上皮過形成）、気管分岐部の刺激性変化（線毛消失・好塩基性化・細胞平坦化）、雄で尿 pH の上昇、鼻甲介の刺激性変化（呼吸上皮の扁平上皮化生）が認められた。VI 単独投与群で、雌雄で体重増加量の高値、平均赤血球ヘモグロビン量及び平均赤血球ヘモグロビン濃度の低値、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）・AST・クレアチニン高値、カリウム及びクロールの高値、カルシウム及びリンの低値、尿量の高値、尿クレアチニンの高値、喉頭の刺激性変化（披裂部扁平上皮過形成）、雄で尿 pH の上昇、尿比重の低値、肝臓重量の低値、雌で赤血球数の高値が認められた。併用投与群において、単独投与群において認められなかった所見として、817/4.37 µg/kg/日以上以上の併用投与群の雄及び 1060/1040 µg/kg/日群の雌で血中尿素の高値、817/4.37 µg/kg/日群の雄及び 1060/1040 µg/kg/日群の雌雄で鼻咽頭の刺激性変化（呼吸上皮の変性・再生）、1060/1040 µg/kg/日群の雄及び 1200/60.7 µg/kg/日群の雌で咽頭の刺激性変化（披裂部角化）、817/4.37 µg/kg/日以上以上の併用投与群の雌雄で鼻甲介の刺激性変化（嗅上皮の萎縮・配列異常及び嗅神経線維萎縮）が認められた。

② イヌ 4 週間併用吸入投与毒性試験 (FD2009/00391/00)

ビーグル犬に、UMEC/VI 0/0 (媒体：1% w/w MgSt 含有乳糖)、997/0、0/174、996/6.46 又は 190/205 µg/kg/日が、4 週間吸入投与された。なお、VI の投与による心血管系への影響が予想されたことから、190/205 µg/kg/日群及び 0/174 µg/kg/日群については、高用量の反復投与を可能にするため UMEC/VI 40/40 又は 0/40 µg/kg/日を 3 日間吸入投与することによりタキフィラキシーを誘導した上で、被験薬が投与された。UMEC 単独投与群では、頸部腫脹、口渇、涙液量減少、脈拍数の増加、心拍数の高値、RSA の消失、cTnI の高値、グルタミン酸脱水素酵素・血中尿素窒素・リン・トリグリセリドの高値、胸腺重量の低値、胸腺の退縮・萎縮、喉頭の刺激性変化 (上皮のびらん・潰瘍及び扁平上皮過形成を伴う急性・亜急性炎症)、VI 単独投与群では、頸部腫脹、口渇、流涎、体重増加量の高値、脈拍数の増加、心拍数の高値、cTnI の高値、カリウム・グルタミン酸脱水素酵素・血中尿素窒素・リン・トリグリセリドの高値、胸腺の退縮・萎縮が認められた。併用投与群において、単独投与群で認められなかった所見として 190/205 µg/kg/日群の雌 1 例において心乳頭筋に鈣質沈着を伴う限局性の線維化が認められた。心筋乳頭の線維化は VI 単独投与時にも認められた変化であり、血管拡張及び頻脈の結果生じる低酸素状態に起因する β₂ 刺激薬に予想された変化であると判断されている。また、いずれの所見も併用投与による変化の増強は認められなかった。

③ イヌ 13 週間併用吸入投与毒性試験 (WD2010/00677/01)

ビーグル犬に、UMEC/VI 0/0 (媒体：1% w/w MgSt 含有乳糖)、1048/0、0/180、1070/7.5、23/29、60/72 又は 177/183 µg/kg/日が、13 週間吸入投与された。なお、VI の投与による心血管系への影響が予想されたことから、177/183 µg/kg/日群及び 0/180 µg/kg/日群については、高用量の反復投与を可能にするため UMEC/VI 40/40 又は 0/40 µg/kg/日を 3 日間吸入投与することによりタキフィラキシーを誘導した上で、被験薬が投与された。UMEC 単独投与群では、雌雄で頸部腫脹、涙液量減少、RSA の消失、雌で喉頭の刺激性変化 (喉頭粘膜の混合性細胞浸潤)、VI 単独投与群では、雌雄で頸部腫脹、体重増加量の高値、脈拍数の増加、心拍数の高値、cTnI の高値が認められた。なお、媒体群を含む全群で肺に亜急性又は慢性炎症が認められ、1070/7.5 µg/kg/日群の雄 1 例で顕著であった。併用投与群において認められた所見は単独投与群と同様であり、いずれの併用投与群において認められた所見も発現頻度及び程度に投与量との明らかな関連は認められなかったことから、併用投与による変化の増強は認められなかったと判断されている。

(3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1~2 : WD2005/00750/00、WD2005/00751/00 及び WD2005/01079/00)

UMEC の遺伝毒性試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験及びラット小核試験が実施され、いずれの試験においても遺伝毒性は示されなかった。

(4) がん原性試験 (4.2.3.4.1)

UMEC のがん原性試験として、マウス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。マウス及びラットを用いた試験において、UMEC 投与による増殖性の変化及び腫瘍性の変化は認められなかった。

1) マウスがん原性試験 (2012N131664_00)

CD-1 マウスの雄に投与 66 週まで UMEC 0 (媒体：1% w/w MgSt 含有乳糖)、58.6、188 又は 533 µg/kg/

日、投与 67 週以降はそれぞれ 0、32.2、102 又は 295 µg/kg/日、雌に 0、20.8、63.7 又は 200 µg/kg/日が、104 週間吸入投与された。雄においては、摂餌量の減少及び体重増加量の低値が認められたため、投与 67 週以降は投与量が減量された。

UMEC 投与に関連した腫瘍性病変の発現頻度の増加は認められなかった。

非腫瘍性病変として、全投与群で気管分岐部の線毛消失、20.8 µg/kg/日以上投与群の雌で喉頭の刺激性変化（扁平上皮化生・過形成）、鼻腔の刺激性変化（呼吸上皮、嗅上皮及び上皮下粘膜腺の好酸性封入体、上皮下粘膜腺管拡張）、63.7µg/kg/日以上投与群の雌で喉頭の刺激性変化（腹側軟骨壊死及び腹側上皮の糜爛・潰瘍）、188 µg/kg/日以上投与群の雄で喉頭の刺激性変化（扁平上皮化生・過形成）、200 µg/kg/日群の雌で鼻腔の変化（嗅上皮の萎縮及び配列異常）、533 µg/kg/日群の雄で喉頭の刺激性変化（腹側軟骨壊死及び腹側上皮の糜爛・潰瘍）、鼻腔の刺激性変化（呼吸上皮、嗅上皮及び上皮下粘膜腺の好酸性封入体、嗅上皮の萎縮・配列異常、嗅上皮の呼吸上皮化生、上皮下粘膜腺管拡張、上皮下粘膜腺炎症）が認められた。

2) ラットがん原性試験 (2012N131619_00)

SD ラットに、投与 72 週までは UMEC 0 (媒体：1% w/w MgSt 含有乳糖)、30.1、101 又は 276 µg/kg/日、投与 73 週以降はそれぞれ 0、14.7、45.0 又は 137 µg/kg/日が、104 週間吸入投与された。全投与群の雌雄で体重増加量の低値が認められたため、投与 73 週以降投与量が減量された。

30.1 µg/kg/日群の雄で脳に良性顆粒細胞腫が認められたが、その他の投与群の発現頻度は背景値の範囲内であり用量相関性がないことから、UMEC 投与との関連はないと判断されている。

非腫瘍性病変として、30.1 µg/kg/日以上投与群の雌雄で喉頭の刺激性変化（腹側軟骨壊死及び扁平上皮化生・過形成）、肺泡マクロファージの泡沫化、雄でハーダー腺のポルフィリン沈着、101 µg/kg/日以上の群の雌でハーダー腺のポルフィリン沈着、276 µg/kg/日群の雌雄で鼻甲介嗅上皮における好酸性封入体が認められた。

(5) 生殖発生毒性試験 (4.2.3.5.1~3)

UMEC の生殖発生毒性試験として、ラットを用いた雄受胎能に関する試験、雌受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた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が実施された。また、ウサギを用いた UMEC/VI の併用投与による胚・胎児発生に関する試験が実施された。UMEC 投与に関連する主な所見として、妊娠期間中の母動物及び出生児において体重減少が認められたが、催奇形性を示す所見は認められなかった。なお、UMEC の胎盤通過性は検討されていないが、ラットに UMEC を反復皮下投与した試験において乳汁移行性が示唆されている（「(ii) 薬物動態試験成績の概要」の項参照）。

1) UMEC 単独投与試験

① 雄受胎能に関する試験 (CD2010/00187/01)

雄性 SD ラットに、UMEC 0 (媒体：生理食塩水)、30、60 又は 180 µg/kg/日が、交配 14 日前から 49～53 日間皮下投与され、交配した無処置雌ラットは妊娠 20 日目に帝王切開された。30 µg/kg/日以上投与群で体重増加量の低値、180 µg/kg/日群で摂餌量の低値が認められたが、受胎能への影響は認められな

った。体重増加量の減少については用量相関性が認められていないことから、雄親動物の一般毒性及び受胎能に対する無毒性量はいずれも 180 µg/kg/日と判断されている。

② 雌受胎能に関する試験 (WD2007/00763/00)

雌性 SD ラットに、UMEC 0 (媒体：1% w/w MgSt 含有乳糖)、3.37、29.1、100 又は 294 µg/kg/日が、交配 14 日前から妊娠 7 日まで吸入投与され、妊娠 20 日に帝王切開された。UMEC 投与による母動物への影響、並びに受胎能及び着床までの初期胚発生への影響は認められなかった。なお、294 µg/kg/日群で胎児体重の高値が認められたが、胎児外形異常は認められなかった。以上より、母動物の一般毒性、並びに受胎能及び初期胚発生に対する無毒性量はいずれも 294 µg/kg/日と判断されている。

③ ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験 (WD2007/00764/00)

妊娠 SD ラットに、UMEC 0 (媒体：1% w/w MgSt 含有乳糖)、31.7、96.9 又は 278 µg/kg/日が、妊娠 6～17 日に吸入投与され、妊娠 21 日に帝王切開された。母動物では、96.9 µg/kg/日以上での投与群で体重増加量の低値、278 µg/kg/日群で摂餌量の低値が認められたが、投与期間終了時には回復傾向が認められた。UMEC 投与による黄体数、着床数、死亡吸収胚数、死亡及び生存胎児数、性比及び胎児の形態等への影響は認められなかった。以上より、母動物の一般毒性、並びに生殖能及び胚・胎児発生に対する無毒性量はいずれも 278 µg/kg/日と判断されている。

④ ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験 (WD2007/00762/00)

妊娠 NZW ウサギに、UMEC 0 (媒体：1% w/w MgSt 含有乳糖)、28.5、88.9 又は 306 µg/kg/日が、妊娠 7～19 日に吸入投与され、妊娠 29 日に帝王切開された。306 µg/kg/日群 1/22 例で流産が認められたが、306 µg/kg/日群の胎児の生存に影響が認められていないことから、UMEC 投与に関連するものではないと判断されている。母動物では、28.5 µg/kg/日以上での投与群で摂餌量の低値が認められたが、黄体数、着床数、死亡吸収胚数、死亡及び生存胎児数、性比及び胎児の形態等に影響は認められなかった。以上より、母動物の一般毒性、並びに生殖能及び胚・胎児発生に対する無毒性量はいずれも 306 µg/kg/日と判断されている。

⑤ 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 (2011N118595_00)

妊娠 SD ラットに、UMEC 0 (媒体：生理食塩水)、10、60 又は 180 µg/kg/日が、妊娠 6 日から分娩後 20 日まで皮下投与された。母動物では 60 µg/kg/日以上での投与群で摂餌量の低値、180 µg/kg/日群で妊娠期間中の体重増加量の低値が認められたが、分娩後 21 日の体重は対照群と同程度であった。F1 出生児では 180 µg/kg/日群で体重の低値が認められた。以上より、母動物の生殖能に対する無毒性量は 180 µg/kg/日、次世代の出生前及び出生後の発生に対する無毒性量は 60 µg/kg/日と判断されている。

2) UMEC/VI 併用投与試験

① ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験 (CD2009/00970/00)

妊娠 NZW ウサギに、UMEC/VI 0/0 (媒体：PEG400 及び 8% 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin 混合液)、100/0 又は 100/100 µg/kg/日が、妊娠 7～19 日に皮下投与された。いずれの群においても、UMEC 単独又は UMEC/VI 併用投与による母動物の一般毒性及び胚・胎児発生への影響は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験 (4.2.3.6)

再構築ヒト角膜上皮モデルを用いて UMEC の眼刺激性が評価され、UMEC 30 mg で 10 又は 60 分間処理後の細胞生存率は、陰性対照と比較してそれぞれ 80.2 及び 10.6%であったことから、UMEC は軽度から中等度の眼刺激性を有すると判断されている。

(7) その他の毒性試験 (4.2.3.7.7)

1) 皮膚感作性試験 (2011N123962_00)

雌性 CBA/Ca マウス (各群 5 例) の耳介に 25% w/w UMEC (媒体: プロピレングリコール) 溶液 50 µL/匹 (25 µL/耳介) を 1 日 1 回 3 日間塗布し、試験開始 6 日後に ³H-メチルチミジンを静脈内投与した際の耳介付属リンパ節におけるチミジンの取り込みを指標として感作性が評価され、UMEC は皮膚感作性物質に該当しないと判断されている。

2) UMEC 原薬中の不純物の安全性評価

安全性の確認が必要となる閾値 (0.15%) を超えて規格が設定されている UMEC の原薬中に含まれる不純物は 8 種類であり、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験又はがん原性試験に使用されたバッチに含まれる各不純物の推定暴露量は、臨床最大用量におけるヒトの推定暴露量を上回っていたことから、8 種類の不純物の安全性は確認されたものと判断されている。

<審査の概略>

(1) UMEC 又は UMEC/VI 併用による呼吸器局所への影響について

機構は、ラット 26 週及びイヌ 39 週吸入投与毒性試験において認められた UMEC の刺激性変化に起因すると考えられる喉頭の扁平上皮過形成について、イヌにおける当該所見の非発現量 (109 µg/kg/日) と申請用量 (62.5 µg/日) との暴露量比は 31 倍であったが、ラットの試験においては低用量群 (87.1 µg/kg/日、申請用量 62.5 µg/日) との暴露量比は 22 倍) から認められた所見であり非発現量が特定されていないことから、当該所見のヒトへの外挿性及び安全性について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ラットの喉頭は解剖学的に組織学的変化を生じやすいことが知られており (Osimitz TG et al. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 225: 229-237, 2007)、UMEC の吸入投与による影響を受けやすい動物種であったと考えられる。一般的に上気道の扁平上皮過形成は長時間の吸入暴露によって生じると考えられており (Wagner JG et al. *Toxicology of the Nose and Upper Airways*. 243, 2010)、ラットでは長時間 (1 時間) にわたる暴露であったのに対し、人ではごく短時間の経口吸入投与である。また、臨床試験において、主要な有効性試験併合データに基づく UMEC 125 µg 投与で認められた局所刺激に関連すると考えられる有害事象の発現頻度は咳嗽 5% (29/629 例)、鼻咽頭炎 7% (43/629 例)、口腔咽頭痛 2% (12/629 例) 等であり、プラセボ群 (それぞれ 4% <23/555 例>、9% <48/555 例> 及び 2% <9/555 例>) と同様であった (「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概要> (3) 安全性について」の項参照)。以上より、非臨床試験で認められた UMEC に起因する上気道の変化がヒトで発現する可能性は低いと考える。

機構は、ラット 4 週間併用吸入投与毒性試験において、併用投与群のみで認められた鼻甲介嗅神経線維の萎縮の毒性学的意義及びヒトへの外挿性について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ラット 4 週間併用吸入投与毒性試験において、鼻甲介嗅神経線維の萎縮が認められた動物では鼻甲介の呼吸上皮の変性・再生、杯細胞過形成又は炎症性細胞浸潤、嗅上皮の萎縮・配列異常又は炎症性細胞浸潤が高頻度に認められている。嗅上皮を構成する細胞は刺激に対する感受性が高く、嗅神経線維束の萎縮は嗅上皮の変化に伴い生じること (Sells DM et al. *Toxicol Pathol.* 35: 170-177, 2007) から、嗅細胞の細胞体の変性が軸索部に広がり、その結果、その下層の神経束の萎縮が生じた可能性が考えられる。鼻甲介嗅神経線維の萎縮は、UMEC 及び VI のそれぞれの刺激性変化が併用投与により増強された結果と考えられるが、ラットへの暴露は高濃度かつ長時間 (1 時間) で鼻口部からの吸入投与であったのに対し、人ではごく短時間の経口吸入投与であること、臨床試験において、プラセボ群と比べ UMEC 群において局所刺激に関連すると考えられる咳漱、鼻咽頭炎及び口腔咽頭痛等の程度の増強は認められていないこと (「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概要> (3) 安全性について」の項参照) から、ヒトで発現する可能性は低いと考える。

機構は、イヌ 13 週間併用吸入投与毒性試験において、1070/7.5 µg/kg/日群の併用投与群で肺に顕著な亜急性又は慢性炎症が認められていることについて、本薬投与との関連性及びヒトへの外挿性について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

対照群を含む全群で肺に亜急性又は慢性炎症が認められ、併用投与群において媒体群と比較し所見の程度に差異が認められた要因として、唾液分泌抑制による口渇、気道での粘液分泌抑制による粘液線毛クリアランスの低下、食道括約筋への影響による胃内容物の逆流、気管支拡張作用による吸入異物の肺深部への侵入の助長等、UMEC の抗コリン作用による各器官への影響から二次的な変化が生じた可能性が考えられる。しかしながら、肺実質への直接的な影響を示す所見は認められていないこと、特に顕著な症状が認められた 1070/7.5 µg/kg/日群は臨床用量を大きく上回る用量であること、臨床試験においても UMEC 及び VI 投与に関連すると考えられる肺所見は認められていないこと (「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概要> (3) 安全性について」の項参照) から、ヒトでこれらの変化が起こる可能性は低いと考える。

(2) UMEC/VI 併用による心臓への影響について

申請者は、UMEC 及び VI の併用による心臓への影響について、以下のように説明している。

UMEC を用いたイヌ 39 週間吸入投与毒性試験において脈拍数及び心拍数の増加、これに伴い RSA の消失が認められたが、これらの変化は UMEC の洞房結節 M2 受容体に対する抗コリン作用により、副交感神経が遮断されたことに起因すると考えられる予想可能な変化であり (Brown JH and Taylor P. *薬理書 [上]*. 230-236, 2007)、休薬後には回復性が認められた。イヌ 13 週間併用吸入投与毒性試験において心拍数増加が認められたものの、各単剤投与群と併用投与群で大きな違いは認められなかった。また、安全性薬理試験において、各単剤投与群において心拍数増加及び心電図の変動、並びに併用投与群において血圧上昇が認められたものの、いずれも臨床用量を上回る暴露量であった。以上より、本剤の臨床用量において、臨床的に問題となるような心臓への影響が発現する可能性は低いと考える。

機構は、(1) 及び (2) の検討を踏まえ、UMEC 単独の毒性試験の結果、及び UMEC 及び VI の併用投与毒性試験の結果より、UMEC の毒性プロファイルは既存の LAMA と類似しており、UMEC 及び VI の配合により臨床使用上懸念される毒性の増強や新たな毒性の発現は認められていないことから、毒性学的な観点からは、本剤の臨床使用に当たり特段の問題は示唆されていないと考える。ただし、UMEC 及び VI を単独又は併用投与した一連の毒性試験及び安全性薬理試験において投与期間の延長に伴い、低用量の投与群より脈拍数及び心拍数の増加等の心臓への影響が認められていること、UMEC 及び VI の薬理作用から心臓への影響は予想される変化であることから、臨床における本剤の心血管系への影響については、臨床試験成績及び製造販売後調査等を踏まえ慎重に検討する必要があると考える。

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に関する試験 (5.3.1.1 : AC4112008、AC4115487) 等の成績が提出された。

血漿中及び尿中のウメクリジニウム濃度並びにビランテロール濃度は、高速液体クロマトグラフィー/タンデムマススペクトロメトリー法 (HPLC-MS/MS) により測定された (血漿中ウメクリジニウム濃度の定量下限 : 0.01 又は 0.02 ng/mL、尿中ウメクリジニウム濃度の定量下限 : 0.01 又は 0.10 ng/mL、血漿中ビランテロール濃度の定量下限 : 0.01 又は 0.03 ng/mL、尿中ビランテロール濃度の定量下限 : 0.50 ng/mL)。

なお、特に記載のない限り、投与量及び濃度は遊離塩基換算量で、測定値及び薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示している。

(1) UMEC の絶対的バイオアベイラビリティ (参考 5.3.1.1 : AC4112008 試験<2010年4月~6月>)

外国人健康成人 (10 例) を対象とした非盲検逐次型クロスオーバー試験において、UMEC を単回吸入投与したときの絶対的バイオアベイラビリティが検討された。新規ドライパウダー吸入器 (以下、NDPI) を用いて、UMEC 500 µg を 2 吸入 (総投与量として 1000 µg)、UMEC 1000 µg を単回経口投与、又は UMEC 20、50 若しくは 65 µg を単回静脈内投与したときの血漿中ウメクリジニウムの薬物動態パラメータは表 6 のとおりであり、吸入投与時のウメクリジニウムの絶対的バイオアベイラビリティ [95%信頼区間] は、12.8 [9.0, 18.2] %であった。経口投与時の血漿中ウメクリジニウム濃度はすべての採血時点で定量下限 (0.02 ng/mL) 未満であった。

表 6 外国人健康成人に UMEC 1000 µg を単回吸入投与、UMEC 1000 µg を単回経口投与、又は UMEC 20、50 若しくは 65 µg を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	投与経路	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-t} (h·ng/mL)	AUC _{0-∞} (h·ng/mL)	t _{1/2} (h)
1000 µg	i.h.	9	1.82 ± 0.84	0.083 (0.08-0.25)	1.26 ± 0.33	1.38 ± 0.40	3.20 ± 2.64
1000 µg	p.o.	10	-	-	-	-	-
20 µg	i.v.	10	0.39 ± 0.12	0.48 (0.33-0.53)	0.17 ± 0.06	0.15 ± 0.08	0.06 ± 0.01 ^{b)}
50 µg	i.v.	9	1.16 ± 0.21 ^{a)}	0.48 (0.48-0.53) ^{a)}	0.52 ± 0.12 ^{a)}	0.54 ± 0.17 ^{a)}	0.80 ± 2.02 ^{a)}
65 µg	i.v.	9	1.62 ± 0.44	0.48 (0.33-0.48)	0.81 ± 0.31	0.67 ± 0.30	0.33 ± 0.28 ^{a)}

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値 (範囲)、- : データなし。C_{max} : 最高血漿中濃度、t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、AUC : 血漿中濃度-時間曲線下面積、t_{1/2} : 消失半減期。a) 8 例、b) 7 例

(2) UMEC のシングル及びデュアルストリップ製剤比較 (参考 5.3.1.1 : AC4115487 試験<2011 年 10 月～12 月>)

外国人健康成人 (男性 12 例、女性 3 例) を対象とした無作為化二重盲検 5 期クロスオーバー試験において、シングル及びデュアルストリップ製剤の UMEC を単回吸入投与したときの薬物動態及び薬力学効果が比較検討された。シングル又はデュアルストリップの NDPI を用いて、UMEC 62.5 又は 125 µg を単回吸入投与したときの血漿中ウメクリジニウムの薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった。各製剤における薬物動態パラメータ⁵を比較したところ、C_{max} の幾何平均の比 (シングルストリップ製剤/デュアルストリップ製剤) は 0.86～0.88、AUC₍₀₋₁₎ の幾何平均の比は 0.91、AUC₍₀₋₂₎ の幾何平均の比は 0.93 であった。

表 7 外国人健康成人にシングル及びデュアルストリップ製剤の UMEC を単回吸入投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	製剤	例数	C _{max} (pg/mL)	t _{max} (h)	AUC ₍₀₋₁₎ (h·pg/mL)	AUC ₍₀₋₂₎ (h·pg/mL)	AUC _{0-t} (h·pg/mL)
62.5 µg	シングル	15	121.41 ± 60.43	0.08 (0.08-0.10)	36.59 ± 15.28	-	35.52 ± 17.29
62.5 µg	デュアル	15	131.17 ± 71.29	0.08 (0.08-0.10)	38.60 ± 16.52	-	38.41 ± 21.16
125 µg	シングル	14	289.99 ± 149.11	0.08 (0.08-0.13)	-	118.26 ± 45.19	131.32 ± 61.18
125 µg	デュアル	15	300.79 ± 141.66	0.08 (0.08-0.50)	-	118.11 ± 35.83	126.77 ± 46.98

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値 (範囲)。- : データなし。

また、sGaw 及び FEV₁ を指標として、シングル及びデュアルストリップ製剤使用時の気管支拡張作用を比較したところ、投与後 0～24 時間 sGaw 加重平均値の幾何平均の比 (シングルストリップ製剤/デュアルストリップ製剤 [90%信頼区間]) は 62.5 µg では 1.02 [0.97, 1.07]、125 µg では 0.99 [0.94, 1.05]、投与後 0～24 時間 FEV₁ 加重平均値の調整済み平均値の差 (シングルストリップ製剤-デュアルストリップ製剤 [90%信頼区間]) は 62.5 µg では -0.03 [-0.09, 0.03]、125 µg では -0.01 [-0.07, 0.05] であった⁶。

(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、日本人健康成人を対象とした UMEC 反復投与試験 (5.3.3.1 : AC4113377 試験)、外国人健康成人及び CYP2D6 代謝能欠損者を対象とした UMEC 反復投与試験 (5.3.3.4 : AC4110106 試験)、UMEC マスバランス試験 (5.3.1.1 : AC4112014 試験)、日本人健康成人を対象とした各単剤及び配合剤の単回投与試験 (5.3.3.1 : DB2113208 試験)、COPD 患者を対象とした母集団薬物動態解析 (5.3.5.3 : 2012N155790_00)、外国人を対象とした内因性要因の検討 (5.3.3.3 : DB2114636、DB2114637 試験)、薬物相互作用の検討 (5.3.3.4 : DB2113950 試験) 及び薬力学試験 (5.3.4.1 : DB2114635 試験) 等の成績が提出された。

なお、特に記載のない限り、投与量及び濃度は遊離塩基換算量で、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示している。

⁵ AUC_{0-∞} の算出可能であった被験者が限られていたことから、各投与量の t_{last} (中央値) に基づき、AUC₍₀₋₁₎ 又は AUC₍₀₋₂₎ を用いて製剤間の暴露量が比較された。

⁶ 第Ⅱ相試験における UMEC 群、VI 群及び第Ⅲ相試験における本剤群ではデュアルストリップ製剤、第Ⅲ相試験における UMEC 群及び VI 群ではシングルストリップ製剤が用いられた。

(1) UMEC 単剤

1) 日本人健康成人を対象とした UMEC 単回及び反復投与試験 (5.3.3.1 : AC4113377 試験<2009年10月~12月>)

日本人健康成人 (各群 12 例) を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検用量漸増試験において、UMEC を単回及び反復吸入投与したときの薬物動態が検討された。NDPI を用いて、UMEC 250、500 又は 1000 µg を単回吸入投与し、2 日間の休薬後、UMEC 250、500 又は 1000 µg を 1 日 1 回 7 日間反復吸入投与したときの血漿中ウメクリジニウムの薬物動態パラメータは表 8 のとおりであり、単回及び反復投与のいずれにおいても C_{max} 及び AUC は用量依存的に増加した。

表 8 日本人健康成人に UMEC を単回及び 7 日間反復吸入投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	投与日	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-τ} (ng·h/mL)	AUC _{0-last} (ng·h/mL)	t _{max} (h)
250 µg	単回投与	12	0.40 ± 0.14	-	0.18 ± 0.07	0.08 (0.08-0.25)
	反復投与 7 日目		0.73 ± 0.23 ^{a)}	1.10 ± 0.21	1.40 ± 0.59 ^{a)}	0.08 (0.08-0.08) ^{a)}
500 µg	単回投与	12	0.96 ± 0.29	-	0.44 ± 0.18	0.08 (0.08-0.08)
	反復投与 7 日目		1.42 ± 0.54	2.26 ± 0.57	3.46 ± 0.87	0.08 (0.08-0.08)
1000 µg	単回投与	12	2.57 ± 0.72	2.05 ± 0.21 ^{b)}	2.06 ± 0.58	0.08 (0.08-0.08)
	反復投与 7 日目		3.77 ± 0.95	5.06 ± 1.40	7.54 ± 2.17	0.08 (0.08-0.08)

平均値±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 : 血漿中濃度-時間曲線下面積、t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間。- : 未算出。a) 11 例、b) 10 例。

2) 外国人健康成人及び CYP2D6 代謝能欠損者を対象とした UMEC 反復投与試験 (5.3.3.4 : AC4110106 試験<2008年5月~10月>)

CYP2D6 活性を有する外国人健康成人 (以下、健康成人) (16 例) 及び CYP2D6 代謝能欠損の健康成人 (以下、CYP2D6 代謝能欠損者) (12 例) を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検用量漸増試験において、NDPI を用いて UMEC を単回及び反復吸入投与したときの薬物動態が検討された。

健康成人における用法・用量は、UMEC 100、500 及び 1000 µg を 7 日間以上の休薬期間を挟み単回漸増吸入投与し、更に 7 日間以上の休薬後、各被験者に UMEC 500 又は 1000 µg を 1 日 1 回 7 日間反復吸入投与することと設定された。また、CYP2D6 代謝能欠損者における用法・用量は、コホート 1 (6 例) では、単回投与期と反復投与期の上に 14 日間以上の休薬期間を挟み、UMEC 100 µg を単回及び 1 日 1 回 7 日間反復吸入投与し、更に 14 日間以上の休薬後、同様に UMEC 500 µg を単回及び反復吸入投与することと設定され、コホート 2 (6 例) では 14 日間以上の休薬期間を挟み、UMEC 500 µg を単回及び 1 日 1 回 7 日間反復吸入投与し、その後同様に UMEC 1000 µg を単回及び反復吸入投与することと設定された。健康成人及び CYP2D6 代謝能欠損者における血漿中ウメクリジニウムの薬物動態パラメータは表 9 及び 10 のとおりであった。健康成人及び CYP2D6 代謝能欠損者における薬物動態パラメータを比較したところ、反復吸入投与時の C_{max} 及び AUC_{0-τ} の幾何平均の比 (CYP2D6 代謝能欠損者/健康成人 [90%信頼区間]) は、500 µg ではそれぞれ 0.80 [0.59, 1.08] 及び 1.03 [0.79, 1.34]、1000 µg ではそれぞれ 1.07 [0.76, 1.51] 及び 1.33 [0.98, 1.81] であり、CYP2D6 代謝能欠損者において明らかな暴露量の変化は認められなかった。

表 9 外国人健康成人に UMEC を単回及び 7 日間反復吸入投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	投与日	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-τ} (ng·h/mL)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	t _{max} (h)
100 μg	単回投与	16	0.09 ± 0.05	-	0.02 ± 0.01	0.08 (0.08-0.25) ^{a)}
500 μg	単回投与	16	0.70 ± 0.28	-	0.47 ± 0.29	0.08 (0.08-0.25)
	反復投与 7 日目	8	1.54 ± 0.58	2.49 ± 0.66	-	0.08 (0.08-0.08)
1000 μg	単回投与	16	1.65 ± 0.53	1.97 ± 1.02	2.25 ± 1.11	0.08 (0.08-0.25)
	反復投与 7 日目	8	2.04 ± 1.18	3.72 ± 1.13	-	0.08 (0.08-0.08)

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値（最小値-最大値）。-：未算出。a) 15 例。

表 10 外国人 CYP2D6 代謝能欠損者に UMEC を単回及び 7 日間反復吸入投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	投与日	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-τ} (ng·h/mL)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	t _{max} (h)
100 μg	単回投与	6	0.12 ± 0.06	-	0.03 ± 0.03	0.08 (0.08-0.08)
	反復投与 7 日目	6	0.18 ± 0.07	0.09 ± 0.04	-	0.08 (0.08-0.17)
500 μg	単回投与	12	0.81 ± 0.20	-	0.54 ± 0.25	0.08 (0.08-0.12)
	反復投与 7 日目	11	1.20 ± 0.39	2.50 ± 0.56	-	0.08 (0.08-0.08)
1000 μg	単回投与	6	1.70 ± 0.72	2.07 ± 0.75	2.60 ± 1.13	0.08 (0.08-0.12)
	反復投与 7 日目	6	2.01 ± 0.92	4.91 ± 1.43	-	0.08 (0.08-0.08)

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値（最小値-最大値）。-：未算出。

3) ヒトにおける UMEC のマスバランス試験（参考 5.3.1.1：AC4112014 試験<2011 年 4 月～6 月>）

外国人健康成人（6 例）を対象とした非盲検試験において、UMEC のマスバランスが検討された。UMEC の ¹⁴C 標識体 65 μg を単回静脈内投与したときの総放射能の薬物動態パラメータは、C_{max}：1.55 ng eq./mL、AUC_{0-t}：1.39 ng eq.·h/mL、t_{max}（中央値）：0.53 時間であり、¹⁴C 標識体 1000 μg を単回経口投与したときの総放射能の薬物動態パラメータは、C_{max}：0.11 ng eq./mL、AUC_{0-t}：1.26 ng eq.·h/mL、t_{max}（中央値）：4.0 時間であった。

投与量当たりの平均総放射能回収率（投与量に対する%）は、静脈内投与後 192 時間においては 80.72% であり、尿中から 22.26%、糞便中から 58.46%が回収され、経口投与後 168 時間においては 93.10%であり、尿中から 0.75%、糞便中から 92.35%が回収された。

(2) UMEC/VI 併用

1) 日本人健康成人を対象とした UMEC、VI 各単剤及び UMEC/VI 併用の単回投与試験(5.3.3.1:DB2113208 試験<2009 年 7 月～9 月>)

日本人健康成人（16 例）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検 4 期クロスオーバー試験において、UMEC 又は VI 各単剤を単回吸入投与、又は UMEC/VI 併用で単回吸入投与したときの薬物動態が検討された。NDPI を用いて、UMEC 500 μg 又は VI 50 μg を単独又は併用で単回吸入投与したときの血漿中ウメクリジニウム及びビランテロールの薬物動態パラメータは表 11 のとおりであった。単独投与に対する併用投与時の C_{max} 及び AUC_{0-∞} の調整済み幾何平均の比 [90%信頼区間] は、UMEC ではそれぞれ 1.30 [1.04, 1.64] 及び 1.08 [0.74, 1.59]、VI ではそれぞれ 1.01 [0.70, 1.45] 及び 1.39 [1.07, 1.80] であった（投与期及び投与群を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデル）。

表 11 日本人健康成人に UMEC 500 µg 又は VI 50 µg を単独又は併用で単回吸入投与したときの薬物動態パラメータ

		例数	UMEC/VI 500/50 µg 併用	UMEC 500 µg	VI 50 µg
UMEC	C _{max} (pg/mL)	15	1417.71 ± 604.39	1057.33 ± 733.46	
	t _{max} (h)		0.08 (0.08, 0.08)	0.08 (0.08, 0.13) ^{c)}	
	AUC _{0-t} (pg·h/mL)		615.11 ± 268.43	511.11 ± 292.69	
	AUC _{0-∞} (pg·h/mL)		713.14 ± 350.77	543.21 ± 334.01	
	t _{1/2} (h)		2.64 ± 3.96	1.62 ± 0.39 ^{d)}	
VI	C _{max} (pg/mL)	16	582.41 ± 234.54 ^{a)}		536.43 ± 211.61
	t _{max} (h)		0.08 (0.08, 0.08) ^{a)}		0.08 (0.08, 0.10)
	AUC _{0-t} (pg·h/mL)		297.26 ± 106.63 ^{a)}		258.65 ± 119.56
	AUC _{0-∞} (pg·h/mL)		346.75 ± 128.58 ^{a)}		262.66 ± 124.62
	t _{1/2} (h)		0.83 ± 0.55 ^{b)}		0.44 ± 0.13 ^{a)}

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値（範囲）。a) 15 例、b) 14 例、c) 13 例、d) 12 例。

(3) 患者における検討

1) 母集団薬物動態解析 (5.3.3.5 : DB2116975 統合解析)

日本人及び外国人 COPD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (DB2113361 及び DB2113373 試験) から得られた血漿中ウメクリジニウム濃度データ (1635 例、8498 測定点) 及び血漿中ビランテロール濃度データ (1637 例、8405 測定点) を用いて、NONMEM Version 7.1.2 により母集団薬物動態解析が実施された。臨床試験における用法・用量は、本剤 (UMEC/VI) 62.5/25 及び 125/25 µg、UMEC 62.5 及び 125 µg、VI 25 µg であり、いずれも 1 日 1 回投与であった。

UMEC については、1 次吸収を有する 2-コンパートメントモデルが基本モデルとされ、共変量選択の結果⁷⁾、見かけのクリアランス (CL/F) に対して体重、年齢及び CL_{cr} が、見かけの分布容積 (V₂/F) に対して体重が選択された。最終モデルにより推定された COPD 患者における母集団パラメータ及び個体間変動 (%CV) は、CL/F が 218 L/h (42.5%)、V₂/F が 1160 L (32.1%) であった。体重 70 kg、60 歳の患者と比較し、体重 140 kg、60 歳の患者では CL/F が約 10~12%増加すると推定されたが、UMEC の暴露量に及ぼす影響はわずかであることから、これらの共変量に基づく用量調節は不要と判断されている。

VI についても、1 次吸収を有する 2-コンパートメントモデルが基本モデルとされ、共変量選択の結果⁷⁾、CL/F に対して体重及び年齢が選択された。最終モデルにより推定された COPD 患者における母集団パラメータ及び個体間変動 (%CV) は、CL/F が 40.9 L/h (30.8%)、V₂/F が 268.0 L/h (26.9%) であった。体重 70 kg、60 歳の患者と比較し、体重 140 kg、60 歳の患者では CL/F が約 14%増加すると推定されたが、VI の暴露量に及ぼす影響はわずかであることから、これらの共変量に基づく用量調節は不要と判断されている。

定常状態における C_{max} 及び AUC の予測値 ((幾何平均 [95%信頼区間]) は、表 12 のとおりであり、各単剤投与時と配合剤投与時で血漿中ウメクリジニウム及びビランテロール濃度の予測値はいずれも同程度であったことから、UMEC と VI 間の薬物相互作用は認められないと考察されている。

⁷⁾ 共変量として、CL/F、Q/F、V₂/F、V₃/F 及び KA に対する年齢、体重、性別、人種、%FEV₁ 予測値、投与群、ICS (吸入ステロイド) 使用の有無、サルブタモールによる可逆性の有無、サルブタモール及びイプラトロピウムによる可逆性の有無、喫煙歴、クレアチニンクリアランスの影響が検討された。

表 12 各単剤又は配合剤を反復吸入投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ（推定値）

		本剤 62.5/25 µg	UMEC 62.5 µg	本剤 125/25 µg	UMEC 125 µg	VI 25 µg
UMEC	C _{max} (pg/mL)	68.5 [65.2, 71.9]	70.3 [67.0, 73.8]	138.0 [131.6, 144.9]	138.8 [132.2, 146.0]	
	AUC (pg·h/mL)	307.6 [293.2, 322.7]	317.6 [303.1, 333.5]	627.5 [597.8, 658.9]	622.9 [593.4, 653.0]	
VI	C _{max} (pg/mL)	128.2 [122.1, 134.6]		128.4 [122.3, 135.0]		128.2 [122.0, 134.6]
	AUC (pg·h/mL)	612.3 [588.6, 636.7]		616.7 [592.1, 642.1]		612.8 [589.3, 637.3]

幾何平均 [95%信頼区間]

(4) 特殊な集団における検討

1) 腎機能障害被験者における薬物動態（5.3.3.3：DB2114636 試験<2012年3月～6月>）

重度（CL_{Cr}：30 mL/min 未満）の外国人腎機能障害患者、並びに性別、民族、年齢及び BMI を腎機能障害患者とマッチングさせた外国人健康成人（各群 9 例）を対象とした単盲検試験において、本剤及び UMEC 単剤を単回吸入投与したときの薬物動態が検討された。NDPI を用いて、UMEC 125 µg を単回吸入投与したときの健康成人及び重度腎機能障害患者それぞれにおける血漿中ウメクリジニウムの薬物動態パラメータは、C_{max}：142.03 及び 127.46 pg/mL、AUC₀₋₂：64.24 及び 65.90 pg·h/mL であった。健康成人に対する腎機能障害患者の C_{max} 及び AUC₀₋₂ の幾何平均の比 [90%信頼区間] は、0.89 [0.58, 1.35] 及び 0.90 [0.64, 1.26] であった。7 日間以上の休薬後、本剤 125/25 µg を単回吸入投与したときの健康成人及び重度腎機能障害患者それぞれにおける血漿中ウメクリジニウムの薬物動態パラメータは、C_{max}：168.04 及び 164.51 pg/mL、AUC₀₋₂：64.50 及び 70.62 pg·h/mL であり、血漿中ビランテロールの薬物動態パラメータは、C_{max}：81.41 及び 82.57 pg/mL、AUC₀₋₁：31.14 及び 37.06 pg·h/mL であった⁸。健康成人に対する腎機能障害患者の C_{max} 及び AUC₀₋₂ 又は AUC₀₋₁ の幾何平均の比 [90%信頼区間] は、UMEC ではそれぞれ 0.98 [0.64, 1.49] 及び 1.10 [0.79, 1.52]、VI ではそれぞれ 1.03 [0.73, 1.46] 及び 1.21 [0.87, 1.70] であり、UMEC、VI とともに腎機能障害患者における暴露量の増加は認められなかったことから、申請者は、重度の腎機能障害患者において本剤の用量調節を行う必要はないと考える旨を説明している。

2) 肝機能障害被験者における薬物動態（5.3.3.3：DB2114637 試験<2012年3月～6月>）

中等度（Child-Pugh スコア：7～9）の外国人肝機能障害患者、並びに性別、民族、年齢及び BMI を肝機能障害患者とマッチングさせた外国人健康成人（各群 9 例）を対象とした非盲検試験において、本剤（UMEC/VI）125/25 µg を単回吸入投与及び UMEC 125 µg を反復吸入投与したときの薬物動態が検討された。NDPI を用いて、本剤 125/25 µg を単回吸入したときの健康成人及び中等度肝機能障害患者それぞれにおける血漿中ウメクリジニウムの薬物動態パラメータは、C_{max}：225.70 及び 168.30 pg/mL、AUC_{0-t}：85.96 及び 70.87 pg·h/mL であり、血漿中ビランテロールの薬物動態パラメータは、C_{max}：135.23 及び 103.37 pg/mL、AUC_{0-t}：61.27 及び 41.90 pg·h/mL であった。健康成人に対する肝機能障害患者の C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均の比 [90%信頼区間] は、UMEC ではそれぞれ 0.85 [0.56, 1.28] 及び 0.94 [0.62, 1.43]、VI ではそれぞれ 0.78 [0.54, 1.11] 及び 0.74 [0.46, 1.19] であった。7～14 日間の休薬後、UMEC 125 µg を 1 日 1 回 7 日間反復吸入投与したときの健康成人及び中等度肝機能障害患者それぞれにおける血漿中ウメクリジニウムの薬物動態パラメータは、C_{max}：296.47 及び 258.66 pg/mL、AUC_{0-t}：542.71 及び 545.74 pg·h/mL

⁸ UMEC 及び VI のいずれも、AUC_{0-∞}、AUC₀₋₂₄ 及び t_{1/2} は算出できなかった。

であった。健康成人に対する肝機能障害患者の C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均の比 [90%信頼区間] は、UMEC ではそれぞれ 0.85 [0.56, 1.28] 及び 0.94 [0.62, 1.43]、VI ではそれぞれ 0.78 [0.54, 1.11] 及び 0.74 [0.46, 1.19] であり、UMEC、VI ともに肝機能障害患者における暴露量の増加は認められなかったことから、申請者は、中等度の肝機能障害患者において本剤の用量調節を行う必要はないと考える旨を説明している。

(5) 薬物相互作用の検討

1) UMEC 単剤及び UMEC/VI 配合剤に対するベラパミルの影響 (5.3.3.4 : DB2113950 試験<2010年3月~4月>)

外国人健康成人 (各コホート 16 例) を対象とした無作為化非盲検比較試験において、UMEC/VI 配合剤及び UMEC 単剤と CYP3A4 及び P-gp 阻害作用を有するベラパミルとの薬物動態学的相互作用が検討された。用法・用量は、NDPI を用いて、コホート 1 では UMEC 500 μg 、コホート 2 では UMEC/VI 500/25 μg を 1 日 1 回 13 日間反復吸入投与し、その 9~13 日目にベラパミル 240 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与することと設定された。コホート 1 において、UMEC 単剤投与時及びベラパミル併用投与時それぞれにおける血漿中ウメクリジニウムの薬物動態パラメータは、 C_{max} : 1294.59 及び 1335.88 pg/mL、 $AUC_{0-\tau}$: 1953.22 及び 2629.65 pg·h/mL、 t_{max} (中央値) : 0.08 及び 0.08 時間、 $t_{1/2}$: 12.69 及び 26.52 時間であり、UMEC 単剤投与に対するベラパミル併用投与時の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均の比 [90%信頼区間] は、それぞれ 1.05 [0.90, 1.22] 及び 1.39 [1.18, 1.64] であった。コホート 2 において、UMEC/VI 単剤投与時及びベラパミル併用投与時それぞれにおける血漿中ウメクリジニウムの薬物動態パラメータは、 C_{max} : 1519.29 及び 1236.47 pg/mL、 $AUC_{0-\tau}$: 1946.40 及び 2681.62 pg·h/mL、 t_{max} (中央値) : 0.08 及び 0.08 時間、 $t_{1/2}$: 15.70 及び 28.10 時間であり、血漿中ビランテロールの薬物動態パラメータは、 C_{max} : 256.05 及び 257.79 pg/mL、 AUC_{0-2} : 97.26 及び 124.84 pg·h/mL、 t_{max} (中央値) : 0.08 及び 0.08 時間であった。また、UMEC/VI 単剤投与に対するベラパミル併用投与時の C_{max} 及び AUC^9 の幾何平均の比 [90%信頼区間] は、UMEC ではそれぞれ 0.89 [0.73, 1.07] 及び 1.37 [1.29, 1.46]、VI ではそれぞれ 1.05 [0.90, 1.22] 及び 1.14 [0.94, 1.37] であった。

申請者は、ベラパミルとの併用により UMEC の AUC が約 40%上昇することが示されたものの、UMEC/VI 単剤投与時及びベラパミル併用投与時における 0~4 時間心拍数加重平均値はそれぞれ 64.43 及び 65.04 bpm と同程度であることを踏まえると、本剤とベラパミルの併用時に、臨床的に問題となる薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える旨を説明している。

(6) 薬力学試験

1) 外国人健康成人を対象とした UMEC 単剤及び UMEC/VI 配合剤の QTc 試験 (5.3.4.1 : DB2114635 試験<2012年1月~6月>)

外国人健康成人 (103 例) を対象とした不完備ブロック配置によるプラセボ対照無作為化 4 期クロスオーバー試験において、UMEC 又は本剤投与が QTc 間隔に及ぼす影響が検討された。用法・用量は、NDPI を用いて、本剤 (UMEC/VI) 125/25 μg 、500/100 μg 、UMEC 500 μg 又はプラセボを、各投与期の間に 10 日間以上の休薬期間を挟み、1 日 1 回 10 日間反復吸入投与し、各投与期の 10 日目にモキシフロキサシン 400 mg (陽性対照) 又はプラセボ錠を単回経口投与することと設定された。QTc(F)のベースラインからの

⁹ UMEC は $AUC_{0-\tau}$ 、VI は AUC_{0-2} に基づき算出された。

平均変化量について、本剤 125/25 μg 投与とプラセボ投与との差（調整済み平均値 [両側 90%信頼区間]）は最大で 4.3 [2.2, 6.4] msec（投与期、時間、投与群及び時間と投与群の交互作用を固定効果、被験者及び投与期のベースライン値を共変量とし、被験者を変量効果とした反復測定共分散分析モデル、以下同様）、UMEC 500 μg 投与とプラセボ投与との差は最大で -0.8 [-2.8, 1.1] msec（投与 30 分後）であり、いずれも投与 24 時間後までのすべての測定時点でプラセボ投与との差は 5 msec 未満、差の両側 90%信頼区間の上限値は 10 msec 未満であったことから、本剤 125/25 μg 及び UMEC 500 μg 投与は QTc(F)間隔に影響を及ぼさないことが示された。一方、本剤 500/100 μg 投与とプラセボ投与との差（調整済み平均値 [両側 90%信頼区間]）は最大で 8.2 [6.2, 10.2] msec（投与 30 分後）であり、両側 90%信頼区間の上限が 10 msec を超えたが、10 msec を超えたのは投与 30 分後 1 時点のみであり、その後プラセボ投与との差は速やかに減少した。また、QTc(F)のベースラインからの変化量について、モキシフロキサシン投与とプラセボ投与との差（調整済み平均値 [両側 90%信頼区間]）は最大で 9.7 [8.0, 11.3] msec（投与 4 時間後）であった。なお、本剤 125/25 μg 、500/100 μg 又は UMEC 500 μg を反復投与したときの血漿中ウメクリジニウムの薬物動態パラメータは、 C_{max} : 366.68、1486.70 及び 1637.90 pg/mL、 $AUC_{0-\tau}$: 560.52、2264.58 及び 2547.08 pg·h/mL、本剤 125/25 μg 又は 500/100 μg を反復投与したときの血漿中ビランテロールの薬物動態パラメータは、 C_{max} : 361.48 及び 1576.96 pg/mL、 $AUC_{0-\tau}$: 468.51 及び 1870.92 pg·h/mL であった。

<審査の概略>

(1) UMEC の薬物動態の人種差について

申請者は、UMEC の薬物動態の人種差について、以下のように説明している。

日本人健康成人に UMEC 500 及び 1000 μg を 1 日 1 回 7 日間反復吸入投与したときの C_{max} （幾何平均 [95%信頼区間]）はそれぞれ 1318 [1007, 1724] 及び 3672 [3166, 4259] pg/mL、 $AUC_{0-\tau}$ はそれぞれ 2196 [1860, 2594] 及び 4894 [4139, 5788] pg·h/mL、同様に外国人健康成人における C_{max} はそれぞれ 1458 [1095, 1942] 及び 1756 [1073, 2873] pg/mL、 $AUC_{0-\tau}$ はそれぞれ 2415 [1930, 3022] 及び 3575 [2795, 4574] pg·h/mL であり、1000 μg 投与時の C_{max} を除き、日本人及び外国人健康成人の間で明らかな差は認められなかった。また、後期第 II 相試験及び国際共同第 III 相試験成績に基づく母集団薬物動態解析により、本剤（UMEC/VI）62.5/25 及び 125/25 μg を反復吸入投与したときの定常状態における UMEC の暴露量を推定したところ、日本人 COPD 患者集団における C_{max} はそれぞれ 79.4 [64.8, 99.7] 及び 161.6 [130.0, 204.1] pg/mL、 AUC_{0-24} はそれぞれ 365.3 [299.2, 450.4] 及び 737.2 [588.9, 928.5] pg·h/mL、全 COPD 患者集団における C_{max} はそれぞれ 68.5 [65.2, 71.9] 及び 138.0 [131.6, 144.9] pg/mL、 AUC_{0-24} はそれぞれ 307.6 [293.2, 322.7] 及び 627.5 [597.8, 658.9] pg·h/mL と、日本人患者集団においてわずかに高値を示すと推定されたが、日本人患者集団は全体集団に比べ体重が軽く、年齢が高い傾向が認められたため、クレアチニンクリアランスが低いことが一因と考えられた。以上を踏まえると、UMEC の薬物動態について、臨床的に問題となる人種差は認められていないと考える。

機構は、以上の説明を了承した。また、VI についても臨床的に問題となる薬物動態の人種差は示唆されていないこと（レルベア審査報告書参照）から、日本人 COPD 患者が参加した国際共同試験成績を、日本人 COPD 患者における本剤の有効性及び安全性の根拠として用いることについて、薬物動態の観点からは大きな問題はないと判断した。

(2) 薬物相互作用について

申請者は、UMEC と VI の薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

DB2113208 試験において、日本人健康成人に UMEC 500 µg 単独又は UMEC 500 µg 及び VI 50 µg 併用により単回吸入投与したとき、単独投与時に対する併用投与時の血漿中ウメクリジニウムの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の調整済み幾何平均の比 [90%信頼区間] はそれぞれ 1.30 [1.04, 1.64] 及び 1.08 [0.74, 1.59] (投与期及び投与群を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデル) であり、併用投与時の C_{max} が高い傾向が認められた。一方、DB2114635 試験において、外国人健康成人に UMEC 500 µg 又は UMEC/VI 500/100 µg を反復吸入投与したときの血漿中ウメクリジニウムの薬物動態パラメータ (幾何平均) は、 C_{max} : 1637.90 及び 1486.70 pg/mL、 $AUC_{0-\tau}$: 2547.08 及び 2264.58 pg·h/mL と、両投与間で同程度であり、また国際共同第Ⅲ相試験 (DB2113361 及び DB2113373 試験) 成績に基づく母集団薬物動態解析においても、各単剤と本剤投与時の定常状態における血漿中ウメクリジニウム及びビランテロールの C_{max} 及び AUC (推定値) は同程度であることが示された (表 12)。以上より、各単剤と配合剤の薬物動態に明らかな差は認められていないことから、UMEC と VI 間で薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。

機構は、日本人健康成人を対象とした DB2113208 試験において UMEC 単独投与と比較して UMEC/VI 併用投与時の C_{max} が高い傾向を示した要因は不明であるものの、外国人において各単剤と本剤投与時の UMEC 及び VI の暴露量は同程度であったこと、「(1) UMEC の薬物動態の人種差について」の記載のとおり、UMEC 及び VI の薬物動態において臨床的に問題となる人種差は示唆されていないことを踏まえれば、UMEC と VI 間で薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いとの申請者の説明について受け入れ可能と判断した。

また、本剤とベラパミルとの併用により UMEC の AUC が約 40%上昇することが示されたことについて、申請用量である本剤 62.5/25 µg とベラパミルとの併用時に想定される UMEC の AUC は本剤 (UMEC/VI) 125/25 µg 投与時の UMEC の AUC を上回るものではなく、本剤 125/25 µg 投与において安全性上の大きな問題は示唆されていないこと (「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概要> (3) 安全性について」の項参照) も踏まえ、当該併用により臨床的に問題となる薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いとの申請者の説明について受け入れ可能と判断した。

(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、外国人 COPD 患者を対象に UMEC の用量反応関係が検討された第Ⅱ相試験 (AC4113073<5.3.5.1>、AC4115321<5.3.5.1>、AC4113589<5.3.5.1>)、COPD 患者 (日本人を含む) を対象に本剤 (UMEC/VI) の有効性及び安全性が検討された国際共同第Ⅲ相試験 (DB2113361<5.3.5.1>、DB2113373<5.3.5.1>)、日本人 COPD 患者を対象とした第Ⅲ相長期投与試験 (DB2115362<5.3.5.2>) 等の成績が提出された。

なお、特に記載のない限り、投与量は遊離塩基換算量で示している。また、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験においては、NDPI を用いて本剤、UMEC 単剤、VI 単剤又はプラセボが投与された。

(1) UMEC 単剤投与試験

1) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.1 : AC4113073 試験<2009年9月~2010年3月>)

外国人の COPD 患者¹⁰ (目標例数 170 例) を対象に、UMEC 単剤の有効性及び安全性を検討するため、不完備ブロック配置によるプラセボ対照無作為化二重盲検 3 期クロスオーバー試験¹¹が米国、ドイツの 2 カ国で実施された。

用法・用量は、二重盲検下で UMEC 62.5 µg、125 µg、250 µg、500 µg、1000 µg 若しくはプラセボを 1 日 1 回朝 (QD)、UMEC 62.5 µg、125 µg、250 µg 若しくはプラセボを 1 日 2 回朝夜 (BD)、又は非盲検下で TIO 18 µg を 1 日 1 回朝に吸入投与することと設定され、投与期間は 14 日間、各投与期間の間の休薬期間は 10~14 日間と設定された。なお、吸入ステロイド薬 (ICS) について、スクリーニング時 (Visit 1) の 30 日以上前からフルチカゾンプロピオン酸エステル (FP) 1000 µg 以下相当量を一定の用量で継続投与している場合は試験期間中も併用可能と設定された。

無作為化¹²された 179 例のうち、治験薬が投与された 176¹³例 (UMEC 62.5 µg QD 群 35 例、UMEC 62.5 µg BD 群 34 例、UMEC 125 µg QD 群 34 例、UMEC 125 µg BD 群 37 例、UMEC 250 µg QD 群 36 例、UMEC 250 µg BD 群 33 例、UMEC 500 µg QD 群 38 例、UMEC 1000 µg QD 群 32 例、TIO 群 35 例、プラセボ群 158 例) が mITT (modified intent-to-treat) 集団とされ、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。

中止例は、UMEC 62.5 µg QD 群 3% (1/35 例)、UMEC 62.5 µg BD 群 6% (2/34 例)、UMEC 125 µg QD 群 3% (1/34 例)、UMEC 125 µg BD 群 11% (4/37 例)、UMEC 250 µg QD 群 3% (1/36 例)、UMEC 250 µg BD 群 3% (1/33 例)、UMEC 500 µg 群 3% (1/38 例)、UMEC 1000 µg 群 9% (3/32 例)、TIO 群 3% (1/35 例)、プラセボ群 4% (6/158 例) に認められ、主な中止理由は有害事象 (UMEC 62.5 µg QD 群 3% <1/35 例>、UMEC 62.5 µg BD 群 3% <1/34 例>、UMEC 125 µg BD 群 3% <1/37 例>、UMEC 250 µg QD 群 8% <3/36 例>、UMEC 500 µg QD 群 3% <1/38 例>、UMEC 1000 µg QD 群 6% <2/32 例>、プラセボ群 3% <5/158 例>) 等であった。

有効性の主要評価項目である投与 15 日後における FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量¹⁴は、表 13 のとおりであり、UMEC 62.5 µg QD 群、UMEC 125 µg QD 群、UMEC 250 µg QD 群、UMEC 500 µg QD 群及び UMEC 1000 µg QD 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た。

¹⁰ 米国胸部学会 (ATS) / 欧州呼吸器学会の診断基準に従って COPD と診断されており、①現在喫煙している又は過去に喫煙しており、10 pack-years 以上の喫煙歴がある、②Visit 1 (スクリーニング時) の気管支拡張薬投与後の FEV₁/努力性肺活量 (FVC) 比が 0.7 以下、かつ気管支拡張薬投与後の FEV₁ が米国健康栄養試験調査 (NHANES) III 基準方程式を用いた FEV₁ 予測値の 35~70%、③ 40~80 歳、を満たす患者。

¹¹ いずれかの治験薬投与期間に必ずプラセボが投与され、残りの 2 つの治験薬投与期間に 9 つの実薬のうち 2 つが投与されるように、無作為に割り付けられた。

¹² 無作為化時の選択基準<スクリーニング期間中に COPD の増悪又は下気道感染が認められない>を満たす被験者。

¹³ 3 例が誤って無作為割付されたが、治験薬は投与されなかった。また、UMEC 250 µg BD 群に割り付けられた 34 例のうち 1 例が 2 期の治験薬投与期間に誤った治験薬 (UMEC 250 µg QD) が投与されたため、mITT 集団では UMEC 250 µg QD 群として集計及び解析された。

¹⁴ ベースラインは各治験薬投与期間の投与 1 日後の投与前の測定値、FEV₁ トラフ値は投与 14 日後の朝の投与 24 時間後に測定された FEV₁ 値と定義された。

表 13 投与 15 日後の FEV₁ トラフ値 (L) のベースラインからの変化量 (mITT 集団、OC)

	UMEC 62.5 µg QD 群	UMEC 125 µg QD 群	UMEC 250 µg QD 群	UMEC 500 µg QD 群	UMEC 1000 µg QD 群
ベースライン	1.465 ± 0.567 (35)	1.400 ± 0.498 (34)	1.368 ± 0.451 (36)	1.479 ± 0.418 (38)	1.372 ± 0.415 (32)
投与 15 日後	1.552 ± 0.585 (34)	1.527 ± 0.523 (33)	1.467 ± 0.434 (35)	1.540 ± 0.490 (37)	1.556 ± 0.430 (29)
変化量	0.073 ± 0.279 (34)	0.135 ± 0.233 (33)	0.087 ± 0.220 (35)	0.054 ± 0.291 (37)	0.157 ± 0.234 (29)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{a), b)}	0.128 [0.060, 0.196] p<0.001	0.147 [0.077, 0.216] p<0.001	0.095 [0.027, 0.162] p=0.006	0.140 [0.074, 0.205] p<0.001	0.186 [0.113, 0.259] p<0.001
	UMEC 62.5 µg BD 群	UMEC 125 µg BD 群	UMEC 250 µg BD 群	TIO 群	プラセボ群
ベースライン	1.469 ± 0.519 (34)	1.376 ± 0.457 (37)	1.484 ± 0.604 (33)	1.415 ± 0.497 (35)	1.449 ± 0.497 (158)
投与 15 日後	1.546 ± 0.495 (31)	1.511 ± 0.400 (33)	1.661 ± 0.520 (32)	1.426 ± 0.562 (34)	1.380 ± 0.461 (150)
変化量	0.024 ± 0.299 (31)	0.126 ± 0.301 (33)	0.152 ± 0.256 (32)	0.034 ± 0.261 (34)	-0.071 ± 0.235 (150)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	0.079 [0.008, 0.151]	0.134 [0.064, 0.204]	0.172 [0.101, 0.242]	0.105 [0.037, 0.173]	

平均値±標準偏差 (例数)

- a) 投与期ベースライン値、平均ベースライン値、投与群及び投与期を固定効果、被験者を変量効果とした混合モデル
b) UMEC QD 各群とプラセボ群との対比較について、高用量から順に階層が設定されたステップダウン法により、検定の多重性が調整された。UMEC BD 各群及び TIO 群とプラセボ群との対比較については探索的解析とされ、検定の多重性は考慮されていない。

有害事象は UMEC 62.5 µg QD 群 23% (8/35 例)、UMEC 62.5 µg BD 群 18% (6/34 例)、UMEC 125 µg QD 群 18% (6/34 例)、UMEC 125 µg BD 群 22% (8/37 例)、UMEC 250 µg QD 群 39% (14/36 例)、UMEC 250 µg BD 群 30% (10/33 例)、UMEC 500 µg QD 群 37% (14/38 例)、UMEC 1000 µg QD 群 41% (13/32 例)、TIO 群 17% (6/35 例)、プラセボ群 16% (25/158 例) に認められ、主な事象は表 14 のとおりであった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、UMEC 125 µg BD 群 3% (1/37 例、慢性閉塞性肺疾患)、UMEC 250 µg QD 群 6% (2/36 例、慢性閉塞性肺疾患、脳振盪各 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。

中止に至った有害事象は、UMEC 62.5 µg QD 群 3% (1/35 例)、UMEC 62.5 µg BD 群 3% (1/34 例)、UMEC 125 µg BD 群 3% (1/37 例)、UMEC 250 µg QD 群 8% (3/36 例)、UMEC 500 µg QD 群 3% (1/38 例)、UMEC 1000 µg QD 群 6% (2/32 例)、プラセボ群 3% (5/158 例) に認められた。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 (副作用) は、UMEC 62.5 µg QD 群 6% (2/35 例)、UMEC 62.5 µg BD 群 3% (1/34 例)、UMEC 125 µg QD 群 3% (1/34 例)、UMEC 125 µg BD 群 11% (4/37 例)、UMEC 250 µg QD 群 8% (3/36 例)、UMEC 250 µg BD 群 18% (6/33 例)、UMEC 500 µg QD 群 18% (7/38 例)、UMEC 1000 µg QD 群 19% (6/32 例)、TIO 群 3% (1/35 例)、プラセボ群 6% (9/158 例) に認められた。

表 14 いずれかの群で 2 例以上の発現が認められた有害事象 (mITT 集団)

	プラセボ群 (158 例)	UMEC 62.5 µg QD 群 (35 例)	UMEC 125 µg QD 群 (34 例)	UMEC 250 µg QD 群 (36 例)	UMEC 500 µg QD 群 (38 例)	UMEC 1000 µg QD 群 (32 例)	UMEC 62.5 µg BD 群 (34 例)	UMEC 125 µg BD 群 (37 例)	UMEC 250 µg BD 群 (33 例)	TIO 群 (35 例)
頭痛	4 (3)	1 (3)	1 (3)	3 (8)	1 (3)	2 (6)	0	1 (3)	3 (9)	2 (6)
咳嗽	1 (<1)	1 (3)	0	1 (3)	4 (11)	2 (6)	0	0	2 (6)	0
鼻咽頭炎	2 (1)	0	0	2 (6)	0	4 (13)	2 (6)	0	0	0
口内乾燥	1 (<1)	0	0	0	1 (3)	2 (6)	0	1 (3)	3 (9)	1 (3)
味覚異常	0	0	0	2 (6)	0	2 (6)	1 (3)	0	2 (6)	0
口腔咽頭痛	2 (1)	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (3)	2 (6)	0
発声障害	1 (<1)	0	0	0	0	0	0	2 (5)	0	0
高血圧	0	0	2 (6)	1 (3)	0	0	0	0	0	0

例数 (%)

2) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.1 : AC4115321 試験<2011 年 7 月~2011 年 10 月>)

外国人の COPD 患者¹⁵ (目標例数 160 例) を対象に、UMEC 単剤の有効性及び安全性を検討するため、不完備ブロック配置によるプラセボ対照無作為化二重盲検 3 期クロスオーバー試験¹⁶が米国で実施された。

用法・用量は、二重盲検下で UMEC 15.6 µg、31.25 µg、62.5 µg、125 µg 若しくはプラセボを 1 日 1 回朝 (QD)、UMEC 15.6 µg、31.25 µg 若しくはプラセボを 1 日 2 回朝夜 (BD)、又は非盲検下で TIO 18 µg を 1 日 1 回朝に吸入投与することと設定され、投与期間は 7 日間、各投与期間の間の休薬期間は 10~14 日間と設定された。なお、ICS について、スクリーニング時 (Visit 1) の 30 日以上前から FP 1000 µg 以下相当量を一定の用量で継続投与している場合は試験期間中も併用可能と設定された。

無作為化¹⁷された 163 例のうち、治験薬が投与された 163 例 (UMEC 15.6 µg QD 群 60 例、UMEC 15.6 µg BD 群 56 例、UMEC 31.25 µg QD 群 57 例、UMEC 31.25 µg BD 群 58 例、UMEC 62.5 µg QD 群 59 例、UMEC 125 µg QD 群 60 例、TIO 群 56 例、プラセボ群 60 例) が mITT¹⁸集団とされ、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。

中止例は、UMEC 15.6 µg QD 群 3% (2/60 例)、UMEC 15.6 µg BD 群 2% (1/56 例)、UMEC 31.25 µg QD 群 2% (1/57 例)、UMEC 31.25 µg BD 群 5% (3/58 例)、UMEC 125 µg QD 群 7% (4/60 例)、TIO 群 5% (3/56 例)、プラセボ群 3% (2/60 例) に認められ、主な中止理由は、同意撤回 (UMEC 31.25 µg BD 群 3% <2/58 例>、UMEC 125 µg QD 群 2% <1/60 例>、TIO 群 4% <2/56 例>、プラセボ群 2% <1/60 例>)、有害事象 (UMEC 15.6 µg QD 群 2% <1/60 例>、UMEC 31.25 µg QD 群 2% <1/57 例>、UMEC 31.25 µg BD 群 2% <1/58 例>、UMEC 125 µg QD 群 2% <1/60 例>)、効果不十分 (UMEC 15.6 µg QD 群 2% <1/60 例>、UMEC 125 µg QD 群 2% <1/60 例>)、TIO 群 2% <1/56 例>、プラセボ群 2% <1/60 例>) であった。

有効性の主要評価項目である投与 8 日後における FEV₁ トラフ値¹⁹及び用量反応モデルに基づく解析結果は、表 15 のとおりであった。

¹⁵ ATS/欧州呼吸器学会の診断基準に従って COPD と診断されており、①現在喫煙している又は過去に喫煙しており、10 pack-years 以上の喫煙歴がある、②Visit 1 (スクリーニング時) の気管支拡張薬投与後の FEV₁/FVC 比が 0.7 未満、かつ気管支拡張薬投与後の FEV₁ が NHANES III 基準方程式を用いた FEV₁ 予測値の 35~70%、③ 40~80 歳、を満たす患者。

¹⁶ 8 種類の投与群のうちいずれかの 3 種類が投与されるように、事前に設定された投与順に無作為に割り付けられた。

¹⁷ 無作為化時の選択基準<前観察期間中又は Visit 2 (投与期開始時) に COPD の増悪が認められない>を満たす被験者。

¹⁸ 無作為化され、治療期間中に治験薬を少なくとも 1 回投与され、実際に投与された治験薬が無作為化の際に予定されていた薬剤と異なる場合には実際に投与された投与群に基づいた被験者集団。

¹⁹ FEV₁ トラフ値は各治験薬投与期間の投与 7 日後の朝の投与 23 時間後及び投与 24 時間後に測定された FEV₁ 値の平均値と定義された。

表 15 投与 8 日後の FEV₁ トラフ値 (L) のベースラインからの変化量及び用量反応モデルに基づく解析結果 (mITT 集団、OC)

	UMEC 15.6 µg QD 群	UMEC 31.25 µg QD 群	UMEC 62.5 µg QD 群	UMEC 125 µg QD 群
ベースライン	1.371 ± 0.556 (60)	1.412 ± 0.578 (57)	1.392 ± 0.565 (59)	1.409 ± 0.562 (60)
投与 8 日後	1.419 ± 0.607 (58)	1.470 ± 0.576 (56)	1.442 ± 0.624 (59)	1.541 ± 0.597 (59)
変化量	0.040 ± 0.195 (58)	0.054 ± 0.256 (56)	0.051 ± 0.212 (59)	0.123 ± 0.233 (59)
	UMEC 15.6 µg BD 群	UMEC 31.25 µg BD 群	TIO 群	プラセボ群
ベースライン	1.433 ± 0.588 (56)	1.398 ± 0.461 (58)	1.425 ± 0.453 (56)	1.474 ± 0.585 (60)
投与 8 日後	1.475 ± 0.594 (55)	1.475 ± 0.491 (57)	1.429 ± 0.468 (56)	1.376 ± 0.580 (59)
変化量	0.053 ± 0.224 (55)	0.068 ± 0.205 (57)	0.004 ± 0.256 (56)	-0.098 ± 0.165 (59)
用量反応モデル ^{a)} のパラメータ				
	E _{max} (L)	ED ₅₀ (µg)	E ₀ (L)	E ₀ (L)に対する 平均ベースライン値
点推定値 [95%信頼区間]	0.185 [0.154, 0.216]	37.4 [17.8, 57.0]	1.24 [1.21, 1.27]	0.691 [0.65, 0.73]

平均値±標準偏差 (例数)

a) 各投与期の平均ベースライン値を E₀(L)の共変量とした、用量に対する E_{max} モデル。E_{max} (L)は投与 8 日後の FEV₁ トラフ値 (L) のプラセボ群との差の最大値、ED₅₀ (µg)は E_{max} (L)の半分の効果を示す用量、E₀(L)は、プラセボ群の投与 8 日後の FEV₁ トラフ値 (L)、E₀(L)に対する平均ベースライン値は、E₀(L)に対する共変量である平均ベースライン値の効果

有害事象は UMEC 15.6 µg QD 群 10% (6/60 例)、UMEC 15.6 µg BD 群 7% (4/56 例)、UMEC 31.25 µg QD 群 5% (3/57 例)、UMEC 31.25 µg BD 群 12% (7/58 例)、UMEC 62.5 µg QD 群 5% (3/59 例)、UMEC 125 µg QD 群 18% (11/60 例)、TIO 群 4% (2/56 例)、プラセボ群 8% (5/60 例) に認められ、主な事象は表 16 のとおりであった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、UMEC 15.6 µg QD 群 2% (1/60 例、急性呼吸不全)、UMEC 31.25 µg QD 群 2% (1/57 例、心筋梗塞) 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。

中止に至った有害事象は、UMEC 15.6 µg QD 群 2% (1/60 例)、UMEC 31.25 µg QD 群 2% (1/57 例)、UMEC 31.25 µg BD 群 2% (1/58 例)、UMEC 125 µg QD 群 2% (1/60 例) に認められた。

副作用は、UMEC 15.6 µg QD 群 2% (1/60 例)、UMEC 15.6 µg BD 群 2% (1/56 例)、UMEC 125 µg QD 群 5% (3/60 例) に認められた。

表 16 いずれかの群で 3%以上の発現が認められた有害事象 (mITT 集団)

	プラセボ 群 (60 例)	UMEC 15.6 µg QD 群 (60 例)	UMEC 15.6 µg BD 群 (56 例)	UMEC 31.25 µg QD 群 (57 例)	UMEC 31.25 µg BD 群 (58 例)	UMEC 62.5 µg QD 群 (59 例)	UMEC 125 µg QD 群 (60 例)	TIO 群 (56 例)
頭痛	2 (3)	1 (2)	4 (7)	0	1 (2)	0	3 (5)	0
鼻咽頭炎	0	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)	2 (4)
味覚異常	0	1 (2)	0	0	0	0	2 (3)	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	2 (3)	0

例数(%)

3) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.1 : AC4113589 試験<2009 年 12 月~2010 年 7 月>)

外国人の COPD 患者²⁰（目標例数 224 例＜各群 56 例＞）を対象に、UMEC 単剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国、ドイツ、エストニア、ポーランドの 4 カ国で実施された。

用法・用量は、UMEC 125 µg、250 µg、500µg 又はプラセボを 1 日 1 回朝に吸入投与することと設定され、投与期間は 28 日間と設定された。なお、ICS について、スクリーニング時（Visit 1）の 30 日以上前から FP 1000 µg 以下相当量を一定の用量で継続投与している場合は試験期間中も併用可能と設定された。

無作為化²¹された 288 例のうち、治験薬が投与された 285 例（UMEC 125 µg 群 71 例、UMEC 250 µg 群 72 例、UMEC 500 µg 群 71 例、プラセボ群 71 例）が ITT 集団とされ、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。

中止例は、UMEC 125 µg 群 8%（6/71 例）、UMEC 250 µg 群 6%（4/72 例）、UMEC 500 µg 群 10%（7/71 例）、プラセボ群 6%（4/71 例）に認められ、主な中止理由は効果不十分（UMEC 125 µg 群 3%＜2/71 例＞、UMEC 500 µg 群 4%＜3/71 例＞、プラセボ群 4%＜3/71 例＞）等であった。

有効性の主要評価項目である投与 29 日後における FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量²²は、表 17 のとおりであり、UMEC 125 µg 群、UMEC 250 µg 群及び UMEC 500 µg 群とプラセボ群との各対比較において、統計学的に有意な差が認められた。

表 17 投与 29 日後の FEV₁ トラフ値 (L) のベースラインからの変化量 (ITT 集団、OC)

	UMEC 125 µg 群	UMEC 250 µg 群	UMEC 500 µg 群	プラセボ群
ベースライン	1.466 ± 0.474 (71)	1.480 ± 0.577 (72)	1.320 ± 0.424 (71)	1.349 ± 0.444 (70)
投与 29 日後	1.637 ± 0.515 (64)	1.673 ± 0.553 (68)	1.511 ± 0.455 (64)	1.378 ± 0.415 (68)
変化量	0.163 ± 0.237 (64)	0.172 ± 0.215 (68)	0.174 ± 0.206 (64)	0.016 ± 0.183 (67)
群間差 [95%信頼区間] a)	0.159 [0.088, 0.229]	0.168 [0.099, 0.238]	0.150 [0.080, 0.220]	
p 値 a), b)	p<0.001	p<0.001	p<0.001	

平均値±標準偏差 (例数)

- a) ベースライン値、投与群、国、性別、年齢、喫煙状況、投与日、投与日とベースライン値の交互作用及び投与日と投与群の交互作用を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合モデル
b) 高用量から順に階層が設定されたステップダウン法により、検定の多重性が調整された。

有害事象は、UMEC 125 µg 群 25%（18/71 例）、UMEC 250 µg 群 24%（17/72 例）、UMEC 500 µg 群 34%（24/71 例）、プラセボ群 23%（16/71 例）に認められ、主な事象は表 18 のとおりであった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、UMEC 125 µg 群 1%（1/71 例、網膜剥離）、UMEC 250 µg 群 1%（1/72 例、慢性閉塞性肺疾患）、UMEC 500 µg 群 1%（1/71 例、ウイルス性胃腸炎）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。

中止に至った有害事象は、UMEC 125 µg 群 1%（1/71 例）、UMEC 250 µg 群 3%（2/72 例）、UMEC 500 µg 群 1%（1/71 例）に認められた。

副作用は、UMEC 125 µg 群 3%（2/71 例）、UMEC 250 µg 群 11%（8/72 例）、UMEC 500 µg 群 17%（12/71

²⁰ ATS/欧州呼吸器学会の診断基準に従って COPD と診断されており、①現在喫煙している又は過去に喫煙しており、10 pack-years 以上の喫煙歴がある、②Visit 1（スクリーニング時）の気管支拡張薬投与後の FEV₁/FVC 比が 0.7 以下、かつ気管支拡張薬投与後の FEV₁ が NHANES III 基準方程式を用いた FEV₁ 予測値の 35～70%、③ 40～80 歳、を満たす患者。

²¹ 無作為化時の選択基準＜前観察期間中又は Visit 2（投与開始時）に COPD の増悪又は下気道感染が認められない＞を満たす被験者。

²² ベースラインは投与 1 日目の投与前 30 分及び投与前直前の 2 つの測定値の平均値と定義された。投与 29 日後の FEV₁ トラフ値は、投与 28 日目の投与 23 時間後及び投与 24 時間後に測定された FEV₁ 値の平均値として定義された。

例)、プラセボ群 3% (2/71 例) に認められた。

表 18 いずれかの群で 3%以上の発現が認められた有害事象 (ITT 集団)

	プラセボ群 (71 例)	UMEC 125 µg 群 (71 例)	UMEC 250 µg 群 (72 例)	UMEC 500 µg 群 (71 例)
咳嗽	2 (3)	0	6 (8)	8 (11)
頭痛	3 (4)	3 (4)	4 (6)	6 (8)
鼻咽頭炎	3 (4)	2 (3)	1 (1)	2 (3)
背部痛	0	2 (3)	1 (1)	0
高血圧	2 (3)	1 (1)	0	0
喀痰増加 例数(%)	0	0	2 (3)	0

4) 国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1 : AC4115408 試験<2011 年 7 月~2012 年 2 月>)

日本人及び外国人の COPD 患者²³ (目標例数 198 例<各群 66 例>) を対象に、UMEC 単剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、米国、ドイツの 3 カ国で実施された。

用法・用量は、UMEC 62.5 µg、125 µg 又はプラセボを 1 日 1 回朝に吸入投与することと設定され、投与期間は 12 週間と設定された。なお、ICS について、スクリーニング時 (Visit 1) の 30 日以上前から FP 1000 µg 以下相当量を一定の用量で継続投与している場合は試験期間中も併用可能と設定された。

無作為化²⁴された 206 例のうち、治験薬が投与された 206 例 (UMEC 62.5 µg 群 69 例、UMEC 125 µg 群 69 例、プラセボ群 68 例) が ITT 集団とされ、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。

中止例は、UMEC 62.5 µg 群 10% (7/69 例)、UMEC 125 µg 群 19% (13/69 例)、プラセボ群 26% (18/68 例) に認められ、主な中止理由は効果不十分 (UMEC 62.5 µg 群 7%<5/69 例>、UMEC 125 µg 群 6%<4/69 例>、プラセボ群 12%<8/68 例>) 等であった。

ITT 集団における日本人部分集団は 21 例 (UMEC 62.5 µg 群 7 例、UMEC 125 µg 群 6 例、プラセボ群 8 例) であった。日本人部分集団における中止例は、プラセボ群 50% (4/8 例) に認められ、主な中止理由は効果不十分 (プラセボ群 25%<2/8 例>) 等であった。

有効性の主要評価項目である投与 12 週後における FEV₁ トラフ値²⁵のベースラインからの変化量は、表 19 のとおりであり、UMEC 62.5 µg 群とプラセボ群、UMEC 125 µg 群とプラセボ群との各対比較において、統計学的に有意な差が認められた。

²³ ATS/欧州呼吸器学会の診断基準に従って COPD と診断されており、①現在喫煙している又は過去に喫煙しており、10 pack-years 以上の喫煙歴がある、②Visit 1 (スクリーニング時) の気管支拡張薬投与後の FEV₁/FVC 比が 0.7 未満、かつ気管支拡張薬投与後の FEV₁ が NHANES III 基準方程式を用いた FEV₁ 予測値の 70%以下、③ 英国医学研究協会の呼吸困難評価指標 (mMRC) スコアが 2 以上、④ 40 歳以上、を満たす患者。

²⁴ 無作為化時の選択基準<前観察期間中又は Visit 2 (投与期開始時) に COPD の増悪又は下気道感染が認められない>を満たす被験者。

²⁵ 投与 12 週 (投与 85 日) 後の FEV₁ トラフ値は、投与 84 日目の投与 23 時間後及び投与 24 時間後に測定された FEV₁ 値の平均値として定義された。

表 19 投与 12 週後の FEV₁ トラフ値 (L) のベースラインからの変化量 (ITT 集団、OC)

	UMEC 62.5 µg 群	UMEC 125 µg 群	プラセボ群
ベースライン	1.255 ± 0.566 (69)	1.248 ± 0.441 (69)	1.214 ± 0.431 (68)
投与 12 週後	1.379 ± 0.632 (61)	1.426 ± 0.453 (55)	1.249 ± 0.457 (50)
変化量	0.119 ± 0.214 (61)	0.156 ± 0.151 (55)	0.000 ± 0.238 (50)
群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	0.127 [0.052, 0.202]	0.152 [0.076, 0.229]	
p 値 ^{a), b)}	p<0.001	p<0.001	

平均値±標準偏差 (例数)

a) ベースライン値、投与群、喫煙状況、施設グループ、投与日、投与日とベースライン値の交互作用及び投与日と投与群の交互作用を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合モデル

b) 高用量から順に階層が設定されたステップダウン法により、検定の多重性が調整された。

日本人部分集団における投与 12 週後の FEV₁ トラフ値は表 20 のとおりであった。

表 20 日本人部分集団における投与 12 週後の FEV₁ トラフ値 (L) のベースラインからの変化量 (ITT 集団、OC)

	UMEC 62.5 µg 群	UMEC 125 µg 群	プラセボ群
ベースライン	1.424 ± 0.540 (7)	1.187 ± 0.521 (6)	1.079 ± 0.421 (8)
投与 12 週後	1.514 ± 0.594 (7)	1.341 ± 0.580 (6)	1.109 ± 0.436 (4)
変化量 ^{a)}	0.089 ± 0.116 (7)	0.154 ± 0.131 (6)	-0.165 ± 0.384 (4)
群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	0.243 [0.006, 0.481]	0.292 [0.047, 0.538]	

平均値±標準偏差 (例数)

a) ベースライン値、投与群、喫煙状況、地域 (日本/非日本)、投与日、投与日とベースライン値の交互作用、投与日と投与群の交互作用、地域と投与群の交互作用及び地域と投与日と投与群の交互作用を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合モデル

有害事象は、UMEC 62.5 µg 群 39% (27/69 例)、UMEC 125 µg 群 41% (28/69 例)、プラセボ群 35% (24/68 例) に認められ、主な事象は表 21 のとおりであった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、UMEC 62.5 µg 群 1% (1/69 例、肺の悪性新生物)、UMEC 125 µg 群 3% (2/69 例、慢性閉塞性肺疾患、冠動脈狭窄各 1 例)、プラセボ群 1% (1/68 例、非心臓性胸痛) 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。

中止に至った有害事象は、UMEC 62.5 µg 群 1% (1/69 例)、UMEC 125 µg 群 4% (3/69 例) に認められた。

副作用は、UMEC 62.5 µg 群 3% (2/69 例)、UMEC 125 µg 群 1% (1/69 例)、プラセボ群 1% (1/68 例) に認められた。

表 21 いずれかの群で 3%以上の発現が認められた有害事象 (ITT 集団)

	UMEC 62.5 µg 群 (69 例)	UMEC 125 µg 群 (69 例)	プラセボ群 (68 例)
頭痛	5 (7)	10 (14)	7 (10)
鼻咽頭炎	8 (12)	7 (10)	7 (10)
背部痛	2 (3)	0	4 (6)
咳嗽	0	5 (7)	1 (1)
上気道感染	2 (3)	2 (3)	0
口腔咽頭痛	0	2 (3)	1 (1)
滑液包炎	2 (3)	0	0
慢性閉塞性肺疾患	0	2 (3)	0

例数 (%)

日本人部分集団における有害事象は、UMEC 62.5 µg 群 43% (3/7 例)、UMEC 125 µg 群 33% (2/6 例)、プラセボ群 63% (5/8 例) に認められた。死亡例は認められず、重篤な有害事象は、UMEC 62.5 µg 群 14%

(1/7 例、肺の悪性新生物) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用は、プラセボ群 13% (1/8 例) に認められた。

(2) VI 単剤投与試験

1) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.1 : B2C111045 試験<2008 年 2 月~2008 年 10 月>)

外国人の COPD 患者²⁶ (目標例数 480 例<各群 80 例>) を対象に、VI 単剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国、カナダ、デンマーク、エストニア、ドイツ、ポーランド、ロシア、スロバキア、アルゼンチン、チリ、韓国、メキシコ、ペルー及びフィリピンの 14 カ国で実施された。

用法・用量は、VI 3 µg、6.25 µg、12.5 µg、25 µg、50 µg 又はプラセボを 1 日 1 回朝に吸入投与することと設定され、投与期間は 28 日間と設定された。なお、ICS について、スクリーニング時 (Visit 1) の 4 週間以上前から FP 1000 µg 以下相当量を一定の用量で継続投与している場合は試験期間中も併用可能と設定された。

無作為化²⁷された 605 例のうち、治験薬が投与された 602 例 (VI 3 µg 群 99 例、VI 6.25 µg 群 101 例、VI 12.5 µg 群 101 例、VI 25 µg 群 101 例、VI 50 µg 群 99 例、プラセボ群 101 例) が ITT 集団とされ、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。

中止例は、VI 3 µg 群 11% (11/99 例)、VI 6.25 µg 群 10% (10/101 例)、VI 12.5 µg 群 9% (9/101 例)、VI 25 µg 群 9% (9/101 例)、VI 50 µg 群 8% (8/99 例)、プラセボ群 16% (16/101 例) に認められ、主な中止理由は治験実施計画書からの逸脱 (VI 3 µg 群 5%<5/99 例>、VI 6.25 µg 群 3%<3/101 例>、VI 25 µg 群 3%<3/101 例>、VI 50 µg 群 4%<4/99 例>、プラセボ群 5%<5/101 例>) 等であった。

有効性の主要評価項目である投与 29 日後における FEV₁ トラフ値²⁸のベースラインからの変化量は、表 22 のとおりであり、各 VI 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、用量反応関係が認められた。

²⁶ ATS/欧州呼吸器学会の診断基準に従って COPD と診断されており、①現在喫煙している又は過去に喫煙しており、10 pack-years 以上の喫煙歴がある、②Visit 1 (スクリーニング時) の気管支拡張薬投与後の FEV₁/FVC 比が 0.7 以下、かつ気管支拡張薬投与後の FEV₁ が NHANES III 基準方程式を用いた FEV₁ 予測値の 35~70%、③ 40~80 歳、を満たす患者。

²⁷ 無作為化時の選択基準<①前観察期間中又は Visit 2 (投与期開始時) に COPD の増悪又は下気道感染が認められない、②スクリーニング時の ECG、血液学的検査、血液生化学的検査又は尿検査で臨床的に重要な異常所見が認められない、③Visit 2 (投与期開始時) に 12 誘導 ECG で臨床的に重要な活動性の異常 (心筋虚血不整脈等) の徴候が認められない、④ICS を使用していた患者のうち、前観察期間中も一定の量で使用し、また、試験期間をとおして一定用量で使用を継続する>を満たす被験者。

²⁸ 投与 29 日後の FEV₁ トラフ値は、投与 28 日目の投与 23 時間後及び投与 24 時間後に測定された FEV₁ 値の平均値として定義された。ベースライン FEV₁ とは、投与 1 日目の治験薬投与前 30 分以内と投与直前に測定した 2 つの値の平均値として定義された。

表 22 投与 29 日後の FEV₁ トラフ値 (L) のベースラインからの変化量 (ITT 集団、LOCF)

	VI 3 µg 群	VI 6.25 µg 群	VI 12.5 µg 群	VI 25 µg 群	VI 50 µg 群	プラセボ群
ベースライン	1.299 ± 0.459 (99)	1.242 ± 0.431 (101)	1.222 ± 0.427 (100)	1.182 ± 0.483 (100)	1.330 ± 0.487 (99)	1.255 ± 0.467 (101)
投与 29 日後	1.421 ± 0.501 (99)	1.362 ± 0.414 (100)	1.3655 ± 0.466 (99)	1.348 ± 0.531 (100)	1.521 ± 0.502 (99)	1.283 ± 0.464 (101)
変化量	0.122 ± 0.179 (99)	0.127 ± 0.155 (100)	0.137 ± 0.207 (99)	0.169 ± 0.195 (99)	0.190 ± 0.206 (99)	0.029 ± 0.199 (101)
群間差 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{a), b)}	0.092 [0.039, 0.144] p<0.001	0.098 [0.046, 0.150] p<0.001	0.110 [0.057, 0.162] p<0.001	0.137 [0.085, 0.190] p<0.001	0.165 [0.112, 0.217] p<0.001	

平均値±標準偏差 (例数)

a) ベースライン値、投与群、性別、年齢、喫煙状況及び可逆性の層 (サルブタモール吸入前後の FEV₁ 値の変化量の 12%及び 200 mL をカットオフ値) 及び投与群を説明変数とした共分散分析モデル

b) 高用量から順に階層が設定されたステップダウン法により、検定の多重性が調整された。

有害事象は、VI 3 µg 群 24% (24/99 例)、VI 6.25 µg 群 32% (32/101 例)、VI 12.5 µg 群 24% (24/101 例)、VI 25 µg 群 33% (33/101 例)、VI 50 µg 群 28% (28/99 例)、プラセボ群 36% (36/101 例) に認められ、主な事象は表 23 のとおりであった。

死亡例は後観察期間中に VI 6.25 µg 群 1 例 (硬膜下血腫) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、VI 3 µg 群 1% (1/99 例、血管迷走神経性失神)、VI 6.25 µg 群 1%未満 (1/101 例、大動脈瘤)、VI 12.5 µg 群 2% (2/101 例、心房細動/慢性閉塞性疾患、肺炎各 1 例) に認められ、いずれかの投与群において 2 例以上に発現した事象は認められず、いずれの重篤な有害事象も治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、VI 3 µg 群 3% (3/99 例)、VI 6.25 µg 群 4% (4/101 例)、VI 12.5 µg 群 2% (2/101 例)、VI 50 µg 群 1% (1/99 例)、プラセボ群 3% (3/101 例) に認められた。

副作用は、VI 3 µg 群 5% (5/99 例)、VI 6.25 µg 群 5% (5/101 例)、VI 12.5 µg 群 5% (5/101 例)、VI 25 µg 群 5% (5/101 例)、VI 50 µg 群 7% (7/99 例)、プラセボ群 10% (10/101 例) に認められた。

表 23 いずれかの群で 3%以上の発現が認められた有害事象 (ITT 集団)

	VI 3 µg 群 (99 例)	VI 6.25 µg 群 (101 例)	VI 12.5 µg 群 (101 例)	VI 25 µg 群 (101 例)	VI 50 µg 群 (99 例)	プラセボ群 (101 例)
頭痛	6 (6)	5 (5)	3 (3)	3 (3)	7 (7)	10 (10)
悪心	1 (1)	3 (3)	2 (2)	2 (2)	1 (1)	4 (4)
鼻咽頭炎	2 (2)	5 (5)	0	1 (<1)	0	3 (3)
血中カリウム増加	0	1 (<1)	2 (2)	2 (2)	2 (2)	3 (3)
下痢	2 (2)	1 (<1)	1 (<1)	3 (3)	0	1 (<1)
血中ブドウ糖増加	0	1 (<1)	3 (3)	1 (<1)	0	3 (3)
心室性期外収縮	0	1 (<1)	0	0	3 (3)	2 (2)
鼻閉	0	2 (2)	0	0	0	3 (3)
口腔咽頭痛	0	3 (3)	0	0	1 (1)	0

例数(%)

(3) UMEC/VI 併用投与試験

1) 国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1 : DB2113361 試験<2011 年 3 月~2012 年 4 月>)

日本人及び外国人の COPD 患者²⁹ (目標例数 1463 例<実薬各群 399 例、プラセボ群 266 例>) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、

²⁹ ATS/欧州呼吸器学会の診断基準に従って COPD と診断されており、①現在喫煙している又は過去に喫煙しており、10 pack-years 以上の喫煙歴がある、②Visit 1 (スクリーニング時) の気管支拡張薬投与後の FEV₁/FVC 比が 0.7 未満、かつ気管支拡張薬投与後の FEV₁ が NHANES III 基準方程式を用いた FEV₁ 予測値の 70%以下、③ mMRC が 2 以上、④40 歳以上、を満たす患者。

米国、ベルギー、デンマーク、エストニア、フランス、ドイツ、ハンガリー、オランダ、ノルウェー、スロバキア、スウェーデン、ウクライナ、フィリピンの 14 カ国で実施された。

用法・用量は、本剤 (UMEC/VI) 125/25 µg、UMEC 125 µg、VI 25 µg 又はプラセボを 1 日 1 回朝に吸入投与することと設定され、投与期間は 24 週間と設定された。なお、ICS について、スクリーニング時 (Visit 1) の 30 日以上前から FP 1000 µg 以下相当量を一定の用量で継続投与している場合は試験期間中も併用可能と設定された。

無作為化³⁰された 1493 例のうち、治験薬が投与された 1489 例 (本剤 125/25 µg 群 403 例、UMEC 125 µg 群 407 例、VI 25 µg 群 404 例、プラセボ群 275 例) が ITT 集団とされ、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。

中止例は、本剤 125/25 µg 群 19% (78/403 例)、UMEC 125 µg 群 23% (95/407 例)、VI 25 µg 群 26% (106/404 例)、プラセボ群 33% (92/275 例) に認められ、主な中止理由は効果不十分 (本剤 125/25 µg 群 6% <24/403 例>、UMEC 125 µg 群 9% <38/407 例>、VI 25 µg 群 9% <37/404 例>、プラセボ群 16% <44/275 例>) 等であった。

ITT 集団における日本人部分集団は、74 例 (本剤 125/25 µg 群 19 例、UMEC 125 µg 群 21 例、VI 25 µg 群 21 例、プラセボ群 13 例) であった。日本人部分集団における中止例は、本剤 125/25 µg 群 16% (3/19 例)、UMEC 125 µg 群 14% (3/21 例)、VI 25 µg 群 38% (8/21 例)、プラセボ群 46% (6/13 例) に認められ、主な中止理由は効果不十分 (UMEC 125 µg 群 14% <3/21 例>、VI 25 µg 群 5% <1/21 例>、プラセボ群 38% <5/13 例>) 等であった。

有効性の主要評価項目である投与 24 週後における FEV₁ トラフ値³¹のベースラインからの変化量は、表 24 のとおりであり、本剤 125/25 µg 群、UMEC 125 µg 群及び VI 25 µg 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、プラセボに対する本剤 125/25 µg、UMEC 125 µg 及び VI 25 µg の優越性が検証された。また、本剤 125/25 µg 群と UMEC 125 µg 群、本剤 125/25 µg 群と VI 25 µg 群との各対比較において、統計学的に有意な差が認められ、UMEC 125 µg 及び VI 25 µg に対する本剤 125/25 µg の優越性が検証された。

表 24 投与 24 週後の FEV₁ トラフ値 (L) のベースラインからの変化量 (ITT 集団、OC)

	本剤 125/25 µg 群	UMEC 125 µg 群	VI 25 µg 群	プラセボ群
ベースライン	1.257 ± 0.481 (402)	1.299 ± 0.488 (406)	1.279 ± 0.487 (403)	1.259 ± 0.473 (274)
投与 24 週後	1.503 ± 0.524 (324)	1.469 ± 0.516 (312)	1.418 ± 0.520 (300)	1.337 ± 0.504 (183)
変化量	0.214 ± 0.222 (323)	0.139 ± 0.212 (312)	0.100 ± 0.223 (299)	-0.024 ± 0.226 (182)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a), p 値 ^{a), b)}}	0.238 [0.200, 0.276] p<0.001	0.160 [0.122, 0.198] p<0.001	0.124 [0.086, 0.162] p<0.001	
本剤 125/25 µg 群との差 [95%信頼区間] ^{a), p 値 ^{a), b)}}		0.079 [0.046, 0.112] p<0.001	0.114 [0.081, 0.148] p<0.001	

平均値±標準偏差 (例数)

- a) ベースライン値、投与群、喫煙状況、施設グループ、投与日、投与日とベースライン値の交互作用及び投与日と投与群の交互作用を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合モデル
b) 本剤 125/25 µg 群とプラセボ群、UMEC 125 µg 群とプラセボ群、VI 25 µg 群とプラセボ群、本剤 125/25 µg 群と VI 25 µg 群、本剤 125/25 µg 群と UMEC 125 µg 群との各対比較の順に階層が設定されたステップダウン法により、検定の多重性が調整された。

³⁰ 無作為化時の選択基準<①前観察期間中に COPD の増悪又は下気道感染が認められない、②前観察期間の最後の 7 日間のうち電子日記を 4 日間以上記入していた>を満たす被験者。

³¹ 投与 24 週 (投与 169 日) 後の FEV₁ トラフ値は、投与 168 日目の投与 23 時間後及び投与 24 時間後に測定された FEV₁ 値の平均値として定義された。

日本人部分集団における投与 24 週後の FEV₁ トラフ値は、表 25 のとおりであった。

表 25 日本人部分集団における投与 24 週後の FEV₁ トラフ値 (L) のベースラインからの変化量 (ITT 集団、OC)

	本剤 125/25 µg 群	UMEC 125 µg 群	VI 25 µg 群	プラセボ群
ベースライン	0.947 ± 0.400 (19)	0.981 ± 0.312 (21)	0.926 ± 0.335 (21)	1.038 ± 0.214 (13)
投与 24 週後	1.093 ± 0.398 (16)	1.104 ± 0.329 (18)	1.030 ± 0.316 (13)	1.111 ± 0.165 (7)
変化量	0.138 ± 0.185 (16)	0.139 ± 0.141 (18)	0.071 ± 0.177 (13)	-0.11 ± 0.152 (7)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	0.174 [-0.008, 0.356]	0.188 [0.009, 0.366]	0.131 [-0.053, 0.315]	
本剤 125/25 µg 群との差 [95%信頼区間] ^{a)}		-0.014 [-0.160, 0.131]	0.043 [-0.109, 0.195]	

平均値±標準偏差 (例数)

a) ベースライン値、投与群、喫煙状況、地域 (日本/非日本)、投与日、投与日とベースライン値の交互作用、投与日と投与群の交互作用、地域と投与群の交互作用及び地域と投与日と投与群の交互作用を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合モデル

有害事象は、本剤 125/25 µg 群 52% (211/403 例)、UMEC 125 µg 群 53% (217/407 例)、VI 25 µg 群 53% (215/404 例)、プラセボ群 49% (134/275 例) に認められ、主な事象は表 26 のとおりであった。

死亡例は、UMEC 125 µg 群 2 例 (転移性膵癌、骨転移/中枢神経系転移/非小細胞肺癌各 1 例)、VI 25 µg 群 2 例 (急性心筋梗塞、肺の悪性新生物/骨転移各 1 例)、プラセボ群 2 例 (動脈硬化症、肺炎各 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。

重篤な有害事象は、本剤 125/25 µg 群 6% (23/403 例)、UMEC 125 µg 群 5% (22/407 例)、VI 25 µg 群 5% (20/404 例)、プラセボ群 6% (17/275 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上認められた事象は、慢性閉塞性肺疾患 (本剤 125/25 µg 群 1% < 5/403 例 >、UMEC 125 µg 群 1% 未満 < 4/407 例 >、VI 25 µg 群 1% 未満 < 3/404 例 >、プラセボ群 3% < 8/275 例 >)、肺炎 (本剤 125/25 µg 群 1% 未満 < 3/403 例 >、UMEC 125 µg 群 1% 未満 < 2/407 例 >、プラセボ群 1% < 4/275 例 >)、急性心筋梗塞 (UMEC 125 µg 群 1% 未満 < 1/407 例 >、VI 25 µg 群 1% 未満 < 2/404 例 >)、心房細動 (UMEC 125 µg 群 1% 未満 < 2/407 例 >、VI 25 µg 群 1% 未満 < 1/404 例 >)、心室性期外収縮 (UMEC 125 µg 群 1% 未満 < 2/407 例 >)、肺悪性新生物 (本剤 125/25 µg 群 1% 未満 < 2/403 例 >、VI 25 µg 群 1% 未満 < 1/404 例 >) であった。このうち UMEC 125 µg 群 2 例 (心房細動、胸痛各 1 例)、VI 25 µg 群 1 例 (心房細動) は治験薬との因果関係があると判断された。

中止に至った有害事象は、本剤 125/25 µg 群 5% (19/403 例)、UMEC 125 µg 群 6% (24/407 例)、VI 25 µg 群 6% (25/404 例)、プラセボ群 6% (17/275 例) に認められた。

副作用は、本剤 125/25 µg 群 9% (36/403 例)、UMEC 125 µg 群 8% (34/407 例)、VI 25 µg 群 7% (30/404 例)、プラセボ群 4% (12/275 例) に認められた。

表 26 いずれかの群で 3%以上の発現が認められた有害事象 (ITT 集団)

	本剤 125/25 µg 群 (403 例)	UMEC 125 µg 群 (407 例)	VI 25 µg 群 (404 例)	プラセボ群 (275 例)
鼻咽頭炎	47 (12)	37 (9)	55 (14)	32 (12)
頭痛	41 (10)	37 (9)	41 (10)	32 (12)
咳嗽	29 (7)	15 (4)	18 (4)	16 (6)
背部痛	10 (2)	17 (4)	10 (2)	13 (5)
発熱	13 (3)	9 (2)	9 (2)	7 (3)
高血圧	8 (2)	9 (2)	12 (3)	4 (1)
歯痛	4 (<1)	12 (3)	10 (2)	7 (3)
関節痛	11 (3)	5 (1)	8 (2)	5 (2)
上気道感染	7 (2)	6 (1)	9 (2)	7 (3)
呼吸困難	4 (<1)	5 (1)	10 (2)	9 (3)
四肢痛	3 (<1)	8 (2)	12 (3)	5 (2)
慢性閉塞性肺疾患 例数 (%)	6 (1)	6 (1)	4 (<1)	11 (4)

日本人部分集団における有害事象は、本剤 125/25 µg 群 58% (11/19 例)、UMEC 125 µg 群 52% (11/21 例)、VI 25 µg 群 81% (17/21 例)、プラセボ群 62% (8/13 例) に認められた。死亡例は、VI 25 µg 群 1 例 (急性心筋梗塞) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、本剤 125/25 µg 群 5% (1/19 例、慢性閉塞性肺疾患)、VI 25 µg 群 14% (3/21 例、慢性閉塞性肺疾患 2 例、急性心筋梗塞 1 例)、プラセボ群 15% (2/13 例、慢性閉塞性肺疾患、気胸各 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。中止に至った有害事象は、本剤 125/25 µg 群 5% (1/19 例、慢性閉塞性肺疾患)、VI 25 µg 群 19% (4/21 例、慢性閉塞性肺疾患 2 例、肺炎、急性心筋梗塞各 1 例)、プラセボ群 8% (1/13 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。

副作用は本剤 125/25 µg 群 16%、UMEC 125 µg 群 10%に認められた。

2) 国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1 : DB2113373 試験<2011 年 3 月~2012 年 4 月>)

日本人及び外国人の COPD 患者³² (目標例数 1463 例<実薬各群 399 例、プラセボ群 266 例>) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、米国、カナダ、チリ、メキシコ、ブルガリア、チェコ共和国、ギリシャ、ポーランド、ロシア、スペイン、南アフリカ、タイの 13 カ国で実施された。

用法・用量は、本剤 (UMEC/VI) 62.5/25 µg、UMEC 62.5 µg、VI 25 µg 又はプラセボを 1 日 1 回朝に吸入投与することと設定され、投与期間は 24 週間と設定された。なお、ICS について、スクリーニング時 (Visit 1) の 30 日以上前から FP 1000 µg 以下相当量を一定の用量で継続投与している場合は試験期間中も併用可能と設定された。

無作為化³³された 1536 例のうち、治験薬が投与された 1532 例 (本剤 62.5/25 µg 群 413 例、UMEC 62.5 µg 群 418 例、VI 25 µg 群 421 例、プラセボ群 280 例) が ITT 集団とされ、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。

中止例は、本剤 62.5/25 µg 群 20% (81/413 例)、UMEC 62.5 µg 群 22% (94/418 例)、VI 25 µg 群 24% (103/421 例)、プラセボ群 27% (76/280 例) に認められ、主な中止理由は効果不十分 (本剤 62.5/25 µg 群

³² ATS/欧州呼吸器学会の診断基準に従って COPD と診断されており、①現在喫煙している又は過去に喫煙しており、10 pack-years 以上の喫煙歴がある、②Visit 1 (スクリーニング時) の気管支拡張薬投与後の FEV₁/FVC 比が 0.7 未満、かつ気管支拡張剤投与後の FEV₁ が NHANES III 基準方程式を用いた FEV₁ 予測値の 70%以下、③ mMRC が 2 以上、④40 歳以上、を満たす患者。

³³ 無作為化時の選択基準<①前観察期間中又は Visit 2 (投与期開始時) に COPD の増悪又は下気道感染が認められない、②前観察期間の最後の 7 日間のうち電子日記を 4 日間以上記入している>を満たす被験者。

5%<20/413 例>、UMEC 62.5 µg 群 5%<20/418 例>、VI 25 µg 群 8%<32/421 例>、プラセボ群 13%<37/280 例>) 等であった。

ITT 集団における日本人部分集団は 68 例 (本剤 62.5/25 µg 群 20 例、UMEC 62.5 µg 群 18 例、VI 25 µg 群 18 例、プラセボ群 12 例) であった。日本人部分集団における中止例は、本剤 62.5/25 µg 群 5% (1/20 例)、UMEC 62.5 µg 群 28% (5/18 例)、プラセボ群 33% (4/12 例) に認められ、主な中止理由は効果不十分 (UMEC 62.5 µg 群 17%<3/18 例>、プラセボ群 17%<2/12 例>) 等であった。

有効性の主要評価項目である投与 24 週後における FEV₁ トラフ値³⁴のベースラインからの変化量は、表 27 のとおりであり、本剤 62.5/25 µg 群、UMEC 62.5 µg 群及び VI 25 µg 群とプラセボ群との各対比較において、統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 62.5/25 µg、UMEC 62.5 µg 及び VI 25 µg の優越性が検証された。また、本剤 62.5/25 µg 群と UMEC 62.5 µg 群、本剤 62.5/25 µg 群と VI 25 µg 群との各対比較において、統計学的に有意な差が認められ、UMEC 62.5 µg 及び VI 25 µg に対する本剤 62.5/25 µg の優越性が検証された。

表 27 投与 24 週後の FEV₁ トラフ値 (L) のベースラインからの変化量 (ITT 集団、OC)

	本剤 62.5/25 µg 群	UMEC 62.5 µg 群	VI 25 µg 群	プラセボ群
ベースライン	1.282 ± 0.556 (413)	1.199 ± 0.488 (417)	1.247 ± 0.485 (421)	1.200 ± 0.469 (280)
投与 24 週後	1.461 ± 0.557 (330)	1.357 ± 0.516 (322)	1.358 ± 0.492 (317)	1.226 ± 0.475 (201)
変化量	0.164 ± 0.246 (330)	0.123 ± 0.225 (322)	0.083 ± 0.234 (317)	0.004 ± 0.230 (201)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] a), p 値 a), b)	0.167 [0.128, 0.207] p<0.001	0.115 [0.076, 0.155] p<0.001	0.072 [0.032, 0.112] p<0.001	
本剤 62.5/25 µg 群との差 [95%信頼区間] a), p 値 a), b)		0.052 [0.017, 0.087] p=0.004	0.095 [0.060, 0.130] p<0.001	

平均値±標準偏差 (例数)

- a) ベースライン値、投与群、喫煙状況、施設グループ、投与日、投与日とベースライン値の交互作用及び投与日と投与群の交互作用を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合モデル
b) 本剤 62.5/25 µg 群とプラセボ群、UMEC 62.5 µg 群とプラセボ群、VI 25 µg 群とプラセボ群、本剤 62.5/25 µg 群と VI 25 µg 群、本剤 62.5/25 µg 群と UMEC 62.5 µg 群との各対比較の順に階層が設定されたステップダウン法により、検定の多重性が調整された。

日本人部分集団における投与 24 週後における FEV₁ トラフ値は表 28 のとおりであった。

表 28 日本人部分集団における投与 24 週後の FEV₁ トラフ値 (L) のベースラインからの変化量 (ITT 集団、OC)

	本剤 62.5/25 µg 群	UMEC 62.5 µg 群	VI 25 µg 群	プラセボ群
ベースライン	0.890 ± 0.328 (20)	1.118 ± 0.349 (18)	1.094 ± 0.450 (18)	1.204 ± 0.508 (12)
投与 24 週後	1.079 ± 0.342 (19)	1.329 ± 0.453 (13)	1.184 ± 0.509 (18)	1.286 ± 0.564 (8)
変化量	0.201 ± 0.153 (19)	0.205 ± 0.144 (13)	0.091 ± 0.170 (18)	-0.006 ± 0.140 (8)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] a)	0.201 [0.013, 0.388]	0.215 [0.018, 0.412]	0.114 [-0.076, 0.303]	
本剤 62.5/25 µg 群との差 [95%信頼区間] a)		-0.014 [-0.177, 0.149]	0.087 [-0.067, 0.241]	

平均値±標準偏差 (例数)

- a) ベースライン値、投与群、喫煙状況、地域 (日本/非日本)、投与日、投与日とベースライン値の交互作用、投与日と投与群の交互作用、地域と投与群の交互作用及び地域と投与日と投与群の交互作用を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合モデル

有害事象は、本剤 62.5/25 µg 群 51% (212/413 例)、UMEC 62.5 µg 群 52% (216/418 例)、VI 25 µg 群 48% (204/421 例)、プラセボ群 46% (130/280 例) に認められ、主な事象は表 29 のとおりであった。

³⁴ 投与 24 週 (投与 169 日) 後の FEV₁ トラフ値は、投与 168 日目の投与 23 時間後及び投与 24 時間後に測定された FEV₁ 値の平均値として定義された。

死亡例は、本剤 62.5/25 µg 群 2 例（慢性閉塞性肺疾患/呼吸不全、心筋梗塞各 1 例）、UMEC 62.5 µg 群 1 例（急性呼吸不全/慢性閉塞性肺疾患）、VI 25 µg 群 3 例（突然死 1 例、慢性閉塞性肺疾患 2 例、）に認められ、VI 25 µg 群 1 例（突然死）は治験薬との因果関係ありと判断された。

重篤な有害事象は、本剤 62.5/25 µg 群 5%（21/413 例）、UMEC 62.5 µg 群 6%（27/418 例）、VI 25 µg 群 6%（24/421 例）、プラセボ群 3%（9/280 例）に認められ、いずれかの群で 2 例以上認められた事象は、慢性閉塞性肺疾患（本剤 62.5/25 µg 群 2%＜7/413 例＞、UMEC 62.5 µg 群 3%＜12/418 例＞、VI 25 µg 群 2%＜8/421 例＞、プラセボ群 1%＜3/280 例＞）、呼吸不全（本剤 62.5/25 µg 群 1%未満＜2/413 例＞、UMEC 62.5 µg 群 1%未満＜1/418 例＞）、気管支炎（本剤 62.5/25 µg 群 1%未満＜2/413 例＞、VI 25 µg 群 1%未満＜1/421 例＞）、肺炎（本剤 62.5/25 µg 群 1%未満＜2/413 例＞、VI 25 µg 群 1%未満＜1/421 例＞）、感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪（UMEC 62.5 µg 群 1%未満＜2/418 例＞）、冠動脈疾患（UMEC 62.5 µg 群 1%未満＜2/418 例＞、VI 25 µg 群 1%未満＜1/421 例＞）、脳血管発作（VI 25 µg 群 1%未満＜2/421 例＞、プラセボ群 1%未満＜1/280 例＞）、慢性胆嚢炎（UMEC 62.5 µg 群 1%未満＜2/418 例＞）であった。本剤 62.5/25 µg 群 1 例（心房細動）、UMEC 62.5 µg 群 1 例（頻脈）及び VI 25 µg 群 1 例（突然死）は治験薬との因果関係があると判断された。

中止に至った有害事象は、本剤 62.5/25 µg 群 5%（22/413 例）、UMEC 62.5 µg 群 7%（31/418 例）、VI 25 µg 群 6%（24/421 例）、プラセボ群 3%（9/280 例）に認められた。

副作用は、本剤 62.5/25 µg 群 6%（25/413 例）、UMEC 62.5 µg 群 8%（34/418 例）、VI 25 µg 群 6%（26/421 例）、プラセボ群 7%（19/280 例）に認められた。

表 29 いずれかの群で 3%以上の発現が認められた有害事象（ITT 集団）

	本剤 62.5/25 µg 群 (413 例)	UMEC 62.5 µg 群 (418 例)	VI 25 µg 群 (421 例)	プラセボ群 (280 例)
頭痛	35 (8)	32 (8)	25 (6)	26 (9)
鼻咽頭炎	39 (9)	29 (7)	26 (6)	16 (6)
上気道感染	13 (3)	21 (5)	18 (4)	14 (5)
咳嗽	6 (1)	16 (4)	15 (4)	7 (3)
口腔咽頭痛	13 (3)	6 (1)	14 (3)	4 (1)
背部痛	13 (3)	8 (2)	7 (2)	7 (3)
慢性閉塞性肺疾患	7 (2)	12 (3)	8 (2)	3 (1)
関節痛	4 (<1)	12 (3)	2 (<1)	3 (1)

例数 (%)

日本人部分集団における有害事象は、本剤 62.5/25 µg 群 50%（10/20 例）、UMEC 62.5 µg 群 56%（10/18 例）、VI 25 µg 群 50%（9/18）プラセボ群 67%（8/12 例）に認められた。死亡例は認められず、重篤な有害事象は、UMEC 62.5 µg 群 6%（1/18 例、足関節部骨折）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用は、UMEC 62.5 µg 群 11%、VI 25 µg 群 6%に認められた。

3) 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1 : DB2113360 試験＜2011 年 3 月～2012 年 4 月＞）

外国人の COPD 患者³⁵（目標例数 832 例＜各群 208 例＞）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国、ドイツ、イタリア、ポーランド、ルーマニア、ロシ

³⁵ ATS/欧州呼吸器学会の診断基準に従って COPD と診断されており、①現在喫煙している又は過去に喫煙しており、10 pack-years 以上の喫煙歴がある、②Visit 1（スクリーニング時）の気管支拡張薬投与後の FEV₁/FVC 比が 0.7 未満、かつ気管支拡張薬投与後の FEV₁ が NHANES III 基準方程式を用いた FEV₁ 予測値の 70%以下、③mMRC が 2 以上、④40 歳以上、を満たす患者。

ア、ウクライナ、メキシコ、ペルーの9カ国で実施された。

用法・用量は、本剤（UMEC/VI）62.5/25 µg、125/25 µg、VI 25 µg 又は TIO 18 µg を1日1回朝に吸入投与することと設定され、投与期間は24週間と設定された。なお、ICSについて、スクリーニング時（Visit 1）の30日以上前からFP 1000 µg 以下相当量を一定の用量で継続投与している場合は試験期間中も併用可能と設定された。

無作為化³⁶された846例のうち、治験薬が投与された843例（本剤62.5/25 µg 群212例、本剤125/25 µg 群214例、VI 25 µg 群209例、TIO 群208例）がITT集団とされ、安全性解析対象集団とされた。また、823例が有効性解析対象集団³⁷とされた。

中止例は、本剤62.5/25 µg 群15%（31/212例）、本剤125/25 µg 群19%（41/214例）、VI 25 µg 群21%（44/209例）、TIO 群15%（31/208例）に認められ、主な中止理由は効果不十分（本剤62.5/25 µg 群4%＜9/212例＞、本剤125/25 µg 群2%＜5/214例＞、VI 25 µg 群8%＜17/209例＞、TIO 群3%＜7/208例＞）等であった。

有効性の主要評価項目である投与24週間後におけるFEV₁トラフ値³⁸のベースラインからの変化量は、表30のとおりであり、本剤125/25 µg 群とVI 25 µg 群、本剤62.5/25 µg 群とVI 25 µg 群、本剤125/25 µg 群とTIO 群、本剤62.5/25 µg 群とTIO 群との各対比較において、統計学的に有意な差が認められ、VI 25 µg 及びTIO 18 µg に対する本剤62.5/25 µg 及び本剤125/25 µg の優越性が検証された。

表30 投与24週間後のFEV₁トラフ値（L）のベースラインからの変化量（有効性解析対象集団、OC）

	本剤125/25 µg 群	本剤62.5/25 µg 群	VI 25 µg 群	TIO 群
ベースライン	1.296 ± 0.481 (207)	1.319 ± 0.526 (207)	1.353 ± 0.541 (204)	1.289 ± 0.531 (203)
投与24週間後	1.505 ± 0.523 (168)	1.545 ± 0.539 (177)	1.532 ± 0.578 (163)	1.426 ± 0.559 (173)
変化量 ^{a)}	0.212 ± 0.252 (167)	0.209 ± 0.246 (177)	0.125 ± 0.259 (162)	0.130 ± 0.270 (173)
VI 25 µg 群との差 [95%信頼区間] ^{a), p 値^{a), b)}}	0.088 [0.036, 0.140] p<0.001	0.090 [0.039, 0.142] p<0.001	/	
TIO 群との差 [95%信頼区間] ^{a), p 値^{a), b)}}	0.088 [0.036, 0.140] p<0.001	0.090 [0.039, 0.141] p<0.001		

平均値±標準偏差（例数）

- a) ベースライン値、投与群、喫煙状況、施設グループ、投与日、投与日とベースライン値の交互作用及び投与日と投与群の交互作用を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合モデル
- b) 主要評価項目における本剤125/25 µg 群とTIO 群、本剤125/25 µg 群とVI 25 µg 群、副次評価項目である投与24週間後の投与後0～6時間のFEV₁加重平均値（L）における本剤125/25 µg 群とTIO 群及び本剤125/25 µg 群とVI 25 µg 群、主要評価項目における本剤62.5/25 µg 群とTIO 群、本剤62.5/25 µg 群とVI 25 µg 群との各対比較の順に階層が設定されたステップダウン法により、検定の多重性が調整された。

有害事象は、本剤62.5/25 µg 群51%（108/212例）、本剤125/25 µg 群44%（94/214例）、VI 25 µg 群47%（99/209例）、TIO 群39%（82/208例）に認められ、主な事象は表31のとおりであった。

死亡例は、投与期間中にVI 25 µg 群1例（急性心不全）、後観察期間中に本剤62.5/25 µg 群1例（慢性閉塞性肺疾患/心停止）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。重篤な有害事象は、本剤62.5/25 µg 群3%（7/212例）、本剤125/25 µg 群2%（5/214例）、VI 25 µg 群7%（15/209例）、TIO 群6%（13/208例）に認められ、いずれかの投与群において2例以上認められた事象は、慢性閉塞性肺疾患

³⁶ 無作為化時の選択基準<①前観察期間中又はVisit 2（投与期間開始時）にCOPDの増悪又は下気道感染が認められない、②前観察期間の最後の7日間のうち電子日記を4日間以上記入している>を満たした被験者。

³⁷ 治験責任医師040688が組み入れた被験者を除く集団。この集団は開鍵前に定義され、有効性及びヘルスアウトカムズデータの評価のための主要な集団とされた。

³⁸ 投与24週（投与169日）後のFEV₁トラフ値は、投与168日目の投与23時間後及び投与24時間後に測定されたFEV₁値の平均値として定義された。

(本剤 62.5/25 µg 群 2% <5/212 例>、本剤 125/25 µg 群 1% <3/214 例>、VI 25 µg 群 1%未満 <2/209 例>、TIO 群 1% <3/208 例>)、肺炎 (VI 25 µg 群 1%未満 <1/209 例>、TIO 群 1%未満 <2/208 例>)、非心臓性胸痛 (TIO 群 1%未満 <2/208 例>) であった。このうち VI 25 µg 群 3 例 (上室性期外収縮、急性心筋梗塞、慢性閉塞性肺疾患各 1 例) は治験薬との因果関係があると判断された。

中止に至った有害事象は、本剤 62.5/25 µg 群 4% (8/212 例)、本剤 125/25 µg 群 7% (14/214 例)、VI 25 µg 群 5% (10/209 例)、TIO 群 4% (9/208 例) に認められた。

副作用は、本剤 62.5/25 µg 群 5% (11/212 例)、本剤 125/25 µg 群 4% (9/214 例)、VI 25 µg 群 6% (12/209 例)、TIO 群 3% (7/208 例) に認められた。

表 31 いずれかの群で 3%以上の発現が認められた有害事象 (ITT 集団)

	本剤 62.5/25 µg 群 (212 例)	本剤 125/25 µg 群 (214 例)	VI 25 µg 群 (209 例)	TIO 群 (208 例)
鼻咽頭炎	21 (10)	14 (7)	17 (8)	16 (8)
頭痛	20 (9)	14 (7)	21 (10)	9 (4)
上気道感染	8 (4)	7 (3)	5 (2)	8 (4)
背部痛	10 (5)	7 (3)	3 (1)	4 (2)
咳嗽	7 (3)	7 (3)	4 (2)	5 (2)
口腔咽頭痛	1 (<1)	6 (3)	5 (2)	2 (<1)
高血圧	3 (1)	3 (1)	6 (3)	1 (<1)
尿路感染	0	0	2 (<1)	6 (3)

例数 (%)

4) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1: DB2113374 試験 <2011 年 3 月~2012 年 4 月>)

外国人の COPD 患者³⁹ (目標例数 832 例 <各群 208 例>) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、無作為化二重盲検並行群間試験が米国、アルゼンチン、オーストラリア、カナダ、チリ、ドイツ、韓国、メキシコ、ルーマニア、南アフリカの 10 カ国で実施された。

用法・用量は、本剤 (UMEC/VI) 62.5/25 µg、125/25 µg、UMEC 125 µg 又は TIO 18 µg を 1 日 1 回朝に吸入投与することと設定され、投与期間は 24 週間と設定された。なお、ICS について、スクリーニング時 (Visit 1) の 30 日以上前から FP 1000 µg 以下相当量を一定の用量で継続投与している場合は試験期間中も併用可能と設定された。

無作為化⁴⁰された 872 例のうち、治験薬が投与された 869 例 (本剤 62.5/25 µg 群 217 例、本剤 125/25 µg 群 215 例、UMEC 125 µg 群 222 例、TIO 群 215 例) が ITT 集団とされ、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。

中止例は、本剤 62.5/25 µg 群 25% (54/217 例)、本剤 125/25 µg 群 23% (49/215 例)、UMEC 125 µg 群 26% (57/222 例)、TIO 群 18% (39/215 例) に認められ、主な中止理由は有害事象 (本剤 62.5/25 µg 群 9% <20/217 例>、本剤 125/25 µg 群 7% <15/215 例>、UMEC 125 µg 群 8% <17/222 例>、TIO 群 5% <11/215 例>) 等であった。

³⁹ ATS/欧州呼吸器学会の診断基準に従って COPD と診断されており、①現在喫煙している又は過去に喫煙しており、10 pack-years 以上の喫煙歴がある、②Visit 1 (スクリーニング時) の気管支拡張薬投与後の FEV₁/FVC 比が 0.7 未満、かつ米気管支拡張薬投与後の FEV₁ が NHANES III 基準方程式を用いた FEV₁ 予測値の 70%以下、③mMRC が 2 以上、④40 歳以上、を満たす患者。

⁴⁰ 無作為化時の選択基準 <①前観察期間中又は Visit 2 (投与期開始時) に COPD の増悪又は下気道感染が認められない、②前観察期間の最後の 7 日間のうち電子日記を 4 日間以上記入している> を満たす被験者。

有効性の主要評価項目である投与 24 週後における FEV₁ トラフ値⁴¹のベースラインからの変化量は、表 32 のとおりであり、本剤 125/25 µg 群と TIO 群との対比較において、統計学的に有意な差が認められ、TIO 群に対する本剤 125/25 µg 群の優越性が検証されたが、本剤 125/25 µg 群と UMEC 125 µg 群、本剤 62.5/25 µg 群と TIO 群、本剤 62.5/25 µg 群と UMEC 125 µg 群との各対比較においては、統計学的に有意な差は認められず、UMEC 125 µg に対する本剤 125/25 µg の優越性、TIO 18 µg 及び UMEC 125 µg に対する本剤 62.5/25 µg の優越性は、検証されなかった。

表 32 投与 24 週後の FEV₁ トラフ値 (L) のベースラインからの変化量 (ITT 集団、OC)

	本剤 62.5/25 µg 群	本剤 125/25 µg 群	UMEC 125 µg 群	TIO 群
ベースライン	1.162 ± 0.479 (216)	1.142 ± 0.473 (215)	1.119 ± 0.443 (221)	1.158 ± 0.449 (215)
投与 24 週後	1.394 ± 0.508 (162)	1.373 ± 0.505 (164)	1.341 ± 0.483 (164)	1.325 ± 0.498 (175)
変化量	0.210 ± 0.205 (161)	0.218 ± 0.245 (164)	0.194 ± 0.214 (163)	0.150 ± 0.287 (175)
UMEC 125 µg 群との差 [95%信頼区間] ^{a)} 、p 値 ^{a), b)}	0.022 [-0.027, 0.072]	0.037 [-0.012, 0.087] p=0.142	/	
TIO 群との差 [95%信頼区間] ^{a)} 、p 値 ^{a), b)}	0.060 [0.010, 0.109]	0.074 [0.025, 0.123] p=0.003		

平均値±標準偏差 (例数)

- a) ベースライン値、投与群、喫煙状況、施設グループ、投与日、投与日とベースライン値の交互作用及び投与日と投与群の交互作用を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合モデル
- b) 主要評価項目における本剤 125/25 µg 群と TIO 群、本剤 125/25 µg 群と UMEC 125 µg 群、副次評価項目である投与 24 週後の投与後 0~6 時間の FEV₁ 加重平均値 (L) における本剤 125/25 µg 群と TIO 群及び本剤 125/25 µg 群と UMEC 125 µg 群、主要評価項目における本剤 62.5/25 µg 群と TIO 群、本剤 62.5/25 µg 群と UMEC 125 µg 群との各対比較の順に階層が設定されたステップダウン法により、検定の多重性が調整された。

有害事象は、本剤 62.5/25 µg 群 59% (127/217 例)、本剤 125/25 µg 群 62% (133/215 例)、UMEC 125 µg 群 59% (131/222 例)、TIO 群 59% (126/215 例) に認められ、主な事象は表 33 のとおりであった。

死亡例は、投与期間中に本剤 62.5/25 µg 群 1 例 (出血性卒中)、TIO 群 2 例 (上部消化管出血、呼吸停止各 1 例)、後観察期間中に本剤 125/25 µg 群 1 例 (上部消化管出血) 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。重篤な有害事象は、本剤 62.5/25 µg 群 10% (22/217 例)、本剤 125/25 µg 群 7% (15/215 例)、UMEC 125 µg 群 7% (15/222 例)、TIO 群 4% (9/215 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上認められた事象は、肺炎 (本剤 62.5/25 µg 群 1%未満<2/217 例>、本剤 125/25 µg 群 1%<3/215 例>、UMEC 125 µg 群 1%未満<2/222 例>、TIO 群 1%未満<2/215 例>)、感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪 (本剤 62.5/25 µg 群 1%未満<2/217 例>)、慢性閉塞性肺疾患 (本剤 62.5/25 µg 群 3%<7/217 例>、本剤 125/25 µg 群 3%<6/215 例>、UMEC 125 µg 群 1%未満<2/222 例>、TIO 群 1%未満<1/215 例>)、冠動脈疾患 (本剤 125/25 µg 群 1%未満<2/215 例>) であった。

中止に至った有害事象は、本剤 62.5/25 µg 群 9% (20/217 例)、本剤 125/25 µg 群 7% (14/215 例)、UMEC 125 µg 群 8% (17/222 例)、TIO 群 5% (11/215 例) に認められた。

副作用は、本剤 62.5/25 µg 群 7% (16/217 例)、本剤 125/25 µg 群 8% (17/215 例)、UMEC 125 µg 群 13% (28/222 例)、TIO 群 7% (16/215 例) に認められた。

⁴¹ 投与 24 週 (投与 169 日) 後の FEV₁ トラフ値は、投与 168 日目の投与 23 時間後及び投与 24 時間後に測定された FEV₁ 値の平均値として定義された。

表 33 いずれかの群で 3%以上の発現が認められた有害事象 (ITT 集団)

	本剤 62.5/25 µg 群 (217 例)	本剤 125/25 µg 群 (215 例)	UMEC 125 µg 群 (222 例)	TIO 群 (215 例)
頭痛	21 (10)	20 (9)	25 (11)	15 (7)
鼻咽頭炎	14 (6)	16 (7)	6 (3)	17 (8)
上気道感染	6 (3)	10 (5)	17 (8)	14 (7)
背部痛	8 (4)	6 (3)	10 (5)	11 (5)
咳嗽	5 (2)	8 (4)	14 (6)	6 (3)
高血圧	1 (<1)	4 (2)	9 (4)	7 (3)
口腔咽頭痛	3 (1)	6 (3)	8 (4)	3 (1)
下痢	4 (2)	1 (<1)	8 (4)	5 (2)
胃炎	6 (3)	5 (2)	6 (3)	1 (<1)
四肢痛	7 (3)	6 (3)	1 (<1)	4 (2)
尿路感染	2 (<1)	5 (2)	6 (3)	4 (2)
慢性閉塞性肺疾患	7 (3)	6 (3)	2 (<1)	1 (<1)
インフルエンザ	3 (1)	2 (<1)	6 (3)	5 (2)
下気道感染	9 (4)	3 (1)	1 (<1)	2 (<1)
呼吸困難	1 (<1)	0	6 (3)	3 (1)

例数 (%)

5) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1 : DB2114417 試験<2011年3月~2012年6月>)

外国人の COPD 患者⁴² (目標例数 312 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、不完備ブロック配置によるプラセボ対照無作為化二重盲検 2 期クロスオーバー試験⁴³が米国、ドイツ、英国、ブルガリア、エストニア、ロシアの 6 カ国で実施された。

用法・用量は、本剤 (UMEC/VI) 62.5/25 µg、125/25 µg、UMEC 62.5 µg、125 µg、VI 25 µg 又はプラセボを 1 日 1 回朝に吸入投与することと設定され、各投与期の投与期間は 12 週間、各投与期の間の休薬期間は 2 週間と設定された。なお、ICS について、スクリーニング時 (Visit 1) の 30 日以上前から FP 1000 µg 以下相当量を一定の用量で継続投与している場合は試験期間中も併用可能と設定された。

無作為化⁴⁴された 349 例のうち、治験薬が投与された 348 例 (本剤 62.5/25 µg 群 152 例、本剤 125/25 µg 群 144 例、UMEC 62.5 µg 群 49 例、UMEC 125 µg 群 50 例、VI 25 µg 群 76 例、プラセボ群 170 例) が ITT 集団とされ、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。

中止例は、本剤 62.5/25 µg 群 14% (22/152 例)、本剤 125/25 µg 群 9% (13/144 例)、UMEC 62.5 µg 群 12% (6/49 例)、UMEC 125 µg 群 12% (6/50 例)、VI 25 µg 群 17% (13/76 例)、プラセボ群 13% (22/170 例) に認められ、主な中止理由は効果不十分 (本剤 62.5/25 µg 群 6% <9/152 例>、本剤 125/25 µg 群 4% <6/144 例>、UMEC 62.5 µg 群 4% <2/49 例>、UMEC 125 µg 群 4% <2/50 例>、VI 25 µg 群 4% <3/76 例>、プラセボ群 6% <11/170 例>) 等であった。

有効性の複合主要評価項目の 1 つである投与 12 週間後における投与後 3 時間の定常式負荷を用いたシャトルウォーキング試験により測定した運動持続時間 (EET) のベースラインからの変化量は、表 34 のと

⁴² ATS/欧州呼吸器学会の診断基準に従って COPD と診断されており、①現在喫煙している又は過去に喫煙しており、10 pack-years 以上の喫煙歴がある、②Visit 1 (スクリーニング時) の気管支拡張薬投与後の FEV₁/FVC 比が 0.7 未満、かつ気管支拡張薬投与後の FEV₁ が NHANES III 基準方程式を用いた FEV₁ 予測値の 35~70%、③ mMRC が 2 以上、④機能的残気量 (FRC) が予測値の 120%以上、⑤40 歳以上、を満たす患者。

⁴³ 事前に設定した投与順 (6 種類の投与群のうち 2 種類) に無作為に割り付けられた。投与順は本剤及びプラセボ間の比較の検出力を最適化するように選択されたため、各投与群の被験者数は一致しない。

⁴⁴ 無作為化時の選択基準<①前観察期間中又は Visit 4 (投与期間開始時) に COPD の増悪又は下気道感染が認められない、②Visit 3 (投与期間開始 7 日前) 又は Visit 4 に定常式負荷を用いたシャトルウォーキング試験 (ESWT) を実施できた、③Visit 3 及び Visit 4 に ESWT による運動持続時間 (EET) が 15 分を超えない、④Visit 3 及び Visit 4 で ESWT による EET の差が 2 分を超えない、⑤Visit 3 の ESWT 中の酸素飽和度が 85%以上、⑥ESWT の実施に酸素補給が必要ない>を満たす被験者。

おりであり、本剤 62.5/25 µg 群とプラセボ群、本剤 125/25 µg 群とプラセボ群との各対比較において、統計学的に有意な差は認められなかった。

表 34 投与 12 週後の投与後 3 時間の EET (s) のベースラインからの変化量 (ITT 集団、OC)

	本剤 62.5/25 µg 群	本剤 125/25 µg 群	UMEC 62.5 µg 群	UMEC 125 µg 群	VI 25 µg 群	プラセボ群
ベースライン	293.7 ± 161.1 (152)	307.7 ± 165.9 (144)	280.5 ± 152.7 (49)	322.6 ± 182.6 (50)	295.2 ± 112.0 (76)	316.1 ± 171.8 (170)
投与 12 週後	355.7 ± 232.0 (131)	388.2 ± 233.9 (130)	330.2 ± 205.2 (43)	389.3 ± 225.6 (44)	313.7 ± 148.2 (63)	347.6 ± 245.8 (146)
変化量	55.8 ± 139.1 (131)	67.7 ± 207.3 (130)	54.6 ± 120.7 (43)	52.5 ± 192.2 (44)	17.5 ± 106.5 (63)	34.2 ± 174.5 (146)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{a), b)}	21.9 [-14.2, 58.0]	32.4 [-3.9, 68.8] p=0.080	26.5 [-25.9, 78.9]	13.1 [-38.9, 65.1]	-10.0 [-55.5, 35.4]	
本剤 125/25 µg 群との差 [95%信頼区間] ^{a)}				19.3 [-33.4, 71.9]	42.4 [-3.8, 88.7]	
本剤 62.5/25 µg 群との差 [95%信頼区間] ^{a)}			-4.6 [-57.6, 48.4]		31.9 [-14.1, 77.9]	

平均値±標準偏差 (例数)

- a) 投与期ベースライン歩行速度、平均ベースライン歩行速度、投与期、投与群、投与時点、喫煙状況、施設グループ、投与時点と投与期ベースライン歩行速度の交互作用、投与時点と平均ベースライン歩行速度の交互作用及び投与時点と投与群との交互作用を固定効果、被験者を変量効果とし、各投与期の被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合モデル
- b) 投与 12 週後の投与後 3 時間の EET (①) における本剤 125/25 µg 群とプラセボ群、投与 12 週後の FEV₁ トラフ値 (L) のベースラインからの変化量 (②) における本剤 125/25 µg 群とプラセボ群、①における本剤 62.5/25 µg 群とプラセボ群、②における本剤 62.5/25 µg 群とプラセボ群との各対比較の順に階層が設定されたステップダウン法により、検定の多重性が調整された。

もう 1 つの複合主要評価項目である投与 12 週後における FEV₁ トラフ値⁴⁵のベースラインからの変化量は、表 35 のとおりであり、本剤 62.5/25 µg 群とプラセボ群、本剤 125/25 µg 群とプラセボ群との各対比較において、統計学的に有意な差は認められなかった。

表 35 投与 12 週後の FEV₁ トラフ値 (L) のベースラインからの変化量 (ITT 集団、OC)

	本剤 62.5/25 µg 群	本剤 125/25 µg 群	UMEC 62.5 µg 群	UMEC 125 µg 群	VI 25 µg 群	プラセボ群
投与期ベースライン	1.462 ± 0.523 (151)	1.408 ± 0.465 (144)	1.417 ± 0.419 (49)	1.471 ± 0.475 (50)	1.368 ± 0.443 (76)	1.443 ± 0.462 (170)
投与 12 週後	1.606 ± 0.508 (131)	1.610 ± 0.517 (132)	1.506 ± 0.424 (43)	1.606 ± 0.432 (44)	1.444 ± 0.462 (64)	1.419 ± 0.485 (148)
変化量	0.167 ± 0.264 (130)	0.178 ± 0.240 (132)	0.079 ± 0.243 (43)	0.113 ± 0.223 (44)	0.059 ± 0.236 (64)	-0.052 ± 0.199 (148)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{a), b)}	0.211 [0.172, 0.249]	0.169 [0.129, 0.209]	0.087 [0.030, 0.143]	0.140 [0.084, 0.196]	0.099 [0.050, 0.148]	
本剤 125/25 µg 群との差 [95%信頼区間] ^{a)}				0.029 [-0.028, 0.086]	0.070 [0.019, 0.120]	
本剤 62.5/25 µg 群との差 [95%信頼区間] ^{a)}			0.124 [0.067, 0.181]		0.111 [0.062, 0.161]	

平均値±標準偏差 (例数)

- a) 投与期ベースライン値、平均ベースライン値、投与期、投与群、投与時点、喫煙状況、施設グループ、投与時点と投与期ベースライン値の交互作用、投与時点と平均ベースライン値の交互作用及び投与時点と投与群との交互作用を固定効果、被験者を変量効果とし、各投与期の被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合モデル
- b) 同表 34

有害事象は本剤 62.5/25 µg 群 23% (35/152 例)、本剤 125/25 µg 群 32% (46/144 例)、UMEC 62.5 µg 群 12% (6/49 例)、UMEC 125 µg 群 28% (14/50 例)

⁴⁵ 投与 12 週 (投与 85 日目) 後の FEV₁ トラフ値は、投与 84 日目の投与 24 時間後に測定された FEV₁ 値として定義された。

)、VI 25 µg 群 29% (22/76 例)、プラセボ群 27% (46/170 例) に認められ、主な事象は表 36 のとおりであった。

死亡例は、UMEC 125 µg 群 1 例に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、本剤 62.5/25 µg 群 3% (4/152 例)、本剤 125/25 µg 群 3% (4/144 例)、UMEC 125 µg 群 6% (3/50 例)、VI 25 µg 群 9% (7/76 例)、プラセボ群 4% (6/170 例) に認められ、いずれかの群において 2 例以上認められた事象はなかった。最も多く認められた事象は肺炎 (本剤 125/25 µg 群 1%未満<1/144 例>、VI 25 µg 群 1%<1/76 例>)、非心臓性胸痛 (VI 25 µg 群 1%<1/76 例>、プラセボ群 1%未満<1/170 例>)、慢性閉塞性肺疾患 (本剤 125/25 µg 群 1%未満<1/144 例>、プラセボ群 1%未満<1/170 例>) であった。治験薬との因果関係があると判断された重篤な有害事象は認められなかった。

中止に至った有害事象は、本剤 62.5/25 µg 群 3% (5/152 例)、本剤 125/25 µg 群 1% (2/144 例)、UMEC 62.5 µg 群 2% (1/49 例)、UMEC 125 µg 群 4% (2/50 例)、VI 25 µg 群 4% (3/76 例)、プラセボ群 5% (9/170 例) に認められた。

副作用は、本剤 62.5/25 µg 群 3% (4/152 例)、本剤 125/25 µg 群 2% (3/144 例)、UMEC 125 µg 群 6% (3/50 例)、VI 25 µg 群 5% (4/76 例)、プラセボ群 4% (7/170 例) に認められた。

表 36 いずれかの群で 3%以上の発現が認められた有害事象 (ITT 集団)

	本剤 62.5/25 µg 群 (152 例)	本剤 125/25 µg 群 (144 例)	UMEC 62.5 µg 群 (49 例)	UMEC 125 µg 群 (50 例)	VI 25 µg 群 (76 例)	プラセボ群 (170 例)
鼻咽頭炎	5 (3)	8 (6)	1 (2)	1 (2)	3 (4)	10 (6)
頭痛	3 (2)	2 (1)	0	1 (2)	4 (5)	7 (4)
副鼻腔炎	0	4 (3)	0	2 (4)	0	3 (2)
口内乾燥	0	0	0	2 (4)	0	0

例数(%)

6) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1 : DB2114418 試験<2011 年 3 月~2012 年 7 月>)

外国人の COPD 患者⁴⁶ (目標例数 312 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、不完備ブロック配置によるプラセボ対照無作為化二重盲検 2 期クロスオーバー試験⁴⁷が米国、チェコ共和国、南アフリカ、デンマーク、カナダ、ウクライナ、英国の 7 カ国で実施された。

用法・用量は、本剤 (UMEC/VI) 62.5/25 µg、本剤 125/25 µg、UMEC 62.5 µg、UMEC 125 µg、VI 25 µg 又はプラセボを 1 日 1 回朝に吸入投与することと設定され、投与期間は 12 週間、各投与期間の間の休薬期間は 2 週間と設定された。なお、ICS について、スクリーニング時 (Visit 1) の 30 日以上前から FP 1000 µg 以下相当量を一定の用量で継続投与している場合は試験期間中も併用可能と設定された。

無作為化⁴⁸された 308 例のうち、治験薬が投与された 307 例 (本剤 62.5/25 µg 群 130 例、本剤 125/25 µg 群 128 例、UMEC 62.5 µg 群 40 例、UMEC 125 µg 群 41 例、VI 25 µg 群 64 例、プラセボ群 151 例) が ITT

⁴⁶ ATS/欧州呼吸器学会の診断基準に従って COPD と診断されており、①現在喫煙している又は過去に喫煙しており、10 pack-years 以上の喫煙歴がある、②Visit 1 (スクリーニング時) の気管支拡張薬投与後の FEV₁/FVC 比が 0.7 未満、かつ気管支拡張薬投与後の FEV₁ が NHANES III 基準方程式を用いた FEV₁ 予測値の 35~70%、③ mMRC が 2 以上、④FRC が予測値の 120%以上、⑤40 歳以上、を満たす患者。

⁴⁷ 事前に設定した投与順 (6 種類の投与群のうち 2 種類) に無作為に割り付けられた。投与順は本剤及びプラセボ間の比較の検出力を最適化するように選択されたため、各投与群の被験者数は一致しない。

⁴⁸ 無作為化時の選択基準<①前観察期間中又は Visit 4 (投与期間開始時) に COPD の増悪又は下気道感染が認められない、②Visit 3 (投与期間開始 7 日前) 又は Visit 4 に ESWT を実施できた、③Visit 3 及び Visit 4 に EET が 15 分を超えない、④Visit 3 及び Visit 4 で ESWT による EET の差が 2 分を超えない、⑤Visit 3 の ESWT 中の酸素飽和度が 85%以上、⑥ESWT の実施に酸素補給が必要ない>を満たす被験者。

集団とされ、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。

中止例は、本剤 62.5/25 µg 群 11% (14/130 例)、本剤 125/25 µg 群 13% (16/128 例)、UMEC 62.5 µg 群 5% (2/40 例)、UMEC 125 µg 群 20% (8/41 例)、VI 25 µg 群 13% (8/64 例)、プラセボ群 21% (31/151 例) に認められ、主な中止理由は効果不十分 (本剤 62.5/25 µg 群 2% < 2/130 例 >、本剤 125/25 µg 群 5% < 6/128 例 >、UMEC 125 µg 群 10% < 4/41 例 >、VI 25 µg 群 3% < 2/64 例 >、プラセボ群 10% < 15/151 例 >) 等であった。

有効性の複合主要評価項目の 1 つである投与 12 週後における投与後 3 時間の EET のベースラインからの変化量は、表 37 のとおりであり、本剤 62.5/25 µg 群とプラセボ群、本剤 125/25 µg 群とプラセボ群との各対比較において、統計学的に有意な差が認められた。

表 37 投与 12 週後の投与後 3 時間の EET (s) のベースラインからの変化量 (ITT 集団、OC)

	本剤 62.5/25 µg 群	本剤 125/25 µg 群	UMEC 62.5 µg 群	UMEC 125 µg 群	VI 25 µg 群	プラセボ群
投与期ベースライン	323.2 ± 163.0 (130)	303.5 ± 159.8 (128)	318.0 ± 167.0 (39)	278.3 ± 155.6 (40)	309.9 ± 148.0 (64)	339.7 ± 193.0 (150)
投与 12 週後	395.3 ± 258.3 (115)	370.3 ± 236.1 (110)	329.9 ± 232.3 (38)	350.6 ± 194.6 (32)	337.2 ± 163.5 (56)	351.5 ± 212.6 (118)
変化量	72.9 ± 243.2 (115)	60.3 ± 180.7 (110)	19.6 ± 155.8 (37)	79.8 ± 146.3 (32)	31.8 ± 127.5 (56)	-0.4 ± 167.4 (118)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{a), b)}	69.4 [24.5, 114.4] p=0.003	65.8 [20.3, 111.3] p=0.005	25.0 [-41.0, 91.0]	74.7 [6.0, 143.4]	30.6 [-26.8, 88.0]	
本剤 125/25 µg 群との 差 [95%信頼区間] ^{a)}				-8.9 [-77.8, 60.1]	35.2 [-22.7, 93.1]	
本剤 62.5/25 µg 群との 差 [95%信頼区間] ^{a)}			44.4 [-21.8, 110.6]		38.8 [-18.9, 96.5]	

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与期ベースライン歩行速度、平均ベースライン歩行速度、投与期、投与群、投与時点、喫煙状況、施設グループ、投与時点と投与期ベースライン歩行速度の交互作用、投与時点と平均ベースライン歩行速度の交互作用及び投与時点と投与群との交互作用を固定効果、被験者を変量効果とし、各投与期の被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合モデル

b) 投与 12 週後の投与後 3 時間の EET (①) における本剤 125/25 µg 群とプラセボ群、投与 12 週後の FEV₁ トラフ値 (L) のベースラインからの変化量 (②) における本剤 125/25 µg 群とプラセボ群、①における本剤 62.5/25 µg 群とプラセボ群、②における本剤 62.5/25 µg 群とプラセボ群との各対比較の順に階層が設定されたステップダウン法により、検定の多重性が調整された。

もう 1 つの複合主要評価項目である投与 12 週後における FEV₁ トラフ値⁴⁹⁾のベースラインからの変化量は、表 38 のとおりであり、本剤 62.5/25 µg 群とプラセボ群、本剤 125/25 µg 群とプラセボ群との各対比較において、統計学的に有意な差が認められた。

⁴⁹⁾ 投与 12 週 (投与 85 日目) 後の FEV₁ トラフ値は、投与 84 日目の投与 24 時間後に測定された FEV₁ 値として定義された。

表 38 投与 12 週後の FEV₁ トラフ値 (L) のベースラインからの変化量 (ITT 集団、OC)

	本剤 62.5/25 µg 群	本剤 125/25 µg 群	UMEC 62.5 µg 群	UMEC 125 µg 群	VI 25 µg 群	プラセボ群
投与期ベースライン	1.319 ± 0.396 (130)	1.283 ± 0.396 (128)	1.358 ± 0.401 (40)	1.156 ± 0.386 (41)	1.455 ± 0.493 (64)	1.321 ± 0.434 (150)
投与 12 週後	1.525 ± 0.450 (117)	1.533 ± 0.458 (112)	1.481 ± 0.416 (38)	1.405 ± 0.447 (33)	1.503 ± 0.490 (56)	1.260 ± 0.416 (119)
変化量	0.211 ± 0.220 (117)	0.232 ± 0.223 (112)	0.120 ± 0.216 (38)	0.273 ± 0.228 (33)	0.043 ± 0.182 (56)	-0.083 ± 0.161 (119)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{a), b)}	0.243 [0.202, 0.284] p<0.001	0.261 [0.220, 0.303] p<0.001	0.144 [0.086, 0.203]	0.255 [0.193, 0.318]	0.112 [0.061, 0.163]	
本剤 125/25 µg 群との 差 [95%信頼区間] ^{a)}				0.006 [-0.055, 0.067]	0.150 [0.098, 0.201]	
本剤 62.5/25 µg 群との 差 [95%信頼区間] ^{a)}			0.099 [0.041, 0.157]		0.132 [0.081, 0.183]	

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与期ベースライン値、平均ベースライン値、投与期、投与群、投与時点、喫煙状況、施設グループ、投与時点と投与期ベースライン値の交互作用、投与時点と平均ベースライン値の交互作用及び投与時点と投与群との交互作用を固定効果、被験者を変量効果とし、各投与期の被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合モデル

b) 同表 37

有害事象は、本剤 62.5/25 µg 群 44% (57/130 例)、本剤 125/25 µg 群 41% (52/128 例)、UMEC 62.5 µg 群 30% (12/40 例)、UMEC 125 µg 群 54% (22/41 例)、VI 25 µg 群 36% (23/64 例)、プラセボ群 39% (59/151 例) に認められ、主な事象は表 39 のとおりであった。

死亡例は、第 1 期に UMEC 62.5 µg 群、第 2 期に本剤 62.5/25 µg 群に割り付けられた 1 例の第 2 期投与中に肺の悪性新生物及び中枢神経系転移が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、本剤 62.5/25 µg 群 2% (3/130 例)、本剤 125/25 µg 群 4% (5/128 例)、UMEC 62.5 µg 群 3% (1/40 例)、UMEC 125 µg 群 2% (1/41 例)、VI 25 µg 群 3% (2/64 例)、プラセボ群 3% (4/151 例) に認められ、いずれかの投与群において 2 例以上認められた事象は、慢性閉塞性肺疾患 (本剤 125/25 µg 群 2% < 2/128 例 >、プラセボ群 1% 未満 < 1/151 例 >) であった。VI 25 µg 群 1 例に認められた白血球破碎性血管炎は治験薬との因果関係があると判断された。

中止に至った有害事象は、本剤 62.5/25 µg 群 4% (5/130 例)、本剤 125/25 µg 群 4% (5/128 例)、UMEC 62.5 µg 群 3% (1/40 例)、UMEC 125 µg 群 2% (1/41 例)、VI 25 µg 群 6% (4/64 例)、プラセボ群 5% (8/151 例) に認められた。

副作用は、本剤 62.5/25 µg 群 6% (8/130 例)、本剤 125/25 µg 群 5% (7/128 例)、UMEC 125 µg 群 2% (1/41 例)、VI 25 µg 群 2% (1/64 例)、プラセボ群 5% (7/151 例) に認められた。

表 39 いずれかの群で 3%以上の発現が認められた有害事象 (ITT 集団)

	本剤 62.5/25 µg 群 (130 例)	本剤 125/25 µg 群 (128 例)	UMEC 62.5 µg 群 (40 例)	UMEC 125 µg 群 (41 例)	VI 25 µg 群 (64 例)	プラセボ群 (151 例)
鼻咽頭炎	8 (6)	2 (2)	4 (10)	4 (10)	1 (2)	10 (7)
頭痛	3 (2)	6 (5)	1 (3)	4 (10)	1 (2)	8 (5)
咳嗽	2 (2)	5 (4)	0	1 (2)	2 (3)	3 (2)
関節痛	6 (5)	0	1 (3)	1 (2)	0	2 (1)
背部痛	0	2 (2)	0	1 (2)	2 (3)	5 (3)
副鼻腔炎	2 (2)	0	0	2 (5)	3 (5)	3 (2)
呼吸困難	0	1 (<1)	0	1 (2)	1 (2)	6 (4)
上気道感染	3 (2)	3 (2)	0	0	2 (3)	1 (<1)
筋骨格痛	0	1 (<1)	0	1 (2)	2 (3)	0
鼻炎	1 (<1)	1 (<1)	1 (3)	0	0	1 (<1)
歯痛	1 (<1)	0	0	2 (5)	0	1 (<1)
変形性関節症	0	0	1 (3)	0	0	2 (1)
深部静脈血栓症	0	0	1 (3)	1 (2)	0	0
皮膚炎	0	0	1 (3)	0	1 (2)	0
好中球数増加	0	1 (<1)	1 (3)	0	0	0
末梢性浮腫	0	0	1 (3)	0	1 (2)	0
白血球数増加	0	1 (<1)	1 (3)	0	0	0
白内障手術	0	0	1 (3)	0	0	0
便秘	0	0	1 (3)	0	0	0
脱水	0	0	1 (3)	0	0	0
憩室炎	0	0	1 (3)	0	0	0
陰部ヘルペス	0	0	1 (3)	0	0	0
片頭痛	0	0	1 (3)	0	0	0
肺塞栓症	0	0	1 (3)	0	0	0

例数(%)

7) 国内長期投与試験 (5.3.5.2 : DB2115362 試験<2011 年 8 月~2012 年 12 月>)

日本人の COPD 患者⁵⁰ (目標例数 120 例) を対象に、本剤の安全性及び忍容性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 (UMEC/VI) 125/25 µg を 1 日 1 回朝に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。なお、ICS について、投与期間中 (Visit 2 から Visit 8 の評価終了まで) に新たに開始しない場合は一定用量での併用は可能と設定された。

総投与被験者⁵¹ 131 例から GCP 不遵守例⁵²の 1 例を除いた 130 例が ITT 集団とされ、安全性解析対象集団とされた。

中止例は、14% (18/130 例) に認められ、主な中止理由は有害事象 10% (13/130 例) であった。

有害事象は、87% (113/130 例) に認められ、主な事象は表 40 のとおりであった。

死亡例は、3 例 (悪性腹水/脊椎転移/骨盤転移、慢性閉塞性肺疾患、突然死各 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。重篤な有害事象は、13% (17/130 例) に認められ、2 例以上認められた事象は、慢性閉塞性肺疾患 4% (5/130 例)、肺炎 3% (4/130 例) であった。いずれの重篤な有害事象も治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、10% (13/130 例) に認められた。

⁵⁰ 本邦のガイドライン (日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第 3 版作成委員会、2009) に従って COPD と診断されており、①10 pack-years 以上の喫煙歴がある、②気管支拡張薬投与後の FEV₁/FVC 比が 0.7 未満、かつ気管支拡張薬投与後の FEV₁ が予測値の 80%未満、③他の気流閉塞をきたし得る疾患を有さない、④40 歳以上の日本人、を満たす患者。

⁵¹ 治験薬投与開始時の選択基準<前観察期間中又は Visit 2 (投与期開始時) に COPD の増悪又は下気道感染が認められない>を満たす被験者。

⁵² 規定来院時 (Visit 3) に治験契約外の医師が被験者に対応した GCP 不遵守のために治験中止となった。

副作用は、6% (8/130 例) に認められた。

表 40 3%以上の発現が認められた有害事象 (ITT 集団、130 例)

鼻咽頭炎	50 (38)
気管支炎	13 (10)
咽頭炎	9 (7)
便秘	7 (5)
肺炎	6 (5)
上気道の炎症	6 (5)
慢性閉塞性肺疾患	5 (4)
高血圧	5 (4)
胃食道逆流性疾患	4 (3)
筋痙攣	4 (3)
白内障	4 (3)

例数(%)

その他の評価項目である FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差(例数)) は、投与 12、24、36 及び 52 週後においてそれぞれ 0.082 ± 0.157 (127)、0.087 ± 0.175 (122)、0.082 ± 0.168 (116) 及び 0.046 ± 0.189 (112) L であった。

8) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1 : DB2113359 試験<2011 年 1 月~2012 年 7 月>)

外国人の COPD 患者⁵³ (目標例数 500 例<各群 200 例、プラセボ群 100 例>) を対象に、本剤の安全性及び忍容性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国、チリ、ルーマニア、ロシア、スロバキア、南アフリカの 6 カ国で実施された。

用法・用量は、本剤 (UMEC/VI) 125/25 µg、UMEC 125 µg 又はプラセボを 1 日 1 回朝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。なお、ICS について、スクリーニング時 (Visit 1) の 30 日以上前から FP 1000 µg 以下相当量を一定の用量で継続投与している場合は試験期間中も併用可能と設定された。

無作為化⁵⁴された 563 例のうち、治験薬が投与された 562 例 (本剤 125/25 µg 群 226 例、UMEC 125 µg 群 227 例、プラセボ群 109 例) が ITT 集団とされ、安全性解析対象集団とされた。

中止例は、本剤 125/25 µg 群 37% (83/226 例)、UMEC 125 µg 群 41% (94/227 例)、プラセボ群 39% (43/109 例) に認められ、主な中止理由は中止基準抵触 (本剤 125/25 µg 群 16%<36/226 例>、UMEC 125 µg 群 16%<37/227 例>、プラセボ群 7%<8/109 例>) 等であった。

FEV₁ トラフ値の経時推移は、表 41 のとおりであった。

⁵³ ATS/欧州呼吸器学会の診断基準に従って COPD と診断されており、①現在喫煙している又は過去に喫煙しており、10 pack-years 以上の喫煙歴がある、②Visit 1 (スクリーニング時) の気管支拡張薬投与後の FEV₁/FVC 比が 0.7 未満、かつ気管支拡張薬投与後の FEV₁ が NHANES III 基準方程式を用いた FEV₁ 予測値の 35~80%、③ 40 歳以上、を満たす患者。

⁵⁴ 無作為化時の選択基準<①前観察期間中又は Visit 2 (投与期間開始時) に COPD の増悪又は下気道感染が認められない>を満たす被験者。

表 41 FEV₁ トラフ値 (L) (ITT 集団、OC)

	本剤 125/25 µg 群 (226 例)	UMEC 125 µg 群 (227 例)	プラセボ群 (109 例)
ベースライン	1.506 ± 0.551 (225)	1.445 ± 0.495 (225)	1.557 ± 0.575 (109)
投与 4 週後	1.678 ± 0.554 (216)	1.598 ± 0.541 (215)	1.551 ± 0.597 (103)
投与 13 週後	1.694 ± 0.570 (208)	1.598 ± 0.575 (197)	1.551 ± 0.622 (90)
投与 26 週後	1.674 ± 0.577 (178)	1.600 ± 0.590 (164)	1.609 ± 0.650 (79)
投与 39 週後	1.679 ± 0.583 (153)	1.537 ± 0.569 (143)	1.531 ± 0.608 (71)
投与 52 週後	1.683 ± 0.598 (143)	1.563 ± 0.560 (133)	1.540 ± 0.609 (66)

平均値±標準偏差 (例数)

有害事象は、本剤 125/25 µg 群 53% (120/226 例)、UMEC 125 µg 群 58% (132/227 例)、プラセボ群 52% (57/109 例) に認められ、主な事象は表 42 のとおりであった。

死亡例は、投与期間中に UMEC 125 µg 群 2 例 (脊椎転移、肺炎各 1 例)、後観察期間中に UMEC 125 µg 群 2 例 (急性心不全、肝転移各 1 例)、プラセボ群 1 例 (冠動脈不全) 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。重篤な有害事象は、本剤 125/25 µg 群 6% (14/226 例)、UMEC 125 µg 群 7% (17/227 例)、プラセボ群 6% (7/109 例) に認められ、いずれかの投与群において 2 例以上みられた事象は、慢性閉塞性肺疾患 (本剤 125/25 µg 群 1%未満<2/226 例>、UMEC 125 µg 群 2%<4/227 例>、プラセボ群 3%<3/109 例>)、冠動脈疾患 (本剤 125/25 µg 群 1%未満<2/226 例>、UMEC 125 µg 群 1%未満<1/227 例>、プラセボ群 1%未満<1/109 例>)、肺炎 (UMEC 125 µg 群 1%<3/227 例>)、尿路感染症 (UMEC 125 µg 群 1%未満<2/227 例>) であった。重篤な有害事象のうち、UMEC 125 µg 群 1 例 (固有心室調律) は治験薬との因果関係があると判断された。

中止に至った有害事象は、本剤 125/25 µg 群 8% (17/226 例)、UMEC 125 µg 群 9% (20/227 例)、プラセボ群 11% (12/109 例) に認められた。

副作用は、本剤 125/25 µg 群 12% (26/226 例)、UMEC 125 µg 群 12% (28/227 例)、プラセボ群 13% (14/109 例) に認められた。

表 42 いずれかの群で 3%以上の発現が認められた有害事象 (ITT 集団)

	本剤 125/25 µg 群 (226 例)	UMEC 125 µg 群 (227 例)	プラセボ群 (109 例)
頭痛	20 (9)	25 (11)	9 (8)
鼻咽頭炎	11 (5)	20 (9)	5 (5)
心室性期外収縮	11 (5)	12 (5)	5 (5)
期外収縮	10 (4)	10 (4)	4 (4)
背部痛	10 (4)	9 (4)	3 (3)
高血圧	8 (4)	4 (2)	5 (5)
副鼻腔炎	8 (4)	6 (3)	3 (3)
インフルエンザ	6 (3)	5 (2)	5 (5)
咳嗽	6 (3)	6 (3)	1 (<1)
上気道感染	2 (<1)	8 (4)	3 (3)
慢性閉塞性肺疾患	3 (1)	6 (3)	3 (3)
心室性頻脈	4 (2)	3 (1)	4 (4)
上室性頻脈	2 (<1)	6 (3)	1 (<1)
上室性期外収縮	1 (<1)	6 (3)	1 (<1)
洞性頻脈	0	6 (3)	1 (<1)
呼吸困難	3 (1)	0	3 (3)
肺炎	0	6 (3)	0

例数 (%)

<審査の概略>

(1) 第Ⅲ相試験における用法・用量の設定について

1) UMEC の用法・用量設定について

申請者は、第Ⅲ相試験における UMEC の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

UMEC の用法について、UMEC 15.6~125 µg の 1 日 1 回投与及び UMEC 15.6~31.25 µg の 1 日 2 回投与が設定された海外第Ⅱ相試験 (AC4115321 試験)、並びに UMEC 62.5~1000 µg の 1 日 1 回投与及び UMEC 62.5~250 µg の 1 日 2 回投与が設定された海外第Ⅱ相試験 (AC4113073 試験) において、主要評価項目である FEV₁ トラフ値については、表 15 及び表 13 のとおり、いずれの投与群においてもプラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められ、1 日用量が同じ場合には 1 日 2 回投与が 1 日 1 回投与を大きく上回ることにはなかった (<資料の概略>の項参照)。また、副次評価項目である投与 7 又は 14 日後における投与後 0~24 時間 FEV₁ 加重平均値の経時的推移において、表 43 のとおり、1 日 1 回投与においてプラセボ群と比較して肺機能の改善は 24 時間持続することが示され、1 日 2 回投与に 1 日 1 回投与を上回るベネフィットは認められなかった。

表 43 投与 7 日後 (AC4115321 試験：上段) 及び 14 日後 (AC4113073 試験：下段) の投与後 0~24 時間 FEV₁ 加重平均値 (L) のベースラインからの変化量 (mITT 集団、OC)

	UMEC 15.6 µg QD 群	UMEC 31.25 µg QD 群	UMEC 62.5 µg QD 群	UMEC 125 µg QD 群	UMEC 15.6 µg BD 群	UMEC 31.25 µg BD 群	TIO 群	プラセ ボ群		
投与 7 日後	1.427 ± 0.576 (56)	1.441 ± 0.576 (51)	1.400 ± 0.566 (54)	1.529 ± 0.570 (56)	1.510 ± 0.560 (52)	1.462 ± 0.470 (55)	1.474 ± 0.469 (53)	1.350 ± 0.507 (54)		
変化量	0.041 ± 0.139 (56)	0.071 ± 0.245 (51)	0.066 ± 0.164 (54)	0.101 ± 0.183 (56)	0.077 ± 0.208 (52)	0.063 ± 0.155 (55)	0.061 ± 0.210 (53)	-0.090 ± 0.158 (54)		
プラセボ群との差 [95%信頼区間] a)	0.116 [0.072, 0.160]	0.118 [0.073, 0.163]	0.132 [0.087, 0.178]	0.173 [0.129, 0.217]	0.136 [0.091, 0.181]	0.142 [0.098, 0.186]	0.157 [0.113, 0.202]			
	UMEC 62.5 µg QD 群	UMEC 125 µg QD 群	UMEC 250 µg QD 群	UMEC 500 µg QD 群	UMEC 1000 µg QD 群	UMEC 62.5 µg BD 群	UMEC 125 µg BD 群	UMEC 250 µg BD 群	TIO 群	プラセ ボ群
投与 14 日後	1.579 ± 0.563 (33)	1.514 ± 0.511 (33)	1.509 ± 0.437 (34)	1.528 ± 0.461 (36)	1.485 ± 0.431 (29)	1.604 ± 0.474 (30)	1.486 ± 0.415 (32)	1.600 ± 0.534 (31)	1.446 ± 0.521 (33)	1.376 ± 0.459 (143)
変化量	0.083 ± 0.210 (33)	0.122 ± 0.215 (33)	0.126 ± 0.219 (34)	0.035 ± 0.240 (36)	0.086 ± 0.230 (29)	0.077 ± 0.227 (30)	0.107 ± 0.272 (32)	0.091 ± 0.260 (31)	0.050 ± 0.177 (33)	-0.087 ± 0.215 (143)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] a)	0.143 [0.093, 0.194]	0.136 [0.085, 0.187]	0.136 [0.086, 0.186]	0.131 [0.083, 0.179]	0.138 [0.085, 0.192]	0.120 [0.068, 0.173]	0.142 [0.090, 0.193]	0.133 [0.081, 0.185]	0.127 [0.078, 0.177]	

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与期ベースライン値、平均ベースライン値、投与群及び投与期を固定効果、被験者を変量効果とする混合モデル

UMEC の用量について、AC4115321 試験では、主要評価項目である投与 8 日後における FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量及び副次評価項目である投与 7 日後における投与後 0~24 時間の FEV₁ 加重平均値の結果は、表 15 及び表 43 のとおりであり、UMEC 15.6 µg 及び 31.25 µg の 1 日 1 回投与は UMEC 62.5 µg 以上の用量と比較して改善が小さかった。

AC4113073 試験では、主要評価項目である投与 15 日後における FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量及び副次評価項目である投与 14 日後における投与後 0~24 時間の FEV₁ 加重平均値について、UMEC 62.5~1000 µg 1 日 1 回投与のいずれの投与群においてもプラセボ群と比べて統計学的に有意な差が認められたが、UMEC 62.5 µg 及び 125 µg 群において UMEC 250 µg 以上の投与群とほぼ同程度の改善

が示され（表 13 及び表 43）、UMEC 250 µg 以上の投与群では咳嗽及び頭痛等の有害事象の発現頻度の増加が認められた。

また、UMEC 125～500 µg の 1 日 1 回投与が設定された海外第Ⅱ相試験（AC4113589 試験）では、主要評価項目である投与 29 日後における FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量（表 17）及び副次評価項目である投与 28 日後における投与後 0～6 時間の FEV₁ 加重平均値について、いずれの投与群においてもプラセボ群と比べて統計学的に有意な差が認められたが、明らかな用量反応関係は示されず、咳嗽及び頭痛の有害事象の用量依存的な発現増加が認められた。

以上の結果より、第Ⅲ相試験における UMEC の用法・用量として、62.5 µg 及び 125 µg の 1 日 1 回投与を選択した。

機構は、海外後期第Ⅱ相臨床試験（AC4115321、AC4113073 及び AC4113589 試験）成績を踏まえ、第Ⅲ相試験における UMEC の用法として 1 日 1 回投与を選択したこと、用量として UMEC 62.5 µg 及び 125 µg を設定したことは許容可能と考える。

2) VI の用法・用量設定について

申請者は、第Ⅲ相試験における VI の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

VI の用法について、喘息患者を対象とした HZA113310 試験において、1 日用量が同じ場合には 1 日 2 回投与に 1 日 1 回投与を上回るベネフィットは認められなかったこと（レルベア審査報告書参照）を踏まえ、COPD 患者を対象とした臨床試験においても VI の用法を 1 日 1 回と設定することは可能と考えた。

また、1 日 1 回投与における VI の用量について、COPD 患者を対象に、VI 3～50 µg の 1 日 1 回投与が設定された海外第Ⅱ相試験（B2C111045 試験）では、表 22 のとおり、主要評価項目である投与 29 日後における FEV₁ トラフ値において、3～50 µg のいずれの投与群においてもプラセボ群との統計学的に有意な差が認められたが、プラセボ群との群間差について、臨床的に意義のあると考えられる 100 mL 以上の差が認められた用量は 12.5 µg 以上であり、副次評価項目である投与 28 日後における投与後 0～24 時間の FEV₁ 加重平均値においては、表 44 のとおり、VI 25 µg 及び 50 µg では 12.5 µg 以下の用量よりも大きな改善が認められたこと等から、VI の推奨用量は 25 µg が妥当と考えられた。また、喘息患者を対象に VI 3～50 µg の 1 日 1 回投与が設定された B2C109575 試験においても、COPD 患者と類似の用量反応関係が認められ、VI の推奨用量は 25 µg と判断されていること（レルベア審査報告書参照）、喘息患者における β 刺激薬の気管支拡張効果に対する反応性は一般に COPD 患者よりも高いことを踏まえると、B2C109575 試験成績からも、COPD 患者における VI の推奨用量を 25 µg と設定する妥当性は支持されると考えた。

以上より、第Ⅲ相試験における VI の用法・用量として 25 µg の 1 日 1 回投与を選択した。

表 44 海外 B2C111045 試験における投与 28 日後における 0~24 時間 FEV₁加重平均値 (L)

	VI 3 µg 群	VI 6.25µg 群	VI 12.5 µg 群	VI 25 µg 群	VI 50 µg 群	プラセボ群
投与 28 日後	1.430 ± 0.500 (88)	1.378 ± 0.447 (91)	1.362 ± 0.471 (92)	1.364 ± 0.541 (92)	1.507 ± 0.488 (91)	1.308 ± 0.461 (84)
変化量	0.120 ± 0.162 (88)	0.132 ± 0.173 (91)	0.145 ± 0.204 (92)	0.174 ± 0.176 (92)	0.187 ± 0.205 (91)	0.016 ± 0.181 (84)
プラセボ群との差 ^{a)} [95%信頼区間]	0.105 [0.052, 0.157]	0.125 [0.073, 0.177]	0.142 [0.090, 0.194]	0.158 [0.106, 0.210]	0.177 [0.125, 0.229]	

平均値±標準偏差 (例数)

a) ベースライン値、投与群、性別、年齢、喫煙状況、可逆性の層 (サルブタモール吸入前後の FEV₁ 値の変化量の 12% 及び 200 mL をカットオフ値)、投与時点、投与時点と投与群の交互作用及び投与時点とベースライン値の交互作用を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合モデル

機構は、COPD 患者における VI の用法として 1 日 1 回以外の用法は検討されていないが、1 日 1 回投与で実施された COPD 患者を対象とした B2C111045 試験において、VI のいずれの用量群においてもプラセボ群を上回る FEV₁ トラフ値の改善が示されていること、吸入剤の使用における 1 日 1 回投与の利便性も勘案し、第Ⅲ相試験における VI の用法として 1 日 1 回投与を設定したことは許容可能と判断した。また、VI の用量については、B2C111045 試験における主要及び副次評価項目の結果を踏まえると 25 µg 及び 50 µg において他の用量を上回る呼吸機能等の改善傾向が示唆されていること、さらに喘息患者を対象とした用量設定試験成績も勘案し、第Ⅲ相試験における VI の用量として 25 µg を設定したことについて許容可能と判断した。

(2) 有効性について

1) 日本人が参加した国際共同第Ⅲ相試験 (DB2113361 及び DB2113373 試験) における全体集団の結果について

機構は、本剤 (UMEC/VI) 125/25 µg 投与時の有効性及び安全性が検討された国際共同第Ⅲ相試験 (DB2113361 試験) 並びに本剤 62.5/25 µg 投与時の有効性及び安全性が検討された国際共同第Ⅲ相試験 (DB2113373 試験) において、中止例がそれぞれ 24.9% (371/1489 例) 及び 23.1% (354/1532 例) 認められたことから、事前に計画された感度解析結果及び申請者に別途提示を求めた追加解析結果に基づき、中止例による全体集団の結果への影響について検討した。

その結果、表 45 のとおり、反復測定混合モデル (Mixed model for repeated measures、MMRM) 解析 (補完なし) による結果及び中止例の欠測値に対する各補完方法による感度解析結果は同様であり、中止例の影響に対する主解析の結果は頑健であることを確認した。

表 45 DB2113361 及び DB2113373 試験における投与 24 週後における FEV₁ トラフ値 (L) の各投与群と本剤群との群間差

補完方法	投与群	DB2113361 試験		DB2113373 試験	
		例数 本剤群/対照群	本剤群との群間差 [95%信頼区間]	例数 本剤群/対照群	本剤群との群間差 [95%信頼区間]
MMRM ^{a)} (主解析、補完なし)	プラセボ群	323/182	0.238 [0.200, 0.276]	330/201	0.167 [0.128, 0.207]
	UMEC 群	323/312	0.079 [0.046, 0.112]	330/322	0.052 [0.017, 0.087]
	VI 群	323/299	0.114 [0.081, 0.148]	330/317	0.095 [0.060, 0.130]
ANCOVA ^{b)} (MI : MAR ^{c)})	プラセボ群	401/269	0.238 [0.198, 0.277]	411/278	0.165 [0.126, 0.205]
	UMEC 群	401/404	0.077 [0.044, 0.111]	411/416	0.051 [0.015, 0.087]
	VI 群	401/402	0.114 [0.080, 0.148]	411/419	0.096 [0.062, 0.131]
ANCOVA ^{b)} (MI : CDC ^{d)})	プラセボ群	401/269	0.233 [0.194, 0.271]	411/278	0.168 [0.129, 0.206]
	UMEC 群	401/404	0.079 [0.045, 0.112]	411/416	0.051 [0.015, 0.087]
	VI 群	401/402	0.115 [0.082, 0.149]	411/419	0.094 [0.060, 0.128]
ANCOVA ^{b)} (MI : LMC ^{e)} <0 mL/year >)	プラセボ群	401/269	0.230 [0.192, 0.269]	411/278	0.168 [0.130, 0.207]
	UMEC 群	401/404	0.079 [0.046, 0.112]	411/416	0.051 [0.016, 0.087]
	VI 群	401/402	0.114 [0.080, 0.148]	411/419	0.094 [0.060, 0.128]
ANCOVA ^{b)} (MI : LMC ^{e)} <25mL/year >)	プラセボ群	401/269	0.230 [0.192, 0.268]	411/278	0.168 [0.130, 0.207]
	UMEC 群	401/404	0.079 [0.046, 0.112]	411/416	0.051 [0.015, 0.087]
	VI 群	401/402	0.114 [0.080, 0.147]	411/419	0.094 [0.060, 0.128]
MMRM ^{a)} (LOCF)	プラセボ群	401/269	0.234 [0.200, 0.268]	411/278	0.171 [0.134, 0.207]
	UMEC 群	401/404	0.083 [0.053, 0.114]	411/416	0.051 [0.019, 0.084]
	VI 群	401/402	0.114 [0.083, 0.145]	411/419	0.093 [0.061, 0.126]
MMRM ^{a)} (BOCF)	プラセボ群	401/269	0.189 [0.158, 0.220]	411/278	0.135 [0.103, 0.166]
	UMEC 群	401/404	0.064 [0.036, 0.092]	411/416	0.041 [0.013, 0.070]
	VI 群	401/402	0.098 [0.070, 0.125]	411/419	0.071 [0.042, 0.099]
MMRM ^{a)} (WOCF)	プラセボ群	401/269	0.230 [0.196, 0.263]	411/278	0.175 [0.140, 0.210]
	UMEC 群	401/404	0.086 [0.056, 0.116]	411/416	0.055 [0.024, 0.087]
	VI 群	401/402	0.114 [0.084, 0.144]	411/419	0.090 [0.059, 0.121]
ANCOVA ^{b)} (中止理由考慮 ^{f)})	プラセボ群	401/269	0.225 [0.194, 0.256]	411/278	0.159 [0.128, 0.190]
	UMEC 群	401/404	0.079 [0.051, 0.106]	411/416	0.041 [0.013, 0.069]
	VI 群	401/402	0.104 [0.078, 0.131]	411/419	0.096 [0.068, 0.124]

MI : Multiple Imputation (多重補完法)

- ベースライン値、投与群、喫煙状況、施設グループ、投与日、投与日とベースライン値の交互作用及び投与日と投与群の交互作用を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合モデル
- ベースライン値、投与群、喫煙状況、施設グループを説明変数とした共分散分析モデル
- 中止例における中止の発生が、観測されたデータ (患者背景、ベースライン値、投与群、中止時点までの FEV₁ 値の推移) のみに依存し、中止時点以降の観測されていない FEV₁ 値の推移には依存しない、ランダムな中止を仮定 (Missing At Random)
- 中止例における中止の発生が、中止時点以降の観測されていない FEV₁ 値の推移に依存し、中止時点以降の FEV₁ 値の推移がプラセボ群と同じであると仮定 (Copy Differences from Control)
- 中止例における中止の発生が、中止時点以降の観測されていない FEV₁ 値の推移に依存し、中止時点以降の FEV₁ 値の減少率が一定 (0 又は 25 mL/年) であると仮定 (Last Mean Carried Forward)
- COPD 増悪による中止例については、中止の発生が、中止時点以降の観測されていない FEV₁ 値の推移に依存し、投与 24 週後のプラセボ群の FEV₁ トラフ値の平均値により補完し、それ以外の中止例については MAR を想定した MI を適用

機構は、主要解析結果及び以上の検討を踏まえると、DB2113361 及び DB2113373 試験のいずれにおいても、主要評価項目である FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量について、全体集団におけるプラセボ群に対する本剤及び UMEC、VI 各単剤の優越性が示されていること、並びに配合剤の有効性評価において必須要件である各単剤に対する本配合剤の優越性が示されていることから、本剤の COPD に対する有効性は示されていると判断した。

2) 日本人部分集団における結果について

国際共同第Ⅲ相試験 (DB2113361 及び DB2113373 試験) の日本人部分集団の成績については、表 46 のとおり、主要評価項目である投与 24 週後の FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量について、VI 群と本剤群の比較においては全体集団と同様の傾向が認められたものの、UMEC 群と本剤群との対比較においては両試験ともに本剤群の効果が UMEC 群を上回る傾向は認められず、全体集団と日本人部分集団

の結果に一貫性が認められなかった。また、FEV₁トラフ値のベースラインからの変化量の経時推移及び副次評価項目である投与24週後の投与後0～6時間のFEV₁加重平均値のベースラインからの変化量においても同様に、全体集団と日本人部分集団の結果に一貫性が認められなかった。

国際共同試験における有効性評価は原則として全体集団の結果に基づくものであること、また、DB2113361及びDB2113373試験における投与24週後のFEV₁トラフ値のベースラインからの変化量の投与群間差の参加地域別のフォレストプロットは図3及び4のとおりであり、各部分集団の結果にはばらつきが認められ、日本人部分集団の結果は他の地域と大きく異なるものではなかったものの、全体集団と日本人部分集団の結果に一貫性が認められなかった要因を探索し、日本人COPD患者における本剤の有効性について確認するため、申請資料及び別途申請者に提示を求めた追加解析結果に基づき、以下の①～④のとおり検討を行った。

表46 DB2113361及びDB2113373試験における全体集団と日本人部分集団の投与24週後のFEV₁トラフ値(L)

	DB2113361 試験			DB2113373 試験		
	本剤 125/25 µg 群	UMEC 125 µg 群	V1 25 µg 群	本剤 62.5/25 µg 群	UMEC 62.5 µg 群	V1 25 µg 群
全体集団						
プラセボ群との差 [95%信頼区間]、p値 ^{a)}	0.238 [0.200, 0.276] p<0.001	0.160 [0.122, 0.198] p<0.001	0.124 [0.086, 0.162] p<0.001	0.167 [0.128, 0.207] p<0.001	0.115 [0.076, 0.155] p<0.001	0.072 [0.032, 0.112] p<0.001
本剤群との差 [95%信頼区間]、p値 ^{a)}	/	0.079 [0.046, 0.112] p<0.001	0.114 [0.081, 0.148] p<0.001	/	0.052 [0.017, 0.087] p=0.004	0.095 [0.060, 0.130] p<0.001
日本人部分集団						
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	0.174 [- 0.008, 0.356]	0.188 [0.009, 0.366]	0.131 [-0.053, 0.315]	0.201 [0.013, 0.388]	0.215 [0.018, 0.412]	0.114 [-0.076, 0.303]
本剤群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	/	-0.014 [-0.160, 0.131]	0.043 [-0.109, 0.195]	/	-0.014 [-0.177, 0.149]	0.087 [-0.067, 0.241]

a) ベースライン値、投与群、喫煙状況、施設グループ、投与日、投与日とベースライン値の交互作用及び投与日と投与群の交互作用を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合モデル

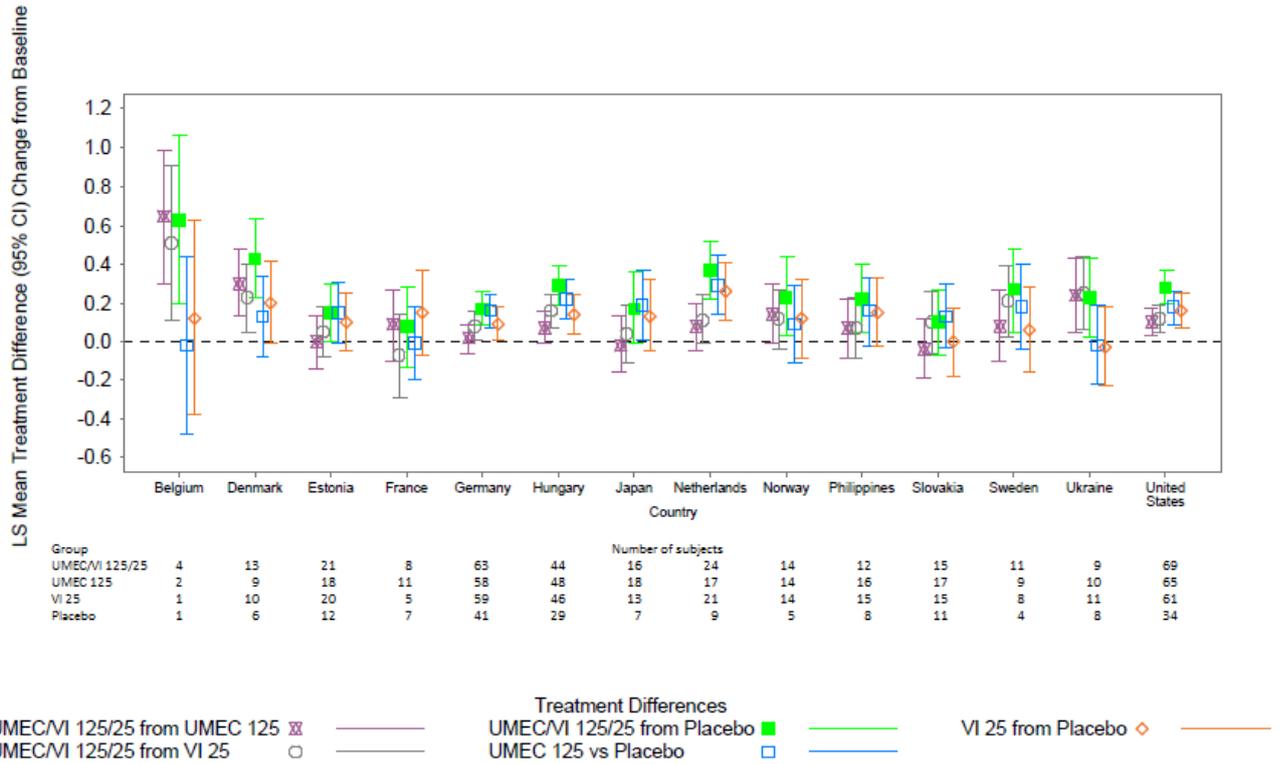


図3 DB2113361 試験における国別の FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量（調整平均及び 95%信頼区間）

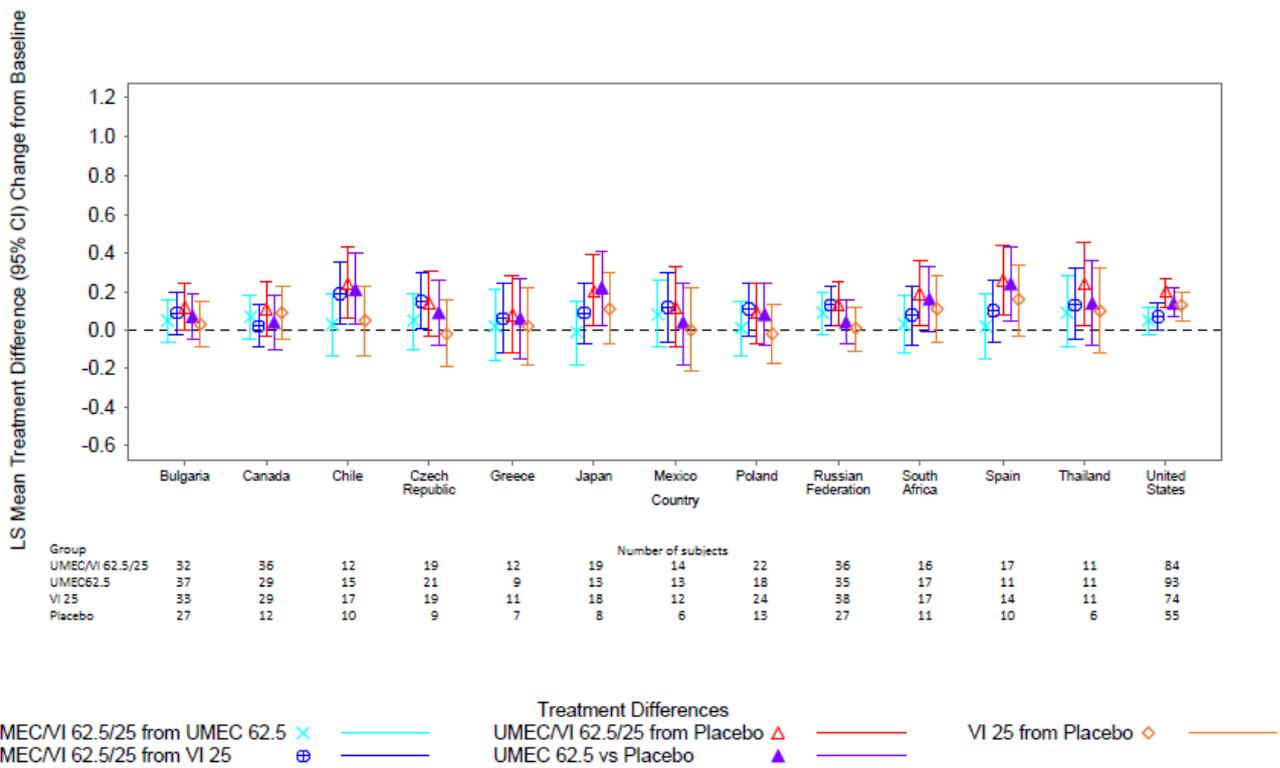


図4 DB2113373 試験における国別の FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量（調整平均及び 95%信頼区間）

① 全体集団と日本人部分集団の患者背景について

DB2113361 試験及び DB2113373 試験における日本人部分集団及び全体集団における患者背景を比較したところ、表 47 のとおり、両試験ともに、日本人部分集団では、全体集団と比べて、高齢で、男性の割合が多い、身長、体重が低い、サルブタモール吸入前の FEV₁ 値が低い、GOLD による重症度分類で Stage II の割合が高く Stage III の割合が低い、前喫煙者の割合が高く現喫煙者の割合が低い等の傾向が認められた。しかしながら、表 48 のとおり、DB2113361 及び DB2113373 試験の各試験の全体集団において、これらの各患者背景と投与群との交互作用を示す傾向は認められず、各試験の部分集団解析においても、各部分集団間で有効性に明らかな相違は認められなかったことから、全体集団と日本人部分集団の背景因子の違いが日本人部分集団における有効性の結果に影響を及ぼした可能性は示唆されなかった。

表 47 DB2113361 及び DB2113373 試験における全体集団と日本人部分集団の患者背景

	DB2113361 試験		DB2113373 試験	
	日本人	全体	日本人	全体
年齢	70.2 ± 7.0 (74)	62.9 ± 8.5 (1489)	67.4 ± 7.4 (68)	63.1 ± 8.9 (1532)
性別				
男性	95 (70)	65 (974)	93 (63)	71 (1083)
女性	5 (4)	35 (515)	7 (5)	29 (449)
身長	162.4 ± 6.3 (74)	169.7 ± 9.0 (1489)	165.6 ± 7.5 (68)	168.4 ± 9.4 (1532)
体重	57.6 ± 10.7 (74)	77.1 ± 18.9 (1488)	59.3 ± 11.8 (68)	76.4 ± 19.1 (1531)
GOLD 分類				
Stage II	61 (45)	47 (699)	56 (38)	46 (708)
Stage III	32 (24)	45 (660)	34 (23)	43 (650)
Stage IV	7 (5)	8 (124)	10 (7)	11 (171)
喫煙状況				
現喫煙者	26 (19)	52 (769)	40 (27)	50 (759)
前喫煙者	74 (55)	48 (720)	60 (41)	50 (773)
サルブタモール吸入前の FEV ₁ 値	0.965 ± 0.314 (74)	1.283 ± 0.484 (1485)	1.070 ± 0.393 (67)	1.233 ± 0.488 (1530)

平均値±標準偏差（例数）又は%（例数）

表 48 各患者背景因子別の反復測定混合モデル^{a)}に基づく部分集団解析による投与 24 週後の FEV₁ トラフ値 (L)

背景因子		DB2113361 試験			DB2113373 試験		
		例数 本剤群/ UMEC 群	本剤 125/25 µg 群と UMEC 125 µg 群との群間差 [95%信頼区 間]	各背景因子 と投与群の 交互作用の p 値	例数 本剤群/ UMEC 群	本剤 62.5/25 µg 群と UMEC 62.5 µg 群との群間差 [95%信頼区 間]	各背景因子 と投与群の 交互作用の p 値
年齢	65 歳未満	167/181	0.088 [0.043, 0.133]	p=0.905	176/171	0.035 [-0.013, 0.082]	p=0.162
	65 歳以上 75 歳未満	135/109	0.060 [0.007, 0.114]		124/116	0.087 [0.029, 0.144]	
	75 歳以上 85 歳未満	21/21	0.097 [-0.027, 0.221]		29/33	0.040 [-0.071, 0.150]	
性別	男性	213/211	0.092 [0.051, 0.132]	p=0.415	243/224	0.039 [-0.002, 0.080]	p=0.334
	女性	110/101	0.053 [-0.004, 0.109]		87/98	0.083 [0.017, 0.149]	
身長	中央値 ^{b)} 以下	174/163	0.054 [0.010, 0.099]	p=0.021	161/172	0.045 [-0.004, 0.094]	p=0.721
	中央値 ^{b)} 超	149/149	0.106 [0.058, 0.154]		169/150	0.059 [0.009, 0.109]	
体重	中央値 ^{c)} 以下	160/155	0.050 [0.003, 0.096]	p=0.248	150/168	0.061 [0.011, 0.111]	p=0.603
	中央値 ^{c)} 超	163/157	0.107 [0.061, 0.154]		180/154	0.042 [-0.007, 0.091]	
GOLD 分類	Stage I / II	152/156	0.084 [0.036, 0.131]	p=0.379	164/161	0.014 [-0.036, 0.064]	p=0.064
	Stage III / IV	170/155	0.074 [0.029, 0.120]		165/160	0.092 [0.044, 0.141]	
喫煙状況	現喫煙者	162/171	0.081 [0.035, 0.126]	p=0.498	167/159	0.049 [-0.001, 0.098]	p=0.967
	前喫煙者	161/141	0.077 [0.030, 0.125]		163/163	0.055 [0.005, 0.104]	
ベースライン FEV ₁ 値	中央値 ^{d)} 以下	156/140	0.063 [0.015, 0.111]	p=0.035	157/159	0.075 [0.025, 0.125]	p=0.452
	中央値 ^{d)} 超	167/172	0.096 [0.050, 0.142]		173/163	0.022 [-0.028, 0.071]	

a) ベースライン値、投与群、喫煙状況、地域（日本/非日本）、投与日、各背景因子、投与日とベースライン値の交互作用、投与日と投与群の交互作用、各背景因子と投与群の交互作用及び各背景因子と投与日と投与群の交互作用を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合モデル

b) DB2113361 試験：170 cm、DB2113373 試験：168 cm

c) DB2113361 試験：76 kg、DB2113373 試験：74.5 kg

d) DB2113361 試験：1.215 L、DB2113373 試験：1.145 L

② 日本人部分集団における投与群間での患者背景の偏り

DB2113361 及び DB2113373 試験において、全体集団の患者背景に投与群間で違いは認められなかった。日本人部分集団における患者背景を投与群間で比較したところ、表 49 のとおり、GOLD 分類による重症度、ICS の使用、喫煙状況、短時間作用性 β_2 刺激薬であるサルブタモールに対する可逆性（FEV₁ がベースラインから 12%以上かつ 200 mL 以上増加）の有無及びベースライン FEV₁ 値について投与群間で偏りが認められた。これらの患者背景のうち、日本人部分集団解析の反復測定混合モデルの説明変数に含まれていなかった GOLD 分類による重症度、ICS の使用、サルブタモールに対する可逆性（サルブタモール投与によるベースラインからの FEV₁ の変化率<%>）の投与群間の偏りの影響を検討するため、単変量毎にモデルの説明変数へ追加した場合の日本人部分集団解析結果を確認したところ、表 50 のとおり、追加前の結果と同様、本剤群が UMEC 群を上回る傾向は認められなかったことから、投与群間における患者背景の偏りが日本人部分集団における有効性の結果に影響を及ぼした可能性は示唆されなかった。

表 49 日本人部分集団の投与群毎のベースラインにおける各患者背景

	DB2113361 試験				DB2113373 試験			
	本剤 125/25 µg 群 (19 例)	UMEC 125 µg 群 (21 例)	VI 25 µg 群 (21 例)	プラセボ 群 (13 例)	本剤 62.5/25 µg 群 (20 例)	UMEC 62.5 µg 群 (18 例)	VI 25 µg 群 (18 例)	プラセボ 群 (12 例)
GOLD 分類								
Stage II	53 (10/19)	57 (12/21)	57 (12/21)	85 (11/13)	40 (8/20)	67 (12/18)	61 (11/18)	58 (7/12)
Stage III	42 (8/19)	38 (8/21)	29 (6/21)	15 (2/13)	50 (10/20)	22 (4/18)	28 (5/18)	33 (4/12)
Stage IV	5 (1/19)	5 (1/21)	14 (3/21)	0	10 (2/20)	11 (2/18)	11 (2/18)	8 (1/12)
ICS 使用者	47 (9/19)	48 (10/21)	48 (10/21)	69 (9/13)	50 (10/20)	28 (5/18)	28 (5/18)	42 (5/12)
喫煙状況								
現喫煙者	42 (8/19)	24 (5/21)	24 (5/21)	8 (1/13)	45 (9/20)	28 (5/18)	28 (5/18)	67 (8/12)
前喫煙者	58 (11/19)	76 (16/21)	76 (16/21)	92 (12/13)	55 (11/20)	72 (13/18)	72 (13/18)	33 (4/12)
サルブタモールに 対する可逆性あり	16 (3/19)	38 (8/21)	24 (5/21)	23 (3/13)	30 (6/20)	28 (5/18)	44 (8/18)	18 (2/11)
ベースライン FEV ₁ 値	0.947 ± 0.400 (19)	0.981 ± 0.312 (21)	0.926 ± 0.335 (21)	1.038 ± 0.214 (13)	0.890 ± 0.328 (20)	1.118 ± 0.349 (18)	1.094 ± 0.450 (18)	1.204 ± 0.508 (11)

平均値±標準偏差 (例数) 又は% (例数)

表 50 日本人部分集団解析の反復測定混合モデルへ各患者背景因子を説明変数として追加したモデル^{a)}に基づく、日本人部分集団における投与 24 週後における FEV₁ トラップ値 (L) のベースラインからの変化量

追加背景因子	DB2113361 試験			DB2113373 試験		
	本剤 125/25 µg 群 (19 例)	UMEC 125 µg 群 (21 例)	群間差 [95%信頼区間]	本剤 62.5/25 µg 群 (20 例)	UMEC 62.5 µg 群 (18 例)	群間差 [95%信頼区間]
追加なし	0.115	0.129	-0.014 [-0.160, 0.131]	0.171	0.185	-0.014 [-0.177, 0.149]
GOLD 分類	0.098	0.110	-0.012 [-0.157, 0.133]	0.166	0.173	-0.008 [-0.170, 0.155]
ICS 使用状況	0.115	0.129	-0.014 [-0.160, 0.131]	0.170	0.178	-0.008 [-0.172, 0.155]
サルブタモールに 対する可逆性 (%)	0.120	0.122	-0.002 [-0.146, 0.142]	0.168	0.186	-0.018 [-0.182, 0.147]

a) ベースライン値、投与群、喫煙状況、地域 (日本/非日本)、投与日、投与日とベースライン値の交互作用、投与日と投与群の交互作用、地域と投与群の交互作用、地域と投与日と投与群の交互作用及び各背景因子を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合モデル

③中止例の影響

DB2113361 及び DB2113373 試験では、全体集団において中止例が比較的多く認められており、< 審査の概略 > 「(2) 有効性について 1) 日本人が参加した国際共同第Ⅲ相試験 (DB2113361 及び DB2113373 試験) における全体集団の結果について」の項の記載のとおり、全体集団においては中止例による有効性評価への影響は示唆されていないものの、限られた部分集団では中止例による影響が有効性評価により大きく反映される可能性があることから、日本人部分集団の結果に中止例が及ぼした影響について検討した。

DB2113361 及び DB2113373 試験の日本人部分集団における中止例の発現状況は表 51 のとおりであり、本剤群と UMEC 群について比較したところ、DB2113373 試験では、本剤 62.5/25 µg 群における中止例は 1 例であったのに対し UMEC 62.5 µg 群では 5 例と偏りが認められ、UMEC 62.5 µg 群では COPD 増悪による中止例が多く含まれている傾向が認められた。また、DB2113361 試験では、本剤 125/25 µg 群と UMEC 125 µg 群の中止例数に差は認められなかったものの、UMEC 125 µg 群では COPD 増悪による中止例が多い傾向が認められた。

表 51 日本人部分集団の中止例における各来院日の FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量 (L)、
中止理由及び中止に至った事象の発現日

	FEV ₁ トラフ値のベースラインからの変化量								中止理由	中止に至った事象の発現日	
	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8	Visit 9			
	投与 1 日目	投与 2 日目	投与 28 日 目	投与 56 日 目	投与 84 日 目	投与 112 日 目	投与 168 日 目	Visit 8 の翌日			
DB2113361 試験											
プラセボ群 (6 例)	0	-0.37	-0.31	-0.39	-0.34					COPD 増悪 ^{a)}	87
	0	-0.05								COPD 増悪 ^{a)}	10
	0	-0.07								COPD 増悪 ^{a)}	7
	0	-0.09	0.06							有害事象 (COPD 増悪) ^{b)}	38
	0	-0.05	-0.05	-0.12	-0.14					COPD 増悪 ^{a)}	88
	0	0.10								COPD 増悪 ^{a)}	7
UMEC 125 µg 群 (3 例)	0	0.01								COPD 増悪 ^{a)}	18
	0	0.04	0.00	0.04						COPD 増悪 ^{a)}	64
	0	0.49	0.09	0.08	0.39					COPD 増悪 ^{a)}	100
VI 25 µg 群 (8 例)	0	-0.06	-0.04	0.14	0.15					中止基準抵触 (心電図異常)	
	0	0.22								有害事象 (急性心筋梗塞)	6
	0	-0.02	0.06	-0.05	-0.12					有害事象 (肺炎)	82
	0	0.06	0.07							有害事象 (COPD 増悪) ^{b)}	34
	0	0.32	0.22	0.29						同意撤回	
	0	0.08								同意撤回	
	0	0.11	0.10	0.03						COPD 増悪 ^{a)}	64
本剤 125/25 µg 群 (3 例)	0	0.25	0.13	0.09	0.07					有害事象 (COPD 増悪) ^{b)}	169
	0	0.00	0.05							同意撤回	
	0	0.17								中止基準抵触 (心電図異常)	
DB2113373 試験											
プラセボ群 (4 例)	0		-0.05	-0.10	-0.03					同意撤回	
	0	0.01	-0.22	-0.05	-0.06	-0.14				同意撤回	
	0	0.01								効果不十分	
	0	0								効果不十分	
UMEC 62.5 µg 群 (5 例)	0	0.20								プロトコール違反	
	0	0.06	0.16	0.23	0.51	0.33				COPD 増悪 ^{a)}	158
	0	0.10	-0.08							COPD 増悪 ^{a)}	32
	0	0.08	-0.05							同意撤回	
本剤 62.5/25 µg 群 (1 例)	0	0.15	0.20							COPD 増悪 ^{a)}	17
	0	0.19								中止基準抵触 (心電図異常)	

空白は欠測値。

a) 治験実施計画書の中止基準として規定された治験薬又はレスキュー薬以外の治療薬を必要とする COPD の症状の急性悪化

b) 有害事象 (COPD 増悪) : 治験実施計画書で規定された重篤な有害事象として収集された COPD 増悪

そこで、日本人部分集団の有効性結果について、中止例の欠測値に対する各補完方法に基づく感度解析及び中止例とその補完方法の影響を比較的受け難いと考えられる、レスポonder解析の実施を申請者に求め、中止例による影響を検討した。その結果、表 52 のとおり、MMRM 解析 (欠測値の補完なし)、Missing At Random (MAR)⁵⁵、Copy Differences from Control (CDC)⁵⁶又は Last Mean Carried Forward (LMCF)

⁵⁵ 中止例における中止の発生が、観測されたデータ (患者背景、ベースライン値、中止時点までの FEV₁ 値の推移) のみに依存し、中止時点以降の観測されていない FEV₁ 値の推移には依存しない、ランダムな中止を仮定。

⁵⁶ 中止例における中止の発生が、中止時点以降の観測されていない FEV₁ 値の推移に依存し、中止時点以降の FEV₁ 値の推移がプラセボ群

⁵⁷を仮定した各多重補完法による ANCOVA 解析及び MMRM 解析 (LOCF 法⁵⁸による補完) では、両試験において本剤の有効性が UMEC 単剤を上回る傾向は認められなかった。一方、本剤による気管支拡張効果は可逆的であり投与中止以降の効果の持続は期待できないという臨床的な観点から、より保守的な欠測値の補完方法と考えられる MMRM 解析 (BOCF 法⁵⁹による補完)、MMRM 解析 (WOCF 法⁶⁰による補完) 及び中止理由を考慮した補完方法⁶¹による ANCOVA 解析では、DB2113361 試験においては一定の傾向は認められなかったが、DB2113373 試験においては本剤 62.5/25 µg 群の有効性が UMEC 62.5 µg 群を上回る傾向が認められた。また、表 53 のとおり、レスポンドー解析では、DB2113361 試験においては、補完方法にかかわらず、UMEC 125 µg 群と比較して本剤 125/25 µg 群のレスポンドーの割合は高い傾向が認められ、DB2113373 試験においては、MMRM 解析 (欠測値の補完なし)、MAR、CDC 又は LMCF を仮定した各多重補完法による ANCOVA 解析及び MMRM 解析 (LOCF 法による補完) では、本剤 62.5/25 µg 群のレスポンドーの割合が UMEC 62.5 µg 群を上回る傾向は認められなかったものの、より保守的と考えられる、MMRM 解析 (BOCF 法による補完)、MMRM 解析 (WOCF 法による補完) 及び中止理由を考慮した補完方法による ANCOVA 解析では、本剤 62.5/25 µg 群のレスポンドーの割合は UMEC 62.5 µg 群と比較して高い傾向が認められた。なお、これらの感度解析及びレスポンドー解析の結果について、FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量の経時推移及び副次評価項目である投与 24 週後の投与後 0~6 時間の FEV₁ 加重平均値のベースラインからの変化量においても、おおむね同様の傾向が認められることを確認した。

より保守的な補完方法では日本人部分集団でも全体集団と同様に UMEC に対する本剤の上乗せ効果が示唆される傾向が認められたことを踏まえると、治験薬の効果不十分によると想定される COPD 増悪による中止例では、中止時点以降の FEV₁ 値は経時的に悪化すると推測されるのに対し、日本人部分集団の成績として示されている MMRM 解析 (欠測値の補完なし) では、中止例の欠測値が解析上除外されることにより、UMEC 群の有効性が過大評価されたことが、日本人部分集団において本剤群の有効性が UMEC 群を上回る傾向が認められなかった要因のひとつである可能性が考えられた。しかしながら、中止例における COPD 増悪発生直前及びそれ以降の FEV₁ トラフ値の推移は実際には観測されていないこと及び COPD の増悪の発現が必ずしも気管支拡張薬の効果不十分によらない可能性も考えられることを踏まえると、中止例による欠測値の影響が、その明確な要因として特定されたとまでは言えないことに留意する必要がある。

と同じであると仮定。

⁵⁷ 中止例における中止の発生が、中止時点以降の観測されていない FEV₁ 値の推移に依存し、中止時点以降の FEV₁ 値の減少率が一定 (0 又は 25 mL/年) であると仮定。

⁵⁸ 最終観測時点の FEV₁ 値により補完。

⁵⁹ ベースライン時点の FEV₁ 値により補完。

⁶⁰ 観測された FEV₁ の最悪値により補完。

⁶¹ COPD 増悪による中止例については投与 24 週後のプラセボ群の FEV₁ トラフ値の平均値により補完、それ以外の中止例については MAR を仮定した多重補完法により補完。

表 52 日本人部分集団における投与 24 週後における FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量 (L) の感度解析

補完方法	DB2113361 試験			DB2113373 試験		
	本剤 125/25 µg 群	UMEC 125 µg 群	群間差 [95%信頼区間]	本剤 62.5/25 µg 群	UMEC 62.5 µg 群	群間差 [95%信頼区間]
MMRM ^{a)} (補完なし)	0.115	0.129	-0.014 [-0.160, 0.131]	0.171	0.185	-0.014 [-0.177, 0.149]
ANCOVA ^{b)} (MI : MAR ^{c)})	0.123	0.129	-0.006 [-0.151, 0.139]	0.174	0.180	-0.006 [-0.167, 0.155]
ANCOVA ^{b)} (MI : CDC ^{d)})	0.122	0.125	-0.003 [-0.150, 0.143]	0.173	0.186	-0.014 [-0.175, 0.148]
ANCOVA ^{b)} (MI : LMCF ^{e)} <0 mL/year >)	0.124	0.128	-0.003 [-0.148, 0.141]	0.177	0.185	-0.008 [-0.170, 0.153]
ANCOVA ^{b)} (MI : LMCF ^{e)} <25 mL/year >)	0.125	0.127	-0.002 [-0.147, 0.143]	0.176	0.183	-0.007 [-0.169, 0.154]
MMRM ^{a)} (LOCF)	0.122	0.134	-0.013 [-0.150, 0.124]	0.176	0.178	-0.002 [-0.155, 0.150]
MMRM ^{a)} (BOCF)	0.111	0.117	-0.006 [-0.131, 0.118]	0.170	0.145	0.025 [-0.108, 0.158]
MMRM ^{a)} (WOCF)	0.119	0.118	0.001 [-0.133, 0.135]	0.175	0.160	0.015 [-0.131, 0.162]
ANCOVA ^{b)} (中止理由考慮 ^{f)})	0.126	0.109	0.017 [-0.123, 0.157]	0.176	0.154	0.022 [-0.131, 0.176]

MI : Multiple Imputation (多重補完法)

- a) ベースライン値、投与群、喫煙状況、地域 (日本/非日本)、投与日、投与日とベースライン値の交互作用、投与日と投与群の交互作用、地域と投与群の交互作用及び地域と投与日と投与群の交互作用を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合モデル
- b) ベースライン値、投与群、喫煙状況、地域 (日本/非日本)、投与日及び地域と投与群の交互作用を説明変数とした共分散分析モデル
- c) 中止例における中止の発生が、観測されたデータ (患者背景、ベースライン値、投与群、中止時点までの FEV₁ 値の推移) のみに依存し、中止時点以降の観測されていない FEV₁ 値の推移には依存しない、ランダムな中止を仮定 (Missing At Random)
- d) 中止例における中止の発生が、中止時点以降の観測されていない FEV₁ 値の推移に依存し、中止時点以降の FEV₁ 値の推移がプラセボ群と同じであると仮定 (Copy Differences from Control)
- e) 中止例における中止の発生が、中止時点以降の観測されていない FEV₁ 値の推移に依存し、中止時点以降の FEV₁ 値の減少率が一定 (0 又は 25 mL/年) であると仮定 (Last Mean Carried Forward)
- f) COPD 増悪による中止例については、中止の発生が、中止時点以降の観測されていない FEV₁ 値の推移に依存し、投与 24 週後のプラセボ群の FEV₁ トラフ値の平均値により補完し、それ以外の中止例については MAR を想定した MI を適用

表 53 日本人部分集団における投与 24 週後における FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量 (L) に対するレスポナー解析

補充方法	DB2113361 試験			DB2113373 試験		
	本剤 125/25 µg 群	UMEC 125 µg 群	群間差 [95%信頼区間]	本剤 62.5/25 µg 群	UMEC 62.5 µg 群	群間差 [95%信頼区間]
MMRM ^{a)} (補完なし)	75 (12/16)	61 (11/18)	14 [-17, 45]	74 (14/19)	77 (10/13)	-3 [-34, 27]
	75 (12/16)	61 (11/18)	14 [-17, 45]	74 (14/19)	77 (10/13)	-3 [-34, 27]
	75 (12/16)	50 (9/18)	25 [-6, 56]	74 (14/19)	69 (9/13)	4 [-28, 36]
ANCOVA ^{b)} (MI : MAR ^{c)})	73	61	12 [-17, 41]	74	73	1 [-27, 29]
	72	60	11 [-18, 41]	73	72	2 [-27, 30]
	71	50	21 [-9, 50]	73	65	9 [-21, 38]
ANCOVA ^{b)} (MI : CDC ^{d)})	72	60	12 [-17, 41]	74	74	-1 [-29, 27]
	71	59	12 [-18, 41]	73	73	0 [-28, 28]
	70	49	21 [-8, 51]	73	66	7 [-23, 36]
ANCOVA ^{b)} (MI : LMCF ^{e)}) <0 mL/year >	73	61	12 [-17, 41]	74	73	0 [-28, 28]
	72	60	12 [-18, 41]	73	72	1 [-27, 29]
	71	50	21 [-9, 50]	73	66	8 [-22, 37]
ANCOVA ^{b)} (MI : LMCF ^{e)}) <25 mL/year >	73	60	12 [-17, 41]	73	73	0 [-28, 28]
	72	60	12 [-17, 41]	73	72	1 [-27, 30]
	71	50	21 [-8, 51]	73	65	8 [-22, 37]
MMRM ^{a)} (LOCF)	68 (13/19)	57 (12/21)	11 [-18, 41]	75 (15/20)	72 (13/18)	3 [-25, 31]
	68 (13/19)	57 (12/21)	11 [-18, 41]	75 (15/20)	72 (13/18)	3 [-25, 31]
	68 (13/19)	48 (10/21)	21 [-9, 51]	75 (15/20)	67 (12/18)	8 [-21, 37]
MMRM ^{a)} (BOCF)	63 (12/19)	52 (11/21)	11 [-20, 41]	70 (14/20)	56 (10/18)	14 [-16, 45]
	63 (12/19)	52 (11/21)	11 [-20, 41]	70 (14/20)	56 (10/18)	14 [-16, 45]
	63 (12/19)	43 (9/21)	20 [-10, 51]	70 (14/20)	50 (9/18)	20 [-11, 51]
MMRM ^{a)} (WOCF)	68 (13/19)	57 (12/21)	11 [-18, 41]	75 (15/20)	67 (12/18)	8 [-21, 37]
	68 (13/19)	52 (11/21)	16 [-14, 46]	75 (15/20)	67 (12/18)	8 [-21, 37]
	68 (13/19)	43 (9/21)	26 [-4, 55]	75 (15/20)	61 (11/18)	14 [-16, 43]
ANCOVA ^{b)} (中止理由考慮 ^{f)})	73	52	20 [-9, 49]	74	62	12 [-18, 42]
	72	52	19 [-10, 49]	73	61	12 [-18, 42]
	71	43	28 [-1, 57]	73	55	18 [-12, 48]

% (例数)、MI : Multiple Imputation (多重補完法、各補完データによりレスポンスデータの例数が異なるため、%のみ)

レスポナーのカットオフ値 : 上段、中段、下段の順に 0.075、0.10、0.125 (L)

a)~f) : 同表 52

④ UMEC、VI 各単剤群の有効性について

DB2113361 及び DB2113373 試験の日本人部分集団における UMEC、VI 各単剤群の有効性が、全体集団及び他の地域と異なる傾向が認められていないか、検討した。

表 46 のとおり、DB2113361 及び DB2113373 試験のいずれにおいても、主要評価項目である投与 24 週後における FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量について、日本人部分集団における UMEC、VI 各単剤群の結果は全体集団と同様にプラセボ群を上回っており、日本人における UMEC 及び VI の有効性は示されていると考えられた。また、DB2113361 及び DB2113373 試験の参加地域別のフォレストプロットのとおり (図 3 及び 4)、DB2113373 試験では UMEC 62.5 µg の結果は全体集団よりもやや高い傾向であったものの、日本人部分集団における各単剤の結果は他の地域と比べ大きく異なる傾向は認められなかった。

さらに、日本人が参加した UMEC 62.5 µg 及び 125 µg 投与時の有効性及び安全性を検討した国際共同第Ⅲ相試験 (AC4115408 試験) についても同様に検討した結果、表 19 及び 20 のとおり、日本人部分集団の結果は全体集団と同様の傾向であり、表 54 のとおり、他の参加地域との比較においても大きく異なる傾向は認められなかった。

以上より、日本人における UMEC 又は VI に対する反応性の違いが、日本人部分集団において本剤群の有効性が UMEC 群を上回る傾向が認められなかった要因である可能性は低いと考えられた。

表 54 AC4115408 試験における国別の FEV₁ トラフ値

	例数 UMEC 62.5 µg 群/プラセボ群	プラセボ群と UMEC 62.5 µg 群 の群間差 [95%信頼区間] a)	例数 UMEC 125 µg 群 /プラセボ群	プラセボ群と UMEC 125 µg 群の群間差 [95%信頼区間] a)	例数 UMEC 125 µg 群/UMEC 62.5 µg 群	UMEC 62.5 µg 群と UMEC 125 µg 群 の群間差 [95%信頼区間] a)
ドイツ	42/35	0.090 [0.000, 0.180]	36/35	0.156 [0.064, 0.249]	36/42	0.067 [-0.022, 0.156]
日本	7/4	0.243 [0.006, 0.481]	6/4	0.292 [0.047, 0.538]	6/7	0.049 [-0.174, 0.273]
アメリカ	12/11	0.212 [0.052, 0.372]	13/11	0.098 [-0.062, 0.257]	13/12	-0.114 [-0.268, 0.040]

a) ベースライン値、投与群、喫煙状況、国、投与日、投与日とベースライン値の交互作用、投与日と投与群の交互作用、国と投与群の交互作用及び国と投与日と投与群の交互作用を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合モデル

機構は、日本人 COPD 患者における本剤の有効性について、以下のように判断した。

DB2113361 及び DB2113373 試験において、日本人部分集団における本剤群の有効性が UMEC 群を上回る傾向が認められなかったことについて、一連の感度解析結果より、中止例が日本人部分集団の結果に影響を及ぼした可能性が要因のひとつとして示唆されたが、明確な要因としての特定には至らなかった。

一方、DB2113361 及び DB2113373 試験において、UMEC、VI 各単剤群とプラセボ群の比較については、全体集団と日本人部分集団で一貫した結果が得られており、日本人 COPD 患者においても UMEC 及び VI の有効性が示されていると判断できること、日本人部分集団における各単剤の有効性が他の地域の集団と比べ大きく異なる傾向も認められていないこと、さらに、LAMA 及び LABA はそれぞれムスカリン受容体及び β_2 受容体に作用し異なる機序により気管支平滑筋拡張作用を発現すること、COPD 患者を対象とした臨床試験において、既承認の LAMA と LABA の併用により各単剤を上回る有効性が得られることが報告されていること (Mahler DA et al. *Thorax*. 67: 781-788, 2012)、これらの知見に基づき、LAMA と LABA による併用治療は国内外の COPD 診療ガイドラインに記載され、その臨床的意義についてコンセンサスが得られていることも勘案すると、UMEC、VI 各単剤に対する有効性は全体集団と同様に認められているにもかかわらず、UMEC と VI 併用時の上乗せ効果が日本人においては発現しない可能性は低いと考えられる。

以上を踏まえ、DB2113361 及び DB2113373 試験において、日本人部分集団における本剤群の有効性が UMEC 群を上回る傾向が認められなかったことは偶発的な結果である可能性が高く、全体集団の結果と同様に、日本人 COPD 患者においても本剤の有効性は期待できるとの評価は可能であると判断した。

なお、以上の機構の判断については、専門協議において議論することとしたい。

(3) 安全性について

申請者は、COPD 患者を対象にした主要な有効性試験であり、同様の被験者集団を対象として、類似の試験デザイン (24 週間投与、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験) で実施された第Ⅲ相検証的試験 4 試験 (DB2113361、DB2113373、DB2113360 及び DB2113374 試験) を本申請における安全性評価の主要な臨床試験と位置付けており、これら 4 試験を併合したデータ (主要な有効性試験併合データ) に基づき、本剤の安全性について、以下のように説明している。

主要な有効性試験併合データにおける主な有害事象及び有害事象の概要はそれぞれ表 55 及び表 56 のとおりであった。

本剤群で発現頻度が高かった主な事象は、頭痛、鼻咽頭炎、咳嗽、上気道感染及び背部痛等であり、発現状況はプラセボ群及び各単剤群と大きな違いは認められなかった。

また、死亡例は、本剤 (UMEC/VI) 62.5/25 µg 群 5 例、本剤 125/25 µg 群 1 例、UMEC 62.5 µg 群 3 例、UMEC 125 µg 群 2 例、VI 25 µg 群 6 例、TIO 群 2 例、プラセボ群 3 例に認められ、死因の内訳は、突然死等を含む心血管系有害事象が本剤 62.5/25 µg 群 2 例、VI 25 µg 群 2 例、プラセボ群 1 例、COPD の増悪等を含む呼吸器系有害事象が本剤 62.5/25 µg 群 2 例、UMEC 62.5 µg 群 1 例、VI 25 µg 群 1 例、プラセボ群 1 例、癌に関連する有害事象が UMEC 125 µg 群 2 例、VI 25 µg 群 1 例等であった。死亡に至らなかった重篤な有害事象は、本剤 62.5/25 µg 群 6% (49/842 例)、本剤 125/25 µg 群 5% (45/832 例)、UMEC 62.5 µg 群 6% (27/418 例)、UMEC 125 µg 群 6% (37/629 例)、VI 25 µg 群 6% (57/1034 例)、TIO 群 5% (20/423 例)、プラセボ群 5% (25/555 例) に認められ、内訳は、心血管系有害事象が本剤 62.5/25 µg 群 1%未満 (7/842 例)、本剤 125/25 µg 群 1%未満 (8/832 例)、UMEC 62.5 µg 群 1%未満 (4/418 例)、UMEC 125 µg 群 2% (11/629 例)、VI 25 µg 群 1% (13/1034 例)、TIO 群 1%未満 (2/423 例)、プラセボ群 1%未満 (2/555 例)、COPD の増悪等を含む呼吸器系有害事象が本剤 62.5/25 µg 群 3% (27/842 例)、本剤 125/25 µg 群 2% (20/832 例)、UMEC 62.5 µg 群 3% (13/418 例)、UMEC 125 µg 群 2% (10/629 例)、VI 25 µg 群 2% (22/1034 例)、TIO 群 2% (9/423 例)、プラセボ群 2% (13/555 例) 等であった。

表 55 主要な有効性試験併合データにおいていずれかの群で 3%以上認められた有害事象

	本剤 62.5/25 µg 群 (842 例)	本剤 125/25 µg 群 (832 例)	UMEC 62.5 µg 群 (418 例)	UMEC 125 µg 群 (629 例)	VI 25 µg 群 (1034 例)	TIO 群 (423 例)	プラセボ群 (555 例)
合計	447 (53)	438 (53)	216 (52)	348 (55)	518 (50)	208 (49)	264 (48)
頭痛	76 (9)	75 (9)	32 (8)	62 (10)	87 (8)	24 (6)	58 (10)
鼻咽頭炎	74 (9)	77 (9)	29 (7)	43 (7)	98 (9)	33 (8)	48 (9)
咳嗽	18 (2)	44 (5)	16 (4)	29 (5)	37 (4)	11 (3)	23 (4)
上気道感染	27 (3)	24 (3)	21 (5)	23 (4)	32 (3)	22 (5)	21 (4)
背部痛	31 (4)	23 (3)	8 (2)	27 (4)	20 (2)	15 (4)	20 (4)
高血圧	13 (2)	15 (2)	10 (2)	18 (3)	24 (2)	8 (2)	10 (2)
口腔咽頭痛	17 (2)	17 (2)	6 (1)	12 (2)	29 (3)	5 (1)	9 (2)
慢性閉塞性肺疾患	19 (2)	15 (2)	12 (3)	8 (1)	14 (1)	6 (1)	14 (3)
関節痛	10 (1)	17 (2)	12 (3)	10 (2)	14 (1)	7 (2)	8 (1)
呼吸困難	10 (1)	4 (<1)	4 (<1)	11 (2)	20 (2)	3 (<1)	14 (3)

例数 (%)

表 56 主要な有効性試験併合データにおける全体集団及び日本人部分集団の有害事象の概要

		本剤 62.5/25 µg 群 (842 例)	本剤 125/25 µg 群 (832 例)	UMEC 62.5 µg 群 (418 例)	UMEC 125 µg 群 (629 例)	VI 25 µg 群 (1034 例)	プラセボ群 (555 例)
全体 集団	すべての有害事象	447 (53)	438 (53)	216 (52)	348 (55)	518 (50)	264 (48)
	治験薬と関連が ある有害事象	52 (6)	62 (7)	34 (8)	62 (10)	68 (7)	31 (6)
	治験中止又は 治験薬投与中止に 至った有害事象	50 (6)	47 (6)	31 (7)	41 (7)	59 (6)	26 (5)
	死亡以外の重篤な 有害事象	49 (6)	45 (5)	27 (6)	37 (6)	57 (6)	25 (5)
	死亡に至った 有害事象	5 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	2 (<1)	6 (<1)	3 (<1)
		本剤 62.5/25 µg 群 (20 例)	本剤 125/25 µg 群 (19 例)	UMEC 62.5 µg 群 (18 例)	UMEC 125 µg 群 (21 例)	VI 25 µg 群 (39 例)	プラセボ群 (25 例)
日本 人 部 分 集 団	すべての有害事象	10 (50)	11 (58)	10 (56)	11 (52)	26 (67)	16 (64)
	治験薬と関連が ある有害事象	0	3 (16)	2 (11)	2 (10)	1 (3)	0
	治験中止又は 治験薬投与中止に 至った有害事象	0	1 (5)	0	0	4 (10)	1 (4)
	死亡以外の重篤な 有害事象	0	1 (5)	1 (6)	0	2 (5)	2 (8)
	死亡に至った 有害事象	0	0	0	0	1 (3)	0

主要な有効性試験併合データにおける日本人部分集団における有害事象の概要は表 56 のとおりであり、併合データにおいて日本人で認められた主な事象は鼻咽頭炎（本剤 62.5/25 µg 群 25% < 5/20 例>、本剤 125/25 µg 群 16% < 3/19 例>、UMEC 62.5 µg 群 22% < 4/18 例>、UMEC 125 µg 群 29% < 6/21 例>、VI 25 µg 群 26% < 10/39 例>、プラセボ群 8% < 2/25 例>）、上気道感染（本剤 62.5/25 µg 群 0% < 0/20 例>、本剤 125/25 µg 群 5% < 1/19 例>、UMEC 62.5 µg 群 6% < 1/18 例>、UMEC 125 µg 群 5% < 1/21 例>、VI 25 µg 群 13% < 5/39 例>、プラセボ群 20% < 5/25 例>）等であった。日本人例数は限られており詳細な比較は困難であるものの、日本人部分集団における有害事象の発現状況は全体集団と同様の傾向が認められた。

1) 心血管系における有害事象について

申請者は、本剤の心血管系有害事象について以下のように説明している。

COPD 患者は一般的に心臓障害を併発し易いこと、LAMA 及び LABA のクラスエフェクトとして心血管系に対する作用が考えられることから、心血管系有害事象について、事前に規定した後天性 QT 延長、不整脈、心不全、心筋虚血、高血圧、突然死及び脳血管発作に分類し、検討を行った。

主要な有効性試験併合データにおける心血管系有害事象の発現状況は表 57 のとおりであり、各事象の発現状況について、投与群で異なる傾向は認められなかった。また、重篤な心血管系有害事象の発現頻度はいずれの投与群においても 2% 未満であり、重篤な各事象の発現状況にも投与群間で大きな相違は認められなかった。なお、スクリーニングの時点で心血管系疾患のリスク因子⁶²又は心血管系疾患の合併症を有していた被験者の割合に投与群間で大きな差は認められず、いずれの投与群においても重篤な心血管

⁶² 狭心症、糖尿病、高脂血症、高血圧、心筋梗塞、脳血管発作。

系有害事象が認められた被験者の半数以上はこれらのリスク因子又は合併症を有していた。

日本人部分集団における心血管系有害事象の発現状況は、本剤 62.5/25 µg 群 10% (2/20 例、末梢性浮腫、血圧上昇各 1 例)、本剤 125/25 µg 群 0% (0/19 例)、UMEC 62.5 µg 群 11% (2/18 例、動悸、高血圧各 1 例)、UMEC 125 µg 群 0% (0/21 例)、VI 25 µg 群 3% (1/39 例、急性心筋梗塞)、プラセボ群 8% (2/25 例、上室性頻脈、高血圧各 1 例) に認められ、このうち重篤な事象は VI 25 µg 群における急性心筋梗塞のみであった。

表 57 主要な有効性試験併合データにおける心血管系有害事象の発現状況

	本剤 62.5/25 µg 群 (842 例)	本剤 125/25 µg 群 (832 例)	UMEC 62.5 µg 群 (418 例)	UMEC 125 µg 群 (629 例)	VI 25 µg 群 (1034 例)	TIO 群 (423 例)	プラセボ群 (555 例)
心血管系有害事象							
合計	70 (8) 202.4	55 (7) 163.6	41 (10) 244.2	52 (8) 208.9	95 (9) 231.0	27 (6) 156.0	40 (7) 192.7
後天性 QT 延長	0 0	2 (<1) 5.9	1 (<1) 6.0	0 0	0 0	0 0	0 0
不整脈	24 (3) 69.4	19 (2) 56.5	20 (5) 119.1	20 (3) 80.4	46 (4) 111.9	9 (2) 52.0	18 (3) 86.7
心不全	11 (1) 31.8	11 (1) 32.7	7 (2) 41.7	7 (1) 28.1	12 (1) 29.2	5 (1) 28.9	6 (1) 28.9
心筋虚血	11 (1) 31.8	12 (1) 35.7	7 (2) 41.7	5 (<1) 20.1	12 (1) 29.2	4 (<1) 23.1	5 (<1) 24.1
高血圧	25 (3) 72.3	17 (2) 50.6	12 (3) 71.5	21 (3) 84.4	29 (3) 70.5	11 (3) 63.6	11 (2) 53.0
突然死	0 0	0 0	0 0	0 0	1 (<1) 2.4	0 0	0 0
脳血管発作	1 (<1) 2.9	1 (<1) 3.0	1 (<1) 6.0	1 (<1) 4.0	3 (<1) 7.3	1 (<1) 5.8	2 (<1) 9.6
重篤な心血管系有害事象							
合計	8 (<1) 23.1	7 (<1) 20.8	7 (2) 41.7	9 (1) 36.2	18 (2) 43.8	3 (<1) 17.3	2 (<1) 9.6
後天性 QT 延長	0 0	0 0	1 (<1) 6.0	0 0	0 0	0 0	0 0
不整脈	1 (<1) 2.9	2 (<1) 5.9	4 (<1) 23.8	4 (<1) 16.1	6 (<1) 14.6	1 (<1) 5.8	0 0
心不全	0 0	1 (<1) 3.0	0 0	0 0	3 (<1) 7.3	0 0	0 0
心筋虚血	6 (<1) 17.3	3 (<1) 8.9	4 (<1) 23.8	3 (<1) 12.1	6 (<1) 14.6	1 (<1) 5.8	1 (<1) 4.8
高血圧	0 0	0 0	0 0	1 (<1) 4.0	1 (<1) 2.4	0 0	0 0
突然死	0 0	0 0	0 0	0 0	1 (<1) 2.4	0 0	0 0
脳血管発作	1 (<1) 2.9	1 (<1) 3.0	0 0	1 (<1) 4.0	3 (<1) 7.3	1 (<1) 5.8	1 (<1) 4.8

上段：例数 (%）、下段：暴露量で調整した発現頻度 (例/1000 人・年)

暴露量で調整した発現頻度は (1000×有害事象発現例数) / (総暴露日数/365.25) により求めた

主要な有効性試験併合データにおける心電図所見について検討した結果、表 58 のとおり、「心房不整脈」に関連したベースライン後の心電図異常（異所性上室収縮、異所性上室性調律、頻回心室応答を伴う心房細動<心拍数 100 bpm 超>、上室性頻脈等）の発現頻度が、プラセボ群に比べ本剤群で高い傾向が認められたものの、UMEC 又は VI 単剤群を上回る傾向は認められなかった。また、ベースライン後の心電図異常としての心房細動又は上室性頻脈が認められた大半の被験者において臨床的に重要な有害事象の報告はなく、臨床的な影響は小さいと考えられた。

表 58 主要な有効性試験併合データにおける心電図異常の発現状況

	本剤 62.5/25 µg 群 (842 例)	本剤 125/25 µg 群 (832 例)	UMEC 62.5 µg 群 (418 例)	UMEC 125 µg 群 (629 例)	VI 25 µg 群 (1034 例)	TIO 群 (423 例)	プラセボ群 (555 例)
ST 低下	50 (6)	49 (6)	27 (6)	27 (4)	50 (5)	22 (5)	32 (6)
高頻度の心室性期外脱 分極 (3 回以上)	40 (5)	35 (4)	16 (4)	23 (4)	39 (4)	16 (4)	25 (5)
異所性上室収縮	30 (4)	35 (4)	14 (3)	21 (3)	34 (3)	15 (4)	16 (3)
QTc(F) 530 msec 未満の 右脚ブロック	22 (3)	28 (3)	9 (2)	19 (3)	32 (3)	12 (3)	23 (4)
T 波平低	22 (3)	16 (2)	9 (2)	16 (3)	28 (3)	14 (3)	14 (3)
PR 間隔短縮	18 (2)	18 (2)	12 (3)	9 (1)	27 (3)	8 (2)	15 (3)
T 波逆転	21 (2)	24 (3)	11 (3)	5 (<1)	22 (2)	10 (2)	14 (3)
低頻度の心室期外脱分 極 (<3 回)	21 (2)	20 (2)	11 (3)	12 (2)	19 (2)	7 (2)	11 (2)
異所性上室性調律	12 (1)	25 (3)	8 (2)	15 (2)	21 (2)	7 (2)	10 (2)
第一度 AV ブロック (PR 間隔 240 msec 超)	9 (1)	16 (2)	3 (<1)	10 (2)	22 (2)	9 (2)	7 (1)
心筋梗塞 (陳旧性)	12 (1)	12 (1)	2 (<1)	4 (<1)	12 (1)	8 (2)	11 (2)
第一度 AV ブロック (PR 間隔 200 msec 超)	8 (<1)	14 (2)	4 (<1)	7 (1)	13 (1)	5 (1)	5 (<1)
洞性頻脈 110 bpm 以上	6 (<1)	11 (1)	6 (1)	6 (<1)	11 (1)	3 (<1)	10 (2)
二相性の T 波	9 (1)	12 (1)	6 (1)	3 (<1)	11 (1)	7 (2)	3 (<1)
左脚前枝ヘミブロック	4 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	14 (1)	5 (1)	2 (<1)
多源性心室性期外収縮	4 (<1)	7 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	11 (1)	2 (<1)	2 (<1)
複数の二連発性心室性 期外収縮	4 (<1)	4 (<1)	1 (<1)	6 (<1)	11 (1)	1 (<1)	3 (<1)

例数 (%)

国内長期投与試験 (DB2115362 試験) 及び海外長期投与試験 (DB2113359 試験) における、心血管系有害事象及び重篤な心血管系有害事象の発現頻度は、DB2115362 試験でそれぞれ 12% (15/130 例) 及び 2% (3/130 例)、DB2113359 試験でそれぞれ 15% (34/226 例) 及び 2% (4/226 例) であり、本剤群の発現頻度は日本人と外国人で大きな相違は認められなかった。また、時期別 (0~12 週、13~24 週、25~36 週及び 37 週以降) の心血管系有害事象の発現頻度は表 59 のとおりであり、国内長期投与試験では長期投与により本剤群における不整脈の発現頻度がやや増加する傾向が認められ、海外長期投与試験においても長期投与により本剤群における全事象及び不整脈の発現頻度がやや増加する傾向が認められたが、プラセボ群でも同様の傾向が認められており、被験者の半数以上 (DB2115362 試験 : 58% < 76/130 例 >、DB2113359 試験 : 67% < 151/226 例 >) に心血管系の合併症が認められたことから、自然経過による影響の可能性も考えられた。

表 59 国内長期 DB2115362 試験及び海外長期 DB2113359 試験における時期別の心血管系有害事象

	DB2113359 試験												DB2115362 試験			
	本剤 125/25 µg 群 (226 例)				UMEC 125 µg 群 (227 例)				プラセボ群 (109 例)				本剤 125/25 µg 群 (130 例)			
	0~12 週 (226 例)	13~24 週 (210 例)	25~36 週 (180 例)	37 週 ~ (160 例)	0~12 週 (227 例)	13~24 週 (199 例)	25~36 週 (169 例)	37 週 ~ (154 例)	0~12 週 (109 例)	13~24 週 (93 例)	25~36 週 (81 例)	37 週 ~ (73 例)	0~12 週 (130 例)	13~24 週 (126 例)	25~36 週 (122 例)	37 週 ~ (116 例)
心血管系有害事象	12 (5)	7 (3)	9 (5)	11 (7)	13 (6)	16 (8)	10 (6)	17 (11)	6 (6)	9 (10)	6 (7)	9 (12)	6 (5)	4 (3)	2 (2)	6 (5)
後天性 QT 延長	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不整脈	9 (4)	4 (2)	7 (4)	9 (6)	9 (4)	12 (6)	9 (5)	14 (9)	3 (3)	6 (6)	5 (6)	7 (10)	1 (<1)	2 (2)	1 (<1)	3 (3)
心不全	1 (<1)	0	1 (<1)	0	2 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	1 (1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
心筋虚血	1 (<1)	0	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	3 (3)	0	0	1 (1)	0	0	0	3 (3)
高血圧	1 (<1)	3 (1)	1 (<1)	3 (2)	1 (<1)	3 (2)	1 (<1)	2 (1)	2 (2)	3 (3)	1 (1)	1 (1)	4 (3)	1 (<1)	0	0
突然死	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)
脳血管発作	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0

例数 (%)

さらに、本剤又は UMEC が 12 週間以上投与された第Ⅲ相試験 8 試験⁶³の併合データについて Major Adverse Cardiac Event (MACE) ⁶⁴の検討を行った。表 60 のとおり、いずれの投与群においても MACE の発現頻度は低く、本剤群、UMEC、VI 各単剤群ともにプラセボ群と比較して MACE のリスクが増加する傾向は認められなかった。

表 60 第Ⅲ相試験 8 試験併合データにおける MACE の発現状況

	本剤 62.5/25 µg 群 (1124 例)	本剤 125/25 µg 群 (1330 例)	UMEC 62.5 µg 群 (576 例)	UMEC 125 µg 群 (1016 例)	VI 25 µg 群 (1174 例)	TIO 群 (423 例)	プラセボ群 (1053 例)
広義の MACE	15 (1) 36.8	22 (2) 38.4	9 (2) 44.5	14 (1) 31.2	17 (1) 38.5	6 (1) 34.7	20 (2) 54.3
狭義の MACE	5 (<1) 12.3	6 (<1) 10.5	2 (<1) 9.9	7 (<1) 15.6	8 (<1) 18.1	1 (<1) 5.8	7 (<1) 19.0
心血管系作用に関連すると判定された死亡	2 (<1) 4.9	0 0	0 0	1 (<1) 2.2	2 (<1) 4.5	0 0	2 (<1) 5.4
死亡に至らなかった「心筋虚血」サブグループの AESI	13 (1) 31.9	19 (1) 33.2	8 (1) 39.5	11 (1) 24.5	12 (1) 27.2	5 (1) 28.9	14 (1) 38.0
死亡に至らなかった心筋梗塞	3 (<1) 7.4	3 (<1) 5.2	1 (<1) 4.9	4 (<1) 8.9	2 (<1) 4.5	0 0	1 (<1) 2.7
死亡に至らなかった「脳血管発作」サブグループの AESI	0 0	3 (<1) 5.2	1 (<1) 4.9	2 (<1) 4.5	4 (<1) 9.1	1 (<1) 5.8	4 (<1) 10.9

上段：例数 (%)、下段：暴露量で調整した発現頻度 (例/1000 人・年)

暴露量で調整した発現頻度は (1000×有害事象発現例数) / (総暴露日数/365.25) により算出

機構は、以下のように考える。

本申請に係る臨床試験成績より、本剤による心血管系有害事象の発現リスクが、UMEC、VI 各単剤及

⁶³ DB2113361、DB2113373、DB2113360、DB2113374、DB2114417、DB2114418、DB2113359 及び AC4115408 試験。

⁶⁴ 広義の MACE は、死亡に至らなかった「心筋虚血」サブグループ、死亡に至らなかった「脳血管発作」サブグループ及び心血管系有害事象に関連すると判定された死亡と定義された。また、狭義の MACE は、死亡に至らなかった心筋梗塞 (急性心筋梗塞及び心筋梗塞)、死亡に至らなかった「脳血管発作」サブグループ及び心血管系有害事象に関連すると判定された死亡と定義された。

び類薬を上回る傾向は示唆されていないと考える。しかしながら、本剤の長期投与例数は限られていること、また、 β_2 刺激薬は β 受容体刺激作用による心血管系への潜在的なリスクを有し、抗コリン薬の吸入投与により心血管系イベントによる死亡等のリスクが上昇することが報告されていること (Singh S et al. *JAMA*. 300: 1439-1450, 2008、Singh S et al. *BMJ*. 342.d3215(online), 2011) を踏まえると、LAMA 及び LABA の併用投与により心血管系有害事象の発現リスクが上昇する可能性は否定できないと考えることから、本剤投与時の心血管系有害事象の発現状況について、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、リスク因子の有無等の背景因子との関連も含めて、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類薬と同様に、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) LAMA 及び LABA に関連する有害事象

申請者は、本剤の LAMA 及び LABA に関連する有害事象について以下のように説明している。

① LAMA に関連する有害事象

心血管系作用以外の LAMA の薬理的クラスエフェクトとして、「抗コリン作用」(口内乾燥、浮動性めまい及び嘔下障害等)、「尿閉」、「眼への作用」(霧視等)、「胆嚢障害」、「腸閉塞」に関する有害事象の発現について、主要な有効性試験併合データに基づき検討した結果は表 61 のとおりであり、「尿閉」、「胆嚢障害」、「腸閉塞」の発現例数は限られており、「抗コリン作用」及び「眼への作用」について各実薬群の発現頻度がプラセボ群を大きく上回る傾向は認められず、本剤群と UMEC、VI 各単剤群の発現頻度は同程度であった。

日本人部分集団においては、「抗コリン作用」に関する有害事象が本剤 125/25 μg 群 5% (1/19 例)、UMEC 125 μg 群 5% (1/21 例)、プラセボ群 4% (1/25 例)、「眼への作用」に関する有害事象がプラセボ群 4% (1/25 例) に認められた。

表 61 主要な有効性試験併合データにおける LAMA に関連する有害事象

	本剤 62.5/25 μg 群 (842 例)	本剤 125/25 μg 群 (832 例)	UMEC 62.5 μg 群 (418 例)	UMEC 125 μg 群 (629 例)	VI 25 μg 群 (1034 例)	TIO 群 (423 例)	プラセボ群 (555 例)
全体集団							
抗コリン作用	25 (3) 72.3	43 (5) 127.9	18 (4) 107.2	29 (5) 116.5	40 (4) 97.3	15 (4) 86.7	22 (4) 106.0
尿閉	1 (<1) 2.9	0 0	0 0	2 (<1) 8.0	1 (<1) 2.4	2 (<1) 11.6	0 0
眼への作用	7 (<1) 20.2	7 (<1) 20.8	3 (<1) 17.9	8 (1) 32.1	6 (<1) 14.6	1 (<1) 5.8	5 (<1) 24.1
胆嚢障害	2 (<1) 5.8	0 0	3 (<1) 17.9	0 0	2 (<1) 4.9	0 0	1 (<1) 4.8
腸閉塞	1 (<1) 2.9	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	2 (<1) 9.6

上段：例数 (%)、下段：暴露量で調整した発現頻度 (例/1000 人・年)

暴露量で調整した発現頻度は (1000×有害事象発現例数) / (総暴露日数/365.25) により算出

「抗コリン作用」の個々の事象の発現状況は表 62 のとおりであり、抗コリン作用に含まれる口内乾燥の発現頻度は、本剤群 (62.5/25 μg 群 11.6、125/25 μg 群 41.6) 及び UMEC 群 (62.5 μg 群 17.9、125 μg 群 20.1) でプラセボ群 (9.6) より高く、UMEC の用量により増加する傾向が認められたものの、TIO 群 (40.4)

と同程度で、UMEC125 µg 群で認められた重度の口内乾燥 1 例を除き、すべて中等度以下の事象であり、重度の口内乾燥 1 例も投与中止により回復・消失しており、臨床上問題となる被験者は認められなかった。抗コリン作用に含まれる浮動性めまいの発現頻度は、本剤群 (62.5/25 µg 群 28.9、125/25 µg 群 29.7) 及び UMEC 群 (62.5 µg 群 17.9、125 µg 群 20.1) で TIO 群 (11.6) より高かったものの、プラセボ群 (38.5) より低かった。

また、「眼への作用」に含まれる白内障がいずれの群においても認められた (本剤 62.5/25 µg 群 8.7、本剤 125/25 µg 群 5.9、UMEC 62.5 µg 群 6.0、UMEC 125 µg 群 8.0、VI 25 µg 群 4.9、TIO 群 0、プラセボ群 4.8) もの、組み入れられた COPD 患者では高齢者が多いことが要因として考えられた。

日本人部分集団においては、抗コリン作用に含まれる口内乾燥が UMEC 125 µg 群 5% (1/21 例)、発熱が本剤 125/25 µg 群 5% (1/19 例)、抗コリン作用及び眼への作用に含まれる霧視がプラセボ群 4% (1/25 例) に認められた。

表 62 主要な有効性試験併合データにおける「抗コリン作用」の有害事象

	本剤 62.5/25 µg 群 (842 例)	本剤 125/25 µg 群 (832 例)	UMEC 62.5 µg 群 (418 例)	UMEC 125 µg 群 (629 例)	VI 25 µg 群 (1034 例)	TIO 群 (423 例)	プラセボ群 (555 例)
合計	25 (3) 72.3	43 (5) 127.9	18 (4) 107.2	29 (5) 116.5	40 (4) 97.3	15 (4) 86.7	22 (4) 106.0
激越	0 0	0 0	1 (<1) 6.0	0 0	0 0	0 0	0 0
平衡障害	1 (<1) 2.9	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
錯乱状態	0 0	1 (<1) 3.0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
譫妄	0 0	0 0	0 0	1 (<1) 4.0	1 (<1) 2.4	0 0	0 0
浮動性めまい	10 (1) 28.9	10 (1) 29.7	3 (<1) 17.9	5 (<1) 20.1	11 (1) 26.8	2 (<1) 11.6	8 (1) 38.5
眼乾燥	0 0	2 (<1) 5.9	0 0	0 0	0 0	1 (<1) 5.8	0 0
口内乾燥	4 (<1) 11.6	14 (2) 41.6	3 (<1) 17.9	5 (<1) 20.1	6 (<1) 14.6	7 (2) 40.4	2 (<1) 9.6
嚥下障害	0 0	0 0	0 0	0 0	1 (<1) 2.4	0 0	1 (<1) 4.8
意識消失	0 0	0 0	1 (<1) 6.0	2 (<1) 8.0	0 0	1 (<1) 5.8	0 0
失神寸前の状態	0 0	0 0	1 (<1) 6.0	0 0	1 (<1) 2.4	0 0	0 0
発熱	5 (<1) 14.5	14 (2) 41.6	3 (<1) 17.9	9 (1) 36.2	14 (1) 34.0	2 (<1) 11.6	8 (1) 38.5
落ち着きのなさ	1 (<1) 2.9	0 0	0 0	1 (<1) 4.0	0 0	0 0	0 0
傾眠	0 0	1 (<1) 3.0	0 0	1 (<1) 4.0	0 0	0 0	0 0
頻脈	2 (<1) 5.8	4 (<1) 11.9	5 (1) 29.8	2 (<1) 8.0	5 (<1) 12.2	1 (<1) 5.8	2 (<1) 9.6
尿閉	1 (<1) 2.9	0 0	0 0	2 (<1) 8.0	1 (<1) 2.4	1 (<1) 5.8	0 0
霧視	0 0	2 (<1) 5.9	1 (<1) 6.0	1 (<1) 4.0	3 (<1) 7.3	0 0	2 (<1) 9.6
視力低下	2 (<1) 5.8	0 0	0 0	1 (<1) 4.0	0 0	0 0	0 0

上段：例数 (%)、下段：暴露量で調整した発現頻度 (例/1000 人・年)

暴露量で調整した発現頻度は (1000×有害事象発現例数) / (総暴露日数/365.25) により求めた

また、国内長期投与試験 (DB2115362 試験) 及び海外長期投与試験 (DB2113359 試験) における LAMA に関連する有害事象の時期別 (0~12 週、13~24 週、25~36 週及び 37 週以降) の発現状況は表 63 のと

おりであり、国内長期投与試験において「抗コリン作用」及び「眼への影響」の発現率が高い傾向が認められたものの、「抗コリン作用」に含まれる嚥下障害 1 例以外はすべて中等度以下であり、嚥下障害 1 例も本剤との因果関係は否定されている。また、国内外で投与期間により各事象の発現頻度が大きく増加する傾向は認められなかった。

表 63 国内長期 DB2115362 試験及び海外長期 DB2113359 試験における時期別の LAMA に関連する有害事象

	DB2113359 試験												DB2115362 試験			
	本剤 125/25 µg 群 (226 例)				UMEC 125 µg 群 (227 例)				プラセボ群 (109 例)				本剤 125/25 µg 群 (130 例)			
	0~12 週 (226 例)	13~24 週 (210 例)	25~36 週 (180 例)	37 週 ~ (160 例)	0~12 週 (227 例)	13~24 週 (199 例)	25~36 週 (169 例)	37 週 ~ (154 例)	0~12 週 (109 例)	13~24 週 (93 例)	25~36 週 (81 例)	37 週 ~ (73 例)	0~12 週 (130 例)	13~24 週 (126 例)	25~36 週 (122 例)	37 週 ~ (116 例)
抗コリン作用	3 (1)	2 (<1)	0	0	3 (1)	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (2)	0	0	0	2 (2)	4 (3)	1 (<1)	3 (3)
尿閉	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼への作用	0	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0	1 (1)	0	0	1 (<1)	0	3 (2)	0
胆嚢障害	0	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腸閉塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0

例数 (%)

② LABA に関連する有害事象

心血管系作用以外の LABA の薬理的クラスエフェクトとして、代謝への作用（低カリウム及びグルコース上昇）及び振戦の発現について、主要な有効性試験併合データに基づき検討した結果は表 64 のとおりであり、いずれの事象の発現頻度も投与群間で大きく異なる傾向は認められなかった。

日本人部分集団においては、いずれの事象も認められなかった。

表 64 主要な有効性試験併合データにおける LABA に関連する有害事象

	本剤 62.5/25 µg 群 (842 例)	本剤 125/25 µg 群 (832 例)	UMEC 62.5 µg 群 (418 例)	UMEC 125 µg 群 (629 例)	VI 25 µg 群 (1034 例)	TIO 群 (423 例)	プラセボ群 (555 例)
全体集団							
グルコースへの作用	11 (1) 31.8	4 (<1) 11.9	7 (2) 41.7	11 (2) 44.2	17 (2) 41.3	6 (1) 34.7	2 (<1) 9.6
カリウムへの作用	0 0	2 (<1) 5.9	0 0	1 (<1) 4.0	1 (<1) 2.4	1 (<1) 5.8	1 (<1) 4.8
振戦	1 (<1) 2.9	0 0	3 (<1) 17.9	1 (<1) 4.0	1 (<1) 2.4	1 (<1) 5.8	2 (<1) 9.6

上段：例数 (%)、下段：暴露量で調整した発現頻度 (例/1000 人・年)

暴露量で調整した発現頻度は (1000×有害事象発現例数) / (総暴露日数/365.25) により算出

また、国内長期投与試験 (DB2115362 試験) 及び海外長期投与試験 (DB2113359 試験) における LABA に関連する有害事象の時期別 (0~12 週、13~24 週、25~36 週及び 37 週以降) の発現状況は表 65 のとおりであり、国内外で同様の傾向が認められ、投与期間により発現頻度が大きく増加する傾向は認められなかった。

表 65 国内長期 DB2115362 試験及び海外長期 DB2113359 試験における時期別の LABA に関連する有害事象

	DB2113359 試験												DB2115362 試験			
	本剤 125/25 µg 群 (226 例)				UMEC 125 µg 群 (227 例)				プラセボ群 (109 例)				本剤 125/25 µg 群 (130 例)			
	0~12 週 (226 例)	13~24 週 (210 例)	25~36 週 (180 例)	37 週~ (160 例)	0~12 週 (227 例)	13~24 週 (199 例)	25~36 週 (169 例)	37 週~ (154 例)	0~12 週 (109 例)	13~24 週 (93 例)	25~36 週 (81 例)	37 週~ (73 例)	0~12 週 (130 例)	13~24 週 (126 例)	25~36 週 (122 例)	37 週~ (116 例)
グルコースへの作用	3 (1)	1 (<1)	3 (2)	2 (1)	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
カリウムへの作用	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
振戦	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

例数 (%)

機構は、本申請に係る臨床試験成績より、LAMA 及び LABA の薬理学的クラスエフェクトに関連する有害事象について、本剤の発現リスクが UMEC、VI 各単剤及び類薬を上回る傾向は示唆されていないと考えるものの、製造販売後調査において、使用実態下での発現状況について患者背景の影響等も踏まえてさら検討する必要があると考える。また、添付文書においても類薬と同様に、当該リスクに係る注意喚起を行うことが適切と考える。

4) 年齢及び体重の影響

機構は、本邦における COPD 患者は高齢かつ低体重の患者が比較的多いことから、年齢別、体重別の有害事象の発現状況を示し、高齢者又は低体重患者で本剤の安全性プロファイルが異なる傾向が認められていないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

主要な有効性試験の併合データにおける年齢別の有害事象の発現状況は表 66 のとおりであり、本剤 62.5/25 µg 群における全有害事象、本剤 62.5/25 µg 群及び UMEC 群における中止に至った有害事象の発現頻度は、75 歳以上の部分集団で他の年齢集団に比べ高くなる傾向が認められた。また、本剤 62.5/25 µg 群では下気道感染及び肺炎、UMEC 群では心血管系作用の発現頻度が 75 歳以上の部分集団で高くなる傾向が認められたものの、全有害事象、中止に至った有害事象及び下気道感染及び肺炎については TIO 群においても 75 歳以上の部分集団で発現頻度が高くなる傾向が認められていること、心血管作用については本剤群における 75 歳以上の部分集団での発現頻度は他の年齢集団と同様であったこと、有害事象の種類も年齢によって大きな違いは認められなかったことから、本剤の高齢者における安全性に UMEC、VI 各単剤及び類薬と比較し特段の問題は示唆されていないと考える。

表 66 主要な有効性試験併合データにおける有害事象の年齢別発現状況

	年齢区分	本剤 62.5/25 µg 群 (842 例)	本剤 125/25 µg 群 (832 例)	UMEC 62.5 µg 群 (418 例)	UMEC 125 µg 群 (629 例)	VI 25µg 群 (1034 例)	TIO 群 (423 例)	プラセボ群 (555 例)
有害事象	65 歳未満	224/453 (49)	222/445 (50)	110/217 (51)	185/335 (55)	299/592 (51)	103/213 (48)	158/335 (47)
	65 歳以上 75 歳未満	167/300 (56)	175/309 (57)	78/148 (53)	128/232 (55)	173/346 (50)	76/160 (48)	81/170 (48)
	75 歳以上	56/89 (63)	41/78 (53)	28/53 (53)	35/62 (56)	46/96 (48)	29/50 (58)	25/50 (50)
重篤な有害事象	65 歳未満	23/45 (5)	16/44 (4)	15/21 (7)	12/33 (4)	37/59 (6)	13/21 (6)	10/33 (3)
	65 歳以上 75 歳未満	19/30 (6)	22/30 (7)	11/14 (7)	21/23 (9)	16/34 (5)	7/16 (4)	12/17 (7)
	75 歳以上	8/9 (9)	5/7 (6)	1/5 (2)	4/6 (6)	6/9 (6)	2/5 (4)	4/5 (8)
中止に至った有害事象	65 歳未満	23/45 (5)	24/44 (5)	17/21 (8)	21/33 (6)	40/59 (7)	11/21 (5)	9/33 (3)
	65 歳以上 75 歳未満	18/30 (6)	19/30 (6)	8/14 (5)	14/23 (6)	15/34 (4)	5/16 (3)	14/17 (8)
	75 歳以上	9/9 (10)	4/7 (5)	6/5 (11)	6/6 (10)	4/9 (4)	4/5 (8)	3/5 (6)
心血管系作用	65 歳未満	33/45 (7)	31/44 (7)	19/21 (9)	24/33 (7)	58/59 (10)	14/21 (7)	28/33 (8)
	65 歳以上 75 歳未満	30/30 (10)	19/30 (6)	15/14 (10)	18/23 (8)	33/34 (10)	11/16 (7)	8/17 (5)
	75 歳以上	7/9 (8)	5/7 (6)	7/5 (13)	10/6 (16)	4/9 (4)	2/5 (4)	4/5 (8)
抗コリン作用	65 歳未満	12/45 (3)	22/44 (5)	12/21 (6)	14/33 (4)	20/59 (3)	6/21 (3)	12/33 (4)
	65 歳以上 75 歳未満	11/30 (4)	16/30 (5)	4/14 (3)	12/23 (5)	17/34 (5)	5/16 (3)	9/17 (5)
	75 歳以上	2/9 (2)	5/7 (6)	2/5 (4)	3/6 (5)	3/9 (3)	4/5 (8)	1/5 (2)
尿閉	65 歳未満	0	0	0	1/33 (<1)	0	0	0
	65 歳以上 75 歳未満	1/30 (1)	0	0	1/23 (<1)	0	1/16 (<1)	0
	75 歳以上	0	0	0	0	1/9 (1)	1/5 (2)	0
眼への作用	65 歳未満	3/45 (<1)	4/44 (<1)	0	4/33 (1)	3/59 (<1)	1/21 (<1)	2/33 (<1)
	65 歳以上 75 歳未満	3/30 (<1)	2/30 (<1)	1/14 (<1)	3/23 (1)	3/34 (<1)	0	3/17 (2)
	75 歳以上	1/9 (1)	1/7 (1)	2/5 (4)	1/6 (2)	0	0	0
胆嚢障害	65 歳未満	0	0	1/21 (<1)	0	0	0	1/33 (<1)
	65 歳以上 75 歳未満	2/30 (<1)	0	2/14 (1)	0	1/34 (<1)	0	0
	75 歳以上	0	0	0	0	1/9 (1)	0	0
腸閉塞	65 歳未満	0	0	0	0	0	0	1/33 (<1)
	65 歳以上 75 歳未満	1/30 (<1)	0	0	0	0	0	1/17 (<1)
	75 歳以上	0	0	0	0	0	0	0
グルコースへの作用	65 歳未満	3/45 (<1)	2/44 (<1)	1/21 (<1)	3/33 (<1)	13/59 (2)	3/21 (1)	1/33 (<1)
	65 歳以上 75 歳未満	7/30 (2)	2/30 (<1)	6/14 (4)	8/23 (3)	4/34 (1)	3/16 (2)	1/17 (<1)
	75 歳以上	1/9 (1)	0	0	0	0	0	0
カリウムへの作用	65 歳未満	0	1/44 (<1)	0	0	1/59 (<1)	1/21 (<1)	1/33 (<1)
	65 歳以上 75 歳未満	0	0	0	1/23 (<1)	0	0	0
	75 歳以上	0	1/7 (1)	0	0	0	0	0
振戦	65 歳未満	0	0	1/21 (<1)	0	0	1/21 (<1)	1/33 (<1)
	65 歳以上 75 歳未満	0	0	1/14 (<1)	0	0	0	1/17 (<1)
	75 歳以上	1/9 (1)	0	1/5 (2)	1/6 (2)	1/9 (1)	0	0

例数 (%)

また、主要な有効性試験の併合データにおける体重別の有害事象の発現状況は表 67 のとおりであり、50 kg 未満の部分集団において、全有害事象の発現頻度は、本剤 62.5/25 µg 群で他の体重の集団に比べ増加する傾向が認められた。また本剤 62.5/25 µg 群及び UMEC 125 µg 群では抗コリン作用が 50 kg 未満の部分集団で高くなる傾向が認められたものの、他の投与群と比較して顕著な差異は認められなかったこと、有害事象の種類も体重によって大きな違いは認められなかったことから、本剤の低体重者における安全性に特段の問題は示唆されていないと考える。

表 67 主要な有効性試験併合データにおける有害事象の体重別発現状況

	体重区分	本剤 62.5/25 µg 群 (842 例)	本剤 125/25 µg 群 (832 例)	UMEC 62.5 µg 群 (418 例)	UMEC 125 µg 群 (629 例)	VI 25µg 群 (1034 例)	TIO 群 (423 例)	プラセボ 群(555 例)
有害事象	50 kg 未満	27/40 (68)	20/36 (56)	12/21 (57)	20/35 (57)	21/37 (57)	11/21 (52)	18/40 (45)
	50 kg 以上 70 kg 未満	142/256 (55)	148/275 (54)	81/159 (51)	115/219 (53)	174/356 (49)	71/153 (46)	91/177 (51)
	70 kg 以上 90 kg 未満	168/337 (50)	170/349 (49)	77/151 (51)	137/235 (58)	184/387 (48)	72/149 (48)	99/211 (47)
	90 kg 以上	110/209 (53)	100/172 (58)	46/87 (53)	76/140 (54)	139/254 (55)	54/100 (54)	56/127 (44)
重篤な有害事象	50 kg 未満	1/40 (3)	3/36 (8)	2/21 (10)	2/35 (6)	3/37 (8)	1/21 (5)	5/40 (13)
	50 kg 以上 70 kg 未満	17/256 (7)	11/275 (4)	10/159 (6)	16/219 (7)	22/356 (6)	8/153 (5)	8/177 (5)
	70 kg 以上 90 kg 未満	17/337 (5)	16/349 (5)	11/151 (7)	9/235 (4)	18/387 (5)	6/149 (4)	9/211 (4)
	90 kg 以上	15/209 (7)	13/172 (8)	4/87 (5)	10/140 (7)	16/254 (6)	7/100 (7)	4/127 (3)
中止に至った有害事象	50 kg 未満	1/40 (3)	1/36 (3)	2/21 (10)	2/35 (6)	0	1/21 (5)	5/40 (13)
	50 kg 以上 70 kg 未満	23/256 (9)	16/275 (6)	10/159 (6)	16/219 (7)	22/356 (6)	8/153 (5)	5/177 (3)
	70 kg 以上 90 kg 未満	17/337 (5)	15/349 (4)	12/151 (8)	15/235 (6)	22/387 (6)	5/149 (3)	10/211 (5)
	90 kg 以上	9/209 (4)	14/172 (8)	7/87 (8)	7/140 (5)	15/254 (6)	6/100 (6)	6/127 (5)
心血管系作用	50 kg 未満	3/40 (8)	4/36 (11)	1/21 (5)	4/35 (11)	3/37 (8)	1/21 (5)	3/40 (8)
	50 kg 以上 70 kg 未満	17/256 (7)	14/275 (5)	13/159 (8)	15/219 (7)	24/356 (7)	8/153 (5)	8/177 (5)
	70 kg 以上 90 kg 未満	25/337 (7)	21/349 (6)	13/151 (9)	22/235 (9)	36/387 (9)	10/149 (7)	20/211 (9)
	90 kg 以上	25/209 (12)	16/172 (9)	14/87 (16)	11/140 (8)	32/254 (13)	8/100 (8)	9/127 (7)
抗コリン作用	50 kg 未満	5/40 (13)	2/36 (6)	1/21 (5)	6/35 (17)	2/37 (5)	1/21 (5)	2/40 (5)
	50 kg 以上 70 kg 未満	7/256 (3)	10/275 (4)	10/159 (6)	8/219 (4)	14/356 (4)	7/153 (5)	8/177 (5)
	70 kg 以上 90 kg 未満	4/337 (1)	19/349 (5)	3/151 (2)	10/235 (4)	12/387 (3)	4/149 (3)	6/211 (3)
	90 kg 以上	9/209 (4)	12/172 (7)	4/87 (5)	5/140 (4)	12/254 (5)	3/100 (3)	6/127 (5)
尿閉	50 kg 未満	0	0	0	0	0	0	0
	50 kg 以上 70 kg 未満	0	0	0	0	1/356 (<1)	1/153 (<1)	0
	70 kg 以上 90 kg 未満	0	0	0	1/235 (<1)	0	0	0
	90 kg 以上	1/209 (<1)	0	0	1/140 (<1)	0	1/100 (1)	0
眼への作用	50 kg 未満	0	0	1/21 (5)	0	0	0	0
	50 kg 以上 70 kg 未満	4/256 (2)	3/275 (1)	1/159 (<1)	4/219 (2)	2/356 (<1)	0	2/177 (1)
	70 kg 以上 90 kg 未満	2/337 (<1)	1/349 (<1)	1/151 (<1)	2/235 (<1)	3/387 (<1)	0	1/211 (<1)
	90 kg 以上	1/209 (<1)	3/172 (2)	0	2/140 (1)	1/254 (<1)	1/100 (1)	2/127 (2)
胆嚢障害	50 kg 未満	0	0	0	0	0	0	0
	50 kg 以上 70 kg 未満	1/256 (<1)	0	1/159 (<1)	0	1/356 (<1)	0	0
	70 kg 以上 90 kg 未満	0	0	2/151 (1)	0	0	0	0
	90 kg 以上	1/209 (<1)	0	0	0	1/254 (<1)	0	1/127 (<1)
腸閉塞	50 kg 未満	0	0	0	0	0	0	0
	50 kg 以上 70 kg 未満	0	0	0	0	0	0	0
	70 kg 以上 90 kg 未満	0	0	0	0	0	0	2/211 (<1)
	90 kg 以上	1/209 (<1)	0	0	0	0	0	0
グルコースへの作用	50 kg 未満	0	0	0	0	0	0	0
	50 kg 以上 70 kg 未満	2/256 (<1)	0	1/159 (<1)	1/219 (<1)	2/356 (<1)	1/153 (<1)	1/177 (<1)
	70 kg 以上 90 kg 未満	5/337 (1)	2/349 (<1)	2/151 (1)	5/235 (2)	6/387 (2)	1/149 (<1)	0
	90 kg 以上	4/209 (2)	2/172 (1)	4/87 (5)	5/140 (4)	9/254 (4)	4/100 (4)	1/127 (<1)
カリウムへの作用	50 kg 未満	0	0	0	0	0	0	0
	50 kg 以上 70 kg 未満	0	1/275 (<1)	0	1/219 (<1)	0	0	0
	70 kg 以上 90 kg 未満	0	0	0	0	0	0	1/211 (<1)
	90 kg 以上	0	1/172 (<1)	0	0	1/254 (<1)	1/100 (1)	0
振戦	50 kg 未満	0	0	0	0	0	0	0
	50 kg 以上 70 kg 未満	1/256 (<1)	0	3/159 (2)	0	0	0	1/177 (<1)
	70 kg 以上 90 kg 未満	0	0	0	0	1/387 (<1)	1/149 (<1)	1/211 (<1)
	90 kg 以上	0	0	0	1/140 (<1)	0	0	0

例数 (%)

機構は、75 歳以上の高齢者、50 kg 未満の低体重者について、例数が十分に集積されておらず明確な判断は困難であるものの、本剤群の 75 歳以上の部分集団において他の年齢の集団と比べて全有害事象、中止に至った有害事象等の発現頻度が高い傾向が認められていること、50 kg 未満の部分集団において他の体重集団と比べて抗コリン作用に関連する有害事象の発現頻度が高い傾向が認められていること、また、本邦における COPD 患者は高齢者が多く、一般に高齢者では比較的軽度の患者や、心血管系のリスク

ク因子等を有する患者も多いと想定され、本剤の有害事象が発現しやすい可能性も否定できないと考えることから、製造販売後調査において、高齢者及び低体重者における安全性について引き続き検討する必要があると考える。

(4) 用法・用量について

「1. 起源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」の項の記載のとおり、審査の過程において本剤（UMEC/VI）125/25 µg の申請は取り下げられ、用法・用量は以下のように変更された。

機構は、提示された資料より、本剤 62.5/25 µg の COPD に対する有効性は期待でき（「(2) 有効性について」の項参照）、安全性について臨床上大きな問題は示唆されていないことから（「(3) 安全性について」の項参照）、変更された用法・用量について、特段の問題はないと判断した。

[用法・用量] 通常、成人にはアノーロ 62.5 エリプタ 1 吸入（ウメクリジニウムとして 62.5 µg 及びビランテロールとして 25 µg）を 1 日 1 回吸入投与する。
なお、必要に応じてアノーロ 125 エリプタ 1 吸入（ウメクリジニウムとして 125 µg 及びビランテロールとして 25 µg）を 1 日 1 回吸入投与する。
(申請時用法・用量より取消線部削除)

(5) 効果・効能について

機構は、申請時効能・効果は「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」と設定されており、本剤の使用方法については、患者の状態によっては初期治療として本剤の投与が必要となる場合もあると考えられるが、国内ガイドライン等において基本的には患者の重症度を判断した上で段階的に治療を増強していくことが推奨されていること、また、LAMA と LABA の長期併用による重篤な心血管系有害事象の発現リスク等が十分に明らかにされていないことも踏まえると、本剤が一律に COPD 患者に使用されることは適切ではなく、LAMA 及び LABA の併用治療が必要な場合に限り使用される薬剤として位置付けるべきと考えることから、効能・効果に「長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入 β₂ 刺激剤の併用が必要な場合」等を付記する必要があると考える。

[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 （長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入 β₂ 刺激剤の併用が必要な場合）
(申請時効能・効果より下線部追記)

(6) 国内長期投与試験の用量について

国内長期投与試験（DB2115362 試験）の用量については本剤（UMEC/VI）125/25 µg のみの設定となっており、「(4) 用法・用量について」の項において機構が妥当と判断した用量（62.5/25 µg）とは異なる。しかしながら、本剤 125/25 µg の有害事象の発現率は本剤 62.5/25 µg と比較して増加する傾向は認められ

ず、心血管系及び LAMA に関連する有害事象についても用量間で大きな違いは認められず、安全性プロファイルについて用量間で大きな相違はないと考えること（「(3) 安全性について」の項参照）から、機構は、125/25 µg の長期投与成績に基づき 62.5/25 µg の長期投与時の安全性を評価可能であると判断した。

(7) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の使用実態下において、本剤の長期使用時も含めた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、「(3) 安全性について」の項における議論のとおり、UMEC について、臨床試験成績からは既承認の LAMA を上回る安全性上の問題は示唆されておらず、本剤の安全性プロファイルは各単剤及び類薬を上回る傾向は示されていないと考えるものの、臨床試験で検討例数が限られている長期投与例や高齢者における安全性、LAMA 及び LABA において発現する可能性のある心血管系有害事象の発現状況等について、製造販売後調査においてさらに検討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 DB2113361、5.3.5.1 DB2113373、5.3.5.1 AC4115408、及び 5.3.5.2 DB2115362）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、治験実施計画書からの逸脱事例（除外基準に抵触する被験者の組み入れ）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、該当する患者に対して適切な取り扱いがなされていたことから、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。また、配合意義についても示唆されており、本剤は 1 日 1 回投与が可能な LAMA/LABA の配合吸入剤として、COPD の治療における新たな選択肢を提供するものであると考える。製造販売後調査において、臨床試験で検討例数が限られている長期投与例や高齢者における安全性、また心血管系有害事象の発現状況等について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、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 26 年 4 月 11 日

I. 申請品目

[販 売 名]	アノーロエリプタ 7 吸入用、同エリプタ 30 吸入用
[一 般 名]	ウメクリジニウム臭化物/ビランテロールトリフェニル酢酸塩
[申 請 者 名]	グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 4 月 22 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) 有効性について

COPD 患者を対象とした日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験（DB2113361 及び DB2113373 試験）において、日本人部分集団における本剤群の有効性が UMEC 群を上回る傾向が認められなかったことについて、審査報告 (1) 「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (2) 有効性について」の項の記載のとおり、全体集団の結果と同様に、日本人 COPD 患者においても本剤の有効性は期待できるとする機構の判断を中心に、専門協議において議論を行った。

全体集団と日本人部分集団の結果に一貫性が認められず、日本人 COPD 患者においても本剤の有効性が期待できると判断できるかどうかという点について、専門委員から以下のような意見が出された。

一般に、併用療法の上乗せ効果が十分に大きい場合には一貫した結果が得られると考えられるのに対し、本剤のように UMEC の気管支拡張効果（FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量）が VI と比べ大きく、UMEC に対する VI の上乗せ効果が大きくない場合には、部分集団解析結果においては、個人間のばらつきの影響により点推定値で本剤群が UMEC 群を下回ることが起こり得るものと考えられる。上記の観点に加え、DB2113361 及び DB2113373 試験の参加地域別のフォレストプロット（図 3 及び 4）における本剤群、UMEC 群及び VI 群とプラセボ群との各群間差とそれらの 95%信頼区間を踏まえると、日本を含む各国の結果において、点推定値のばらつきを上回る特異な傾向は示されておらず、人種や医療環境の違いが影響した可能性は認められていないと解釈することが妥当であり、全体集団の結果と同様に、日本人 COPD 患者においても本剤の有効性は期待できるとする機構の判断は妥当と考える。

また、LAMA 及び LABA はそれぞれムスカリン M3 受容体及び β₂ 受容体に作用し、各受容体の気道における分布は異なることから、肺の全領域で気管支拡張作用を得るためには LAMA と LABA の併用が有効であり、LAMA と LABA による併用治療の臨床的意義についてはコンセンサスが得られていることから、全体集団の結果及び日本人部分集団における UMEC、VI 各単剤の結果を踏まえ、日本人 COPD 患者においても本剤の有効性は期待できるとする機構の判断は妥当と考える。さらに、COPD 治療において中心的に使用されている LAMA については治療薬の選択肢が限られており、臨床現場における新規 LAMA の必要性が高いこと、LABA との配合剤として臨床使用することでアドヒアランスの向上が期待できる

ことから、本剤の臨床的な有用性が期待できると考える。

一方、一部の専門委員より、日本人 COPD 患者において有効性が期待できるとの判断には同意するが、日本人の評価例数が少ないことについては懸念があり、日本人部分集団の結果より、日本人 COPD 患者における本剤の有効性のエビデンスは十分に得られているとは言えないと考えることから、より明確なエビデンスを得るために、製造販売後臨床試験の実施が必要との意見が出された。

機構は、専門協議の議論も踏まえ、COPD 患者を対象とした日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験 (DB2113361 及び DB2113373 試験) において本剤の有効性は示されており、全体集団の結果と同様に、日本人 COPD 患者においても本剤の有効性は期待できると判断した。なお、一部の専門委員から本邦における本剤の有効性のより明確なエビデンスを得るために製造販売後臨床試験の実施が必要との意見が出されたが、日本人 COPD 患者において本剤の有効性は期待できると考えることから、製造販売後臨床試験の実施は不要との意見も複数の専門委員から示されたことも踏まえ、製造販売後臨床試験の実施は必須としなくてもよいと判断した。ただし、製造販売後調査において、既承認の LAMA 又は LABA 単剤投与、LAMA と LABA の併用投与から本剤に切り替えた際の有効性に係る情報 (FEV₁の変動等) を収集し、使用実態下での本剤の有効性を確認すべきと判断した。

(2) 安全性について

審査報告 (1) に記載した機構の判断は、専門委員により支持された。

専門委員からも既承認の LAMA 及び LABA における報告を踏まえると、本剤においても同様に心血管系有害事象の発現リスクに留意が必要であり、特に心血管系有害事象の発現の可能性について添付文書等で十分に注意喚起するとともに、製造販売後の発現状況を引き続き慎重に検討する必要があること、UMEC 及び VI は新規の LAMA 及び LABA であり、日本人 COPD 患者への使用経験は限られていることから、薬理的クラスエフェクトに関連する有害事象の発現状況についても製造販売後調査において検討する必要がある旨の指摘がなされたことを踏まえ、医薬品リスク管理計画について、「(3) 医薬品リスク管理計画 (案) について」の項において記載した対応を行った。

(3) 医薬品リスク管理計画 (案) について

機構は、審査報告 (1) の「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (7) 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画 (案) について、表 68 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 69 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。なお、LABA であるサルメテロールが投与された気管支喘息患者においてプラセボと比べ喘息関連死が増加することが海外で報告されており、本剤が気管支喘息を合併する COPD 患者に投与される可能性も想定されることから、喘息に関連した挿管及び死亡を重要な潜在的リスクとして設定することが適切と判断した。

表 68 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ 心血管系事象	・ 喘息に関連した挿管及び死亡	・ なし
有効性に関する検討事項		
・ 使用実態下における有効性		

表 69 医薬品リスク管理計画における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・ 市販直後調査 ・ 使用成績調査	・ 市販直後調査

機構は、上記の医薬品リスク管理計画における安全性検討事項及び既承認の LAMA 又は LABA 単剤投与、LAMA と LABA の併用投与から本剤に切り替えた際の有効性（FEV₁の変動等）が検討できる製造販売後調査を計画するよう、申請者に指示した。

申請者は、表 70 のとおり、COPD 患者 2000 例を対象に、観察期間を 1 年とする使用成績調査を実施し、心血管系事象等の薬理学的クラスエフェクトに関連する有害事象を重点調査項目として、臨床試験で検討例数が限られている長期投与例や高齢者における情報が適切に集積できるよう配慮した上で、使用実態下での安全性を検討すること、また、本剤投与前後の FEV₁等の測定データを収集し、既承認の LAMA 又は LABA 単剤投与、LAMA と LABA の併用投与から本剤に切り替えた際の有効性について検討すること等を説明した。

表 70 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における安全性及び有効性に関する情報収集
調査方法	中央登録方式
対象患者	COPD 患者
観察期間	1 年間
予定症例数	2000 例
重点調査項目	心血管系事象、グルコースへの作用、カリウムへの作用、振戦、尿閉、眼への作用、胆嚢障害、腸閉塞、抗コリン作用、下気道感染及び肺炎
主な調査項目	患者背景（COPD の重症度、喫煙歴、年齢、前治療歴、合併症等） 本剤の投与状況 併用薬剤・併用療法 有効性評価（FEV ₁ 等） 有害事象

機構は、本調査を速やかに実施し、得られた結果について、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、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、原体（ウメクリジニウム臭化物）は劇薬に該当し、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（長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）

[用法・用量]

通常、成人にはアノーロエリプタ 1 吸入（ウメクリジニウムとして 62.5 μg 及びビランテロールとして 25 μg ）を 1 日 1 回吸入投与する。