エクリラ 400 μg ジェヌエア 30 吸入用
エクリラ 400 μg ジェヌエア 60 吸入用
(アクリジニウム臭化物)
に関する資料

当該資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、杏林製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

杏林製薬株式会社

エクリラ 400μg ジェヌエア 30 吸入用
エクリラ 400μg ジェヌエア 60 吸入用

(アクリジニウム臭化物)

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

杏林製薬株式会社

目次

略語及び専門用語一覧表 3
1.5.1 起源又は発見の経緯 4
1.5.2 開発の経緯 4
1.5.2.1 品質に関する試験 7
1.5.2.2 非臨床試験 7
1.5.2.3 臨床試験 9
1.5.3 特徴及び有用性 14
1.5.3.1 製剤学的特徴及び有用性 14
1.5.3.2 非臨床試験成績からみた特徴及び有用性 14
1.5.3.3 臨床試験成績からみた特徴と有用性 15
1.5.4 効能・効果(案)及び用法・用量(案) 15
1.5.5 参考文献 16

表一覧

表 1.5-1 臨床試験一覧表 11

図一覧

図 1.5-1 エクリラ 400μg ジェヌエアの開発の経緯（1/2） 5
図 1.5-2 エクリラ 400μg ジェヌエアの臨床データパッケージ 10

略語及び専門用語一覧表

略語及び専門用語	用語の説明
エクリラ	アクリジニウム臭化物の日本での商標名
ジェヌエア	アクリジニウム臭化物の投与に用いる吸入器の日本での商標名
ACh	Acetylcholine：アセチルコリン
AUC	Area-under-the-curve：曲線下面積
C_{max}	Maximum observed plasma concentration：最高血漿中濃度
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease：慢性閉塞性肺疾患
CYP450	Cytochrome P450：チトクローム P450
DPI	Dry powder inhaler：吸入粉末剤
FEV_1	Forced expiratory volume in 1 second：1 秒量
IC	Inspiratory capacity：最大吸気量
LAS34823	アクリジニウム臭化物のアルコール代謝物のコード番号
LAS34850	アクリジニウム臭化物のカルボン酸代謝物のコード番号
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level：無毒性量
P-gp	P-glycoprotein：P 糖タンパク
PIF	Peak inspiratory flow：吸気流速
QOL	Quality of life：生活の質
QT	Time in msec from start of the Q wave to end of the T wave：Q 波開始から T 波終了までの時間
QT_c	QT interval corrected for heart rate：心拍数で補正した QT 間隔
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire：セント・ジョージ呼吸器質問票 定義：COPD の疾患特異的な QOL 評価指標
TDI	Transition dyspnoea Index：経過的呼吸困難指数

1.5.1　起源又は発見の経緯

慢性閉塞性肺疾患(COPD)はタバコ煙を主とする有害物質を長期に吸入曝露することで生じる肺の炎症性疾患であり、呼吸機能検査で正常に復すことのない気流閉塞を示し、臨床的には徐々に生じる労作時の呼吸困難と慢性の咳、痰を特徴とする[1)]。気流閉塞は末梢気道病変と気腫性病変が様々な割合で複合的に作用することにより起こり、その病態は通常進行性である。また、COPD による全身性の影響が併存症を誘発すると考えられており、全身性炎症、栄養障害、骨格筋機能障害、心・血管疾患(心筋梗塞、狭心症、脳血管障害)、骨粗鬆症、抑うつなどがみられる。これらの症状は COPD の重症度や QOL、生命予後に影響することから、併存症を含めた包括的な重症度の評価と管理の必要性が重要視されている[1)]。NICE study[2)]の結果から推定される本邦の COPD 患者は 500 万人以上であり、年間の死亡数は 16000 人以上に達し(平成 24 年人口動態調査[3)])、増加傾向にある。

日本呼吸器学会の COPD ガイドライン[1)]では、安定期 COPD の管理法として禁煙指導、薬物療法及び呼吸リハビリテーション(患者教育、運動療法、栄養療法)を挙げている。薬物療法の中心は気管支拡張薬であり、その選択に際しては患者ごとに薬剤の治療反応性を検討し、重症度に応じて段階的に使用すること、また、薬剤の投与経路として作用と副作用のバランスから吸入を選択することが推奨されている。気管支拡張薬には抗コリン薬、β_2 刺激薬、メチルキサンチンの 3 系統があるが、これらの作用機序は異なるため、単剤での効果が不十分な場合は、単剤の増量よりも気管支拡張の上乗せ効果を期待した多剤併用が推奨されている[1)]。

アクリジニウム臭化物(以下、本薬)はムスカリン性アセチルコリン受容体(以下、ムスカリン受容体)M_3 サブタイプに対し高親和性を有する強力な拮抗薬であり、COPD の症状を抑制する持続的気管支拡張薬療法として Almirall, S.A.社(スペイン)が創製した長時間作用性抗コリン薬である。気道平滑筋に発現する M_3 受容体は ACh による気管支収縮反応を介在しており、COPD 患者の気道の生理及び病理に重要な役割を果たしている。副交感神経節後線維末端から放出された ACh が気道平滑筋上のムスカリン受容体を活性化し、気道を収縮させる。本薬は、吸入投与により作用部位である肺に直接到達し、気道平滑筋の M_3 受容体での ACh に対する拮抗作用により収縮を抑制し、呼吸機能改善を促進する。また、作用部位及び粘膜から吸収された本薬は非酵素的又は血漿中のエステラーゼにより薬理学的に不活性な代謝物へ速やかに加水分解されることが明らかとなっており、抗コリン作用に由来する全身への作用(副作用)が少ないことも期待される。

1.5.2　開発の経緯

エクリラ 400μg ジェヌエアは、Almirall, S.A.社により創製されたアクリジニウム臭化物を有効成分とする新有効成分含有医薬品であり、海外では欧米で 2012 年 7 月に承認されており、本邦では杏林製薬株式会社が臨床開発を進めた。なお、欧米では当初 1 日 1 回投与を用法とした開発が進められていたが、気管支拡張効果の持続性の観点等から、より最適な用法として 1 日 2 回投与に変更し、その後の開発が進められた。

[redacted]

開発の経緯図を図 1.5-1 に示す。

図 1.5-1　エクリラ 400μg ジェヌエアの開発の経緯（1/2）

資料区分	分野	試験項目	資料番号	分担企業	[redacted]
品質	製剤	製剤開発の経緯	3.2.P.2	ALM	
		プロセス・バリデーション/プロセス評価	3.2.P.3.5	ALM	
		試験方法(分析方法)のバリデーション	3.2.P.5.3	ALM	
		安定性データ	3.2.P.8.3	ALM	
非臨床試験	薬理	効力を裏付ける試験		ALM	
		Binding	4.2.1.1-1～7	ALM	
		In vitro	4.2.1.1-8～13	ALM	
		In vivo	4.2.1.1-14～18	ALM	
		副次的薬理試験	4.2.1.2-1～4	ALM	
		安全性薬理			
		コアバッテリー	4.2.1.3-1～6	ALM	
		フォローアップ	4.2.1.3-7～17	ALM	
		補足的安全性薬理	4.2.1.3-18～24	ALM	
		薬力学的薬物相互作用	4.2.1.4-1	ALM	
	薬物動態	分析法	4.2.2.1-1～10	ALM	
		吸収	4.2.2.2-1～4	ALM	
		分布	4.2.2.3-1～4	ALM/FL	
		代謝	4.2.2.4-1～16	ALM/FL	
		排泄	4.2.2.5-1～4	ALM	
	毒性	単回投与毒性	4.2.3.1-1～6	ALM	
		反復投与毒性	4.2.3.2-1～42	ALM	
		遺伝毒性			
		In vitro	4.2.3.3.1-1～8	ALM	
		In vivo	4.2.3.3.2-1～3	ALM	
		がん原性	4.2.3.4.1-1～2	ALM	
		生殖発生毒性			
		受胎能及び着床までの初期発生	4.2.3.5.1-1～2	ALM	
		胚・胎児発生	4.2.3.5.2-1～14	ALM	
		出生前及び出生後の発生、母体機能	4.2.3.5.3-1	ALM	
		局所刺激性	4.2.3.6-1～2	ALM	
		抗原性	4.2.3.7.1-1～3	ALM	
		不純物	4.2.3.7.6-1～5	ALM	

図 1.5-1　エクリラ 400μg ジェヌエアの開発の経緯（2/2）

資料区分	分野	試験項目		資料番号	分担企業	[redacted]
臨床試験	生物薬剤・臨床薬理	分析法		5.3.1.4-1～11	ALM/FL/杏林	
		国内	患者	5.3.3.2-1	杏林	
		海外	バイオアベイラビリティ	5.3.1.1-1	ALM	
			健康成人	5.3.3.1-1	FL	
				5.3.3.1-4	ALM	
				5.3.3.1-5	ALM	
			肺沈着	5.3.3.1-2	ALM	
			マスバランス	5.3.3.1-3	FL	
			内因性(腎機能)	5.3.3.3-1	ALM	
			内因性(年齢)	5.3.3.3-2	ALM	
			Thorough QT/QTc	5.3.4.1-1	ALM	
			薬力学	5.3.4.1-2	ALM	
				5.3.4.2-1	ALM	
	有効性・安全性	国内	第II相用量設定	5.3.5.1-1	杏林	
			長期投与	5.3.5.2-1	杏林	
		海外	第III相検証	5.3.5.1-2	ALM	
				5.3.5.1-3	FL	
				5.3.5.1-4	FL	
			長期投与	5.3.5.1-7	FL	
				5.3.5.1-8	FL	
				5.3.5.2-2	FL	
			第II相	5.3.5.1-5	ALM	
				5.3.5.1-6	ALM	
			第III相	5.3.5.1-15	ALM	
				5.3.5.1-16	ALM	
			その他	5.3.5.1-9～14	ALM/FL	

注）杏林：杏林製薬株式会社、ALM：Almirall,S.A、FL：Forest Laboratories Inc.

1.5.2.1　品質に関する試験

原薬については、化学構造の確認、各種物性の検討を行い、製造方法、規格及び試験方法を検討した。安定性試験は、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験を行い、長期保存試験で 5 年間安定であった。

一方、製剤は、本薬を肺に正確に送達するように設計された呼吸作動式定量 DPI を選択した。市販予定製剤として、30 吸入用と 60 吸入用製剤がある。

- エクリラ400μgジェヌエア30吸入用
- エクリラ400μgジェヌエア60吸入用

製剤の規格及び試験方法は、性状、確認試験、純度試験、送達量均一性、微粒子量、[redacted]、定量法等を設定した。安定性試験は、長期保存試験、加速試験及び光安定性試験を行い、長期保存試験で 3 年間安定であった。

1.5.2.2　非臨床試験

1.5.2.2.1　薬理試験

本薬のムスカリン M_3 受容体に対する選択性を、ムスカリン受容体に対する拮抗作用及び解離速度の面から様々な *in vitro* 及び *in vivo* 薬理試験によって評価した結果、本薬は長時間作用性で可逆的な M_3 受容体拮抗薬であり、作用発現も早いことが示された。

本薬はヒトムスカリン受容体サブタイプ M_1～M_5 のすべてに高い親和性を示し、その親和性はチオトロピウム臭化物(以下、チオトロピウム)と同程度で、イプラトロピウム臭化物(以下、イプラトロピウム)より約 10 倍以上高かった。本薬の M_1、M_2、M_3 及び M_5 受容体サブタイプからの解離速度はチオトロピウムより速かったが、イプラトロピウムより遅かった。摘出器官への各種刺激による収縮に対する M_3 受容体拮抗作用は類薬と同程度であった。本薬の作用は可逆的競合阻害であった。本薬の摘出器官受容体からの解離は緩やかであった。本薬の作用持続時間はチオトロピウムより短いもののイプラトロピウムより長く、長時間作用性であった。本薬の作用発現速度はイプラトロピウムと同程度でチオトロピウムより速かった。

本薬の吸入により、麻酔下モルモットの ACh 誘発性気管支収縮が抑制され、その効果はチオトロピウム及びイプラトロピウムと同程度であった。本薬の最大作用の発現時間はイプラトロピウムと同程度で、チオトロピウムより速かった。本薬の作用持続時間は、チオトロピウムより短いもののイプラトロピウムより長かった。

ビーグル犬を用いた ACh 誘発性気管支収縮抑制作用及び心拍数増加作用の比較から、本薬はチオトロピウムより相対的に心拍数への影響が小さいことが示唆された。

本薬の(*S*)-Enantiomer の M_1、M_2 及びヒト M_3 受容体サブタイプに対する親和性は本薬の 1/90 以下であった。また、麻酔下モルモットの ACh 誘発性気管支収縮に対する抑制作用も弱く本薬の 1/300 以下であった。

本薬の 2 つの主要代謝物(LAS34850 及び LAS34823)はヒトムスカリン受容体に対し顕著な親和性(*in vitro*)を示さず、麻酔下モルモットの ACh 誘発性気管支収縮に対しても吸入による抑制作用(*in vivo*)を示さなかった。

本薬はムスカリン受容体以外の受容体の一部に対して M_3 受容体の親和性の 1/10000 程度の親和性を示したのみであり、種々の酵素活性に対しても阻害作用を示さなかった。本薬の 2 つの主要代謝物は、ムスカリン受容体を含め検討したいずれの受容体に対しても顕著な親和性を示さず、各種酵素活性に対しても阻害作用を示さなかった。

安全性薬理試験として本薬及び 2 つの主要代謝物の中枢神経系、心血管系、呼吸器系、腎/尿路系及び消化管系への影響を様々なモデルで評価したところ、顕著な作用を示さなかった。本薬の

ムスカリン受容体(特に M_3 受容体)阻害による既知の薬理作用(心拍数増加、尿閉/排尿困難、並びに口内乾燥及び便秘の発現など)は、チオトロピウム及びイプラトロピウムより弱いことが示された。本薬並びに 2 つの主要代謝物 LAS34850 及び LAS34823 の心血管系の安全性薬理試験の無影響濃度(又は使用最高濃度)は臨床用量(400 μg1 日 2 回)での曝露量(C_{max})のそれぞれ 5.4、2.7 及び 3.0 倍以上であった。

本薬をホルモテロールと併用してビーグル犬に静脈内投与しても、ホルモテロール誘発心室性頻拍の発現及び発現率に影響しなかった。

1.5.2.2.2　薬物動態試験

本薬の吸収、分布、代謝、排泄、代謝酵素活性に及ぼす影響及び血漿タンパクとの結合プロファイルを評価する *in vitro* 及び *in vivo* 試験を実施した。さらに、各種動物(マウス、ラット、ウサギ及びイヌ)に種々の投与経路(静脈内、経口、吸入及び皮下)及び日数(単回及び反復)により Toxicokinetics 試験を行い、曝露量を評価した。

本薬は吸入、静脈内、又は経口投与後、速やかに非酵素的及び酵素的加水分解を受け、2 つの主要代謝物(LAS34850 及び LAS34823)となるため、投与後 24 時間で大部分が体内から消失した。*In vitro* で本薬の酵素的加水分解に関与する主要な酵素は、ヒト血漿中に存在する butyrylcholinesterase であった。CYP450 は本薬の加水分解には関与せず、ヒト肝臓及び肺細胞画分中での加水分解はヒト血漿中より遅かった。本薬の *in vitro* 及び *in vivo* での主要な代謝経路は加水分解であり、試験に用いた全ての動物種で同様の結果であった。血漿中濃度は、LAS34850 が最も高く、LAS34823 と本薬は同程度であった。吸入投与後の本薬のバイオアベイラビリティは低かった。

ラットを用いた 26 週間反復吸入投与試験で、肺への本薬の分布量は投与量の約 14%(投与後 15 分)及び 1～2%(投与後 24 時間)であったが、投与開始 6 箇月後でも肺内濃度は変化しないことから、本薬は肺に蓄積しないことが示唆された。

妊娠ラットに放射性標識した本薬を単回静脈内投与したところ、胎児の放射能濃度は検出下限付近又は検出下限未満であり、胎児への曝露はわずかであることが示唆された。授乳期の母ラットに静脈内投与したところ、母乳中に放射能が確認されたため、新生児は授乳により薬物由来放射能の曝露を受けることが示唆された。しかしながら、母乳中の放射能濃度は投与後 24 時間までに血漿中濃度より低くなった。

雄有色ラットに放射性標識した本薬を静脈内投与した結果、眼及び有色皮膚の放射能濃度は低く、本薬とメラニンの親和性は低いと考えられた。各種動物血漿(マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト)を用いて放射性標識した本薬の *in vitro* タンパク結合を検討した。本薬は血漿中で LAS34823 及び LAS34850 へと速やかに加水分解されるため、本薬ではなく両代謝物のタンパク結合率を測定したと考えられ、それぞれ 12～26%及び 66～87%であった。両代謝物の血漿タンパク結合率は、動物種間で差異が小さかった。

放射性標識した本薬を用いたラット及びイヌのマスバランス試験で、静脈内、経口(ラットのみ)及び気管内投与後の放射能の排泄は速やかで、投与後 48 時間以内に 70%以上が排泄された。ラットへの経口投与では、糞中の放射能の 90%以上が未変化体及び LAS34823 由来で、本薬は消化管から吸収されにくいことが示唆された。しかし、LAS34850 に由来する放射能は尿中に多く排泄されたことから、経口投与後に本薬は消化管内で加水分解し、LAS34850 として吸収されるが、LAS34823 としては吸収されない。このため LAS34850 は本薬又は LAS34823 より血漿中濃度が高くなると考えられた。

本薬及び LAS34823 はヒト CYP2D6 及び一部のヒトエステラーゼ活性を阻害したが、臨床用量

投与時の本薬、LAS34823 及び LAS34850 の血漿中濃度が低いため、CYP450 又はエステラーゼ活性に影響を与えないと考えられた。Caco-2 細胞を用いた *in vitro* 透過試験から、本薬及び 2 つの代謝物は P-gp の基質ではないと考えられた。また P-gp に対する阻害作用を有していないため、P-gp の基質となる薬物と相互作用を起す可能性は低いと考えられた。

1.5.2.2.3　毒性試験

マウス、ラット、イヌ、ウサギ及びモルモットを用いて、本薬の吸入投与経路を主体に毒性試験を実施し、その他に経口、皮下及び静脈内投与経路の試験も行った。これらの投与経路を用いた毒性試験結果から、本薬及びその主要代謝物に対する気道、消化管、体循環などの体組織で生じうる毒性を総合的に評価した。また、標準的な組み合わせの遺伝毒性試験を実施した。本薬は長期使用する可能性があることから、ラット及びマウスを用いて、がん原性試験を実施した。さらに、構造から遺伝毒性が懸念される原薬中不純物について、遺伝毒性を評価した。ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験を実施し、催奇形性、胚・胎児毒性、出生前及び出生後の影響、受胎能への影響並びに生殖能力への影響を評価した。本薬は吸入投与されることから、適切な試験系による局所刺激性試験を実施した。

毒性用量では、主に抗コリン性の薬理作用の延長による所見として、心拍数増加、散瞳、摂餌量の減少、気道の組織変化、涙液分泌低下、耳下腺の組織変化、唾液分泌の抑制及び食道食物残留が認められた。これらの変化は他の抗コリン薬でも認められている。

げっ歯類及び非げっ歯類を用いた重要な長期吸入毒性試験の NOAEL での本薬の曝露量を臨床用量(400 μg1 日 2 回)の吸入投与によって得られたヒト曝露量と比較したところ、許容できる安全域が得られた。

In vitro 試験では弱い変異原性がみられたが、マウス骨髄小核試験及びラット肝臓不定期 DNA 合成試験で、高用量の全身曝露時に *in vivo* の遺伝毒性を示さなかった。*In vivo* 遺伝毒性試験で得られた本薬の NOAEL での曝露量と臨床用量でのヒト曝露量の比(安全域)は 800 倍以上であったことから、本薬の遺伝毒性のリスクは低いと考えられた。マウス及びラットの 104 週間吸入投与がん原性試験で、性別及び用量に係らず本薬投与と関連する腫瘍性病変はみられなかった。

ラットの受胎能及び初期胚発生に関する吸入試験で得られた雌雄ラット受胎能の NOAEL での曝露量と、臨床用量での曝露量から広い安全域が算出された。ラット又はウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験で、本薬は催奇形性又は胚毒性を示さなかったが、高用量群で軽微な胎児毒性を示した。出生前及び出生後の発生に関するラット吸入試験で、臨床曝露量と比較して高用量を投与しても出生児への影響は非常に軽度であった。

一般毒性試験及び局所刺激性試験の結果に基づき、本薬を単回投与又は反復投与しても刺激性又は免疫機能に基づく反応の徴候は認められなかった。

原薬中に認められた低濃度の不純物についての安全性は担保された。

1.5.2.3　臨床試験

1.5.2.3.1　日本の臨床開発の概略

国内の本薬の開発計画は、海外臨床データを外挿するブリッジング戦略に基づき計画した。開発計画の立案にあたっては、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下、総合機構)との医薬品[redacted]相談([redacted]、相談記録：1.13.2-1 及び 1.13.2-2)を実施し、[redacted]について確認を行った。

これらの治験相談の結果を踏まえ、以下の国内臨床試験を計画した。

(1) 日本人 COPD 患者を対象とした 4 週間反復投与試験(KRPAB1102-D201 試験)を国内第 II 相用量設定試験及びブリッジング試験として実施し、日本人における本薬の用量反応性を確認し、臨床推奨用量を検討する。また、海外第 III 相検証試験(ブリッジング対象試験：LAS-MD-33、M/34273/34 及び LAS-MD-38-partA 試験)の結果との類似性を確認し、海外臨床データの外挿可能性を検討する。

(2) 日本人 COPD 患者における 7 日間反復投与による薬物動態を検討する(KRPAB1102-D202 試験)。また、既存の海外試験結果による外国人薬物動態と日本人の薬物動態の類似性を検討する。

(3) 日本人 COPD 患者における長期投与時の安全性を検討する(KRPAB1102-D301 試験)。

(1)の検討を行った結果、日本人における本薬の臨床推奨用量は 400 μg が妥当であると考えられた。また、海外ブリッジング対象試験結果との類似性が確認できたこと、(2)の結果、日本人と外国人で本薬の薬物動態に大きな差はないこと、さらに国内外のガイドラインで COPD の疾患概念、病期分類、治療指針に大きな相違はないことから、海外臨床データを外挿し、国内申請における臨床データパッケージを構築した。なお、[redacted]は、総合機構の医薬品[redacted]相談([redacted]、相談記録：1.13.2-3)で確認した。

1.5.2.3.2　国内臨床データパッケージ

本製造販売承認申請における臨床データパッケージの概略を図 1.5-2 に、臨床試験一覧を表 1.5-1 に示す。評価資料は、国内試験 3 試験(薬物動態試験、第 II 相用量設定試験(ブリッジング試験)、長期投与試験)、海外第 III 相検証試験(ブリッジング対象試験)3 試験及び Thorough QT/QTc 試験とした。

図 1.5-2　エクリラ 400μg ジェヌエアの臨床データパッケージ

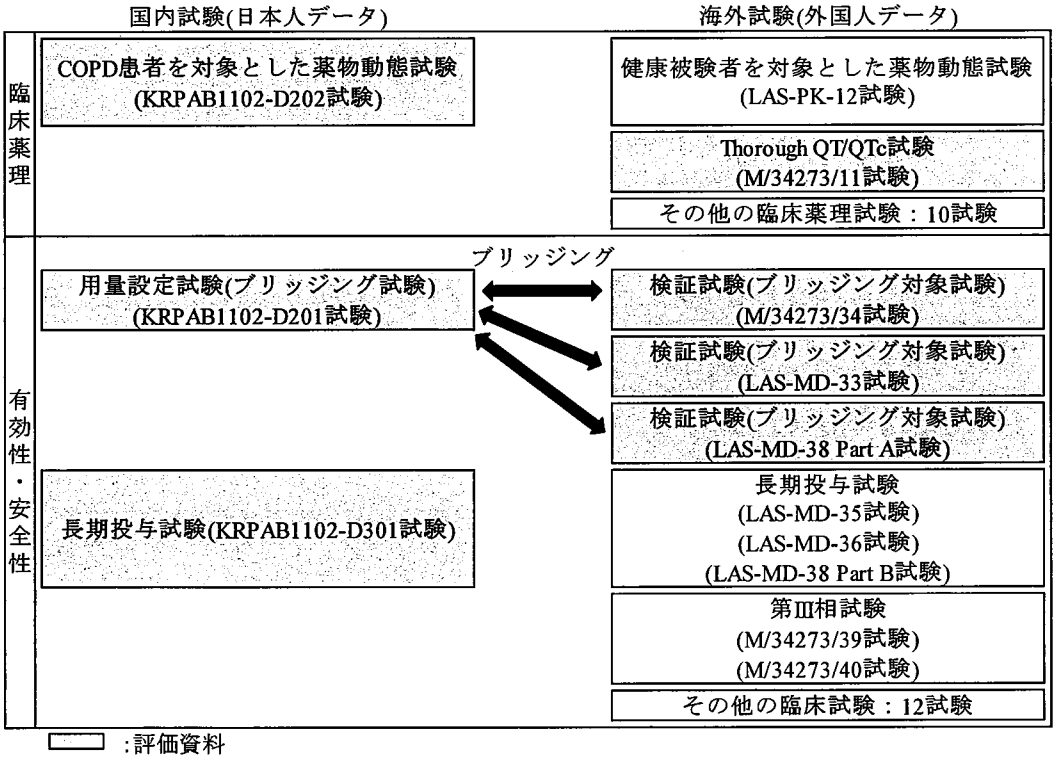


表 1.5-1　臨床試験一覧表

試験の区分	種類	評価資料	参考資料
生物薬剤学 臨床薬理	肺沈着率を評価した 生物薬剤学的試験	－	M/34273/03 試験(海外)
	バイオアベイラビリティ試験	－	M/34273/05 試験(海外)
	吸入器を評価した 生物薬剤学的試験	－	M/34273/07 試験(海外)
	マスバランス試験	－	M/34273/04 試験(海外)
	健康被験者を対象とした 薬物動態試験	－	M/34273/01 試験(海外) M/34273/06 試験(海外) LAS-PK-12 試験(海外)
	COPD 患者を対象とした 薬物動態試験	KRPAB1102-D202 試験(国内)	－
	健康被験者及び腎機能障害者を 対象とした内因性薬物動態試験	－	M/34273/08 試験(海外)
	高齢及び非高齢 COPD 患者を 対象とした内因性薬物動態試験	－	M/34273/09 試験(海外)
	薬力学的試験	－	M/34273/00 試験(海外) M/34273/21 試験(海外)
	Thorough QT/QTc 試験	M/34273/11 試験(海外)	－
有効性 安全性	用量設定試験(ブリッジング試験)	KRPAB1102-D201 試験(国内)	－
	検証試験(ブリッジング対象試験)	M/34273/34 試験(海外) LAS-MD-33 試験(海外) LAS-MD-38 Part A 試験(海外)	－
	長期投与試験	KRPAB1102-D301 試験(国内)	LAS-MD-35 試験(海外) LAS-MD-36 試験(海外) LAS-MD-38 Part B 試験(海外)
	第 II 相試験	－	M/34273/29 試験(海外) M/34273/23 試験(海外)
	第 III 相試験	－	M/34273/39 試験(海外) M/34273/40 試験(海外)

1.5.2.3.3　生物薬剤学、臨床薬理及び薬力学の検討

1.5.2.3.3.1　生物薬剤学の検討

外国人健康被験者を対象にジェヌエアを用いて本薬 200 μg 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は、同量を単回静脈内投与した場合の 5%未満であった(M/34273/05 試験)。

外国人健康被験者を対象に本薬の吸入投与後の肺沈着率を検討した結果、30.1%が肺全体に沈着し、最中心部が 9.9%で最大であった(M/34273/03 試験)。

外国人の中等症から重症の COPD 患者を対象に吸入器の評価をした結果、ジェヌエアを使用して十分な吸気流を生じさせることができ、1 回吸入量を確実に吸入し、正しく吸入器を操作できた。また、ジェヌエアの平均 PIF は Handihaler 吸入器と比較して約 1.5 倍高値を示しており、特に呼吸機能の低下が顕著な COPD 患者にジェヌエアはより有効である可能性が示唆された(M/34273/07 試験)。

1.5.2.3.3.2　臨床薬理学の検討

日本人 COPD 患者を対象に本薬 200 及び 400 μg を 1 日 2 回 7 日間反復投与した結果、本薬及び 2 つの主要代謝物の C_{max} 及び AUC は投与量に依存して増加した。投与 7 日目までに、本薬及び 2

つの主要代謝物のトラフ血漿中濃度は一定値を示し、定常状態に達したと考えられた。初回投与後と最終投与後の C_{max} 及び AUC の比較による蓄積係数は 2 前後であった。日本人と外国人(LAS-PK-12 試験)の間で本薬の薬物動態はほぼ同程度であり、海外で実施した種々の臨床試験結果は日本人に適応可能であることが確認できた(KRPAB1102-D202 試験)。

腎機能が正常な被験者及び腎機能障害患者(軽度、中等度及び高度)を対象に本薬 400 μg を単回吸入投与した結果、本薬の腎クリアランスは腎機能の低下に伴い減少した。しかし、腎機能が正常な被験者でも 48 時間以内の本薬の尿中排泄率は約 0.1%と低いため、腎機能正常群と腎機能障害群で血漿薬物動態パラメータに有意な差はなかった。また、クレアチニンクリアランスが低い被験者の全身曝露量(AUC)は増加する傾向がなく、全身曝露量に対する腎機能障害の影響は小さかった。よって、腎機能障害を有する患者における用量調節の必要性はないと考えられた(M/34273/08 試験)。

非高齢(40～59 歳)及び高齢(70～79 歳)の中等度から重症の COPD 患者を対象に本薬 200 及び 400 μg を 1 日 1 回 3 日間反復吸入投与した結果、各年齢群間で本薬の全身曝露量(C_{max} 及び AUC)に違いは認められなかった。よって、高齢の COPD 患者における用量調節の必要性はないと考えられた(M/34273/09 試験)。

1.5.2.3.3.3　薬力学の検討

外国人健康被験者を対象に本薬 200 及び 800 μg を 1 日 1 回 3 日間反復吸入投与による Thorough QT/QT_c 試験を実施した結果、本薬は投与初日及び定常状態のいずれでも QT 間隔を延長しないことが示された(M/34273/11 試験)。

1.5.2.3.4　日本人 COPD 患者における用量設定及び海外臨床データ外挿可能性の検討

日本人 COPD 患者における本薬の臨床推奨用量を検討するため、無作為化二重盲検並行群間プラセボ対照試験を実施した(国内第 II 相用量設定試験：KRPAB1102-D201 試験)。なお、本試験は海外第 III 相検証試験(ブリッジング対象試験 : M/34273/34、LAS-MD-33 及び LAS-MD-38 PartA 試験)結果との類似性を確認するためのブリッジング試験と位置づけた。用法・用量及び投与期間は、本薬 100、200、400 μg 又はプラセボのいずれかを 1 日 2 回、4 週間投与とした。

主要評価項目である投与 4 週のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量は、いずれの本薬群でもプラセボ群と比較して有意に大きかった。プラセボ群との群間差は、本薬 100 μg 群で 0.0700 L、200 μg 群で 0.1087 L、400 μg 群で 0.1046 L であり、200 μg 群及び 400 μg 群で臨床的意義のある改善(0.100 L 以上)が認められた。投与 4 週後の TDI focal スコア及び SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量は、本薬 400 μg 群のみがプラセボ群と比較して有意な改善を示した。

国内ブリッジング試験と海外ブリッジング対象試験との類似性の確認は、既存の海外試験データや類薬の情報より、4 週間投与のデータから 12 週間投与後の用量反応性が類推可能であると判断し、4 週投与時の結果を用いて実施した。投与 4 週後のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量について、ブリッジング試験及びブリッジング対象試験の本薬 200 μg 群と 400 μg 群は、プラセボ群と比較して有意な改善作用を示し、国内外の用量反応性はほぼ同様の傾向を示した。また、安全性に関しても、ブリッジング試験及びブリッジング対象試験の各投与群の有害事象及び副作用の発現率(投与 4 週時点)は同程度であり、本薬の投与量増加に伴う有害事象及び副作用の発現率の増加は認められなかった。よって、有効性評価項目における用量反応性と安全性評価における有害事象の発現傾向は同様の傾向を示しており、国内及び海外臨床データの類似性が確認でき、外国人のデータを日本人に外挿することは妥当と判断した。

以上より、日本人 COPD 患者における本薬の用法・用量は、国内第 II 相用量設定試験(ブリッ

ジング試験)の結果及び海外第 III 相検証試験(ブリッジング対象試験)結果を総合的に判断し、欧米の用法・用量と同様に本薬 400 μg、1 日 2 回投与が適切と判断した。日本人 COPD 患者における本薬の有効性は、海外第 III 相検証試験の結果を用いて評価した。

1.5.2.3.5　海外臨床試験における有効性の検証

1.5.2.3.5.1　海外第 III 相検証試験

外国人 COPD 患者を対象に無作為化二重盲検並行群間プラセボ対照試験を実施した(M/34273/34、LAS-MD-33 及び LAS-MD-38 PartA 試験)。用法・用量及び投与期間は、本薬 200、400 μg 又はプラセボのいずれかを 1 日 2 回、12 週間投与(M/34273/34 試験は 24 週間)とした。

3 試験併合解析結果より、本薬 200 μg 群及び 400 μg 群の投与 12 週後のトラフ FEV_1、ピーク FEV_1、TDI focal スコア及び SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して有意な改善を示した。また、本薬投与群は COPD 増悪頻度(/患者･年)もプラセボ群と比較して有意に低下した。さらに、本薬 400 μg 群のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量のプラセボ群との群間差は 0.100 L で、臨床的意義のある改善を示し、200 μg 群と比較して有意な改善が認められた。

以上より、本薬 400 μg の 1 日 2 回投与は、優れた気管支拡張作用を示すとともに、COPD 患者の QOL 及び COPD 症状の改善に対する有用性を示した。

1.5.2.3.5.2　その他の臨床試験

外国人 COPD 患者を対象に本薬(400 μg、1 日 2 回)、プラセボ及びチオトロピウム(18 μg、1 日 1 回)を 6 週間投与した結果、本薬はチオトロピウムと同等以上の呼吸機能及び COPD 症状の改善を示した。特に、早朝の COPD 症状(痰、息切れ、喘鳴及び咳)、夜間症状及び COPD 症状による活動制限に関しては、チオトロピウム群がプラセボ群と比較して有意な改善を示さなかったのに対し、本薬 400 μg 群は有意な改善を示した(M/34273/39 試験)。

外国人 COPD 患者を対象に本薬(400 μg、1 日 2 回)及びプラセボを 3 週間投与した結果、投与 3 週後の自転車エルゴメーターによる運動負荷時の運動耐性時間のベースラインからの変化量について、本薬 400 μg 群はプラセボ群と比較して有意な改善を示した。また、投与 3 週後のトラフ IC のベースラインからの変化量及び Borg CR-10 Scale に基づく呼吸困難の強度でも、本薬 400 μg 群はプラセボ群と比較して有意な改善を示した(M/34273/40 試験)。

1.5.2.3.6　効果の持続、耐薬性の検討

国内長期投与試験の結果、本薬 400 μg 群のトラフ FEV_1 は投与 52 週までベースラインと同程度の値が維持された(KRPAB1102-D301 試験)。52 週間以上投与した海外長期投与試験でも、本薬 400 μg 群のトラフ FEV_1 に対する改善効果が維持された(LAS-MD-35、LAS-MD-36 及び LAS-MD-38 PartB 試験)。

1.5.2.3.7　安全性の検討

国内第 II 相用量設定試験及び海外第 III 相検証試験(3 試験併合集団)で、本薬 400 μg を 1 日 2 回投与した際の有害事象及び副作用の発現率はプラセボ投与時と同程度又はプラセボ投与時より低く、発現頻度が高かった有害事象(慢性閉塞性肺疾患(COPD 増悪)及び鼻咽頭炎)に関しても、本薬投与時とプラセボ投与時の発現率に特に問題となる違いは認められなかった。また、チオトロピウムを対照とした海外試験で、本薬 400 μg を 1 日 2 回投与した際の有害事象及び副作用の発現率はチオトロピウム投与時と同程度であった(M/34273/39 試験)。

国内で日本人 COPD 患者に本薬 400 μg を 1 日 2 回、52 週間投与する非盲検非対照試験を実施した結果、有害事象の発現率は、本薬 400 μg 群で 74.7% (109/146 例)であり、発現頻度が最も高かった有害事象は鼻咽頭炎であった(KRPAB1102-D301 試験)。

海外で外国人 COPD 患者に本薬 200 μg 又は 400 μg を 1 日 2 回、52 週間投与する二重盲検非対照試験(LAS-MD-35 及び LAS-MD-36 試験)、及び本薬 400 μg を 1 日 2 回、40 週間投与する非盲検非対照試験(LAS-MD-38 PartB 試験)を実施した結果、3 試験併合集団の有害事象発現率は、本薬 200 μg 群で 65.5% (372/568 例)、400 μg 群で 69.1% (694/1005 例)であり、200 μg 群と 400 μg 群で発現率に大きな違いは認められなかった。発現頻度が最も高かった有害事象は慢性閉塞性肺疾患(COPD 増悪)であり、本薬 200 μg 群と 400 μg 群で発現率に大きな違いは認められなかった。

国内長期投与試験及び海外長期投与試験の 3 試験併合集団で、本薬の投与期間の長期化に伴い有害事象の発現率が増加する傾向は認められず、本薬 400 μg の 1 日 2 回を長期間投与した際の安全性が確認された。

国内第 II 相用量設定試験及び海外第 III 相検証試験で、心血管系及び脳血管系に関する有害事象の本薬投与時の発現頻度は全体的に低かった。また、心血管系、脳血管系及び呼吸器系に関する有害事象の本薬投与時の発現率は、プラセボ投与時と同程度又はプラセボ投与時より低かった。抗コリン作用に関する有害事象についても、本薬投与時とプラセボ投与時の個々の事象の発現率に大きな違いは認められなかった。

以上より、本薬 400 μg を 1 日 2 回投与した際の安全性プロファイルは、新規の吸入抗コリン薬として問題ないと考えられた。

1.5.3　特徴及び有用性

1.5.3.1　製剤学的特徴及び有用性

- 本薬は、肺の深部に送達させるために、微粉化しており、粒子径が [redacted]μm になるようにコントロールされている。
- [redacted]肺に到達するよう設計されている。
- ジェヌエアには、吸入したことが一目でわかる表示窓がついており、また、吸入中、吸入器が正しく使用されていることを示す「カチッ」という音が聞こえる。さらに、二重投与防止機構や一定回数以上投与するとロックがかかるロックアウトシステムが備わっており、安全性に配慮した設計がされている。

1.5.3.2　非臨床試験成績からみた特徴及び有用性

- 長時間作用性の可逆的なムスカリン受容体拮抗薬であり、ヒトムスカリン M_1～M_5 受容体すべてに対する親和性が高い。
- M_3 受容体からの解離は M_2 受容体からよりも遅く、解離速度の比較では M_3 受容体に対する選択性が高い。
- モルモットにおける ACh 誘発気道収縮を抑制し、その作用発現開始までの時間は速い。
- 本薬とその主要代謝物は、心血管系、中枢神経系、呼吸器系、腎・尿路系、消化器系のモデルで高い安全性プロファイルを示す。
- 吸入投与後に作用部位に到達した本薬は肺胞から吸収されて血中へと移行するが、血中では非酵素的又はエステラーゼにより加水分解され、薬理学的に不活性な 2 つの主要代謝物へ速やかに代謝されるため、抗コリン作用に由来する全身作用の低減が期待される。

1.5.3.3　臨床試験成績からみた特徴と有用性

- 本薬 400 μg の 1 日 2 回投与は、臨床的に意義のある呼吸機能(トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量)の改善を示し、長期投与でもその安定した気管支拡張作用が持続する。
- 本薬 400 μg の 1 日 2 回投与は、COPD 患者の QOL 及び COPD 症状の改善に対する有用性を示す。また、COPD 増悪頻度を有意に低下させ、運動耐容能の有意な改善を示す。
- 本薬 400 μg の 1 日 2 回投与は、類剤と同等以上の呼吸機能及び COPD 症状の改善を示し、早朝及び夜間を含めて一日を通して、COPD 症状をコントロールできる可能性を示唆する。
- 臨床試験中、交感神経様作用性気管支拡張薬、メチルキサンチン並びに経口及び吸入ステロイドなどの COPD 治療薬と本薬の併用で、薬物相互作用を示す臨床的事象は認められていない。
- 本薬は、特別な患者集団(腎機能障害患者、肝機能障害患者及び高齢者)に対して、用量の調節を必要としない。
- 本薬の有害事象及び副作用の発現率はプラセボと同程度であり、有害事象発現率と本薬の用量との相関性はみられなかった。また、海外第 III 相検証試験(3 試験併合集団)の本薬 400 μg 投与の被験者において、抗コリン由来の有害事象で 2%以上の発現頻度で報告された事象はなかったことから、安全性は高いと推察される。
- ジェヌエアは、吸い易く、簡便かつ容易な操作性を有する。高齢者の割合が多く呼吸機能の低下が著しい COPD 患者に対して、本薬を新たな COPD 治療薬として臨床現場に提供することは有用であり、また、患者のアドヒアランスの向上に繋がることが期待できる。

1.5.4　効能・効果(案)及び用法・用量(案)

国内及び海外で得られた品質、非臨床試験及び臨床試験成績に基づき、以下の内容で医薬品製造販売承認申請することとした。

申請品目：

エクリラ 400μg ジェヌエア 30 吸入用

エクリラ 400μg ジェヌエア 60 吸入用

効能又は効果(案)：

慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎、肺気腫)の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解

用法及び用量(案)：

通常、成人には 1 回 1 吸入(アクリジニウム臭化物として 400 μg)を 1 日 2 回吸入投与する。

1.5.5 参考文献

1) 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. 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第 4 版作成委員会編集　東京: メディカルレビュー社; 2013.
2) Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, Adachi M, Nagai A, Kuriyama T, et al. COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. Respirology. 2004; 9: 458-65.
3) 平成 24 年(2012)人口動態統計(確定数)の概況. 厚生労働省 Web サイト. [cited 2013 Sep 19]. Available from:http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei12/index.html

エクリラ 400μg ジェヌエア 30 吸入用
エクリラ 400μg ジェヌエア 60 吸入用

(アクリジニウム臭化物)

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6　外国における使用状況等に関する資料

杏林製薬株式会社

目次

1.6　外国における使用状況等に関する資料 3

表一覧

表 1.6-1　主要国での承認状況 3

1.6　外国における使用状況等に関する資料

本剤は 2014 年 10 月 31 日現在、EU 及び米国をはじめ、世界 42 箇国で COPD 治療薬として承認されている。主要国での承認状況を表 1.6- 1 に示す。また、外国の添付文書として、EU 共通の添付文書の和訳の概要及び原文を別紙 1.6.1 に、米国の添付文書の和訳の概要及び原文を別紙 1.6.2 に示す。

表 1.6- 1 主要国での承認状況

地域	販売名	承認年月	効能・効果	用法・用量
EU	Eklira Genuair Bretaris Genuair	2012 年 7 月 20 日	Aclidinium bromide is indicated as a maintenance bronchodilator treatment to relieve symptoms in adult patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).	The recommended dose is one inhalation of 322 µg aclidinium twice daily.
米国	Tudorza Pressair	2012 年 7 月 23 日	Tudorza Pressair is an anticholinergic indicated for the long-term maintenance treatment of bronchospasm associated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), including chronic bronchitis and emphysema.	One inhalation of Tudorza Pressair 400 µg twice daily.

EU の用法・用量は delivered dose として、米国の用法・用量は metered dose として記載。

EU 共通の添付文書の和訳の概要

▼本医薬品は追加モニタリングの対象となっている。これにより、新たな安全性情報を迅速に確認することができる。医療専門家には、疑われる副作用をすべて報告することが求められている。副作用の報告方法については 4.8 項を参照のこと。

1. 医薬品名

Eklira Genuair 322 μg 吸入粉末剤

2. 成分及び分量

1 回の送達量(マウスピースから放出される量; delivered dose)中、アクリジニウム臭化物 375 μg(アクリジニウムとして 322 μg)を含有する。これは、1 回の計量投与量(metered dose)であるアクリジニウム臭化物 400 μg(アクリジニウムとして 343 μg)に相当する。

添加物：
1 回の計量投与量中に乳糖水和物 12.6 mg を含有する。

全添加物一覧については 6.1 項を参照のこと。

3. 剤型

吸入粉末剤

白色又はほぼ白色の粉末で、一体型ドーズカウンターと緑色の投薬ボタンの付いた白色の吸入器に充填されている。

4. 臨床的特徴

4.1 適応症

Eklira Genuair は、慢性閉塞性肺疾患(COPD）成人患者の症状を緩和する気管支拡張維持療法として使用される。

4.2 用量・用法

用量
推奨用量は、1 回アクリジニウム 322 μg の 1 日 2 回吸入投与である。

吸入し忘れた場合は、できるだけ早く次の分を吸入する。ただし、次の吸入時間が近いときには、忘れた分は吸入しないこと。

高齢者
高齢者において用量調節を行う必要はない(5.2 項参照)。

腎機能障害

腎機能障害患者において用量調節を行う必要はない(5.2 項参照)。

肝機能障害

肝機能障害患者において用量調節を行う必要はない(5.2 項参照)。

小児

COPD の適応において、小児及び青年(18 歳未満)に Eklira Genuair を使用することは適切でない。

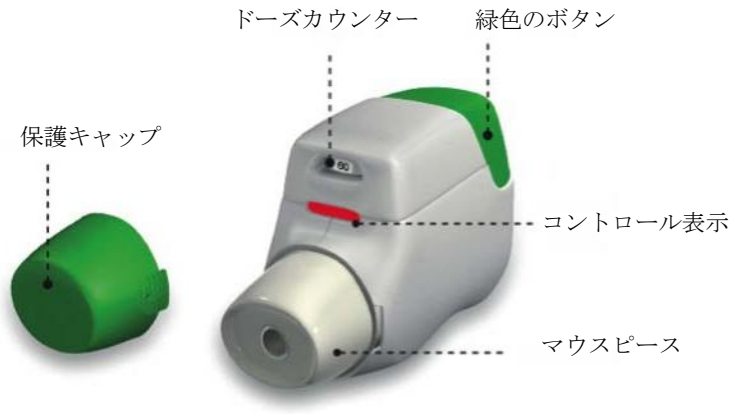
用法

吸入投与

患者は、この製品の正しいな使用方法を指導される必要がある。

使用方法：

Eklira Genuair についてよく理解する：



Genuair 吸入器をアルミラミネート袋から取り出し、その部品についてよく理解する。

Eklira Genuair の使用方法

概要

Genuair 吸入器を使用するためには、キャップを取り外した後に 2 つのステップを行う必要がある。

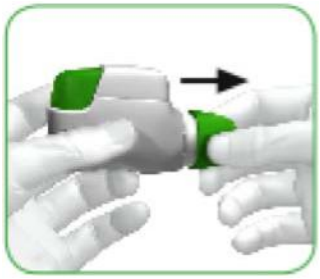
ステップ 1 - 緑色のボタン押してから**放し**、吸入器を遠ざけて完全に息を吐き出す。

ステップ 2 - マウスピースを唇でしっかりとくわえ、吸入器から**強く深く**息を吸い込む。

吸入後は、忘れずに保護キャップをはめること。

はじめに

- 初回使用前にアルミラミネート袋を切り込みに沿って開封し、Genuair 吸入器を取り出す。
- 医薬品を吸入する時点で、両側の**矢印を軽く握って**外向きに引っ張り、保護キャップを外す(イメージ 1 参照)。



イメージ 1

- マウスピースに何も詰まっていないことを確認する。
- Genuair 吸入器を**水平にして**マウスピースを自分の方に向けて持ち、緑色のボタンが**真上**を向くようにする(イメージ 2 参照)。

緑色のボタンが真上を
向くように持つ。傾けないこと。

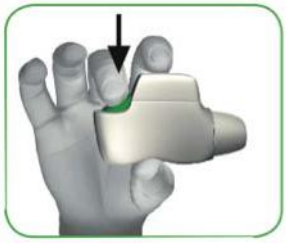


イメージ 2

ステップ 1：緑色のボタン**押し**一番下まで押し下げてから放す(イメージ 3 及び 4 参照)

緑色のボタンを押し続けないこと。

緑色のボタンを一番下まで
押し下げる



イメージ 3

緑色のボタンを放す



イメージ 4

この時点での確認：吸入の準備ができているか確認する。

- コントロール表示が**緑色に**変わったことを確認すること(イメージ 5 参照)。
- 緑色のコントロール表示は、医薬品を吸入する準備ができていることを示す。



イメージ 5

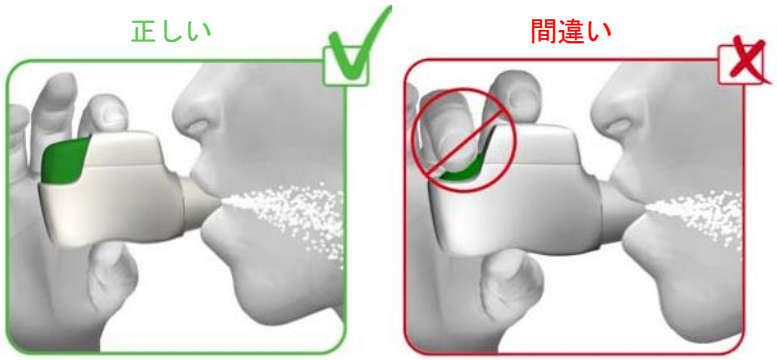
コントロール表示が赤色のままの場合は、押してから放す動作を繰り返すこと(ステップ 1 参照)。

- 吸入器を口にくわえる前に、完全に息を吐き出す。吸入器の中に息を吐き出さないこと。

ステップ 2 :

- Genuair 吸入器のマウスピースを唇でしっかりとくわえ、マウスピースを介して**強く深く**息を吸い込む(イメージ 6 参照)。
  このように強く深く息を吸い込むことにより、医薬品が吸入器を通って肺に送達される。

注意：吸入中は、緑色のボタンを押し下げないこと。



イメージ 6

- 吸入中、Genuair 吸入器が正しく使用されていることを示す「**カチッ**」という音が聞こえる。
- 吸入器から「カチッ」という音が聞こえても吸入を続け、必ず全用量を吸入する。
- Genuair 吸入器を口から外し、苦しくない程度に息を止め、その後、鼻からゆっくり息を吐き出す。

注：医薬品の吸入時に、患者により、やや甘味又は苦味を感じることがある。吸入後に味がしなくても、余分に吸入しないこと。

この時点での確認：正しく吸入したか確認する。

- コントロール表示が**赤色**になったことを確認すること(イメージ 7 参照)。これにより、全用量を正しく吸入したことを確認する。



イメージ 7

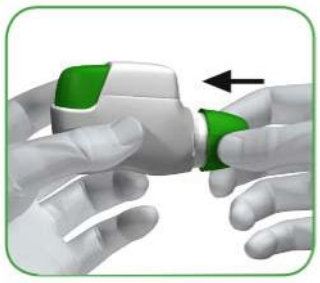
コントロール表示が緑色のままの場合は、再度マウスピースから強く深く息を吸い込むこと(ステップ 2 参照)。

- それでも表示が**赤色**に変わらない場合は、吸入前に緑色のボタンを放し忘れたか、正しく吸入しなかった可能性がある。この場合は、再度繰り返すこと。

緑色のボタンを必ず放し、マウスピースから強く深く息を吸うこと。

注：数回試みても正しく吸入できない場合は、担当医に相談すること。

- 表示が赤色になったら、保護キャップをマウスピースに押し戻してかぶせる(イメージ 8 参照)。



イメージ 8

新たな Genuair 吸入器との交換

- Genuair 吸入器には、残りのおおよその投与回数を示す**ドーズカウンター**が付いている。ドーズカウンターの数字は **10 ごと**(60、50、40、30、20、10、0)にゆっくりと下がる(イメージ A 参照)。いずれの Genuair 吸入器も 60 回以上投与することができる。

- **赤色の線**がドーズカウンターに現れた場合(イメージ A 参照)は、最終投与が近いことを示しており、新たな Genuair 吸入器を用意する必要がある。

ドーズカウンターは 10 ごと(60、50、40、30、20、10、0)に下がる。



イメージ A

注：Genuair 吸入器に損傷がみられたり、キャップを紛失した場合は、吸入器を取り替えること。Genuair 吸入器は清掃する必要はないが、清掃したい場合は、マウスピースの外側を乾いたティッシュ又はペーパータオルでふいて清掃すること。薬剤に悪影響を与えるおそれがあるため、Genuair 吸入器の清掃には水を使用しないこと。

空の Genuair 吸入器の確認方法

- ドーズカウンター中央に 0(ゼロ)と表示されても、Genuair 吸入器に残っている用量を継続して使用すること。
- 最終吸入投与の場合には、緑色のボタンが一番高い位置まで戻らず、中間地点でロックされる(イメージ B 参照)。緑色のボタンがロックされた場合でも、最終投与量を吸入することができる。その後は Genuair 吸入器が使用できなくなるので、新たな Genuair 吸入器の使用を開始すること。



イメージ B

4.3　禁忌

アクリジニウム臭化物、アトロピン若しくはその誘導体(イプラトロピウム、オキシトロピウム又はチオトロピウムなど)、又は 6.1 項に示した添加物に対する過敏症。

4.4　特別な警告及び使用上の注意

喘息：
Eklira Genuair は喘息患者に使用してはならない。喘息患者を対象としたアクリジニウム臭化物の臨床試験は実施されていない。

奇異性気管支痙攣：
他の吸入療法と同様に、Eklira Genuair の投与により奇異性気管支痙攣を起こすおそれがある。奇異性気管支痙攣が現れた場合は、Eklira Genuair 投与を中止し、他の治療を考慮すること。

疾患の悪化：
アクリジニウム臭化物は維持的な気管支拡張剤であり、気管支痙攣の急性発作の緩和に(すなわち、救済薬として)使用してはならない。アクリジニウム臭化物投与中に COPD の重症度が変化し、新たな救済薬が必要と考えられる場合は、患者及び患者の治療方法を再評価する必要がある。

心血管系に対する作用：
心血管系の安全性プロファイルは抗コリン作用を特徴とする。

Eklira Genuair は、過去 6 ヵ月間に心筋梗塞が発現した患者、過去 3 ヵ月以内に不安定狭心症、新たに診断された不整脈が認められた患者、又は過去 12 ヵ月以内に「ニューヨーク心臓協会」による心不全機能分類 III 及び IV で入院した患者には慎重に投与すること。このような患者は臨床試験から除外されており、これらの疾患は抗コリン作用機序による影響を受ける可能性がある。

抗コリン作用：
口内乾燥が抗コリン薬による治療で認められており、長期的には虫歯を伴う可能性がある。

アクリジニウム臭化物の抗コリン作用を考慮し、アクリジニウム臭化物は症候性の前立腺肥大症又は膀胱頚部閉塞又は狭隅角緑内障(本剤を直接眼に投与する可能性は極めて低いとしても)のある患者には慎重に投与すること。

添加物：
ガラクトース不耐症、Lapp ラクターゼ欠乏症又はグルコース・ガラクトース吸収不良症の稀な遺伝的問題を有する患者に対しては、本剤を投与してはならない。

4.5　薬剤相互作用及びその他の相互作用

アクリジニウム臭化物と他の抗コリン作用のある医薬品との併用投与は検討されておらず、推奨されない。

In vivo 薬物相互作用試験は実施されていないが、アクリジニウム臭化物吸入剤は他の COPD 医薬品(交感神経刺激気管支拡張剤、メチルキサンチン、経口及び吸入ステロイドなど)と併用投与されており、薬物相互作用を示す臨床的所見は得られていない。

複数の *in vitro* 試験から、アクリジニウム臭化物又はアクリジニウム臭化物の代謝物は臨床用量では、P-糖タンパク(P-gp)基質剤又はチトクローム P450(CYP450)酵素により代謝される薬剤及びエステラーゼとは相互作用を起こさないと考えられることが示されている(5.2 項参照)。

4.6　受胎能、妊娠、及び授乳

妊娠

アクリジニウム臭化物を妊婦に投与したデータはない。

動物実験では、ヒトに最高用量のアクリジニウム臭化物を投与した場合よりもはるかに高い投与量でのみ胎児毒性が認められている(5.3 項参照)。妊娠中は、有益性が危険性を上回る場合にのみアクリジニウム臭化物を使用すること。

授乳

アクリジニウム臭化物及び／又はその代謝物がヒト乳汁中に排出されるかどうかは不明である。動物実験で少量のアクリジニウム臭化物及び／又は代謝物が乳汁中に排出されたことが示されていることから、乳児に対する授乳の有益性と母親に対する長期的アクリジニウム臭化物投与の有益性を考慮して授乳を中止するか、アクリジニウム臭化物投与を中止するかを判断しなければならない。

受胎能

ラットを用いた試験では、ヒトに最高用量のアクリジニウム臭化物を投与した場合よりもはるかに高い投与量でのみ受胎能のわずかな低下が認められている(5.3 項参照)。推奨用量を投与した場合に、アクリジニウム臭化物がヒトの受胎能に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

4.7　運転能及び機械操作能に及ぼす影響

アクリジニウム臭化物は、運転能及び機械操作能に全く又はほとんど影響を及ぼさない。頭痛又は霧視の発現は、運転能又は機械操作能に影響を及ぼす可能性がある。

4.8　望ましくない作用

安全性プロファイルの概要

最も多く報告された Eklira Genuair の副作用は頭痛(6.6%)及び鼻咽頭炎(5.5%)であった。

副作用一覧表

以下の表に示す望ましくない作用の頻度は、6 ヵ月無作為化プラセボ対照試験 1 試験及び 3 ヵ月無作為化プラセボ対照試験 2 試験の併合解析において、Eklira Genuair 322 μg 投与群(636 例)で認められた副作用の発現率に基づいている。

副作用の頻度は以下の用語を用いて定義した：非常に多い(1/10 以上)、多い(1/100 以上～1/10 未満)、少ない(1/1,000 以上～1/100 未満)、稀(1/10,000 以上～1/1,000 未満)、非常に稀(1/10,000 未満)、不明(入手したデータから推定できない)。

器官別大分類	基本語	頻度
感染症および寄生虫症	副鼻腔炎	多い
	鼻咽頭炎	多い
免疫系障害	過敏症	稀
	血管浮腫	不明
神経系障害	頭痛	多い
眼障害	霧視	少ない
心臓障害	頻脈	少ない
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	多い
	発声障害	少ない
胃腸障害	下痢	多い
	口内乾燥	少ない
皮膚および皮下組織障害	発疹	少ない
	そう痒症	少ない
腎および尿路障害	尿閉	少ない

副作用疑いの報告

医薬品市販後の副作用報告は重要である。これにより、医薬品のベネフィット／リスク比を継続的に監視することができる。医療専門家には、付録 V に示す国の報告制度により、疑われる副作用をすべて報告することが求められている。

4.9　過量投与

アクリジニウム臭化物の高用量投与により、抗コリン作用性の徴候及び症状が現れる可能性がある。

ただし、健康被験者にアクリジニウム臭化物 6,000 μg までを単回吸入投与しても、抗コリン作用による全身性有害作用は認められなかった。また、健康被験者にアクリジニウム臭化物 800 μg までを 1 日 2 回 7 日間投与しても、臨床的に重要な有害作用は認められなかった。

アクリジニウム臭化物の経口バイオアベイラビリティは低く、Genuair 吸入器は呼吸作動式投与装置であることから、アクリジニウム臭化物の不注意な摂取により急性中毒が起こる可能性は低い。

5. 薬理作用

5.1 薬力学的特性

薬効群：抗コリン作用剤、ATC コード：R03BB05

アクリジニウム臭化物は競合的、選択的なムスカリン受容体拮抗薬(抗コリン薬としても知られる)であり、M_2 受容体よりも M_3 受容体に長く結合する。M_3 受容体は気道平滑筋の収縮に関与している。吸入されたアクリジニウム臭化物は肺に局所的に作用し、気道平滑筋の M_3 受容体に拮抗して気管支拡張を誘発する。*In vitro* 及び *in vivo* 非臨床試験において、アクリジニウム臭化物はアセチルコリンによる気管支収縮を迅速かつ用量依存的に、長時間にわたり抑制することが示された。アクリジニウム臭化物は血漿中で速やかに分解されるため、抗コリン作用による全身性副作用の程度は低い。

薬理作用

有効性に関する複数の臨床試験から、Eklira Genuair により朝及び夕方投与後 12 時間にわたり呼吸機能に臨床的に意義のある改善(1 秒量［FEV_1］で評価)が認められ、これは初回投与後 30 分以内に明らか(ベースラインから 124～133 mL 増加)であった。投与 1～3 時間後に最大の気管支拡張効果が得られ、定常状態における FEV_1 はベースラインと比較して平均して最大 227～268 mL 改善した。

心臓電気生理

QT 評価試験において健康被験者にアクリジニウム臭化物(200 μg 又は 800 μg)を 1 日 1 回 3 日間投与したところ、QT 間隔(Fridericia 法による補正、Bazett 法による補正、又は個別補正)に影響は認められなかった。

また、患者 336 例(うち 164 例に Eklira Genuair 322 μg を 1 日 2 回投与)に 3 ヵ月間投与後、24 時間ホルター心電図測定を実施したところ、心律動に Eklira Genuair による臨床的に重要な影響は認められなかった。

臨床的有効性

Eklira Genuair の第 III 相臨床開発プログラムには、6 ヵ月無作為化プラセボ対照試験で Eklira Genuair 322 μg を 1 日 2 回投与した患者 269 例及び 3 ヵ月無作為化プラセボ対照試験で Eklira Genuair 322 μg を 1 日 2 回投与した患者 190 例が組み入れられた。有効性は呼吸機能検査の他、症状に関する評価項目(息切れ、疾患特異的な健康状態、救済薬の使用、増悪の発現など)によって評価した。長期安全性試験では、Eklira Genuair を 1 年間投与した結果、気管支拡張効果が認められた。

気管支拡張効果

6 ヵ月試験において、Eklira Genuair 322 μg を 1 日 2 回投与した患者では肺機能に臨床的に意義のある改善(FEV_1 による評価)が認められた。最大の気管支拡張効果は投与 1 日目から認められ、

6 ヵ月の投与期間を通して維持された。6 ヵ月間投与後、プラセボと比較してトラフ(朝の投与前)FEV_1は平均 128 mL(95% CI=85～170、p<0.0001)改善した。

3 ヵ月試験でも、Eklira Genuair 投与により同様の結果が認められた。

疾患特異的な QOL 評価及び症状の改善

Eklira Genuair により息切れ(呼吸困難指標［TDI］による評価)及び疾患特異的な QOL 評価(St. George 呼吸器質問票［SGRQ］による評価)に臨床的に意義のある改善が得られた。Eklira Genuair を 6 ヵ月間投与後に得られた症状の緩和を下表に示す。

評価項目	投与群		プラセボに対する改善	p 値
	Eklira Genuair	プラセボ		
TDI				
MCID[a]を達成した患者の割合	56.9	45.5	1.68 倍[c]	0.004
ベースラインからの平均変化量	1.9	0.9	1.0 単位	<0.001
SGRQ				
MCID[b]を達成した患者の割合	57.3	41.0	1.87 倍[c]	<0.001
ベースラインからの平均変化量	-7.4	-2.8	-4.6 単位	<0.0001

a 臨床的に意義のある最小変化量(MCID ; minimum clinically important difference)：TDI における 1 単位以上の変化
b MCID：SGRQ における-4 単位以上の変化
c オッズ比(プラセボと比較した MCID 達成率の上昇)

Eklira Genuair 群はプラセボ群よりも救済薬を必要とした患者が少なかった(6 ヵ月時点で 0.95 吸入／日の差［p=0.005］)。Eklira Genuair は日常の COPD 症状(呼吸困難、咳嗽、喀痰産生)に加え、夜間及び早朝の症状も改善した。

6 ヵ月及び 3 ヵ月プラセボ対照試験の結果を併合した有効性解析から、アクリジニウム 322 μg 1 日 2 回投与はプラセボと比較して、(抗菌薬やコルチコステロイド投与を必要とした、又は入院に至った)中等度～重度の悪化の頻度が統計学的に有意に低いことが示された(年間患者 1 例あたりの頻度：それぞれ 0.31、0.44、p=0.0149)。

運動耐容能

3 週クロスオーバー、無作為化、プラセボ対照試験において、Eklira Genuair はプラセボと比較して運動耐容時間を統計学的に有意に 58 秒改善した(95% CI=9～108、p=0.021、投与前値：486 秒)。Eklira Genuair は安静時における肺過膨張を統計学的に有意に軽減(機能的残気量［FRC］=0.197 L［95% CI=0.321, 0.072、p=0.002］、残気量［RV］=0.238 L［95% CI=0.396, 0.079、p=0.004］)し、トラフ最大吸気量を改善(0.078 L、95% CI=0.01, 0.145、p=0.025)し、労作時の呼吸困難(Borg スケール)を軽減(0.63 段階、95% CI=1.11, 0.14、p=0.012)した。

小児

欧州医薬品庁は、COPD の小児患者の全部分集団を対象とした、Eklira Genuair の試験結果の提出義務を免除している(小児への投与に関する情報は 4.2 項参照)。

5.2　薬物動態学的特性

吸収

アクリジニウム臭化物は肺から速やかに吸収され、健康被験者では吸入後 5 分以内、COPD 患者では通常 15 分以内に最高血漿中濃度に達する。アクリジニウム未変化体として全身循環に到達する吸入量の割合は極めて低く、5%未満である。

COPD 患者を対象に、アクリジニウム臭化物 400 μg を吸入粉末として単回吸入投与したときに得られた最高血漿中濃度は約 80 pg/mL であった。血漿中濃度は 1 日 2 回投与開始後 7 日以内に定常状態に到達し、半減期が短いことから、初回投与直後に定常状態に達する可能性がある。反復投与後の定常状態における蓄積は認められなかった。

分布

Genuair 吸入器から吸入されたアクリジニウム臭化物の全肺沈着率は、平均して計量投与量の約 30%であった。

アクリジニウム臭化物は血漿中で速やかに分解されるため、*in vitro* で測定したアクリジニウム臭化物の血漿蛋白結合率は代謝物の蛋白結合率と一致する可能性が最も高く、血漿蛋白結合率はカルボン酸代謝物では 87%、アルコール代謝物では 15%であった。アクリジニウム臭化物に結合する主な血漿蛋白はアルブミンである。

代謝

アクリジニウム臭化物は急速かつ広範に加水分解され、薬理学的に不活性なアルコール及びカルボン酸代謝物となる。加水分解は化学的(非酵素的)及びエステラーゼによる酵素的に生じ、加水分解に関与する主なヒトエステラーゼはブチリルコリンエステラーゼである。吸入後のカルボン酸代謝物の血漿中濃度は、アルコール代謝物及び未変化体の約 100 倍である。

アクリジニウム臭化物は肺に沈着するか嚥下されるかにかかわらず、広範な全身及び全身循環前の加水分解を受けるため、吸入されたアクリジニウム臭化物の絶対的バイオアベイラビリティは低い(5%未満)。

CYP450 酵素による代謝は、アクリジニウム臭化物の総代謝クリアランスにはほとんど関与しない。

複数の *in vitro* 試験から、アクリジニウム臭化物又はその代謝物は臨床用量ではチトクローム P450(CYP450)酵素を阻害又は誘導せず、エステラーゼ(カルボキシエステラーゼ、アセチルコリンエステラーゼ、ブチリルコリンエステラーゼ)も阻害しないことが示されている。複数の *in*

vitro 試験からは、アクリジニウム臭化物又はその代謝物は P-糖蛋白の基質又は阻害物質ではないことも示されている。

排泄

アクリジニウム臭化物の終末相消失半減期は約 2～3 時間である。

健康被験者に放射標識したアクリジニウム臭化物 400 μg を静脈内投与したところ、投与量の約 1%がアクリジニウム臭化物未変化体として尿中に排泄された。投与量の最大 65%は代謝物として尿中に、最大 33%は代謝物として糞中に排泄された。

健康被験者又は COPD 患者にアクリジニウム臭化物 200 μg 及び 400 μg を吸入投与したところ、アクリジニウム未変化体の尿中排泄率は投与量の約 0.1%と極めて低く、腎クリアランスはアクリジニウムの血漿中からの総クリアランスにほとんど関与していないことが示された。

線形性／非線形性

アクリジニウム臭化物は治療域で動態学的線形性を示し、薬物動態には時間に依存した変動は認められなかった。

薬物動態／薬力学の関係

アクリジニウム臭化物は肺に局所的に作用し、血漿中で速やかに分解されることから、薬物動態と薬力学との間に直接的な関係はない。

特別な集団

高齢者

中等度～重度の COPD 患者におけるアクリジニウム臭化物の薬物動態学的特性は、40～59 歳の患者と 70 歳以上の患者で類似していると考えられる。したがって、COPD の高齢患者において用量調節を行う必要はない。

肝機能障害患者

肝機能障害患者を対象とした試験は実施されていない。アクリジニウム臭化物は血漿中で化学的及び酵素的な分解により主に代謝されることから、肝機能障害により全身曝露量が変化する可能性は極めて低い。肝機能障害を有する COPD 患者において用量調節を行う必要はない。

腎機能障害患者

腎機能正常被験者と腎機能障害患者との間で薬物動態に顕著な差は認められなかった。したがって、腎機能障害を有する COPD 患者において用量調節及びさらなるモニタリングを行う必要はない。

5.3　非臨床安全性データ

安全性薬理試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖・発生毒性試験に基づく非臨床データからは、ヒトに対する特別な懸念事項は認められていない。

非臨床試験において、ヒトでの最大曝露量を十分に超え、臨床用量との関連性が乏しいと考えられる高度の曝露時にのみ、心血管パラメータ(イヌの心拍数増加)、生殖毒性(胎児毒性作用)、受胎能(受胎率、黄体数及び着床前後の胚損失率のやや低下)に対する影響が観察された。

非臨床毒性試験で観察された安全な毒性プロファイルは、アクリジニウム臭化物が血漿中において速やかに代謝され、その主要代謝物に顕著な薬理活性がないことが一因である。これらの試験において、アクリジニウム臭化物 400 μg を 1 日 2 回投与したときのヒト全身曝露量の安全域は無毒性量の 17～187 倍の範囲であった。

6. 薬剤学的特徴

6.1 添加物一覧

乳糖水和物

6.2 配合禁忌

該当なし。

6.3 有効期間

3 年間

アルミラミネート袋の開封後は 90 日以内に使用すること。

6.4 保管上の注意

本吸入器は、特別な保管条件を必要としない。
本吸入器は、投与期間の開始までアルミラミネート袋の状態で保管すること。

6.5 容器の材質及び内容

吸入器はポリカーボネート、アクリロニトリル・ブタジエン・スチレン、ポリオキシメチレン、ポリエステル・ブチレン・テレフタレート、ポリプロピレン、ポリスチレン及びステンレス鋼製の複数の材質から構成されている。吸入器は白色で、一体型ドーズカウンターと緑色の投薬ボタンが付いており、マウスピースは取り外し可能な緑色の保護キャップで覆われている。吸入器は保護用のアルミラミネート袋で封をされ、箱に収納して提供される。

30 回投与吸入器 1 個入りカートン
60 回投与吸入器 1 個入りカートン
60 回投与吸入器 3 個入りカートン
全ての包装サイズが市販されていない場合もある。

6.6　廃棄及び他の取扱い上の注意事項

未使用の医薬品又は廃棄物は、各地域の要件に従って廃棄すること。

使用方法については 4.2 項を参照のこと。

7.　医薬品市販承認取得者

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
ES-08022 Barcelona
Spain
電話：+34 93 291 30 00
Fax：+34 93 291 31 80

8.　販売承認番号

EU/1/12/778/001
EU/1/12/778/002
EU/1/12/778/003

9.　初回承認／承認更新日

初回承認：2012 年 7 月 20 日

10. 本文の改訂日

本剤に関する詳細な情報については、欧州医薬品庁のウェブサイト http://www.ema.europa.eu で閲覧できる。

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Eklira Genuair 322 micrograms inhalation powder

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each delivered dose (the dose leaving the mouthpiece) contains 375 µg aclidinium bromide equivalent to 322 µg of aclidinium. This corresponds to a metered dose of 400 µg aclidinium bromide equivalent to 343 µg aclidinium.

Excipients with known effect:
Each metered dose contains 12.6 mg lactose monohydrate.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Inhalation powder.

White or almost white powder in a white inhaler with an integral dose indicator and a green dosage button.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Eklira Genuair is indicated as a maintenance bronchodilator treatment to relieve symptoms in adult patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

4.2 Posology and method of administration

Posology
The recommended dose is one inhalation of 322 µg aclidinium twice daily.

If a dose is missed the next dose should be taken as soon as possible. However, if it is nearly time for the next dose, the missed dose should be skipped.

Elderly population
No dose adjustments are required for elderly patients (see section 5.2).

Renal impairment
No dose adjustments are required for patients with renal impairment (see section 5.2).

Hepatic impairment
No dose adjustments are required for patients with hepatic impairment (see section 5.2).

Paediatric population

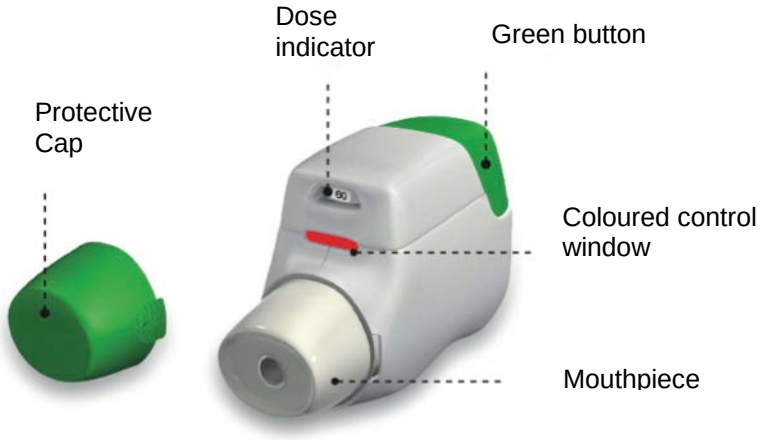
There is no relevant use of Eklira Genuair in children and adolescents (under 18 years of age) in the indication of COPD.

Method of administration
For inhalation use.

Patients should be instructed on how to administer the product correctly.

Instructions for use:

Becoming familiar with Eklira Genuair:



Remove the Genuair inhaler from the pouch and become familiar with its components.

How to use Eklira Genuair

Summary

To use your Genuair inhaler there are 2 steps you need to perform after removing the cap:
Step 1 - Press and **RELEASE** the green button and breathe out completely, away from the inhaler.
Step 2 - Place your lips tightly around the mouthpiece and inhale **STRONGLY** and **DEEPLY** through the inhaler.

After inhalation, remember to replace the protective cap.

Getting Started

- Before first use, tear the sealed pouch along the notch and remove the Genuair inhaler.
- When you are about to take your dose of medicinal product, remove the protective cap by **lightly squeezing the arrows** marked on each side and pulling outwards (see image 1).

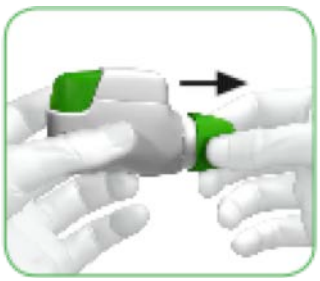


IMAGE 1

- Look to see that nothing is blocking the mouthpiece.
- Hold the Genuair inhaler **horizontally** with the mouthpiece towards you and the green button facing **straight up** (see image 2).



IMAGE 2

STEP 1: <u>PRESS</u> the green button all the way down and then **<u>RELEASE</u>** it (see images 3 and 4).

<u>DO NOT CONTINUE TO HOLD THE GREEN BUTTON DOWN.</u>

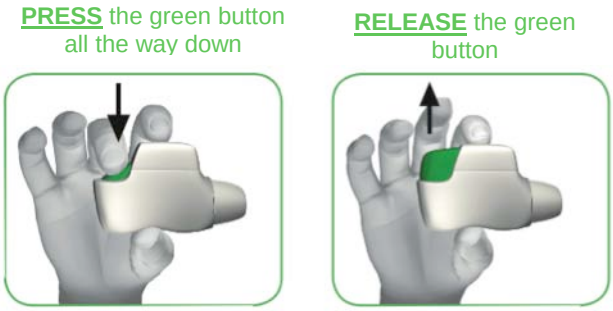


IMAGE 3　IMAGE 4

Stop and Check: Make sure dose is ready for inhalation

- Make sure the coloured control window has changed **to green** (see image 5).
- The green control window confirms that your medicinal product is ready for inhalation.



IMAGE 5

IF THE COLOURED CONTROL WINDOW STAYS RED, PLEASE REPEAT <u>PRESS</u> AND <u>RELEASE</u> ACTIONS (SEE STEP 1).

- Before bringing the inhaler to your mouth, breathe out completely. Do not breathe out into the inhaler.

STEP 2: Put your lips tightly around the mouthpiece of the Genuair inhaler and inhale **STRONGLY** and **DEEPLY** through the mouthpiece (see image 6).

This strong, deep breath pulls the medicinal product through the inhaler into your lungs.

ATTENTION: DO NOT HOLD THE GREEN BUTTON DOWN WHILE YOU ARE INHALING.

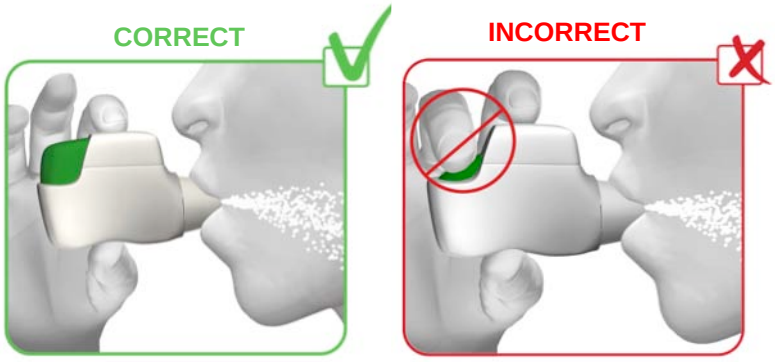


IMAGE 6

- While you breathe in you will hear a "**CLICK**" which signals that you are using the Genuair inhaler correctly.
- Keep breathing in even after you have heard the inhaler **"**CLICK**"** to be sure you get the full dose.
- Remove the Genuair inhaler from your mouth and hold your breath for as long as is comfortable, then breathe out slowly through your nose.

Note: Some patients may experience a mild sweet or slightly bitter taste, depending on the patient, when inhaling the medicinal product. Do not take an extra dose if you do not taste anything after inhaling.

Stop and Check: Make sure you have inhaled correctly

- Make sure the control window has turned to **red** (see image 7). This confirms that you have inhaled your full dose correctly.

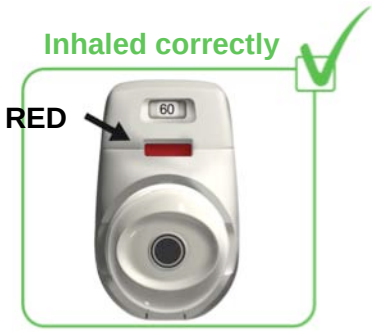


IMAGE 7

IF THE COLOURED CONTROL WINDOW IS STILL GREEN, PLEASE REPEAT INHALING STRONGLY AND DEEPLY THROUGH THE MOUTHPIECE (SEE STEP 2).

- If the window still does not change to **red,** you may have forgotten to release the green button before inhaling or may not have inhaled correctly. If that happens, try again.

Make sure you have <u>RELEASED</u> the green button and take a <u>STRONG</u> deep breath in through the mouthpiece.

Note: If you are unable to inhale correctly after several attempts, consult your doctor.

- Once the window has turned red, replace the protective cap by pressing it back onto the mouthpiece (see image 8).

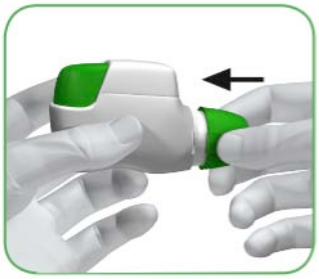


IMAGE 8

When should you get a new Genuair inhaler?

- The Genuair inhaler is equipped with a **dose indicator** to show you approximately how many doses are left in the inhaler. The dose indicator moves down slowly, displaying **intervals of 10** (60, 50, 40, 30, 20, 10, 0) (see image A). Every Genuair inhaler will deliver at least 60 doses.

- When a **red striped band** appears in the dose indicator (see image A), this means you are nearing your last dose and you should obtain a new Genuair inhaler.

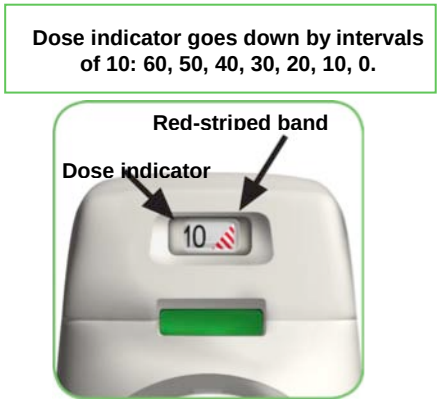


IMAGE A

Note: If your Genuair inhaler appears to be damaged or if you lose the cap, your inhaler should be replaced. You DO NOT NEED to clean your Genuair inhaler. However, if you wish to clean it you should do so by wiping the outside of the mouthpiece with a dry tissue or paper towel. NEVER use water to clean the Genuair inhaler, as this may damage your medicine.

How do you know that your Genuair inhaler is empty?

- When 0 (zero) appears in the middle of the dose indicator, you should continue using any doses remaining in the Genuair inhaler.

- When the last dose has been prepared for inhalation, the green button will not return to its full upper position, but will be locked in a middle position (see image B). Even though the green

button is locked, your last dose may still be inhaled. After that, the Genuair inhaler cannot be used again and you should start using a new Genuair inhaler.



IMAGE B

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to aclidinium bromide, atropine or its derivatives, including ipratropium, oxitropium or tiotropium, or to the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Asthma:
Eklira Genuair should not be used in asthma; clinical trials of aclidinium bromide in asthma have not been conducted.

Paradoxical bronchospasm:
As with other inhalation therapies, administration of Eklira Genuair may cause paradoxical bronchospasm. If this occurs, treatment with Eklira Genuair should be stopped and other treatments considered.

Deterioration of disease:
Aclidinium bromide is a maintenance bronchodilator and should not be used for the relief of acute episodes of bronchospasm, i.e. as a rescue therapy. In the event of a change in COPD intensity while the patient is being treated with aclidinium bromide so that the patient considers additional rescue medication is required, a re-evaluation of the patient and the patients' treatment regimen should be conducted.

Cardiovascular effects:
Cardiovascular safety profile is characterized by the anticholinergic effects.
Eklira Genuair should be used with caution in patients with a myocardial infarction during the previous 6 months, unstable angina, newly diagnosed arrhythmia within the previous 3 months, or hospitalisation within the previous 12 months for heart failure functional classes III and IV as per the "New York Heart Association". Such patients were excluded from the clinical trials and these conditions may be affected by the anticholinergic mechanism of action.

Anticholinergic activity:
Dry mouth, which has been observed with anticholinergic treatment, may in the long term be associated with dental caries.

Consistent with its anticholinergic activity, aclidinium bromide should be used with caution in patients with symptomatic prostatic hyperplasia or bladder-neck obstruction or with narrow-angle glaucoma (even though direct contact of the product with the eyes is very unlikely).

Excipients:

Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Co-administration of aclidinium bromide with other anticholinergic-containing medicinal products has not been studied and is not recommended.

Although no formal *in vivo* drug interaction studies have been performed, inhaled aclidinium bromide has been used concomitantly with other COPD medicinal products including sympathomimetic bronchodilators, methylxanthines, and oral and inhaled steroids without clinical evidence of drug interactions.

In vitro studies have shown that aclidinium bromide or the metabolites of aclidinium bromide at the therapeutic dose are not expected to cause interactions with P-glycoprotein (P-gp) substrate drugs or drugs metabolised by cytochrome P450 (CYP450) enzymes and esterases (see section 5.2).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy
There are no data available on the use of aclidinium bromide in pregnant women.

Studies in animals have shown fetotoxicity only at dose levels much higher than the maximum human exposure to aclidinium bromide (see section 5.3). Aclidinium bromide should only be used during pregnancy if the expected benefits outweigh the potential risks.

Breast-feeding
It is unknown whether aclidinium bromide and/or its metabolites are excreted in human milk. As animal studies have shown excretion of small amounts of aclidinium bromide and/or metabolites into milk, a decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue therapy with aclidinium bromide taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of long-term aclidinium bromide therapy to the woman.

Fertility
Studies in rats have shown slight reductions in fertility only at dose levels much higher than the maximum human exposure to aclidinium bromide (see section 5.3). It is considered unlikely that aclidinium bromide administered at the recommended dose will affect fertility in humans.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Aclidinium bromide has no or negligible influence on the ability to drive and use machines. The occurrence of headache or blurred vision may influence the ability to drive or to use machinery.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile
The most frequently reported adverse reactions with Eklira Genuair were headache (6.6%) and nasopharyngitis (5.5%).

Tabulated summary of adverse reactions
The frequencies assigned to the undesirable effects listed below are based on crude incidence rates of adverse reactions (i.e. events attributed to Eklira Genuair) observed with Eklira Genuair 322 μg (636 patients) in the pooled analysis of one 6-month and two 3-month randomised, placebo-controlled clinical trials.

The frequency of adverse reactions is defined using the following convention: very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/100); rare (≥1/10,000 to <1/1,000); very rare (<1/10,000) and not known (cannot be estimated from available data).

System organ class	Preferred term	Frequency
Infections and infestations	Sinusitis	Common
	Nasopharyngitis	Common
Immune system disorders	Hypersensitivity	Rare
	Angioedema	Not known
Nervous system disorders	Headache	Common
Eye disorders	Blurred vision	Uncommon
Cardiac disorders	Tachycardia	Uncommon
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Cough	Common
	Dysphonia	Uncommon
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea	Common
	Dry mouth	Uncommon
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash	Uncommon
	Pruritus	Uncommon
Renal and urinary disorders	Urinary retention	Uncommon

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

High doses of aclidinium bromide may lead to anticholinergic signs and symptoms.
However, single inhaled doses up to 6,000 µg aclidinium bromide have been administered to healthy subjects without systemic anticholinergic adverse effects. Additionally, no clinically relevant adverse effects were observed following 7-day twice daily dosing of up to 800 µg aclidinium bromide in healthy subjects.

Acute intoxication by inadvertent medicinal product ingestion of aclidinium bromide is unlikely due to its low oral bioavailability and the breath-actuated dosing mechanism of the Genuair inhaler.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Anticholinergics; ATC Code: R03BB05.

Aclidinium bromide is a competitive, selective muscarinic receptor antagonist (also known as an anticholinergic), with a longer residence time at the M_3 receptors than the M_2 receptors. M_3 receptors mediate contraction of airway smooth muscle. Inhaled aclidinium bromide acts locally in the lungs to antagonise M_3 receptors of airway smooth muscle and induce bronchodilation. Nonclinical *in vitro* and *in vivo* studies showed rapid, dose-dependent and long-lasting inhibition by aclidinium of acetylcholine-induced bronchoconstriction. Aclidinium bromide is quickly broken down in plasma, the level of systemic anticholinergic side effects is therefore low.

Pharmacodynamic effects
Clinical efficacy studies showed that Eklira Genuair provided clinically meaningful improvements in lung function (as measured by the forced expiratory volume in 1 second [FEV_1]) over 12 hours

following morning and evening administration, which were evident within 30 minutes of the first dose (increases from baseline of 124-133 mL). Maximal bronchodilation was achieved within 1-3 hours after dosing with mean peak improvements in FEV_1 relative to baseline of 227-268 mL at steady-state.

Cardiac electrophysiology
No effects on QT interval (corrected using either the Fridericia or Bazett method or individually-corrected) were observed when aclidinium bromide (200 μg or 800 μg) was administered once daily for 3 days to healthy subjects in a thorough QT study.

In addition, no clinically significant effects of Eklira Genuair on cardiac rhythm were observed on 24-hour Holter monitoring after 3 months treatment of 336 patients (of whom 164 received Eklira Genuair 322 μg twice daily).

Clinical Efficacy
The Eklira Genuair Phase III clinical development programme included 269 patients treated with Eklira Genuair 322 μg twice daily in one 6-month randomised, placebo-controlled study and 190 patients treated with Eklira Genuair 322 μg twice daily in one 3-month randomised, placebo-controlled study. Efficacy was assessed by measures of lung function and symptomatic outcomes such as breathlessness, disease-specific health status, use of rescue medication and occurrence of exacerbations. In the long-term safety studies, Eklira Genuair was associated with bronchodilatory efficacy when administered over a 1-year treatment period.

Bronchodilation
In the 6-month study, patients receiving Eklira Genuair 322 μg twice daily experienced a clinically meaningful improvement in their lung function (as measured by FEV_1). Maximal bronchodilatory effects were evident from day one and were maintained over the 6-month treatment period. After 6 months treatment, the mean improvement in morning pre-dose (trough) FEV_1 compared to placebo was 128 mL (95% CI=85-170; p<0.0001).
Similar observations were made with Eklira Genuair in the 3 month study.

Disease-Specific Health Status and Symptomatic Benefits
Eklira Genuair provided clinically meaningful improvements in breathlessness (assessed using the Transition Dyspnoea Index [TDI]) and disease-specific health status (assessed using the St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ]). The Table below shows symptom relief obtained after 6 months treatment with Eklira Genuair.

Variable	Treatment		Improvement over placebo	p-value
	Eklira Genuair	Placebo		
TDI				
Percentage of Patients who achieved MCID[a]	56.9	45.5	1.68-fold[c] increase in likelihood	0.004
Mean Change from baseline	1.9	0.9	1.0 unit	<0.001
SGRQ				
Percentage of Patients who achieved MCID[b]	57.3	41.0	1.87-fold[c] increase in likelihood	<0.001
Mean Change from baseline	-7.4	-2.8	- 4.6 units	<0.0001

a Minimum clinically important difference (MCID) of at least 1 unit change in TDI.
b MCID of at least - 4 units change in SGRQ.
c Odds ratio, increase in the likelihood of achieving the MCID compared to placebo.

Patients treated with Eklira Genuair required less rescue medication than patients treated with placebo (a reduction of 0.95 puffs per day at 6 months [p=0.005]). Eklira Genuair also improved daily symptoms of COPD (dyspnoea, cough and sputum production) and night-time and early morning symptoms.

Pooled efficacy analysis of the 6-month and 3-month placebo controlled studies demonstrated a statistically significant reduction in the rate of moderate to severe exacerbations (requiring treatment with antibiotics or corticosteroids or resulting in hospitalisations) with aclidinium 322 µg twice daily compared to placebo (rate per patient per year: 0.31 vs 0.44 respectively; p=0.0149).

Exercise tolerance
In a 3-week crossover, randomised, placebo-controlled clinical study Eklira Genuair was associated with a statistically significant improvement in exercise endurance time in comparison to placebo of 58 seconds (95% CI=9-108; p=0.021; pre-treatment value: 486 seconds). Eklira Genuair statistically significantly reduced lung hyperinflation at rest (functional residual capacity [FRC]=0.197 L [95% CI=0.321, 0.072; p=0.002]; residual volume [RV]=0.238 L [95% CI=0.396, 0.079; p=0.004]) and also improved trough inspiratory capacity (by 0.078 L; 95% CI=0.01, 0.145; p=0.025) and reduced dyspnoea during exercise (Borg scale) (by 0.63 Borg units; 95% CI=1.11, 0.14; p=0.012).

Paediatric population
The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Eklira Genuair in all subsets of the paediatric population in COPD (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption
Aclidinium bromide is rapidly absorbed from the lung, achieving maximum plasma concentrations within 5 minutes of inhalation in healthy subjects, and normally within the first 15 minutes in COPD patients. The fraction of the inhaled dose that reaches the systemic circulation as unchanged aclidinium is very low at less than 5%.

Peak plasma concentrations achieved after dry powder inhalation by COPD patients of single doses of 400 µg aclidinium bromide were approximately 80 pg/mL. Steady-state plasma levels were attained within seven days of twice daily dosing and considering the short half life, steady-state may be reached soon after the first dose. No accumulation on repeat dosing was observed at steady-state.

Distribution
Whole lung deposition of inhaled aclidinium bromide via the Genuair inhaler averaged approximately 30% of the metered dose.

The plasma protein binding of aclidinium bromide determined *in vitro* most likely corresponded to the protein binding of the metabolites due to the rapid hydrolysis of aclidinium bromide in plasma; plasma protein binding was 87% for the carboxylic acid metabolite and 15% for the alcohol metabolite. The main plasma protein that binds aclidinium bromide is albumin.

Biotransformation
Aclidinium bromide is rapidly and extensively hydrolysed to its pharmacologically inactive alcohol- and carboxylic acid-derivatives. The hydrolysis occurs both chemically (non-enzymatically) and enzymatically by esterases, butyrylcholinesterase being the main human esterase involved in the hydrolysis. Plasma levels of the acid metabolite are approximately 100-fold greater than those of the alcohol metabolite and the unchanged active substance following inhalation.

The low absolute bioavailability of inhaled aclidinium bromide (<5%) is because aclidinium bromide undergoes extensive systemic and pre-systemic hydrolysis whether deposited in the lung or swallowed.

Biotransformation via CYP450 enzymes plays a minor role in the total metabolic clearance of aclidinium bromide.

In vitro studies have shown that aclidinium bromide at the therapeutic dose or its metabolites do not inhibit or induce any of the cytochrome P450 (CYP450) enzymes and do not inhibit esterases (carboxylesterase, acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase). *In vitro* studies have shown that aclidinium bromide or the metabolites of aclidinium bromide are not substrates or inhibitors of P-glycoprotein.

Elimination
The terminal elimination half-life of aclidinium bromide is approximately 2 to 3 hours.

Following intravenous administration of 400 μg radiolabelled aclidinium bromide to healthy subjects, approximately 1% of the dose was excreted as unchanged aclidinium bromide in the urine. Up to 65% of the dose was eliminated as metabolites in the urine and up to 33% as metabolites in the faeces.

Following inhalation of 200 μg and 400 μg of aclidinium bromide by healthy subjects or COPD patients, the urinary excretion of unchanged aclidinium was very low at about 0.1% of the administered dose, indicating that renal clearance plays a minor role in the total aclidinium clearance from plasma.

Linearity/non-linearity
Aclidinium bromide demonstrated kinetic linearity and a time-independent pharmacokinetic behaviour in the therapeutic range.

Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship
Because aclidinium bromide acts locally in the lungs and is quickly broken down in plasma there is no direct relationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics.

Special populations
Elderly patients
The pharmacokinetic properties of aclidinium bromide in patients with moderate to severe COPD appear to be similar in patients aged 40–59 years and in patients aged ≥70 years. Therefore, no dose adjustment is required for elderly COPD patients.

Hepatically-impaired patients
No studies have been performed on hepatically-impaired patients. As aclidinium bromide is metabolised mainly by chemical and enzymatic cleavage in the plasma, hepatic dysfunction is very unlikely to alter its systemic exposure. No dose adjustment is required for hepatically-impaired COPD patients.

Renally-impaired patients
No significant pharmacokinetic differences were observed between subjects with normal renal function and subjects with renal impairment. Therefore, no dose adjustment and no additional monitoring are required for renally-impaired COPD patients.

5.3 Preclinical safety data

Nonclinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, and carcinogenic potential and toxicity to reproduction and development.

Effects in nonclinical studies with respect to cardiovascular parameters (increased heart rates in dogs), reproductive toxicity (fetotoxic effects), and fertility (slight decreases in conception rate, number of corpora lutea, and pre- and post-implantation losses) were observed only at exposures considered sufficiently in excess of the maximum human exposure indication to be of little relevance to clinical use.

The low toxicity observed in nonclinical toxicity studies is in part due to rapid metabolism of aclidinium bromide in plasma and the lack of significant pharmacological activity of the major metabolites. The safety margins for human systemic exposure with 400 µg twice daily over the no observed adverse effect levels in these studies ranged from 17- to 187-fold.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Lactose monohydrate.

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

To be used within 90 days of opening the pouch.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.
Keep the Genuair inhaler inside the pouch until the administration period starts.

6.5 Nature and contents of container

The inhaler device is a multicomponent device made of polycarbonate, acrylonitrile-butadiene-styrene, polyoxymethylene, polyester-butylene-terephthalate, polypropylene, polystyrene and stainless steel. It is white-coloured with an integral dose indicator and a green dosage button. The mouthpiece is covered with a removable green protective cap. The inhaler is supplied in a plastic laminate pouch, placed in a cardboard carton.

Carton containing 1 inhaler with 30 unit doses.
Carton containing 1 inhaler with 60 unit doses.
Carton containing 3 inhalers each with 60 unit doses.
Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

For instructions for use please see section 4.2.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Almirall, S.A.
Ronda General Mitre, 151
ES-08022 Barcelona
Spain
Tel. +34 93 291 30 00
Fax +34 93 291 31 80

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/12/778/001
EU/1/12/778/002
EU/1/12/778/003

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 20 July 2012

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu

米国の添付文書の和訳の概要

参照 ID：3162914

処方情報の重要事項

これらの重要事項には TUDORZA PRESSAIR を安全かつ効果的に使用するのに必要な情報がすべて含まれているわけではない。TUDORZA PRESSAIR の全処方情報を参照のこと。

TUDORZA™ PRESSAIR™(アクリジニウム臭化物吸入粉末剤)

経口吸入投与のみ

米国における初回承認：2012 年

----------**効能・効果**----------

TUDORZA PRESSAIR は、気管支炎や肺気腫などの慢性閉塞性肺疾患(COPD)における気管支痙攣の長期維持療法に用いられる抗コリン薬である。(1)

----------**用法・用量**----------

経口吸入投与のみ。

- 1 回 TUDORZA PRESSAIR 400 μg を 1 日 2 回吸入する。(2)

----------**剤形及び力価**----------

- 吸入粉末剤：複数回投与装置は、1 回あたりアクリジニウム臭化物 400 μg を計量する吸入粉末吸入器である。(3)

----------**禁忌**----------

なし。

----------**警告及び使用上の注意**----------

- 緊急使用、すなわち、救済薬として使用しないこと。(5.1)
- 奇異性気管支痙攣：奇異性気管支痙攣が認められた場合は TUDORZA PRESSAIR を中止し、他の治療法を検討すること。(5.2)
- 狭隅角緑内障が悪化する可能性がある。狭隅角緑内障のある患者には慎重に投与し、悪化した場合は直ちに医師に相談するよう患者を指導すること。(5.3)
- 尿閉が悪化する可能性がある。前立腺肥大症又は膀胱頚部閉塞のある患者には慎重に投与し、悪化した場合は直ちに医師に相談するよう患者を指導すること。(5.4)
- 即時型過敏症反応：乳タンパク質に対して重度の過敏症のある患者には慎重に投与すること。(5.5)

----------**副作用**----------

最もよくみられる副作用(発現率が 3%以上、かつプラセボより高い)は頭痛、鼻咽頭炎、咳嗽である。(6.1)

副作用が疑われる場合は、Forest Laboratories, Inc.(1-800-678-1605)又は FDA(1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch)に連絡すること。

----------**薬物相互作用**----------

抗コリン薬：抗コリン薬との併用により、相加的な相互作用が現れる可能性がある。他の抗コリン薬との併用は避けること。(7.2)

患者向け情報及び FDA 承認済み患者用添付文書については 17 項を参照のこと。

2014 年 7 月改訂

全処方情報：目次*

米国の添付文書の和訳の概要

処方情報の重要事項

1　効能・効果

2　用法・用量

3　剤形及び力価

4　禁忌

5　警告及び使用上の注意

5.1　緊急使用しない

5.2　奇異性気管支痙攣

5.3　狭隅角緑内障の悪化

5.4　尿閉の悪化

5.5　即時型過敏症反応

6　副作用

6.1　臨床試験成績

7　薬物相互作用

7.1　交感神経刺激薬、メチルキサンチン、ステロイド

7.2　抗コリン薬

8　特別な集団への投与

8.1　妊婦

8.2　分娩及び出産時

8.3　授乳婦

8.4　小児への投与

8.5　高齢者への投与

8.6　腎機能障害

8.7　肝機能障害

10　過量投与

10.1 臨床使用経験

11　性状

12　臨床薬理

12.1 作用機序

12.2 薬力学

12.3 薬物動態

13　非臨床毒性試験

13.1 発癌性、変異原性、受胎能障害

14　臨床試験

14.1 慢性閉塞性肺疾患(COPD)

16　包装/貯法及び取扱い

16.1 包装

16.2 貯法及び取扱い

17　患者向け情報

17.1 TUDORZA PRESSAIR の投与方法

17.2 急性気管支痙攣

17.3 奇異性気管支痙攣

17.4 視覚に及ぼす影響

17.5 尿閉

全処方情報

1 効能・効果

TUDORZA™ PRESSAIR™(アクリジニウム臭化物吸入粉末剤)は、気管支炎や肺気腫などの慢性閉塞性肺疾患(COPD)における気管支痙攣の長期維持療法に使用する。

2 用法・用量

TUDORZA PRESSAIR の推奨用量として、1 回 400 μg を 1 日 2 回経口吸入投与する。

3 剤形及び力価

吸入粉末剤

TUDORZA PRESSAIR は、1 回あたりアクリジニウム臭化物 400 μg を計量する(metered dose)呼吸作動式複数回投与吸入粉末吸入器である。

4 禁忌

なし。

5 警告及び使用上の注意

5.1 緊急使用しない

TUDORZA PRESSAIR は COPD の 1 日 2 回維持療法として使用し、気管支痙攣の急性発症の初期治療(救済薬)としては使用しない。

5.2 奇異性気管支痙攣

TUDORZA PRESSAIR などの吸入薬は、奇異性気管支痙攣を引き起こす可能性がある。奇異性気管支痙攣が現れた場合は、TUDORZA PRESSAIR 投与を中止し、他の治療を考慮すること。

5.3 狭隅角緑内障の悪化

TUDORZA PRESSAIR は狭隅角緑内障のある患者には慎重に投与すること。処方医及び患者は、急性狭隅角緑内障の徴候・症状(眼痛又は眼の不快感、霧視、結膜充血及び角膜浮腫による眼充血を伴う光輪視又は眼着色像など)に注意する必要がある。万一このような徴候又は症状が現れた場合は、直ちに医師に相談するよう患者を指導すること。

5.4 尿閉の悪化

TUDORZA PRESSAIR は尿閉のある患者には慎重に投与すること。処方医及び患者は、前立腺肥大症又は膀胱頚部閉塞の徴候・症状(排尿障害、排尿痛など)に注意する必要がある。万一このような徴候又は症状が現れた場合は、直ちに医師に相談するよう患者を指導すること。

5.5 即時型過敏症反応

TUDORZA PRESSAIR 投与後に、即時型過敏症反応が起こる可能性がある。このような反応が現れた場合は、TUDORZA PRESSAIR 投与を直ちに中止し、代替治療を検討すること。アクリジニウムはアトロピンと構造式が類似しているため、アトロピンに対して過敏症反応の既往のある患者では、TUDORZA PRESSAIR に対しても同様の過敏症反応がないか注意深く観察する必要がある。ま

た、乳タンパク質に対して重度の過敏症のある患者についても、TUDORZA PRESSAIR を慎重に投与すること。

6　副作用

以下の副作用については、他の項で詳述する。

- 奇異性気管支痙攣*［警告及び使用上の注意(5.2)参照］*
- 狭隅角緑内障の悪化*［警告及び使用上の注意(5.3)参照］*
- 尿閉の悪化*［警告及び使用上の注意(5.4)参照］*

6.1　臨床試験成績

臨床試験は様々な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率を別の薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率と直接比較することはできず、また医療現場で認められる副作用の発現率を反映していない可能性もある。

3 ヵ月及び6 ヵ月試験

COPD 患者を対象とした 3 ヵ月プラセボ対照試験 2 試験(試験 B 及び C)と 6 ヵ月プラセボ対照試験 1 試験(試験 D)において、TUDORZA PRESSAIR を検討した。これらの試験では、636 例の患者に TUDORZA PRESSAIR 400 μg(推奨用量)を 1 日 2 回投与した。

この集団は、平均年齢が 64 歳(40～89 歳の範囲)で、58%は男性、94%は白人、かつ COPD を有しており、気管支拡張剤投与前の平均 1 秒率(FEV_1)の予測値に対する割合は 48%であった。不安定な心疾患、狭隅角緑内障、又は症候性前立腺肥大症若しくは膀胱頚部閉塞のある患者はこれらの試験から除外した。

3 ヵ月プラセボ対照試験 2 試験と 6 ヵ月プラセボ対照試験 1 試験において、TUDORZA PRESSAIR 群の 1%以上で発現し、かつプラセボ群よりも発現率が高かったすべての副作用を表 1 に示す。

表 1：プラセボ対照試験における副作用(患者の割合)

	投与群	
副作用	TUDORZA PRESSAIR	プラセボ
	(N=636)	(N=640)
基本語	n(%)	n(%)
頭痛	42 (6.6)	32 (5.0)
鼻咽頭炎	35 (5.5)	25 (3.9)
咳嗽	19 (3.0)	14 (2.2)
下痢	17 (2.7)	9 (1.4)
副鼻腔炎	11 (1.7)	5 (0.8)
鼻炎	10 (1.6)	8 (1.2)
歯痛	7 (1.1)	5 (0.8)
転倒	7 (1.1)	3 (0.5)
嘔吐	7 (1.1)	3 (0.5)

なお、これらの臨床試験で認められた副作用のうち、発現率が 1%未満の副作用は、糖尿病、口内乾燥、第一度房室ブロック、変形性関節症、心不全、心肺停止であった。

長期安全性試験

中等度～重度の COPD 患者を対象とした長期安全性試験 3 試験(2 試験は二重盲検、1 試験は非盲検、期間は 40～52 週間)において、TUDORZA PRESSAIR を検討した。これらの試験のうち、2 試験は 3 ヵ月試験の延長試験、1 試験は長期安全性試験であった。これらの試験では、891 例の患者に TUDORZA PRESSAIR 400 μg(推奨用量)を 1 日 2 回投与した。長期安全性試験の人口統計学的及び基準値の特性は、プラセボ対照試験と類似していた。長期安全性試験で報告された有害事象も、3～6 ヵ月のプラセボ対照試験と類似していた。プラセボ対照試験と比較して、新たな安全性所見は報告されなかった。

7　薬物相互作用

複数の *in vitro* 試験から、CYP450 による代謝的薬物相互作用の可能性は低いことが示唆された。このことから、TUDORZA PRESSAIR の臨床薬物相互作用試験は実施されていない*［臨床薬理(12.3)参照］*。

7.1　交感神経刺激薬、メチルキサンチン、ステロイド

複数の臨床試験において、アクリジニウム臭化物と COPD の治療に一般的に使用されている他の薬剤(交感神経刺激薬［短時間作用型 β_2 刺激薬］、メチルキサンチン、経口及び吸入ステロイドなど)を併用投与しても、副作用の増加は認められなかった。

7.2　抗コリン薬

抗コリン薬との併用により、相加的な相互作用が認められる可能性がある。したがって、抗コリン作用が増強するおそれがあるため、他の抗コリン薬との併用は避けること。

8　特別な集団への投与

8.1　妊婦

催奇形性：妊娠カテゴリーC：妊婦を対象とした適切かつ十分な比較対照試験は実施されていない。アクリジニウム臭化物を投与したラット及びウサギにおいて、発生に対する有害作用が認められた。妊娠中は、治療上の有益性が胎児への危険性を上回ると判断される場合にのみ TUDORZA PRESSAIR を使用すること。

ラット及びウサギを用いて、アクリジニウム臭化物が胚・胎児発生に及ぼす影響を検討した。器官形成期にヒト 1 日推奨用量(RHDD；the recommended human daily dose)の約 15 倍［5.0 mg/kg/日以下を吸入投与時のアクリジニウム臭化物及びその代謝物の AUC の合計に基づく］を投与したラットにおいて、構造変化を示す所見は認められなかった。ただし、授乳期に RHDD の約 5 倍［0.2 mg/kg/日以上を吸入投与時のアクリジニウム臭化物及びその代謝物の AUC の合計に基づく］を投与した母動物の出生児では、体重の減少が認められた。0.2 mg/kg/日以上を吸入投与時には、母体毒性も認められた。

器官形成期に RHDD の約 20 倍［3.6 mg/kg/日以下を吸入投与時のアクリジニウム臭化物及びその代謝物の AUC の合計に基づく］を投与したウサギにおいて、構造変化を示す所見は認められなかった。ただし、RHDD の約 1,400 倍［150 mg/kg/日以上を経口投与時のアクリジニウム臭化物及びその代謝物の AUC の合計に基づく］を投与した場合は、対照群の 0%と比較して肝葉重量の増加(3～5%)

が認められ、RHDD の約 2,300 倍［300 mg/kg/日以上を経口投与時のアクリジニウム臭化物及びその代謝物の AUC の合計に基づく］を投与した場合は、胎児体重の減少が認められた。このような胎児所見は母体毒性の存在下で認められた。

8.2　分娩及び出産時

分娩及び出産に対する TUDORZA PRESSAIR の影響は不明である。分娩及び出産中は、患者への治療上の有益性が胎児への危険性を上回ると判断される場合にのみ TUDORZA PRESSAIR を使用すること。

8.3　授乳婦

アクリジニウム臭化物はラット乳汁中に排出され、出生児の体重減少が認められた。アクリジニウム臭化物はヒト乳汁中に排出される可能性がある。乳児に対する TUDORZA PRESSAIR の影響を検討したヒトでの試験はない。TUDORZA PRESSAIR を授乳婦に投与する場合は注意が必要である。

8.4　小児への投与

TUDORZA PRESSAIR は、COPD における気管支痙攣の維持療法に対する使用が承認されている。COPD は通常、小児には発現しない。小児患者における TUDORZA PRESSAIR の安全性及び有効性は確立されていない。

8.5　高齢者への投与

プラセボ対照試験 3 試験において TUDORZA PRESSAIR 400 μg を 1 日 2 回最長 24 週間投与した COPD 患者 636 例のうち、197 例は 60 歳未満、272 例は 60～70 歳未満、167 例は 70 歳以上であった。これらの患者と若年患者の間で、安全性又は有効性に全般的な差は認められなかった。その他の臨床経験でも、高齢患者と若年患者の反応に差は認められなかったが、高齢者の中に感受性の高い患者がいることは否定できない。TUDORZA PRESSAIR について得られたデータに基づき、高齢患者において用量調節を行う必要はない*［臨床薬理(12.3)参照］*。

8.6　腎機能障害

腎機能正常被験者と軽度、中等度及び重度の腎機能障害患者において、TUDORZA PRESSAIR の薬物動態を検討した*［臨床薬理(12.3)参照］*。これらの集団間で、アクリジニウムの薬物動態に臨床的に重要な差は認められなかった。TUDORZA PRESSAIR について得られたデータに基づき、腎機能障害患者において用量調節を行う必要はない。

8.7　肝機能障害

TUDORZA PRESSAIR の薬物動態に対する肝機能障害の影響は検討されなかった*［臨床薬理(12.3)参照］*。

10　過量投与

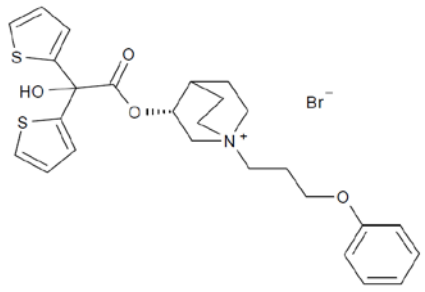
10.1　臨床使用経験

TUDORZA PRESSAIR の臨床試験において、過量投与例は報告されていない。16 例の健康被験者にアクリジニウム臭化物を 6,000 μg(RHDD の 7.5 倍)まで単回吸入投与したところ、抗コリン作用などの全身性有害作用は認められなかった。

11　性状

TUDORZA PRESSAIR はアクリジニウム臭化物の経口吸入粉末製剤である。

TUDORZA PRESSAIR の活性成分であるアクリジニウム臭化物は、ムスカリン受容体に特異的な抗コリン薬である。アクリジニウム臭化物は合成第四級アンモニウム化合物であり、化学名は 1-Azoniabicyclo[2.2.2]octane, 3-[(hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-1-(3-phenoxypropyl)-, bromide, (3R)-である。化学構造式を以下に示す。



アクリジニウム臭化物は白色粉末であり、分子式は $C_{26}H_{30}NO_4S_2Br$、分子量は 564.56 である。アクリジニウム臭化物は水及びエタノールに極めて溶けにくく、メタノールにやや溶けにくい。

TUDORZA PRESSAIR は呼吸作動式複数回投与吸入粉末吸入器である。TUDORZA PRESSAIR の 1 回の作動で、アクリジニウム臭化物 400 μg と添加物として乳糖水和物(乳タンパク質を含有すると考えられる)を含有する 13 mg の製剤が計量される。これにより、マウスピースからアクリジニウム臭化物 375 μg が送達される(定容積 2L における平均流量 63 L/分での *in vitro* 試験に基づく)。肺への薬剤送達量は吸気流量や吸気時間など、患者の要因によって異なる。PRESSAIR 吸入器は 35 L/分の低流量で目標用量を送達する。中等度(24 例)及び重度(24 例)の COPD 成人患者を対象とした試験に基づくと、最大吸気流量(PIF)の平均はそれぞれ 95.3 L/分(範囲：54.6～129.4 L/分)、88.7 L/分(範囲：72.0～106.4 L/分)であった。

12　臨床薬理

12.1　作用機序

アクリジニウム臭化物は長時間作用型のムスカリン受容体拮抗薬であり、一般に抗コリン薬と呼ばれ、ムスカリン受容体サブタイプ M_1～M_5 に対して同様の親和性を持つ。アクリジニウム臭化物は気道平滑筋の M_3 受容体を阻害することにより、気管支を拡張させる薬理作用を示す。ヒト及び動物由来の受容体、並びに摘出臓器標本では、競合的かつ可逆的な拮抗作用の特性が示された。*In vitro* 及び *in vivo* 非臨床試験では、アセチルコリンによる気管支収縮作用の阻害は用量依存的であり、24 時間以上持続した。これらの所見の臨床的意義は不明である。アクリジニウム臭化物吸入後の気管支拡張効果は、主に部位特異的である。

12.2　薬力学

心血管作用

QT 評価試験において健康被験者に TUDORZA 200 μg 及び 800 μg を 1 日 1 回 3 日間投与した結果、QTcF による心拍数補正法を用いた QT 間隔延長に影響は認められなかった。

また、COPD 患者 336 例(164 例にアクリジニウム臭化物 400 μg を 1 日 2 回、172 例にプラセボを投与)を対象に、24 時間ホルター心電図により心律動に対する TUDORZA PRESSAIR の影響を評価した結果、心律動に臨床的に重要な影響は認められなかった。

12.3　薬物動態

吸収

健康被験者におけるアクリジニウム臭化物の絶対的バイオアベイラビリティは約 6%である。健康被験者にアクリジニウム臭化物 400 μg を 1 日 2 回経口吸入投与したところ、吸入後 10 分以内に定常状態における最高血漿中濃度に到達した。

分布

ヒトにアクリジニウム臭化物 400 μg を静脈内投与したときの分布容積は約 300 L である。

代謝

臨床薬物動態試験(マスバランス試験を含む)から、アクリジニウム臭化物の主な代謝経路は加水分解であり、化学的及びエステラーゼによる酵素的に生じることが示されている。アクリジニウム臭化物は、急速かつ広範に加水分解されてアルコール及びジチエニルグリコール酸誘導体になるが、いずれもムスカリン受容体には結合せず、薬理活性を示さない。

したがって、臨床有効用量で得られる血漿中濃度は低いことから、アクリジニウム臭化物及びその代謝物はヒト CYP450 酵素により代謝される薬剤の体内動態を変化させることはないと考えられる。

排泄

若年健康被験者にアクリジニウム臭化物を静脈内投与したときの全身クリアランスは約 170 L/時間で、個体間変動は 36%であった。健康被験者に放射標識したアクリジニウム臭化物を静脈内投与したところ、広範に代謝され、アクリジニウム未変化体として排泄されたのは 1%であった。放射能の約 54～65%は尿中に、20～33%は糞中に排泄された。これらの結果から、投与したアクリジニウム臭化物のほぼ全量が加水分解により排泄されたことが示された。吸入粉末吸入後のアクリジニウム尿中排泄率は投与量の約 0.09%であり、見かけの半減期は推定 5～8 時間である。

薬物相互作用

臨床薬物相互作用試験は実施されなかった。ヒト肝ミクロソームを用いた複数の *in vitro* 試験から、アクリジニウム臭化物及びその主要代謝物は臨床用量で得られると考えられる最高血漿中濃度の 1,000 倍までの濃度で CYP450、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4/5 又は 4A9/11 を阻害しないことが示された。したがって、アクリジニウム臭化物が CYP450 による薬物相互作用を引き起こす可能性は低い*［薬物相互作用(7)参照］*。

特別な集団

<u>高齢者</u>

COPD 高齢患者(70 歳以上)12 例及び COPD 非高齢患者(40～59 歳)12 例を対象にアクリジニウム臭化物 400 μg を 1 日 1 回 3 日間吸入投与し、アクリジニウム臭化物及びその主要代謝物の薬物動態プロファイルを比較検討した。これら 2 つの集団を比較した結果、全身曝露量(AUC 及び C_{max})に臨床的

に重要な差は認められなかった。高齢患者において用量調節を行う必要はない*［特別な集団への投与(8.5)参照］*。

腎機能障害

軽度、中等度又は重度の腎機能障害患者 18 例を対象に、アクリジニウム臭化物の薬物動態に対する腎疾患の影響を検討した。アクリジニウム臭化物 400 μg 単回投与後のアクリジニウム臭化物及びその主要代謝物に対する全身曝露量(AUC 及び C_{max})は、腎機能障害患者と 6 例のマッチさせた対照健康被験者で同程度であった。腎機能障害患者において用量調節を行う必要はない*［特別な集団への投与(8.6)参照］*。

肝機能障害

アクリジニウム臭化物の薬物動態に対する肝機能障害の影響は検討されなかった。しかし、アクリジニウム臭化物は化学的及び酵素的な加水分解によって、ムスカリン受容体には結合しない代謝物に主に代謝されることから、肝機能障害はアクリジニウム臭化物の薬物動態には重要な影響を及ぼさないと考えられる*［特別な集団への投与(8.7)参照］*。

13　非臨床毒性試験

13.1　発癌性、変異原性、受胎能障害

アクリジニウム臭化物のがん原性を評価するため、マウス及びラットを用いて 2 年間吸入試験を実施した。ラット及びマウスにアクリジニウムをそれぞれ 0.20 及び 2.4 mg/kg/日まで［アクリジニウム臭化物及びその代謝物の AUC の合計に基づき、ヒト 1 日推奨用量(RHDD)のそれぞれ約 10 倍、80 倍］投与したところ、腫瘍原性を示す所見は認められなかった。

アクリジニウム臭化物は、*in vitro* 細菌遺伝子突然変異試験及び *in vitro* マウスリンフォーマ・チミジンキナーゼ試験で陽性を示したが、*in vivo* マウス小核試験及びラット肝を用いた *in vivo*/*in vitro* 不定期 DNA 合成試験では陰性を示した。

アクリジニウム臭化物は、0.8 mg/kg/日以上［アクリジニウム臭化物及びその代謝物の AUC の合計に基づき、RHDD の約 15 倍］を吸入投与した雄雌ラットにおいて、複数の受胎能及び生殖能指数を低下(交尾までの日数の延長、受胎率の低下、黄体数の減少、着床前胚損失率の増加に伴う着床数及び生存胚数の減少)させた。受胎能に対するこれらの有害作用は、死亡率及び体重増加量の減少から明らかなように、父体毒性の存在下で認められた。ただし、交尾率及び精子数・精子形態に対する影響は認められなかった。別の受胎能評価(処置雄と未処置雌との交尾、処置雌と未処置雄との交尾)では、雄雌ラットにそれぞれ 1.9 及び 0.8 mg/kg/日［アクリジニウム臭化物及びその代謝物の AUC の合計に基づき、RHDD のそれぞれ約 30 倍、15 倍］を吸入投与したところ、影響は認められなかった。

14　臨床試験

14.1　慢性閉塞性肺疾患(COPD)

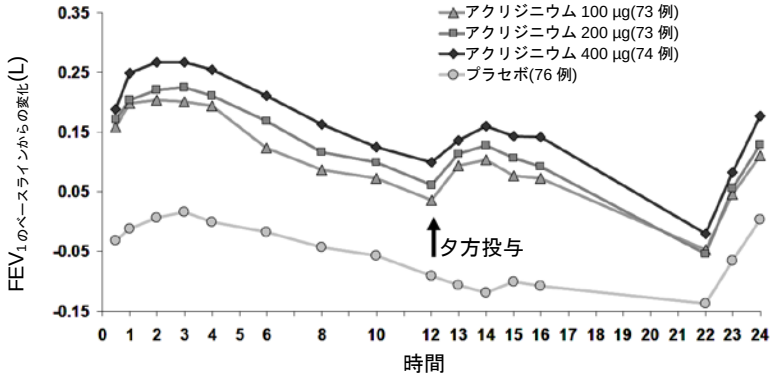
TUDORZA PRESSAIR の臨床開発プログラムには、名目投与量を設定する 1 件の用量設定試験(試験 A)及び 3 件の検証的試験(試験 B、C、D)が含まれていた。

用量設定試験

試験 A は無作為化、二重盲検、プラセボ対照、実薬対照、クロスオーバー試験であり、各 7 日間の投与期間の間に 5 日間のウォッシュアウト期間を設けた。試験 A には、COPD と臨床診断され、40

歳以上で 10 pack・year 以上の喫煙歴があり、1 秒率(FEV_1)が 30%以上で正常予測値の 80%未満、かつ努力性肺活量に対する FEV_1(FEV_1/FVC)比が 0.7 未満の患者 79 例を組み入れた。試験 A では TUDORZA PRESSAIR 400 μg、200 μg 及び 100 μg を 1 日 2 回、実薬対照としてホルモテロール、プラセボを投与した。試験 A から、トラフ FEV_1 及び連続 FEV_1 に対する影響は TUDORZA PRESSAIR 100 μg 及び 200 μg 1 日 2 回投与群の方が TUDORZA PRESSAIR 400 μg 1 日 2 回投与群よりも少ないことが示された(図 1)。

図 1.　試験 A の投与 1 週目の FEV_1 におけるベースラインからの経時的変化量(治験薬投与前及び投与後)



検証的試験

試験 B、C 及び D は、COPD 患者を対象とした 3 件の無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。期間は試験 B 及び C が 3 ヵ月、試験 D が 6 ヵ月であった。これらの試験には、COPD と臨床診断され、40 歳以上で 10 pack・year 以上の喫煙歴があり、FEV_1 が 30%以上で正常予測値の 80%未満、かつ FEV_1/FVC 比が 0.7 未満の患者 1,276 例を組み入れた。このうち 59%は男性、93%は白人であった。

これらの臨床試験において、TUDORZA PRESSAIR 400 μg 1 日 2 回投与群(636 例)とプラセボ群(640 例)を検討した。全 3 試験で、TUDORZA PRESSAIR 400 μg は、投与 12 週目のトラフ(朝の投与前)FEV_1 におけるベースラインからの変化量(有効性の主要評価項目)で評価した気管支拡張効果がプラセボと比較して統計学的に有意に優れていることが認められた(表 2)。

表 2：投与 12 週目のトラフ FEV_1(L)におけるベースラインからの変化量

投与群	ベースライン	ベースラインからの変化量 最小二乗平均(SE)	治療差 最小二乗平均 (95%信頼区間)
試験 B(375 例)			
アクリジニウム 400 μg	1.33	0.10 (0.01)	0.12 (0.08, 0.16)
プラセボ	1.38	-0.02 (0.02)	
試験 C(359 例)			

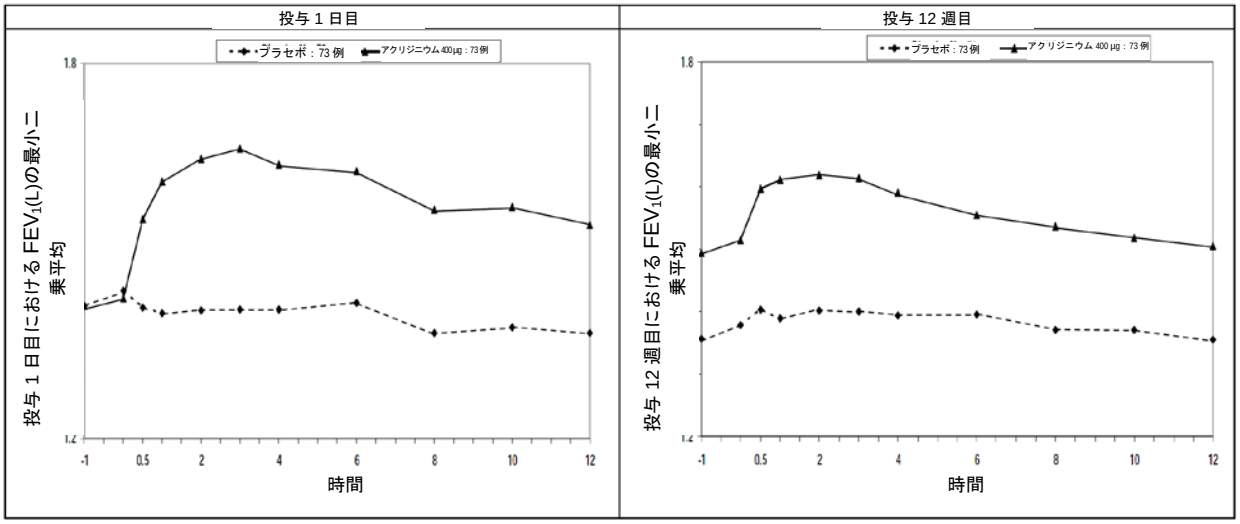
アクリジニウム 400 μg	1.25	0.06 (0.02)	0.07 (0.03, 0.12)
プラセボ	1.46	-0.01 (0.02)	
試験 D*(542 例)			
アクリジニウム 400 μg	1.51	0.06 (0.02)	0.11 (0.07, 0.14)
プラセボ	1.50	-0.05 (0.02)	

SE=標準誤差、LS mean=最小二乗平均。最小二乗平均及び 95%信頼区間は、トラフ FEV_1 におけるベースラインからの変化量を効果、投与群及び性別を因子、ベースラインのトラフ FEV_1 及び年齢を共変量とした ANCOVA モデルを用いて算出した。

*6 ヵ月試験 D では、プラセボで補正した投与 24 週目のトラフ FEV_1 におけるベースラインからの変化量は 0.13(0.09, 0.17)であった。

3 件の試験の一部の患者において、日中に連続スパイロメトリーによる評価を行った。3 ヵ月試験の一方(試験 B)で測定された 12 時間の連続 FEV_1 値を図 2 に示す。その他 2 件のプラセボ対照試験の結果も、試験 B の結果と同様であった。単回投与後、肺機能の改善は 12 時間維持され、3 ヵ月又は 6 ヵ月の投与期間を通じて安定していた。

図 2.　試験 B(3 ヵ月プラセボ対照試験)の 12 時間連続スパイメトリー副試験に参加した一部の患者における投与 1 日目及び 12 週目の経時的(治験薬投与前及び投与後)平均 FEV_1



投与 1 日目の初回投与後に、試験 B、C 及び D のすべての患者においてベースラインに対する TUDORZA PRESSAIR による FEV_1 の最大改善効果の平均を評価したところ、投与 12 週目と同様であった。試験 B 及び D(試験 C を除く)では、TUDORZA PRESSAIR 群の方がプラセボ群よりも試験期間中のアルブテロール救済薬の使用が少なかった。

16　包装/貯法及び取扱い

16.1　包装

TUDORZA™ PRESSAIR™(アクリジニウム臭化物吸入粉末剤)400 μg は、ラベルが貼付された密封アルミ袋で供給され、60 回吸入(NDC 0456-0800-60)及び 30 回吸入(NDC 0456-0800-31)が可能である。

経口吸入用アクリジニウム臭化物パウダーを 60 回あるいは 30 回放出する、複数回投与吸入粉末吸入器である PRESSAIR™を用いて、有効成分を投与する。PRESSAIR 吸入器は白色と緑色の装置で、ドーズカウンター、製剤を収容する保存ユニット、緑色の保護キャップで覆われたマウスピースで構成されるプラスチック製の組み立て式投与装置である。ドーズカウンター中央に赤色を背景に「0」が表示された時点又は装置がロックされた時点(いずれか早い方)で吸入器を廃棄する。

16.2　貯法及び取扱い

25°C(77°F)で乾燥した場所に保管すること。ただし、15～30°C(59～86°F)は許容範囲とする *［USP の管理室温参照］*。

PRESSAIR 吸入器はアルミラミネート袋のまま保管し、使用直前に開封すること。

アルミラミネート袋の開封後 45 日目か、ドーズカウンター中央に赤色を背景に「0」が表示された時点又は装置がロックされた時点(いずれか早い方)で、PRESSAIR 吸入器を廃棄すること。

小児の手の届かない所に保管すること。

17　患者向け情報

FDA 承認の患者用添付文書(患者向け情報及び使用説明書)を参照のこと。

17.1　TUDORZA PRESSAIR の投与方法

患者が TUDORZA PRESSAIR の正しい使用方法について理解することは重要である。

吸入し忘れた場合は次の分を通常の時間に吸入し、2 回分を一度に吸入しないよう患者に説明すること。

17.2　急性気管支痙攣

TUDORZA PRESSAIR は 1 日 2 回吸入による維持的な気管支拡張剤であり、呼吸障害の即時緩和に(すなわち、救済薬として)使用しないよう患者を指導すること *［警告及び使用上の注意(5.1)参照］*。

17.3　奇異性気管支痙攣

TUDORZA PRESSAIR は奇異性気管支痙攣を引き起こす可能性があることを患者に説明する。奇異性気管支痙攣が認められた場合は、TUDORZA PRESSAIR を中止するよう患者に助言すること *［警告及び使用上の注意(5.2)参照］*。

17.4　視覚に及ぼす影響

眼痛又は眼の不快感、霧視、結膜充血及び角膜浮腫による眼充血を伴う光輪視又は眼着色像は、急性狭隅角緑内障の徴候と考えられる。このような徴候及び症状が現れた場合は、直ちに医師に相談するよう患者に説明する。縮瞳点眼薬の単独使用は有効な治療法とは考えられないことを患者に助言すること *［警告及び使用上の注意(5.3)参照］*。

霧視及び散瞳を引き起こす可能性があるため、パウダーが眼に入らないように注意するよう患者に説明すること。

17.5　尿閉

排尿障害及び排尿困難は、前立腺肥大症又は膀胱頚部閉塞の新規又は悪化徴候と考えられる。万一このような徴候又は症状が現れた場合は、直ちに医師に相談するよう患者を指導すること*［警告及び使用上の注意(5.4)参照］*。

販売元：
Forest Pharmaceuticals, Inc.
Forest Laboratories, Inc.の子会社
St. Louis, MO 63045

FOREST PHARMACEUTICALS, INC.
Subsidiary of Forest Laboratories, Inc.
St. Louis, Missouri 63045

ライセンス許諾：ALMIRALL

Almirall

TUDORZA 及び PRESSAIR は ALMIRALL の登録商標である。

© 2012 Forest Laboratories, Inc.

RMC XXXX

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use TUDORZA PRESSAIR safely and effectively. See full prescribing information for TUDORZA PRESSAIR.

TUDORZA® PRESSAIR® (aclidinium bromide inhalation powder)

FOR ORAL INHALATION ONLY

Initial U.S. Approval: 2012

----------**INDICATIONS AND USAGE**----------
TUDORZA PRESSAIR is an anticholinergic indicated for the long-term maintenance treatment of bronchospasm associated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), including chronic bronchitis and emphysema. (1)

----------**DOSAGE AND ADMINISTRATION**----------
For oral inhalation only
- One inhalation of TUDORZA PRESSAIR 400 mcg twice daily. (2)

---------**DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**----------
- Inhalation powder; The multi-dose device is a dry powder inhaler metering 400 mcg of aclidinium bromide per actuation. (3)

----------**CONTRAINDICATIONS**----------
None.

----------**WARNINGS AND PRECAUTIONS**----------
- Not for acute use: Not for use as a rescue medication. (5.1)
- Paradoxical bronchospasm: Discontinue TUDORZA PRESSAIR and consider other treatments if paradoxical bronchospasm occurs. (5.2)
- Worsening of narrow-angle glaucoma may occur. Use with caution in patients with narrow-angle glaucoma and instruct patients to consult a physician immediately if this occurs. (5.3)
- Worsening of urinary retention may occur. Use with caution in patients with prostatic hyperplasia or bladder-neck obstruction and instruct patients to consult a physician immediately if this occurs. (5.4)
- Immediate hypersensitivity reactions: Use with caution in patients with severe hypersensitivity to milk proteins. (5.5)

----------**ADVERSE REACTIONS**----------
Most common adverse reactions (≥3% incidence and greater than placebo) are headache, nasopharyngitis and cough. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, Contact Forest Laboratories, Inc. at 1-800-678-1605 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------**DRUG INTERACTIONS** ----------
Anticholinergics: May interact additively with concomitantly used anticholinergic medications. Avoid administrations of TUDORZA PRESSAIR with other anticholinergic-containing drugs. (7.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION AND FDA-approved patient labeling

REVISED: July 2014

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1. INDICATIONS AND USAGE
2. DOSAGE AND ADMINISTRATION
3. DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4. CONTRAINDICATIONS
5. WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Not for Acute Use
5.2 Paradoxical Bronchospasm
5.3 Worsening of Narrow-Angle Glaucoma
5.4 Worsening of Urinary Retention
5.5 Immediate Hypersensitivity Reactions
6. ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
7. DRUG INTERACTIONS
7.1 Sympathomimetics, Methylxanthines, Steroids
7.2 Anticholinergics
8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Labor and Delivery
8.3 Nursing Mothers
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
8.7 Hepatic Impairment
10. OVERDOSAGE
10.1 Human Experience
11. DESCRIPTION
12. CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13. NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14. CLINICAL STUDIES
14.1 Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)
16. HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
16.1 How Supplied
16.2 Storage and Handling
17. PATIENT COUNSELING INFORMATION
17.1 Instructions for Administering TUDORZA PRESSAIR
17.2 Acute Bronchospasm
17.3 Paradoxical Bronchospasm
17.4 Visual Effects
17.5 Urinary Retention

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

TUDORZA® PRESSAIR® (aclidinium bromide inhalation powder) is indicated for the long-term, maintenance treatment of bronchospasm associated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), including chronic bronchitis and emphysema.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

The recommended dose of TUDORZA PRESSAIR is one oral inhalation of 400 mcg, twice daily.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Inhalation Powder. TUDORZA PRESSAIR is a breath-actuated multi-dose dry powder inhaler metering 400 mcg of aclidinium bromide per actuation.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Not for Acute Use

TUDORZA PRESSAIR is intended as a twice-daily maintenance treatment for COPD and is not indicated for the initial treatment of acute episodes of bronchospasm (i.e., rescue therapy).

5.2 Paradoxical Bronchospasm

Inhaled medicines, including TUDORZA PRESSAIR, may cause paradoxical bronchospasm. If this occurs, treatment with TUDORZA PRESSAIR should be stopped and other treatments considered.

5.3 Worsening of Narrow-Angle Glaucoma

TUDORZA PRESSAIR should be used with caution in patients with narrow-angle glaucoma. Prescribers and patients should be alert for signs and symptoms of acute narrow-angle glaucoma (e.g., eye pain or discomfort, blurred vision, visual halos or colored images in association with red eyes from conjunctival congestion and corneal edema). Instruct patients to consult a physician immediately should any of these signs or symptoms develop.

5.4 Worsening of Urinary Retention

TUDORZA PRESSAIR should be used with caution in patients with urinary retention. Prescribers and patients should be alert for signs and symptoms of prostatic hyperplasia or bladder-neck obstruction (e.g., difficulty passing urine, painful urination). Instruct patients to consult a physician immediately should any of these signs or symptoms develop.

5.5 Immediate Hypersensitivity Reactions

Immediate hypersensitivity reactions may occur after administration of TUDORZA PRESSAIR. If such a reaction occurs, therapy with TUDORZA PRESSAIR should be stopped at once and alternative treatments should be considered. Given the similar structural formula of atropine to aclidinium, patients with a history of hypersensitivity reactions to atropine should be closely monitored for similar hypersensitivity reactions to TUDORZA PRESSAIR. In addition, TUDORZA PRESSAIR should be used with caution in patients with severe hypersensitivity to milk proteins.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are described in greater detail in other sections:

- Paradoxical bronchospasm *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Worsening of narrow-angle glaucoma *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Worsening of urinary retention *[see Warnings and Precautions (5.4)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

3-Month and 6-Month Trials

TUDORZA PRESSAIR was studied in two 3-month (Trials B and C) and one 6-month (Trial D) placebo-controlled trials in patients with COPD. In these trials, 636 patients were treated with TUDORZA PRESSAIR at the recommended dose of 400 mcg twice daily.

The population had a mean age of 64 years (ranging from 40 to 89 years), with 58% males, 94% Caucasian, and had COPD with a mean pre-bronchodilator forced expiratory volume in one second (FEV_1) percent predicted of 48%. Patients with

unstable cardiac disease, narrow-angle glaucoma, or symptomatic prostatic hypertrophy or bladder outlet obstruction were excluded from these trials.

Table 1 shows all adverse reactions that occurred with a frequency of greater than or equal to 1% in the TUDORZA PRESSAIR group in the two 3-month and one 6-month placebo-controlled trials where the rates in the TUDORZA PRESSAIR group exceeded placebo.

Table 1: Adverse Reactions (% Patients) in Placebo-Controlled Clinical Trials

	Treatment	
Adverse Reactions Preferred Term	**TUDORZA PRESSAIR** (N=636) n (%)	**Placebo** (N=640) n (%)
Headache	42 (6.6)	32 (5.0)
Nasopharyngitis	35 (5.5)	25 (3.9)
Cough	19 (3.0)	14 (2.2)
Diarrhea	17 (2.7)	9 (1.4)
Sinusitis	11 (1.7)	5 (0.8)
Rhinitis	10 (1.6)	8 (1.2)
Toothache	7 (1.1)	5 (0.8)
Fall	7 (1.1)	3 (0.5)
Vomiting	7 (1.1)	3 (0.5)

In addition, among the adverse reactions observed in the clinical trials with an incidence of less than 1% were diabetes mellitus, dry mouth, 1st degree AV block, osteoarthritis, cardiac failure, and cardio-respiratory arrest.

Long-term Safety Trials

TUDORZA PRESSAIR was studied in three long term safety trials, two double blind and one open label, ranging from 40 to 52 weeks in patients with moderate to severe COPD. Two of these trials were extensions of the 3-month trials, and one was a dedicated long term safety trial. In these trials, 891 patients were treated with TUDORZA PRESSAIR at the recommended dose of 400 mcg twice daily. The demographic and baseline characteristics of the long term safety trials were similar to those of the placebo-controlled trials. The adverse events reported in the long term safety trials were similar to those occurring in the placebo-controlled trials of 3 to 6 months. No new safety findings were reported compared to the placebo controlled trials.

7 DRUG INTERACTIONS

In vitro studies suggest limited potential for CYP450-related metabolic drug interactions, thus no formal drug interaction studies have been performed with TUDORZA PRESSAIR *[see Clinical Pharmacology (12.3)].*

7.1 Sympathomimetics, Methylxanthines, Steroids

In clinical studies, concurrent administration of aclidinium bromide and other drugs commonly used in the treatment of COPD including sympathomimetics (short-acting $beta_2$ agonists), methylxanthines, and oral and inhaled steroids showed no increases in adverse drug reactions.

7.2 Anticholinergics

There is a potential for an additive interaction with concomitantly used anticholinergic medications. Therefore, avoid coadministration of TUDORZA PRESSAIR with other anticholinergic-containing drugs as this may lead to an increase in anticholinergic effects.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Teratogenic effects: Pregnancy Category C: There are no adequate and well controlled studies in pregnant women. Adverse development effects were observed in rats and rabbits exposed to aclidinium bromide. TUDORZA PRESSAIR should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Effects of aclidinium bromide on embryo-fetal development were examined in rats and rabbits. No evidence of structural alterations was observed in rats exposed during the period of organogenesis at approximately 15 times the recommended human daily dose (RHDD) [based on summed AUCs of aclidinium bromide and its metabolites at inhaled doses less than or equal to 5.0 mg/kg/day]. However, decreased pup weights were observed from dams exposed during the lactation period at approximately 5 times the RHDD [based on summed AUCs of aclidinium bromide and its metabolites at inhaled doses greater than or equal to 0.2 mg/kg/day]. Maternal toxicity was also observed at inhaled doses greater than or equal to 0.2 mg/kg/day.

No evidence of structural alterations was observed in Himalayan rabbits exposed during the period of organogenesis at approximately 20 times the RHDD [based on summed AUCs of aclidinium bromide and its metabolites at inhaled doses less than or equal to 3.6 mg/kg/day]. However, increased incidences of additional liver lobes

(3-5%), as compared to 0% in the control group, were observed at approximately 1,400 times the RHDD [based on summed AUCs of aclidinium bromide and its metabolites at oral doses greater than or equal to 150 mg/kg/day], and decreased fetal body weights were observed at approximately 2,300 times the RHDD [based on summed AUCs of aclidinium bromide and its metabolites at oral doses greater than or equal to 300 mg/kg/day]. These fetal findings were observed in the presence of maternal toxicity.

8.2 Labor and Delivery

The effect of TUDORZA PRESSAIR on labor and delivery is unknown. TUDORZA PRESSAIR should be used during labor and delivery only if the potential benefit to the patient justifies the potential risk to the fetus.

8.3 Nursing Mothers

Aclidinium bromide is excreted into the milk of lactating female rats, and decreased pup weights were observed. Excretion of aclidinium into human milk is probable. There are no human studies that have investigated the effects of TUDORZA PRESSAIR on breast-fed infants. Caution should be exercised when TUDORZA PRESSAIR is administered to nursing women.

8.4 Pediatric Use

TUDORZA PRESSAIR is approved for use in the maintenance treatment of bronchospasm associated with COPD. COPD does not normally occur in children. The safety and effectiveness of TUDORZA PRESSAIR in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Of the 636 COPD patients exposed to TUDORZA PRESSAIR 400 mcg twice daily for up to 24 weeks in three placebo-controlled clinical trials, 197 were less than 60 years, 272 were greater than or equal to 60 to less than 70 years, and 167 were greater than or equal to 70 years of age. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these subjects and younger subjects. Other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out. Based on available data for TUDORZA PRESSAIR, no adjustment of dosage in geriatric patients is warranted *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.6 Renal Impairment

The pharmacokinetics of TUDORZA PRESSAIR were investigated in subjects with normal renal function and in subjects with mild, moderate and severe renal

impairment *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. No clinically significant differences in aclidinium pharmacokinetics were noted between these populations. Based on available data for TUDORZA PRESSAIR, no adjustment of dosage in renally impaired subjects is warranted**.**

8.7 Hepatic Impairment

The effects of hepatic impairment on the pharmacokinetics of TUDORZA PRESSAIR were not studied [*see Clinical Pharmacology (12.3)*]**.**

10 OVERDOSAGE

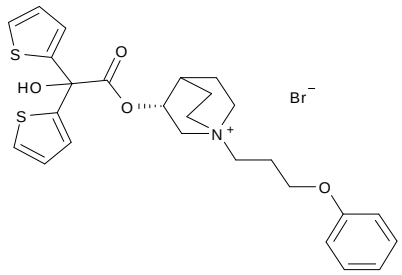
10.1 Human Experience

No case of overdose has been reported in clinical studies with TUDORZA PRESSAIR. There were no systemic anticholinergic or other adverse effects following a single inhaled dose of up to 6,000 mcg aclidinium bromide (7.5 times the RHDD) in 16 healthy volunteers.

11 DESCRIPTION

TUDORZA PRESSAIR consists of a dry powder formulation of aclidinium bromide for oral inhalation only.

Aclidinium bromide, the active component of TUDORZA PRESSAIR is an anticholinergic with specificity for muscarinic receptors. Aclidinium bromide is a synthetic, quaternary ammonium compound, chemically described as 1-Azoniabicyclo[2.2.2]octane, 3-[(hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-1-(3-phenoxypropyl)-, bromide, (3*R*)-. The structural formula is:



Aclidinium bromide is a white powder with a molecular formula of $C_{26}H_{30}NO_4S_2Br$ and a molecular mass of 564.56. It is very slightly soluble in water and ethanol and sparingly soluble in methanol.

TUDORZA PRESSAIR is a breath-actuated multi-dose dry powder inhaler. Each actuation of TUDORZA PRESSAIR provides a metered dose of 13 mg of the formulation which contains lactose monohydrate (which may contain milk proteins) as the carrier and 400 mcg of aclidinium bromide. This results in delivery of 375 mcg aclidinium bromide from the mouthpiece, based on *in vitro* testing at an average flow rate of 63 L/min with constant volume of 2 L. The amount of drug delivered to the lungs will vary depending on patient factors such as inspiratory flow rate and inspiratory time. The PRESSAIR inhaler delivers the target dose at flow rates as low as 35 L/min. Based on a study in adult patients with moderate (N=24) and severe (N=24) COPD the mean peak inspiratory flow (PIF) was 95.3 L/min (range: 54.6 to 129.4 L/min) and 88.7 L/min (range: 72.0 to 106.4 L/min) respectively.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Aclidinium bromide is a long-acting antimuscarinic agent, which is often referred to as an anticholinergic. It has similar affinity to the subtypes of muscarinic receptors M_1 to M_5. In the airways, it exhibits pharmacological effects through inhibition of M_3 receptor at the smooth muscle leading to bronchodilation. The competitive and reversible nature of antagonism was shown with human and animal origin receptors and isolated organ preparations. In preclinical *in vitro* as well as *in vivo* studies, prevention of acetylcholine-induced bronchoconstriction effects was dose-dependent and lasted longer than 24 hours. The clinical relevance of these findings is unknown. The bronchodilation following inhalation of aclidinium bromide is predominantly a site-specific effect.

12.2 Pharmacodynamics

Cardiovascular Effects

In a thorough QT Study, 200 mcg and 800 mcg TUDORZA PRESSAIR was administered to healthy volunteers once daily for 3 days; no effects on prolongation of QT interval were observed using QTcF heart-rate correction methods.

Additionally, the effect of TUDORZA PRESSAIR on cardiac rhythm was assessed in 336 COPD patients, 164 patients received aclidinium bromide 400 mcg twice daily and 172 patients received placebo, using 24-hr Holter monitoring. No clinically significant effects on cardiac rhythm were observed.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

The absolute bioavailability of aclidinium bromide is approximately 6% in healthy volunteers. Following twice-daily oral inhalation administration of 400 mcg aclidinium bromide in healthy subjects, peak steady state plasma levels were observed within 10 minutes after inhalation.

Distribution

Aclidinium bromide shows a volume of distribution of approximately 300 L following intravenous administration of 400 mcg in humans.

Metabolism

Clinical pharmacokinetics studies, including a mass balance study, indicate that the major route of metabolism of aclidinium bromide is hydrolysis, which occurs both chemically and enzymatically by esterases. Aclidinium bromide is rapidly and extensively hydrolyzed to its alcohol and dithienylglycolic acid derivatives, neither of which binds to muscarinic receptors and are devoid of pharmacologic activity.

Therefore, due to the low plasma levels achieved at the clinically relevant doses, aclidinium bromide and its metabolites are not expected to alter the disposition of drugs metabolized by the human CYP450 enzymes.

Elimination

Total clearance was approximately 170 L/h after an intravenous dose of aclidinium bromide in young healthy volunteers with an inter-individual variability of 36%. Intravenously administered radiolabelled aclidinium bromide was administered to healthy volunteers and was extensively metabolized with 1% excreted as unchanged aclidinium. Approximately 54% to 65% of the radioactivity was excreted in urine and 20% to 33% of the dose was excreted in feces. The combined results indicated that almost the entire aclidinium bromide dose was eliminated by hydrolysis. After dry powder inhalation, urinary excretion of aclidinium is about 0.09% of the dose and the estimated effective half-life is 5 to 8 hours.

Drug Interactions

Formal drug interaction studies were not performed. *In vitro* studies using human liver microsomes indicated that aclidinium bromide and its major metabolites do not inhibit CYP450, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 or 4A9/11 at concentrations up to 1,000-fold higher than the maximum plasma concentration that

would be expected to be achieved at the therapeutic dose. Therefore, it is unlikely that aclidinium bromide causes CYP450 related drug interactions *[see Drug Interactions (7)]*.

Specific Populations

Elderly Patients

The pharmacokinetic profile of aclidinium bromide and its main metabolites was assessed in 12 elderly COPD patients (aged 70 years or older) compared to a younger cohort of 12 COPD patients (40-59 years) that were administered 400 mcg aclidinium bromide once daily for 3 days via inhalation. No clinically significant differences in systemic exposure (AUC and C_{max}) were observed when the two groups were compared. No dosage adjustment is necessary in elderly patients *[Use in Specific Populations (8.5)].*

Renal Impairment

The impact of renal disease upon the pharmacokinetics of aclidinium bromide was studied in 18 subjects with mild, moderate, or severe renal impairment. Systemic exposure (AUC and C_{max}) to aclidinium bromide and its main metabolites following single doses of 400 mcg aclidinium bromide was similar in renally impaired patients compared with 6 matched healthy control subjects. No dose adjustment is necessary in renally impaired patients *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.

Hepatic Impairment

The effects of hepatic impairment on the pharmacokinetics of aclidinium bromide were not studied. However, hepatic insufficiency is not expected to have relevant influence on aclidinium bromide pharmacokinetics, since it is predominantly metabolized by chemical and enzymatic hydrolysis to products that do not bind to muscarinic receptors *[see Use in Specific Populations (8.7)].*

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Two-year inhalation studies were conducted in mice and rats to assess the carcinogenic potential of aclidinium bromide. No evidence of tumorigenicity was observed in rats and mice at aclidinium doses up to 0.20 and 2.4 mg/kg/day, respectively [approximately 10 and 80 times the Recommended Human Daily Dose (RHDD), respectively, based on summed AUCs of aclidinium bromide and its metabolites].

Aclidinium bromide was positive in the *in vitro* bacterial gene mutation assay and the *in vitro* thymidine locus mouse lymphoma assay. However, aclidinium bromide was negative in the *in vivo* mouse micronucleus assay and the *in vivo/in vitro* unscheduled DNA synthesis assay with rat liver.

Aclidinium bromide impaired several fertility and reproductive performance indices (increased number of days to mate, decreased conception rate, decreased number of corpora lutea, increased pre-implantation loss with consequent decreased number of implantations and live embryos) in both male and female rats administered inhaled doses greater than or equal to 0.8 mg/kg/day [approximately 15 times the RHDD based on summed AUCs of aclidinium bromide and its metabolites]. These adverse fertility effects were observed in the presence of paternal toxicity as evidenced by mortality and decreased body weight gain. However, there were no effects on mating index and sperm number and morphology. In the separate fertility assessments (treated males mated with untreated females; treated females mated with untreated males), no effect was observed in male and female rats at inhaled doses of 1.9 and 0.8 mg/kg/day, respectively [approximately 30 and 15 times the RHDD, respectively, based on summed AUCs of aclidinium bromide and its metabolites].

14 CLINICAL STUDIES

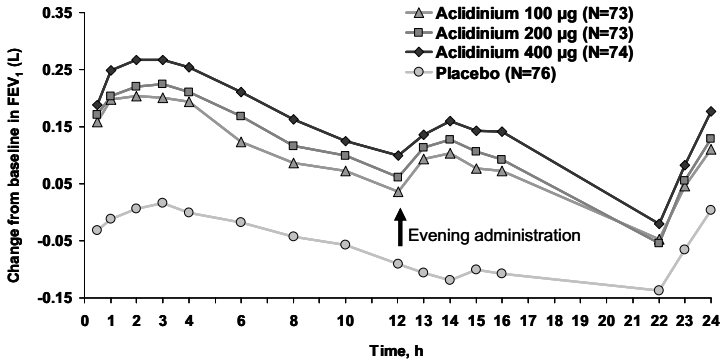
14.1 Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)

The TUDORZA PRESSAIR clinical development program included a dose-ranging trial (Trial A) for nominal dose selection and three confirmatory trials (Trials B, C, and D).

Dose-ranging trial

Trial A was a randomized, double-blind, placebo-controlled, active-controlled, crossover trial with 7-day treatment periods separated by 5-day washout periods. Trial A enrolled 79 patients who had a clinical diagnosis of COPD, were 40 years of age or older, had a history of smoking at least 10 pack-years, had a forced expiratory volume in one second (FEV_1) of at least 30% and less than 80% of predicted normal value, and a ratio of FEV_1 over forced vital capacity (FEV_1/FVC) of less than 0.7. Trial A included TUDORZA PRESSAIR doses of 400 mcg, 200 mcg and 100 mcg twice daily, formoterol active control, and placebo. Trial A demonstrated that the effect on trough FEV_1 and serial FEV_1 in patients treated with the TUDORZA PRESSAIR 100 mcg twice daily and 200 mcg twice daily doses was lower compared to patients treated with the TUDORZA PRESSAIR 400 mcg twice daily dose (Figure 1).

Figure 1. Change from baseline in FEV_1 Over Time (prior to and after administration of study drug) at Week 1 in Trial A



Confirmatory trials

Trials B, C, and D were three randomized, double-blind, placebo-controlled trials in patients with COPD. Trials B and C were 3 months in duration, and Trial D was 6 months in duration. These trials enrolled 1,276 patients who had a clinical diagnosis of COPD, were 40 years of age or older, had a history of smoking at least 10 pack-years, had an FEV_1 of at least 30% and less than 80% of predicted normal value, and a ratio of FEV_1/FVC of less than 0.7; 59% were male, and 93% were Caucasian.

These clinical trials evaluated TUDORZA PRESSAIR 400 mcg twice daily (636 patients) and placebo (640 patients). TUDORZA PRESSAIR 400 mcg resulted in statistically significantly greater bronchodilation as measured by change from baseline in morning pre-dose FEV_1 at 12 weeks (the primary efficacy endpoint) compared to placebo in all three trials (Table 2).

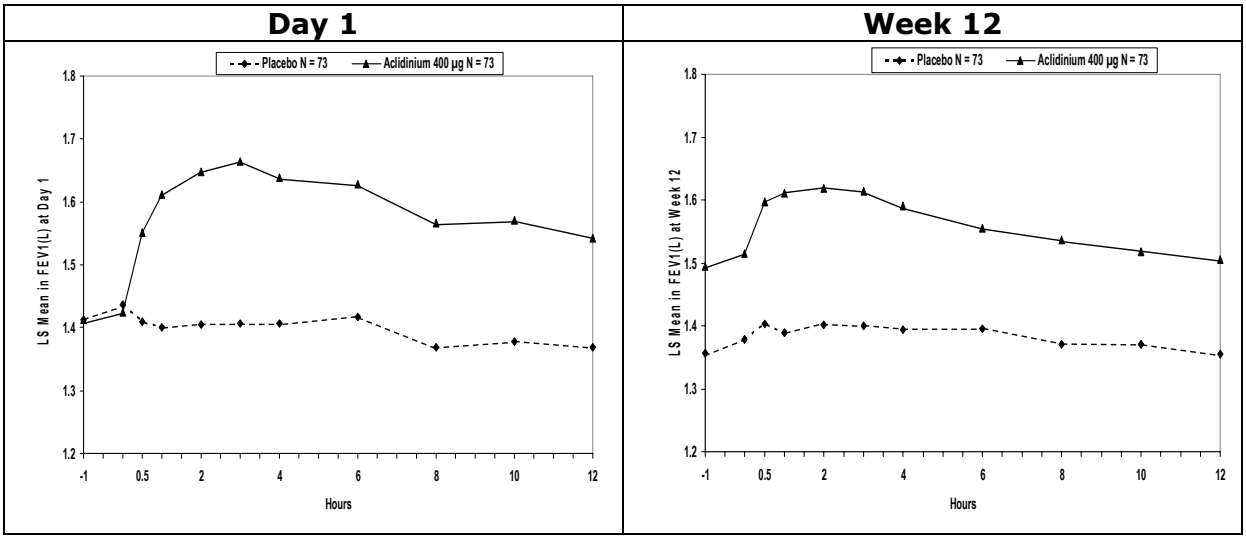
Table 2: Change from Baseline in Trough FEV_1 (L) at Week 12

Treatment Arm	Baseline	Change from Baseline LS Mean (SE)	Treatment Difference LS Mean (95% CI)
Trial B (N=375)			
Aclidinium 400 mcg	1.33	0.10 (0.01)	0.12 (0.08, 0.16)
Placebo	1.38	-0.02 (0.02)	
Trial C (N=359)			
Aclidinium 400 mcg	1.25	0.06 (0.02)	0.07 (0.03, 0.12)
Placebo	1.46	-0.01 (0.02)	
Trial D* (N=542)			
Aclidinium 400 mcg	1.51	0.06 (0.02)	0.11 (0.07, 0.14)
Placebo	1.50	-0.05 (0.02)	

SE=standard error, and LS mean=least square mean. LS mean, and 95% confidence interval were obtained from an ANCOVA model with change from baseline in trough FEV_1 as response, with treatment group and sex as factors and baseline trough FEV_1 and age as covariates.
*In the 6-month Trial D, placebo adjusted change from baseline in Trough FEV_1 at 24 weeks was 0.13 (0.09, 0.17).

Serial spirometric evaluations were performed throughout daytime hours in a subset of patients in the three trials. The serial FEV_1 values over 12 hours for one of the 3-month trials (Trial B) are displayed in Figure 2. Results for the other two placebo-controlled trials were similar to the results for Trial B. Improvement of lung function was maintained for 12 hours after a single dose and was consistent over the 3- or 6-month treatment period.

Figure 2. Mean FEV_1 Over Time (prior to and after administration of study drug) on Day 1 and Week 12 in Subset of Patients Participating in the 12 hours Serial Spirometry Substudy for Trial B (a 3-month Placebo-Controlled Study)



Mean peak improvements in FEV_1, for TUDORZA PRESSAIR relative to baseline were assessed in all patients in trials B, C and D after the first dose on day 1 and were similar at week 12. In Trials B and D but not in Trial C, patients treated with TUDORZA PRESSAIR used less daily rescue albuterol during the trial compared to patients treated with placebo.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

TUDORZA® PRESSAIR® (aclidinium bromide inhalation powder) 400 mcg is supplied in a sealed labeled aluminum pouch and is available in 60 metered doses (NDC 0456-0800-60) and 30 metered doses (NDC 0456-0800-31).

The active ingredient is administered using a multi-dose dry powder inhaler, PRESSAIR®, which delivers 60 doses or 30 doses of aclidinium bromide powder for oral inhalation. The PRESSAIR inhaler is a white and green colored device and is comprised of an assembled plastic dosing mechanism with a dose indicator, a drug-product storage unit containing the drug-product formulation, and a mouthpiece

covered by a green protective cap. The inhaler should be discarded when the marking "0" with a red background shows in the middle of the dose indicator or when the device locks out, whichever comes first.

16.2 Storage and Handling

Store TUDORZA PRESSAIR in a dry place at 25°C (77°F); excursions permitted to 15-30°C (59-86°F) *[see USP Controlled Room Temperature]*.

The PRESSAIR inhaler should be stored inside the sealed pouch and only be opened immediately before use.

Discard the PRESSAIR inhaler 45 days after opening the pouch, after the marking "0" with a red background shows in the middle of the dose indicator, or when the device locks out, whichever comes first.

Keep out of reach of children.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-approved Patient Labeling (Patient Information and Instructions for Use)

17.1 Instructions for Administering TUDORZA PRESSAIR

It is important for patients to understand how to correctly use TUDORZA PRESSAIR.

Inform patients that if they miss a dose, they should take their next dose at the usual time; they should not take 2 doses at one time.

17.2 Acute Bronchospasm

Instruct patients that TUDORZA PRESSAIR is a twice daily maintenance bronchodilator and should not be used for immediate relief of breathing problems (i.e., as a rescue medication) *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

17.3 Paradoxical Bronchospasm

Inform patients that TUDORZA PRESSAIR can cause paradoxical bronchospasm. Advise patients that if paradoxical bronchospasm occurs, patients should discontinue TUDORZA PRESSAIR *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

17.4 Visual Effects

Eye pain or discomfort, blurred vision, visual halos or colored images in association with red eyes from conjunctival congestion and corneal edema may be signs of acute narrow-angle glaucoma. Inform patients to consult a physician immediately should any of these signs and symptoms develop. Advise patients that miotic eyedrops alone are not considered to be effective treatment *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Inform patients that care must be taken not to allow the powder to enter into the eyes as this may cause blurring of vision and pupil dilation.

17.5 Urinary Retention

Difficulty passing urine and dysuria may be symptoms of new or worsening prostatic hyperplasia or bladder outlet obstruction. Patients should be instructed to consult a physician immediately should any of these signs or symptoms develop [*see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Distributed by:
Forest Pharmaceuticals, Inc.
Subsidiary of Forest Laboratories, Inc.
St. Louis, MO 63045

FOREST PHARMACEUTICALS, INC.
Subsidiary of Forest Laboratories, Inc.
St. Louis, Missouri 63045

Under license of ALMIRALL, S.A.

Almirall

TUDORZA® and **PRESSAIR®** are trademarks of ALMIRALL, S. A.

© 2012 Forest Laboratories, Inc.

エクリラ 400μg ジェヌエア 30 吸入用

エクリラ 400μg ジェヌエア 60 吸入用

(アクリジニウム臭化物)

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7　同種同効品一覧表

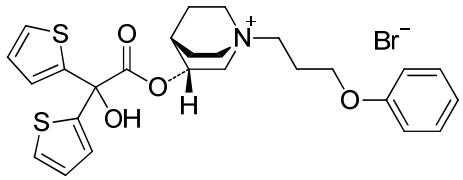
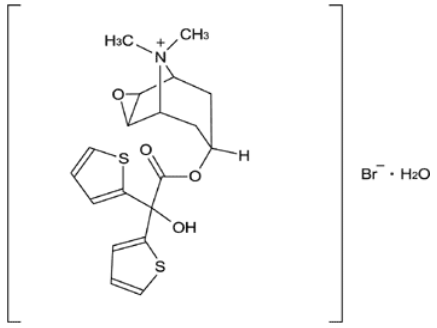
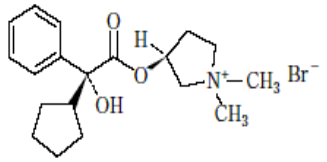
杏林製薬株式会社

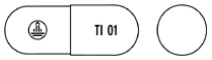
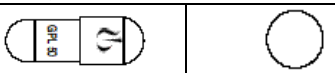
目次

1.7 同種同効品一覧表 3

1.7 同種同効品一覧表

慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎、肺気腫)の適応を有する同種同効品として、「スピリーバ吸入用カプセル 18μg(チオトロピウム臭化物水和物製剤)」並びに「シーブリ吸入用カプセル 50μg(グリコピロニウム臭化物吸入用カプセル)」を下記表にまとめた。

一般的名称	アクリジニウム臭化物	チオトロピウム臭化物水和物	グリコピロニウム臭化物
販売名	エクリラ 400μg ジェヌエア 30 吸入用 エクリラ 400μg ジェヌエア 60 吸入用	スピリーバ吸入用カプセル 18μg	シーブリ吸入用カプセル 50μg
会社名	杏林製薬株式会社(製造販売元)	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社(製造販売元) ファイザー株式会社(販売提携)	ノバルティスファーマ株式会社
承認年月日	－	2004 年 10 月 22 日	2012 年 9 月 28 日
再審査年月日 再評価年月日	－ －	－ －	－ －
規制区分	処方箋医薬品	処方箋医薬品	処方せん医薬品
有効成分に関する理化学的知見	一般名：アクリジニウム臭化物(Aclidinium Bromide) 化学名：(3*R*)-3-[2-Hydroxy-2,2-di(thiophen-2-yl) acetyloxy]-1-(3-phenyloxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide 分子式：$C_{26}H_{30}BrNO_4S_2$ 分子量：564.56 融点：224～229°C 性状：白色又はほとんど白色の粉末である。メタノールにやや溶けにくく、水及びエタノールに極めて溶けにくく、アセトン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン及びトルエンにほとんど溶けない。 構造式： 	一般名：チオトロピウム臭化物水和物(JAN) Tiotropium Bromide Hydrate(JAN) Tiotropium Bromide(INN) 化学名：(1α,2β,4β,5α,7β)-7-[(Hydroxydi-2-thienylacetyl) oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonane bromide monohydrate 分子式：$C_{19}H_{22}BrNO_4S_2 \cdot H_2O$ 分子量：490.43 性状：白色～帯黄白色の粉末である。 メタノールにやや溶けやすく、水にやや溶けにくい。 化学構造式： 	一般名：グリコピロニウム臭化物(Glycopyrronium Bromide) 化学名：(3*RS*)-3-[(2*SR*)-(2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidinium bromide 分子式：$C_{19}H_{28}BrNO_3$ 分子量：398.33 性状：白色の粉末である。水に溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくい。 構造式：  及び鏡像異性体

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>アクリジニウム臭化物</th><th>チオトロピウム臭化物水和物</th><th>グリコピロニウム臭化物</th></tr>
<tr><td>組成・性状</td><td>
<table>
<tr><td>販　売　名</td><td>エクリラ 400μg ジェヌエア 30 吸入用
エクリラ 400μg ジェヌエア 60 吸入用</td></tr>
<tr><td>1 回吸入量※</td><td>アクリジニウム臭化物 400 μg
(アクリジニウムとして 343 μg)</td></tr>
<tr><td>添　加　物</td><td>乳糖水和物</td></tr>
<tr><td>剤形・性状</td><td>吸入粉末剤で、内容物は白色又はほとんど白色の粒状の粉末である。</td></tr>
</table>
※：容器内で量り取られる量</td><td>
<table>
<tr><td>販　売　名</td><td>スピリーバ吸入用カプセル 18μg</td></tr>
<tr><td>成分・含量</td><td>1 カプセル中
チオトロピウム 18 μg(チオトロピウム臭化物水和物として 22.5 μg)</td></tr>
<tr><td>添　加　物</td><td>乳糖水和物注)</td></tr>
<tr><td>剤　　形</td><td>明るい緑色の不透明の硬カプセル剤</td></tr>
<tr><td>内　容　物</td><td>白色の粉末</td></tr>
<tr><td>外　　形</td><td>3 号 </td></tr>
<tr><td>長　　さ</td><td>約 16 mm</td></tr>
<tr><td>直　　径</td><td>約 6 mm</td></tr>
<tr><td>重　　さ</td><td>約 0.055 g</td></tr>
<tr><td>識別コード</td><td>TI 01</td></tr>
</table>
注)夾雑物として乳蛋白を含む</td><td>
<table>
<tr><td colspan="2">品　　名</td><td>シーブリ吸入用カプセル 50μg</td></tr>
<tr><td>成分・含量</td><td colspan="2">1 カプセル中グリコピロニウム臭化物 63μg
(グリコピロニウムとして 50 μg)</td></tr>
<tr><td>添　加　物</td><td colspan="2">乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム</td></tr>
<tr><td rowspan="2">性状</td><td>外観</td><td>橙色透明の 3 号硬カプセル※</td></tr>
<tr><td>内容物</td><td>白色の粉末</td></tr>
<tr><td>外　　形</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td>識別コード</td><td colspan="2">GPL 50</td></tr>
<tr><td>大きさ(約)</td><td colspan="2">直径：15.8 mm　短径：5.6 mm
質量：0.074 g</td></tr>
</table>
※カプセル本体に黄色 5 号(サンセットイエローFCF)を含有</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>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</td><td>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</td><td>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</td></tr>
<tr><td>効能･効果に関連する使用上の注意</td><td>本剤は慢性閉塞性肺疾患の症状の長期管理に用いること。本剤は慢性閉塞性肺疾患の増悪時における急性期治療を目的として使用する薬剤ではない。</td><td>本剤は急性増悪の治療を目的として使用する薬剤ではない。</td><td>本剤は慢性閉塞性肺疾患の症状の長期管理に用いること。本剤は慢性閉塞性肺疾患の増悪時における急性期治療を目的として使用する薬剤ではない。</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常､成人には 1 回 1 吸入(アクリジニウム臭化物として 400 μg)を 1 日 2 回吸入投与する。</td><td>通常､成人には 1 回 1 カプセル(チオトロピウムとして 18 μg)を 1 日 1 回本剤専用の吸入用器具(ハンディヘラー)を用いて吸入する。</td><td>通常､成人には 1 回 1 カプセル(グリコピロニウムとして 50 μg)を 1 日 1 回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。</td></tr>
<tr><td>用法･用量に関連する使用上の注意</td><td>－</td><td>1. 本剤は吸入用カプセルであり､必ず専用の吸入用器具(ハンディヘラー)を用いて吸入し､内服しないこと。[「適用上の注意」の項参照]
2. 本剤は吸入製剤であり､消化管からの吸収率は低いため、内服しても期待する効果は得られない。したがって、内服しないよう患者に十分注意を与えること。</td><td>(1) 本剤は吸入用カプセルであり、必ず本剤専用の吸入用器具(ブリーズヘラー)を用いて吸入し、内服しないこと。(「8. 適用上の注意」の項参照)
(2) 本剤は 1 日 1 回、一定の時間帯に吸入すること。吸入できなかった場合は、可能な限り速やかに 1 回分を吸入すること。ただし 1 日 1 回を超えて吸入しないこと。</td></tr>
<tr><td>禁忌</td><td>【禁忌(次の患者には投与しないこと)】
1. 閉塞隅角緑内障の患者[抗コリン作用により、眼圧が上昇し症状が悪化するおそれがある。]
2. 前立腺肥大等による排尿障害がある患者[抗コリン作用により、尿閉を誘発するおそれがある。]
3. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者</td><td>【禁忌(次の患者には投与しないこと)】
(1) 閉塞隅角緑内障の患者[眼内圧を高め、症状を悪化させるおそれがある。]
(2) 前立腺肥大等による排尿障害のある患者[更に尿を出にくくすることがある。]
(3) アトロピン及びその類縁物質あるいは本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者</td><td>【禁忌(次の患者には投与しないこと)】
1. 閉塞隅角緑内障の患者[抗コリン作用により、眼圧が上昇し症状を悪化させるおそれがある。]
2. 前立腺肥大等による排尿障害がある患者[抗コリン作用により、尿閉を誘発するおそれがある。]
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</td></tr>
</table>

一般的名称	アクリジニウム臭化物	チオトロピウム臭化物水和物	グリコピロニウム臭化物
使用上の注意	1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1) 心不全、心房細動、期外収縮の患者、又はそれらの既往歴のある患者[心不全、心房細動、期外収縮が発現することがある。] (2) 前立腺肥大のある患者[抗コリン作用により排尿障害が発現することがある。] 2. 重要な基本的注意 (1) 吸入薬の場合、薬剤の吸入により気管支痙攣が誘発され生命を脅かすおそれがある。気管支痙攣が認められた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (2) 本剤は急性増悪の治療を目的としておらず、慢性閉塞性肺疾患に基づく症状を安定させるためには、本剤を継続して投与する必要がある。ただし、用法・用量どおり正しく使用しても効果が認められない場合には、本剤が適当ではないと考えられるので、漫然と投与を継続せず中止すること。	1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1) 心不全、心房細動、期外収縮の患者、又はそれらの既往歴のある患者[心不全、心房細動、期外収縮が発現することがある。「重大な副作用」の項参照] (2) 腎機能が高度あるいは中等度低下している患者(クレアチニンクリアランス値が 50 mL/min 以下の患者)[本剤は腎排泄型であり、腎機能低下患者では血中濃度の上昇がみられる。「薬物動態」の項参照] (3) 前立腺肥大のある患者[排尿障害が発現するおそれがある。] 2. 重要な基本的注意 (1) 本剤は急性増悪の治療を目的としておらず、慢性閉塞性肺疾患に基づく症状を安定させるためには、本剤を継続して投与する必要がある。ただし、用法・用量どおり正しく使用しても効果が認められない場合には、本剤が適当ではないと考えられるので、漫然と投与を継続せず中止すること。 (2) 本剤の吸入後､即時型過敏症(血管浮腫を含む)が発現することがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (3) 吸入薬の場合、薬剤の吸入により気管支痙攣が誘発される可能性があるので、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (4) 本剤の投与時に、本剤が目に入らないように患者に注意を与えること。また、結膜の充血及び角膜浮腫に伴う赤色眼とともに眼痛、眼の不快感、霧視、視覚暈輪あるいは虹輪が発現した場合、急性閉塞性隅角緑内障の徴候の可能性がある。これらの症状が発現した場合には、可及的速やかに医療機関を受診するように患者に注意を与えること。 (5) 腎機能が低下している高齢者に対して本剤を投与する場合には、治療上の有益性と危険性を勘案して慎重に投与し、有害事象の発現に注意すること。[「慎重投与」、「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照]	1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1) 心不全、心房細動、期外収縮の患者又はこれらの既往歴のある患者[心不全、心房細動、期外収縮が発現又は悪化するおそれがある。] (2) 重度の腎機能障害のある患者(推算糸球体濾過量(eGFR)が 30 mL/min/1.73m^2 未満の患者)又は透析を必要とする末期腎不全の患者[本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。](【薬物動態】の項参照) (3) 前立腺肥大のある患者[排尿障害が発現するおそれがある。] 2. 重要な基本的注意 (1) 吸入薬の場合、薬剤の吸入により気管支痙攣が誘発され生命を脅かすおそれがある。気管支痙攣が認められた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (2) 本剤の投与時に、本剤が目に入らないように患者に注意を与えること。また、結膜の充血及び角膜浮腫に伴う赤色眼とともに眼痛、眼の不快感、霧視、視覚暈輪あるいは虹輪が発現した場合、急性閉塞隅角緑内障の徴候の可能性がある。これらの症状が発現した場合には、可及的速やかに医療機関を受診するように患者に注意を与えること。 (3) 重度の腎機能障害のある患者または透析を必要とする末期腎不全の患者に対して本剤を投与する場合には、治療上の有益性と危険性を勘案して慎重に投与し、副作用の発現に注意すること。(「1. 慎重投与」、【薬物動態】の項参照) (4) 本剤は急性増悪の治療を目的としておらず、慢性閉塞性肺疾患に基づく症状を安定させるためには、本剤を継続して投与する必要がある。ただし、用法・用量どおり正しく使用しても効果が認められない場合には、本剤が適当ではないと考えられるので、漫然と投与を継続せず中止すること。

一般的名称	アクリジニウム臭化物	チオトロピウム臭化物水和物	グリコピロニウム臭化物
	3. 副作用 国内で実施された臨床試験において、442 例中 40 例(9.0%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、不整脈 4 例(0.9%)、めまい 4 例(0.9%)、血中クレアチニンホスホキナーゼ増加 3 例(0.7%)、尿中ブドウ糖陽性 3 例(0.7%)等であった。 外国で実施された臨床試験において、2,700 例中 260 例(9.6%)に副作用が認められた。主な副作用は、口内乾燥 28 例(1.0%)、頭痛 26 例(1.0%)、咳嗽 18 例(0.7%)等であった。(承認時) (1)重大な副作用(類薬) 心房細動(頻度不明) 類薬(抗コリン系薬剤)において心房細動が報告されているので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	3. 副作用 国内において、362 例の慢性閉塞性肺疾患患者を対象に第 III 相臨床試験が実施され、このうち、177 例に本剤 18 μg が投与された。177 例中、副作用が報告された症例は 35 例(19.77%)であった。主な副作用は、口渇 18 例(10.17%)であった。 承認時までにプラセボあるいは実薬を対照として国内及び海外で実施された比較試験において 3,696 例の慢性閉塞性肺疾患患者に本剤 18 μg が投与された。主な副作用は、口渇であった。試験の投与期間は異なるが、全体の集計では、口渇の頻度は 6.17%(228 例)であった。 (1)重大な副作用 1)心不全、心房細動、期外収縮：心不全(1%未満[注])、心房細動(1.13%[注])、期外収縮(1%未満[注])が発現することがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[「慎重投与」の項参照] 注)国内の臨床試験の頻度に基づく。なお、海外で実施された比較試験では、心不全及び期外収縮の発現率はプラセボ群と同様であった。 2)イレウス：イレウス(頻度不明)が発現することがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3)閉塞隅角緑内障(頻度不明)：閉塞隅角緑内障を誘発することがあるので、視力低下、眼痛、頭痛、眼の充血等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4)アナフィラキシー(頻度不明)：アナフィラキシー(蕁麻疹、血管浮腫、呼吸困難等)が発現することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	3. 副作用 慢性閉塞性肺疾患を対象として本剤 50 μg を 26 週間投与した国際共同第 III 相臨床試験において、550 例(日本人 64 例含む)中 34 例(6.2%)に副作用が認められた。主な副作用は、口内乾燥 4 例(0.7%)等であった。日本人患者では 64 例中 4 例(6.3%)に副作用が認められた。 慢性閉塞性肺疾患を対象として本剤 50 μg を 52 週間投与した国内長期投与試験において、123 例中 14 例(11.4%)に副作用が認められた。主な副作用は、口内乾燥 2 例(1.6%)、排尿困難 2 例(1.6%)等であった。(承認時までの集計) (1)重大な副作用 心房細動(0.53%[注 1])：心房細動が発現することがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「1. 慎重投与」の項参照) 注 1) 国際共同第 III 相臨床試験及び国内長期投与試験の日本人投与例における頻度に基づく。

一般的名称	アクリジニウム臭化物	チオトロピウム臭化物水和物	グリコピロニウム臭化物

アクリジニウム臭化物

(2)その他の副作用

	0.5%以上	頻度不明※
呼吸器	発声障害、口腔咽頭不快感、咳嗽※	鼻咽頭炎、副鼻腔炎、鼻炎
臨床検査	尿中ブドウ糖陽性、CK(CPK)増加、血中カリウム増加	
循環器	不整脈	
消化器	便秘、口内乾燥※	下痢、歯痛、嘔吐
皮膚		発疹、瘙痒症
その他	めまい、頭痛※	霧視、転倒、尿閉、過敏症、血管浮腫

※：外国で認められた副作用。

4. 高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

チオトロピウム臭化物水和物

(2)その他の副作用
以下のような副作用が現れた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	副作用の頻度	
	1%以上	1%未満
眼		霧視[注)]、眼圧上昇[注)]
皮膚	発疹(2.26%)	脱毛、瘙痒、蕁麻疹[注)]
中枢神経系	浮動性めまい(1.95%)[注)]	嗄声、不眠
感覚器		味覚倒錯、嗅覚錯誤
消化器	口渇(10.17%)、便秘(1.13%)、消化不良(1.13%)	口内炎、舌炎
代謝	高尿酸血症(1.13%)	
循環器		頻脈[注)]、上室性頻脈[注)]、動悸[注)]
血液		好酸球増多、白血球減少
呼吸器	咽喉刺激感(4.27%)[注)]、咳嗽(3.57%)[注)]	呼吸困難、喘鳴、鼻出血[注)]、咽頭炎
泌尿器		血尿、排尿障害、夜間頻尿、クレアチニン上昇、腎機能異常、尿閉[注)]
一般的全身障害		過敏症(血管浮腫を含む)[注)]

注)海外臨床試験成績の頻度に基づき記載。(国内では自発報告のため頻度不明)

4. 高齢者への投与
一般に高齢者では腎クリアランス等の生理機能が低下しており、血中濃度が上昇するおそれがあるので、副作用の発現に注意すること。また、臨床試験で口渇は高齢者でより高い発現率が認められている。[「重要な基本的注意」、「薬物動態」の項参照]

グリコピロニウム臭化物

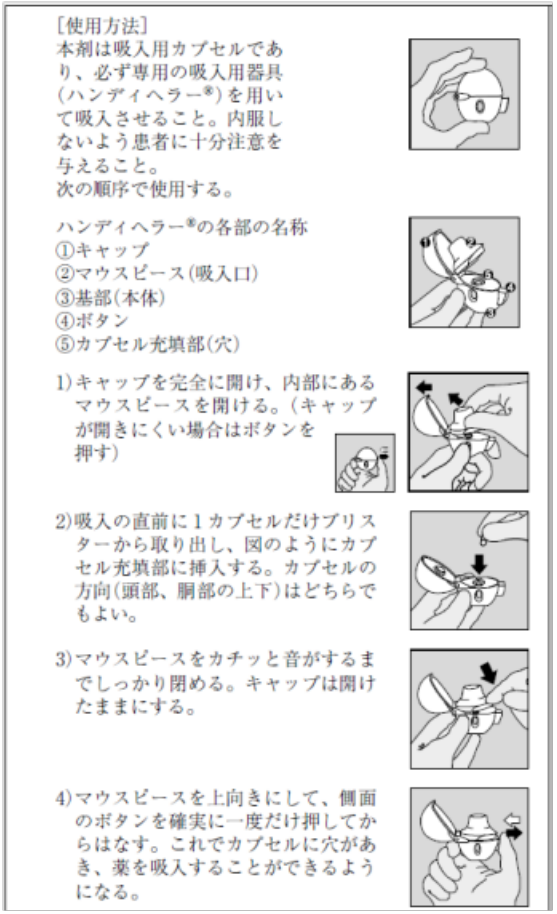
(2)その他の副作用

	頻度不明[注2)]	1%以上	1%未満
感染症	鼻炎、膀胱炎、鼻咽頭炎	－	－
代謝及び栄養障害	高血糖、糖尿病	－	－
精神障害	不眠症	－	－
神経系障害	感覚鈍麻	－	－
心臓障害	動悸	－	－
呼吸器障害	副鼻腔うっ血、湿性咳嗽、咽喉刺激感、鼻出血	－	－
胃腸障害	胃腸炎、消化不良、齲歯、嘔吐	口内乾燥	
過敏症	血管浮腫	－	発疹
筋骨格系障害	四肢痛、筋骨格系胸痛、筋骨格痛、頚部痛	－	－
腎及び尿路障害	尿閉	排尿困難	－
全身障害	疲労、無力症	－	－

注 2) 承認時までに外国でのみ認められた副作用は頻度不明とした。

4. 高齢者への投与
臨床試験において 75 歳以上の高齢者では、尿路感染、頭痛の発現率がプラセボ群 1.5%、0%に比べて本剤投与群で高く、3.0%、2.3%であった。一方、65 歳以上 75 歳未満の高齢者では、それぞれプラセボ群 2.1%、3.6%に対し、本剤投与群では 2.3%、3.6%と同様であった。

一般的名称	アクリジニウム臭化物	チオトロピウム臭化物水和物	グリコピロニウム臭化物
	5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験(ラット)で胎児に移行することが認められている。] (2) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが認められている。] 6. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない) 7. 過量投与 徴候・症状 本剤を過量投与した場合、抗コリン作用性の徴候及び症状(口内乾燥、動悸等)が発現するおそれがある。 処置 対症療法を行うとともに、必要に応じて患者をモニターすること。	5. 妊婦、産婦、授乳婦への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験(ラット)で胎児に移行することが認められている。] (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが認められている。] 6. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない] 7. 過量投与 本剤を高用量投与した場合、抗コリン作動性の徴候及び症状が発現する可能性がある。しかし、健康成人(海外)に本剤 282 μg を単回吸入投与したとき、全身性の抗コリン作用による副作用は認められなかった。健康成人(海外)に本剤 1 日 1 回 141 μg を反復吸入投与したとき、口渇とともに両眼の結膜炎が発現し、投与期間中に消失した。慢性閉塞性肺疾患患者(海外)に 1 日最大量 36 μg を 4 週間吸入投与した反復投与試験において、本剤による副作用として用量依存的に観察されたのは口渇のみであった。 また、海外の市販後において、過量投与例が報告されている。女性患者が 2.5 日間に 30 カプセル(540 μg)を吸入したもので、精神状態の変化、振戦、腹痛及び重度の便秘が発現した。この患者は入院し、本剤の投与は中止された。便秘には浣腸処置が施された。患者は回復し、その日のうちに退院した。 本剤の経口投与後の生物学的利用率は低いので、経口摂取による急性中毒の発現の可能性は低いと考えられる。	5. 妊婦、産婦、授乳婦への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験(マウス、ウサギ、イヌ)で、胎盤通過性が報告されている。] (2) 授乳中の婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。] 6. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。 7. 過量投与 本剤を高用量投与した場合、抗コリン作用性の徴候及び症状(口内乾燥、動悸、排尿困難等)が発現する可能性がある。しかし、慢性閉塞性肺疾患患者に 1 日 1 回 100 μg もしくは 200 μg を 28 日間吸入投与した反復投与試験において、安全性上の問題は認められなかった。 健康成人にグリコピロニウム臭化物 150 μg(グリコピロニウムとして 120 μg)を静脈内投与後の最高血漿中濃度及び全身暴露量は、本剤の推奨用量(50 μg)を吸入投与した場合に比べそれぞれ 50 倍及び 6 倍高かったが、安全性上の問題は認められなかった。 本剤の経口投与後のバイオアベイラビリティ(生物学的利用率)は低いため、経口摂取による急性中毒の発現の可能性は低いと考えられる。

一般的名称	アクリジニウム臭化物	チオトロピウム臭化物水和物	グリコピロニウム臭化物
	8. 適用上の注意 (1) 本剤は口腔内からの吸入投与にのみ使用すること。 (2) 本剤の投与にあたって、吸入器の操作方法、吸入方法等の正しい使用方法を患者に十分に説明すること。(【取り扱い上の注意】の項参照)	8.適用上の注意 投与法：本剤は必ず専用の吸入用器具(ハンディヘラー)を用いて吸入させること。内服しても効果はみられない。 本剤を処方する医師は以下の内容について正しく理解した上で、本剤を患者に交付する際には、正しい使用方法を必ず交付前に説明すること。  [使用方法] 本剤は吸入用カプセルであり、必ず専用の吸入用器具(ハンディヘラー®)を用いて吸入させること。内服しないよう患者に十分注意を与えること。 次の順序で使用する。 ハンディヘラー®の各部の名称 ①キャップ ②マウスピース(吸入口) ③基部(本体) ④ボタン ⑤カプセル充填部(穴) 1)キャップを完全に開け、内部にあるマウスピースを開ける。(キャップが開きにくい場合はボタンを押す) 2)吸入の直前に1カプセルだけブリスターから取り出し、図のようにカプセル充填部に挿入する。カプセルの方向(頭部、胴部の上下)はどちらでもよい。 3)マウスピースをカチッと音がするまでしっかり閉める。キャップは開けたままにする。 4)マウスピースを上向きにして、側面のボタンを確実に一度だけ押してからはなす。これでカプセルに穴があき、薬を吸入することができるようになる。	8. 適用上の注意 本剤は必ず専用の吸入用器具(ブリーズヘラー)を用いて吸入し、内服しないこと。医療従事者は、患者に正しい使用方法を十分に説明すること。また、呼吸状態の改善が認められない場合には、本剤を吸入せずに内服していないか確認すること。(【取扱い上の注意】の項参照)

一般的名称	アクリジニウム臭化物	チオトロピウム臭化物水和物	グリコピロニウム臭化物

5)息をはき出す。
注意：マウスピースをくわえたまま息をはき出さないこと。



6)ハンディヘラー®を口元に持ち、マウスピースを唇でしっかりとくわえる。頭をあげたまま、ゆっくり、深く、カプセルがふるえる音が聞こえる、あるいはふるえを感じる程度の速さで息を吸い込む。肺いっぱいに深く息を吸い込み、苦しくならない程度の間息を止め、ハンディヘラー®を口からはなす。ゆっくりと息をはき出す。カプセル内の薬を完全に吸入するため、5)と6)の手順をもう一度繰り返す。



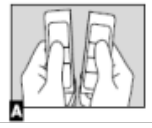
7)再びマウスピースを開ける。カプセル充填部の穴を下にして、使い終わったカプセルを捨てる。マウスピース及びキャップを閉めて、ハンディヘラー®を保管する。

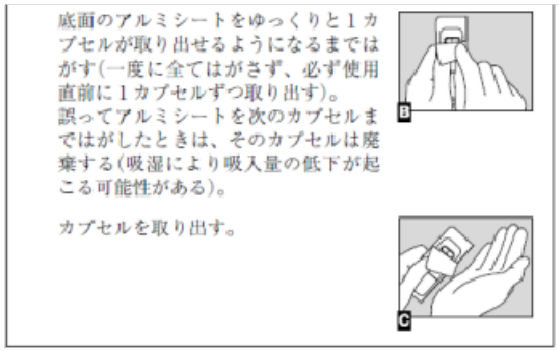


8)ハンディヘラー®は月に一度洗浄する。キャップ及びマウスピースを開ける。ボタンを上へ押し上げて基部を開ける。ハンディヘラー®内部に付着している粉末を水またはぬるま湯ですすぐ。キャップ、マウスピース及び基部が開いた状態のまま、ガーゼ等の上で水をよく拭い、十分に乾燥する。24時間置いておくと十分に乾燥するので、次の吸入に使用できる。マウスピースに付着した汚れは軽く湿らせたガーゼ等でふきとる。



カプセルの取り出し方
ブリスターを中央のミシン目にそってふたつに切り離す。



一般的名称	アクリジニウム臭化物	チオトロピウム臭化物水和物	グリコピロニウム臭化物
	9. その他の注意 本剤と他の抗コリン作用性気管支拡張剤との併用に関する臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確立していないことから、併用は推奨されない。	 9. その他の注意 本剤と短時間作用型抗コリン性気管支拡張剤(イプラトロピウム臭化物水和物、オキシトロピウム臭化物等)との併用に関しては、臨床試験成績はなく、併用による有効性及び安全性は確立していないことから、併用は推奨できない。	9. その他の注意 本剤と他の抗コリン作動性気管支拡張剤との併用に関する臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確立していないことから、併用は推奨されない。
添付文書の作成年月日	－	2014 年 11 月改訂(第 10 版)	2014 年 8 月改訂(第 4 版)

エクリラ 400μg ジェヌエア 30 吸入用
エクリラ 400μg ジェヌエア 60 吸入用

(アクリジニウム臭化物)

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8　添付文書(案)

杏林製薬株式会社

目次

1.8.1　効能・効果、用法・用量及びその設定理由 4
1.8.1.1　効能・効果の案並びにその設定根拠 4
1.8.1.2　用法・用量の案及びその設定根拠 8
1.8.2　使用上の注意(案)及びその設定理由 10
1.8.3　引用文献 13

表一覧

表 1.8.1- 1 国内用量設定試験及び海外第 III 相検証試験のトラフ及びピーク FEV_1 5
表 1.8.1- 2 国内用量設定試験及び海外第 III 相検証試験の TDI focal スコア 6
表 1.8.1- 3 国内用量設定試験及び海外第 III 相検証試験の SGRQ 総スコア 7

略語及び専門用語一覧表

略語及び専門用語	用語の説明
AUC	Area-under-the-curve：曲線下面積
BDI/TDI	Baseline dyspnoea index/ Transition dyspnoea Index : ベースライン呼吸困難指数/経過的呼吸困難指数 定義：呼吸困難の評価指標
CI	Confidence interval：信頼区間
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease：慢性閉塞性肺疾患
FEV_1	Forced expiratory volume in 1 second：1 秒量
LABA	Long Acting β_2 Agonist：長時間作用性 β_2 刺激薬
LAMA	Long acting muscarinic antagonist：長時間作用性抗コリン薬
LSMD	Least square mean difference：最小二乗平均値の群間差
PBO	Placebo：プラセボ
SABA	Short Acting β_2 Agonist：短時間作用性 β_2 刺激薬
SAMA	short acting muscarinic antagonist：短時間作用性抗コリン薬
SGRQ	St. George’s Respiratory Questionnaire：セント・ジョージ呼吸器質問票 定義：COPD の疾患特異的な QOL 評価指標

1.8.1 効能・効果、用法・用量及びその設定理由

1.8.1.1 効能・効果の案並びにその設定根拠

1.8.1.1.1 効能・効果の案

【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

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞
本剤は慢性閉塞性肺疾患の症状の長期管理に用いること。本剤は慢性閉塞性肺疾患の増悪時における急性期治療を目的として使用する薬剤ではない。

1.8.1.1.2 効能・効果の案の設定根拠

COPD はタバコ煙を主とする有害物質を長期に吸入曝露することで生じる肺の炎症性疾患である。呼吸機能検査で正常に復すことのない気流閉塞を示し、徐々に生じる労作時の息切れと慢性の咳、痰を特徴とする [1),2)]。気流閉塞は末梢気道病変と気腫性病変が様々な割合で複合的に作用することにより起こり、その病態は通常進行性である。

日本呼吸器学会の COPD ガイドライン [1)]に記載されている I 期以上の COPD 患者では LAMA 又は LABA の定期使用が推奨され、必要に応じて SAMA 又は SABA を併用する。現在のところ本邦で臨床使用可能な吸入抗コリン薬は、SAMA としてイプラトロピウム臭化物及びオキシトロピウム臭化物、LAMA としてチオトロピウム臭化物及びグリコピロニウム臭化物の 4 種類である。2012 年に承認されたグリコピロニウムの添付文書に記載されている効能・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」である。

以上、COPD ガイドライン、類薬の添付文書及び 1.8.1.1.2.1 に示す臨床試験成績に基づき本剤の効能・効果を「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」と設定することは妥当であると判断した。

1.8.1.1.2.1 効能・効果を支持する臨床試験成績

1.8.1.1.2.1.1 呼吸機能

国内用量設定試験(KRPAB1102-D201 試験)のアクリジニウム臭化物 400 μg 群は、投与 4 週後のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量において、プラセボ群と比較して有意な改善を示した。アクリジニウム臭化物 400 μg 群とプラセボ群との差は 0.1046 L であり、臨床的意義のある改善 [3)] (0.100L 以上)と考えられる群間差を認めた。また、アクリジニウム臭化物 400 μg 群は、投与 4 週後の投与 3 時間後の FEV_1 のベースラインからの変化量においてもプラセボ群と比較して有意な改善を示し、群間差は 0.1512 L であった(表 1.8.1- 1)。

海外第 III 相検証試験(M/34273/34、LAS-MD-33 及び LAS-MD-38 PartA 試験)の主要評価項目である最終評価時点(M/34273/34 試験：24 週目、LAS-MD-33 及び LAS-MD-38 PartA 試験：12 週目)のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量において、いずれのアクリジニウム臭化物 400 μg 群もプラセボ群と比較して有意な改善を示し、M/34273/34 及び LAS-MD-33 試験のアクリジニウム臭化物 400 μg 群で臨床的意義のある改善が認められた。副次評価項目であるピーク FEV_1 のベースラインからの変化量においてもトラフ FEV_1 と同様、すべての試験のアクリジニウム臭化物 400 μg 群はプラセボ群と比較して有意な改善を示した。3 試験併合の投与 12 週後のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量のアクリジニウム臭化物 400 μg 群とプラセボ群との群間差は 0.100 L であり、臨床的意義のある改善が認められた。ピーク FEV_1 のベースラインからの変化量のアクリ

ジニウム臭化物 400 μg 群とプラセボ群との群間差は、0.172 L であった(表 1.8.1- 1)。

アクリジニウム臭化物 400 μg 群は、52 週間以上投与した海外長期投与試験(LAS-MD-36、LAS-MD-35 及び LAS-MD-38 PartB 試験)の最終評価時点において効果の減弱は認めず、持続した呼吸機能の改善を示した。国内長期投与試験(KRPAB1102-D301 試験)においても、トラフ FEV_1 は 52 週までベースラインと同程度に維持された。

以上より、アクリジニウム臭化物は、呼吸機能をプラセボと比較して改善させ、その改善効果は、臨床的に意味があるものと判断した。

表 1.8.1- 1 国内用量設定試験及び海外第 III 相検証試験のトラフ及びピーク FEV_1

投与量	Statistic vs PBO	国内試験 Week 4 KRPAB1102 -D201	海外第 III 相検証試験 Week 24 M/34273/34	Week 12 LAS-MD-33	Week 12 LAS-MD -38 PartA	Week 12 3 試験併合
トラフ FEV_1						
AB 400 μg	LSMD (L)	0.1046	0.128	0.124	0.072	0.100
	95% CI	0.0590, 0.1501	0.09, 0.17	0.08, 0.16	0.03, 0.12	0.08, 0.12
	p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.001	<0.0001
ピーク FEV_1(KRPAB1102-D201 は 3 時間値)						
AB 400 μg	LSMD (L)	0.1512	0.209	0.192	0.125	0.172
	95% CI	0.1050, 0.1973	0.16, 0.26	0.15, 0.24	0.07, 0.18	0.15, 0.20
	p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

国内試験は投与群を固定効果とした分散分析モデル(FAS)、海外第 III 相検証試験は投与群と性別を固定効果、年齢とベースラインの FEV_1 を共変量とした共分散分析モデル(ITT)

AB: aclidinium bromide、CI:confidence interval、LSMD:Least squares mean for the treatment difference、3 試験併合: M/34273/34 試験、LAS-MD-33 試験及び LAS-MD-38-PartA 試験の併合解析

5.3.5.1-1 表 11.4.1.1-1 及び 11.4.1.2-1、5.3.5.1-2 表 18 及び 19、5.3.5.1-3 表 11.4.1.1-1 及び 11.4.1.2-1、5.3.5.1-4 表 11.4.1.1-1 及び 11.4.1.2-1、5.3.5.3-3 表 3.2.1C、3.3.1C、3.4.1C、3.5.1C、4.2.1C、4.3.1C、4.4.1C 及び 4.5.1C を一部改変

1.8.1.1.2.1.2　呼吸困難

国内用量設定試験(KRPAB1102-D201 試験)のアクリジニウム臭化物 400 μg 群は、投与 4 週後の TDI focal スコアにおいて、プラセボ群と比較して有意な改善を示した。海外第 III 相検証試験(M/34273/34、LAS-MD-33 及び LAS-MD-38 PartA 試験)のアクリジニウム臭化物 400 μg 群も、最終評価時点(M/34273/34 試験：24 週目、LAS-MD-33 及び LAS-MD-38 PartA 試験：12 週目)の TDI focal スコアにおいて、プラセボ群と比較して有意な改善を示した。アクリジニウム臭化物 400 μg 群は、3 試験併合の投与 12 週後の TDI focal スコアにおいてもプラセボ群と比較して有意な改善を示した(表 1.8.1- 2)。

国内用量設定試験及び海外第 III 相検証試験において、臨床的に意義のある TDI focal スコアの改善[4)](1 ユニット以上の改善)が認められた被験者の割合を、アクリジニウム臭化物群とプラセボ群で比較した。国内用量設定試験では、投与量の増加に伴い、臨床的意義のある改善が認められた被験者の割合が増加する傾向が認められた。海外第 III 相検証試験では、最終評価時点において、アクリジニウム臭化物 400 μg 群は、プラセボ群と比較して有意な改善を示した。3 試験併合の投与 12 週後においても同様の結果であった(2.7.3.3.2.4.2)。

以上より、アクリジニウム臭化物は、呼吸困難をプラセボと比較して改善させ、その改善効果は、臨床的に意味があるものと判断した。

なお、国内長期投与試験(KRPAB1102-D301 試験)のアクリジニウム臭化物 400 μg 群の TDI focal スコアは、52 週時点でベースラインと比較して有意な増加を示した。アクリジニウム臭化物 400 μg 投与によって呼吸困難の改善は 52 週間維持された。

表 1.8.1- 2 国内用量設定試験及び海外第 III 相検証試験の TDI focal スコア

投与量	Statistic vs PBO	国内試験	海外第 III 相検証試験			
		Week 4	Week 24	Week 12		Week 12
		KRPAB1102-D201	M/34273/34	LAS-MD-33	LAS-MD-38 PartA	3 試験併合
AB 400 μg	LSMD	0.6	1.00	1.01	0.99	0.94
	95% CI	0.1, 1.1	0.43, 1.57	0.37, 1.64	0.29, 1.68	0.59, 1.30
	p-value	0.0276	<0.001	0.002	0.005	<0.0001

国内試験は投与群を固定効果とした分散分析モデル(FAS)、海外第 III 相検証試験は投与群と性別を固定効果、年齢とベースラインの BDI スコアを共変量とした共分散分析モデル(ITT)
AB: aclidinium bromide、CI:confidence interval、LSMD:Least squares mean for the treatment difference、3 試験併合: M/34273/34 試験、LAS-MD-33 試験及び LAS-MD-38-PartA 試験の併合解析
5.3.5.1-2 表 30、5.3.5.1-3 表 11.4.1.3.4-1、5.3.5.1-4 表 11.4.1.3.4-1、5.3.5.3-3 表 5.1.8C、5.3.8C、5.4.8C、5.5.8C 及び 5.3.5.3-5 表 3.1.1-1 を一部改変

1.8.1.1.2.1.3　健康関連 QOL(SGRQ スコア)

国内用量設定試験(KRPAB1102-D201 試験)のアクリジニウム臭化物 400 μg 群は、投与 4 週後の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量において、プラセボ群と比較して有意な改善を示した。海外第 III 相検証試験(M/34273/34、LAS-MD-33 及び LAS-MD-38 PartA 試験)のアクリジニウム臭化物 400 μg 群は、最終評価時点(M/34273/34 試験：24 週目、LAS-MD-33 及び LAS-MD-38 PartA 試験：12 週目)の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量において、LAS-MD-38 PartA 試験を除き、プラセボ群と比較して有意な改善を示した。3 試験併合の投与 12 週後においてもアクリジニウム臭化物 400 μg 群は、プラセボ群と比較して有意な改善を示した。(表 1.8.1- 3)。

国内用量設定試験及び海外第 III 相検証試験において、臨床的に意義のある SGRQ 総スコアの改善[5)] (4 ユニット以上の改善)が認められた被験者の割合を、アクリジニウム臭化物群とプラセボ群で比較した。国内用量設定試験及び M/34273/34 試験のアクリジニウム臭化物 400 μg 群は、最終評価時点において、プラセボ群と比較して有意な改善を示した。3 試験併合の投与 12 週後の臨床的意義のある改善が認められた被験者の割合は、プラセボ群で 38.3%、アクリジニウム臭化物 200 μg 群で 49.9%、400 μg 群で 49.8%であり、いずれのアクリジニウム臭化物群もプラセボ群と比較して有意な改善を示した。

アクリジニウム臭化物 400 μg 群は、52 週間以上投与した海外長期投与試験(LAS-MD-36、LAS-MD-35 及び LAS-MD-38 PartB 試験)の最終評価時点において効果の減弱は認めず、持続した SGRQ 総スコアの改善を示した。国内長期投与試験(KRPAB1102-D301 試験)においても、SGRQ 総スコアは 52 週までベースラインと同程度に維持された。

以上より、アクリジニウム臭化物は、QOL をプラセボと比較して改善させ、その改善効果は、臨床的に意味があるものと判断した。

表 1.8.1- 3 国内用量設定試験及び海外第 III 相検証試験の SGRQ 総スコア

投与量	Statistic vs PBO	国内試験	海外第 III 相検証試験			
		Week 4	Week 24	Week 12		Week 12
		KRPAB1102-D201	M/34273/34	LAS-MD-33	LAS-MD-38 PartA	3 試験併合
AB 400 µg	LSMD	-3.096	-4.63	-2.54	-1.09	-2.79
	95% CI	-5.431, -0.761	-6.84, -2.42	-4.66, -0.43	-3.78, 1.61	-4.08, -1.50
	p-value	0.0095	<0.0001	0.019	0.429	<0.0001

国内試験は投与群を固定効果とした分散分析モデル(FAS)、海外第 III 相検証試験は投与群と性別を固定効果、年齢とベースラインの SGRQ 総スコアを共変量とした共分散分析モデル(ITT)
AB: aclidinium bromide、CI:confidence interval、LSMD:Least squares mean for the treatment difference、3 試験併合: M/34273/34 試験、LAS-MD-33 試験及び LAS-MD-38-PartA 試験の併合解析
5.3.5.1-1 表 11.4.1.3-22、5.3.5.1-2 表 31、5.3.5.1-3 表 11.4.1.3.3-1、5.3.5.1-4 表 11.4.1.3.3-1、5.3.5.3-3 表 5.1.11C、5.3.11C、5.4.11C 及び 5.5.11C を一部改変

1.8.1.1.2.1.4　COPD 増悪

海外第 III 相検証試験(M/34273/34、LAS-MD-33 及び LAS-MD-38 PartA 試験)において、COPD 増悪頻度(/患者･年)のプラセボ群に対するアクリジニウム臭化物 400 µg 群の比は、それぞれ 0.67、0.52 及び 0.96 であった。3 試験併合の COPD 増悪頻度(/患者･年)のプラセボ群に対するアクリジニウム臭化物 400 µg 群の比は、0.70 であり、COPD 増悪の発現リスクを有意に低下させた(2.7.3.3.2.4.2)。

中等度及び高度の COPD 増悪頻度(/患者･年)のプラセボ群に対するアクリジニウム臭化物 400 µg 群の比は、M/34273/34、LAS-MD-33 試験及び LAS-MD-38 PartA 試験で、それぞれ 0.72、0.66 及び 0.82 であった。3 試験併合の COPD 増悪頻度(/患者･年)のプラセボ群に対するアクリジニウム臭化物 400 µg 群の比は、0.74 であり、COPD 増悪の発現リスクを有意に低下させた(2.7.3.3.2.4.2)。

以上より、アクリジニウム臭化物は、COPD 増悪頻度をプラセボと比較して減少させ、COPD の長期管理に寄与するものと判断した。

1.8.1.1.3　効能・効果に関する使用上の注意の設定根拠

長時間作用性気管支拡張薬は安定期 COPD に使用される薬剤としてガイドラインで位置付けられている [1)]。本剤は長時間作用性気管支拡張薬であり、増悪時に使用される薬剤には該当しないため、「本剤は慢性閉塞性肺疾患の症状の長期管理に用いること。本剤は慢性閉塞性肺疾患の増悪時における急性期治療を目的として使用する薬剤ではない。」と設定した。

1.8.1.2　用法・用量の案及びその設定根拠

1.8.1.2.1　用法・用量の案

【用法・用量】
通常、成人には 1 回 1 吸入(アクリジニウム臭化物として 400 μg)を 1 日 2 回吸入投与する。

1.8.1.2.2　用法・用量の案の設定根拠

海外において、プラセボ、ホルモテロール(12 μg)及びアクリジニウム臭化物(100 μg、200 μg 及び 400 μg)の 7 日間投与試験(M/34273/29 試験)及びプラセボ、チオトロピウム(18 μg)及びアクリジニウム臭化物(400 μg)の 15 日間投与試験(M/34273/23 試験)の結果より、アクリジニウム臭化物 200 μg あるいは 400 μg を臨床推奨用量と推定し、海外第 III 相検証試験(M/34273/34、LAS-MD-33 及び LAS-MD-38 PartA 試験)が実施された。これらの試験結果より、欧米においては、アクリジニウム臭化物 400 μg 1 回 1 吸入 1 日 2 回を用法・用量として、2012 年 7 月に承認された。国内においては、海外試験成績を外挿するブリッジング戦略での申請を計画したため、海外第 III 相検証試験をブリッジング対象試験とする国内ブリッジング試験(国内用量設定試験 : KRPAB1102-D201 試験)を実施し、日本人における用量反応の検討及び海外試験成績との類似性の検討を行った。

KRPAB1102-D201 試験で、アクリジニウム臭化物(100 μg、200 μg 及び 400 μg、1 日 2 回)及びプラセボを 4 週間投与した結果、主要評価項目である投与 4 週後のトラフ FEV_1 及び副次評価項目である投与 3 時間後 FEV_1 のベースラインからの変化量において、アクリジニウム臭化物群はプラセボ群と比較して有意な改善を示した(いずれも $p < 0.01$)。また、投与 4 週後のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量のプラセボ群との群間差において、アクリジニウム臭化物 200 μg 群及び 400 μg 群は、臨床的意義があると考えられる 0.100 L 以上[3)]を示した。さらに、投与 4 週後の TDI focal スコア及び SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量では、アクリジニウム臭化物 400 μg 群のみプラセボ群と比較して有意な改善を示した($p < 0.05$)。

投与 4 週後のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量について、KRPAB1102-D201 試験及びブリッジング対象試験である海外第 III 相検証試験(M/34273/34、LAS-MD-33 及び LAS-MD-38 PartA 試験)を比較した。KRPAB1102-D201 試験と同様に、いずれの海外第 III 相検証試験においてもアクリジニウム臭化物 200 μg 群及び 400 μg 群はプラセボ群と比較して有意な改善を示し、アクリジニウム臭化物の用量反応性は国内外で類似していた。投与 4 週後の 3 時間後 FEV_1、SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量及び TDI focal スコアにおいても、アクリジニウム臭化物の用量反応性は国内外でほぼ同様の傾向を示していた(2.7.3.3.2.1.5)。以上、有効性の観点からは、海外臨床データの日本人への外挿が可能であり、特に海外第 III 相検証試験結果による日本人の有効性評価は妥当であると判断した。

KRPAB1102-D201 試験の投与 4 週後のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量はアクリジニウム臭化物 200 μg 群と 400 μg 群で同様であり、海外第 III 相検証試験結果及び海外第 III 相検証試験の併合解析結果では投与 12 週後のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量はアクリジニウム臭化物 200 μg 群よりもアクリジニウム臭化物 400 μg 群で大きな改善を示した。また、KRPAB1102-D201 試験の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量及び TDI focal スコアにおいて、アクリジニウム臭化物 400 μg 群のみがプラセボ群と比較して有意な改善を示したこと等から、400 μg でより高い有効性が期待できると考えた。

安全性に関して、国内外の臨床試験の結果からは有害事象の発現率とアクリジニウム臭化物の用量との間に相関性は認められなかった。KRPAB1102-D201 試験と海外第 III 相検証試験の 4 週時点までの有害事象の発現傾向は同様であり、12 週間以上投与した海外第 III 相検証試験及び国

内外の長期投与試験(KRPAB1102-D301、LAS-MD-36、LAS-MD-35 及び LAS-MD-38 Part B 試験)において安全性上、特に問題となる事象は認められなかった。KRPAB1102-D201 試験及び海外第 III 相検証試験を併合した集団における有害事象の発現率(抗コリン作用に関連した有害事象を個々の事象別に集計した場合の発現率も含む)は、プラセボ群とアクリジニウム臭化物 400 μg 群で同程度であった。これらの結果は、日本人においてもアクリジニウム臭化物(400 μg、1 日 2 回)の安全性及び忍容性が良好であることを示唆している。

国内用量設定試験及び海外第 III 相検証試験等の結果から有効性及び安全性に関するアクリジニウム臭化物のプロファイルは国内外で類似しており、日本人 COPD 患者における用法・用量として、海外と同様にアクリジニウム臭化物 400 μg 1 回 1 吸入 1 日 2 回とすることは適切であると判断した。

1.8.2　使用上の注意(案)及びその設定理由

本剤の使用上の注意を類薬添付文書 (シーブリ吸入用カプセル 50 μg、スピリーバ 2.5 μg レスピマット等)及び本剤の外国添付文書を参考に設定した。その設定根拠を以下に示す。

使用上の注意(案)	設定根拠
【禁忌(次の患者には投与しないこと)】 1. 閉塞隅角緑内障の患者 [抗コリン作用により、眼圧が上昇し症状が悪化するおそれがある。] 2. 前立腺肥大等による排尿障害がある患者 [抗コリン作用により、尿閉を誘発するおそれがある。] 3. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者	 1. 抗コリン作用により眼圧が上昇し、閉塞隅角緑内障患者の症状を悪化させるおそれがあることから、類薬添付文書を参考に設定した。 2. 抗コリン作用により前立腺肥大等による排尿障害患者の症状を悪化させ、尿閉を起こすおそれがあることから、類薬添付文書を参考に設定した。 3. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者は、アナフィラキシー等の重篤な過敏症を起こすおそれがあることから、医薬品の一般的注意事項として設定した。
[効能・効果に関連する使用上の注意] 本剤は慢性閉塞性肺疾患の症状の長期管理に用いること。 本剤は慢性閉塞性肺疾患の増悪時における急性期治療を目的として使用する薬剤ではない。	本剤は長期管理薬であるため、適正使用の観点から外国添付文書及び類薬添付文書を参考に設定した。
1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1)心不全、心房細動、期外収縮の患者、又はそれらの既往歴のある患者 [心不全、心房細動、期外収縮が発現することがある。] (2) 前立腺肥大のある患者 [抗コリン作用により排尿障害が発現することがある。]	 (1) 外国において抗コリン作用による重篤な心房細動、洞不全症候群等の発現が認められており、国内の臨床試験でも非重篤であるが心房細動、心室性期外収縮等が認められている。また、類薬において心不全が認められていることから、外国添付文書及び類薬添付文書を参考に設定した。 (2) 抗コリン作用により、前立腺肥大患者に排尿障害が発現することがあるので、外国添付文書及び類薬添付文書を参考に設定した。

<table>
<tr><td>2. 重要な基本的注意事項
(1) 吸入薬の場合、薬剤の吸入により気管支痙攣が誘発され生命を脅かすおそれがある。気管支痙攣が認められた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
(2) 本剤は急性増悪の治療を目的としておらず、慢性閉塞性肺疾患に基づく症状を安定させるためには、本剤を継続して投与する必要がある。ただし、用法・用量どおり正しく使用しても効果が認められない場合には、本剤が適当ではないと考えられるので、漫然と投与を継続せず中止すること。</td><td>(1) 吸入剤使用時の刺激により気管支痙攣が誘発されることがあることから、外国添付文書及び類薬添付文書を参考に設定した。

(2) 本剤は長期管理薬であり、急性増悪時に用いる薬剤ではない。慢性閉塞性肺疾患の症状を安定させるため、継続した投与が必要であることから、外国添付文書及び類薬添付文書を参考に設定した。</td></tr>
<tr><td>3. 副作用
国内で実施された臨床試験において、442 例中 40 例(9.0%)に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。
主な副作用は、不整脈 4 例(0.9%)、めまい 4 例(0.9%)、血中クレアチニンホスホキナーゼ増加 3 例(0.7%)、尿中ブドウ糖陽性 3 例(0.7%)等であった。
外国で実施された臨床試験において、2,700 例中 260 例(9.6%)に副作用が認められた。主な副作用は、口内乾燥 28 例(1.0%)、頭痛 26 例(1.0%)、咳嗽 18 例(0.7%)等であった。（承認時）</td><td>国内及び外国で実施された慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした臨床試験で発現した副作用の集計結果をそれぞれ記載した。</td></tr>
<tr><td>(1)重大な副作用（類薬）
心房細動（頻度不明）
類薬（抗コリン系薬剤）において心房細動が報告されているので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</td><td>抗コリン作用による重篤な心房細動が外国で認められており、国内の臨床試験においても非重篤の心房細動が認められていることから、類薬添付文書を参考に設定した。</td></tr>
<tr><td>(2)その他の副作用
<table><tr><th></th><th>0.5%以上</th><th>頻度不明※</th></tr><tr><td>呼吸器</td><td>発声障害、口腔咽頭不快感、咳嗽※</td><td>鼻咽頭炎、、副鼻腔炎、鼻炎</td></tr><tr><td>臨床検査</td><td>尿中ブドウ糖陽性、CK(CPK)増加、血中カリウム増加</td><td></td></tr><tr><td>循環器</td><td>不整脈</td><td></td></tr><tr><td>消化器</td><td>便秘、口内乾燥※</td><td>下痢、歯痛、嘔吐</td></tr><tr><td>皮膚</td><td></td><td>発疹、掻痒症</td></tr><tr><td>その他</td><td>めまい、頭痛※</td><td>霧視、転倒、尿閉、過敏症、血管浮腫</td></tr></table>※：外国で認められた副作用。</td><td>国内及び外国で実施された慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした臨床試験で発現した副作用の集計結果及び外国の添付文書の情報をもとに記載した。</td></tr>
</table>

4. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。	腎機能障害患者を対象とした臨床試験で、年齢と有害事象発現率に関連性はなく、年齢による影響はないと考えられたが、高齢者への一般的な注意事項として設定した。
5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 [妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット）で胎児に移行することが認められている。] (2) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。 [動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが認められている。]	(1) ラットにおける薬物動態試験で胎盤移行が認められたため設定した。 (2) ラットにおける薬物動態試験で乳汁移行が認められたため設定した。
6. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。 (使用経験がない)	小児等に対する臨床試験は実施しておらず、安全性は確立していないことから設定した。
7. 過量投与 徴候・症状：本剤を過量投与した場合、抗コリン作用性の徴候及び症状（口内乾燥、動悸等）が発現するおそれがある。 処置：対症療法を行うとともに、必要に応じて患者をモニターすること。	類薬添付文書を参考に設定した。
8. 適用上の注意 (1) 本剤は口腔内からの吸入投与にのみ使用すること。 (2) 本剤の投与にあたって、吸入器の操作方法、吸入方法等の正しい使用方法を患者に十分に説明すること。(【取扱い上の注意】の項参照)	(1) 吸入剤としての注意事項を類薬添付文書を参考に設定した。 (2) 吸入器使用のための事前説明について、一般的な注意事項として記載した。

9. その他の注意 本剤と他の抗コリン作用性気管支拡張剤との併用に関する臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確立していないことから、併用は推奨されない。	本剤と他の抗コリン作用性気管支拡張剤との併用試験は実施しておらず、有効性、安全性は確立していないことから設定した。

1.8.3　引用文献

1) 日本呼吸器学会(2013)COPD 診断と治療のためのガイドライン. 第 4 版; 東京:メディカルレビュー社.
2) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2013), GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS, MANAGEMENT, AND PREVENTION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE UPDATED 2013. (Internet).
3) Donohue JF. Minimal clinically important differences in COPD lung function. COPD. 2005; 2: 111-24.
4) Mahler DA, Witek TJ Jr. The MCID of the transition dyspnea index is a total score of one unit. COPD. 2005; 2: 99-103.
5) Jones PW. St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. COPD. 2005; 2: 75-9.

＊添付文書（案）は審査段階のものであり、
最新の添付文書を参照すること。

201Y年mm月作成（第1版）

日本標準商品分類番号
872259

貯　　法：室温保存
使用期限：外箱に記載（x年）
注　　意：「取扱い上の注意」の項参照

処方箋医薬品注）

COPD治療剤

エクリラ400μgジェヌエア30吸入用
エクリラ400μgジェヌエア60吸入用

Eklira Genuair

（アクリジニウム臭化物吸入剤）

	エクリラ400μgジェヌエア	
	30吸入用	60吸入用
承認番号	12345AMX12345678	12345AMX23456789
薬価収載	201x年mm月	
販売開始	201x年mm月	
国際誕生	2012年7月	

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
1．閉塞隅角緑内障の患者
［抗コリン作用により、眼圧が上昇し症状が悪化するおそれがある。］
2．前立腺肥大等による排尿障害がある患者
［抗コリン作用により、尿閉を誘発するおそれがある。］
3．本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	エクリラ400μgジェヌエア30吸入用 エクリラ400μgジェヌエア60吸入用
1回吸入量※	アクリジニウム臭化物400μg （アクリジニウムとして343μg）
添加物	乳糖水和物
剤形・性状	吸入粉末剤で、内容物は白色又はほとんど白色の粒状の粉末である。

※：容器内で量り取られる量

【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

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞
本剤は慢性閉塞性肺疾患の症状の長期管理に用いること。
本剤は慢性閉塞性肺疾患の増悪時における急性期治療を目的として使用する薬剤ではない。

【用法・用量】
通常、成人には1回1吸入（アクリジニウム臭化物として400μg）を1日2回吸入投与する。

【使用上の注意】
1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1)心不全、心房細動、期外収縮の患者、又はそれらの既往歴のある患者
［心不全、心房細動、期外収縮が発現することがある。］
(2)前立腺肥大のある患者
［抗コリン作用により排尿障害が発現することがある。］
2．重要な基本的注意
(1)吸入薬の場合、薬剤の吸入により気管支痙攣が誘発され生命を脅かすおそれがある。気管支痙攣が認められた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
(2)本剤は急性増悪の治療を目的としておらず、慢性閉塞性肺疾患に基づく症状を安定させるためには、本剤を継続して投与する必要がある。ただし、用法・用量どおり正しく使用しても効果が認められない場合には、本剤が適当ではないと考えられるので、漫然と投与を継続せず中止すること。
3．副作用
国内で実施された臨床試験において、442例中40例(9.0%)に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、不整脈4例(0.9%)、めまい4例(0.9%)、血中クレアチニンホスホキナーゼ増加3例(0.7%)、尿中ブドウ糖陽性3例(0.7%)等であった。
外国で実施された臨床試験において、2,700例中260例(9.6%)に副作用が認められた。主な副作用は、口内乾燥28例(1.0%)、頭痛26例(1.0%)、咳嗽18例(0.7%)等であった。（承認時）
(1)**重大な副作用（類薬）**
心房細動（頻度不明）
類薬（抗コリン系薬剤）において心房細動が報告されているので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
(2)**その他の副作用**

	0.5%以上	頻度不明※
呼吸器	発声障害、口腔咽頭不快感、咳嗽※	鼻咽頭炎、副鼻腔炎、鼻炎
臨床検査	尿中ブドウ糖陽性、CK（CPK）増加、血中カリウム増加	
循環器	不整脈	
消化器	便秘、口内乾燥※	下痢、歯痛、嘔吐
皮膚		発疹、瘙痒症
その他	めまい、頭痛※	霧視、転倒、尿閉、過敏症、血管浮腫

※：外国で認められた副作用。
4．高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
5．妊婦、産婦、授乳婦等への投与
(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット）で胎児に移行することが認められている。］
(2)授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。
［動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが認められている。］
6．小児等への投与
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない）
7．過量投与
徴候・症状：本剤を過量投与した場合、抗コリン作用性の徴候及び症状（口内乾燥、動悸等）が発現するおそれがある。
処置：対症療法を行うとともに、必要に応じて患者をモニターすること。

8．適用上の注意

(1)本剤は口腔内からの吸入投与にのみ使用すること。

(2)本剤の投与にあたって、吸入器の操作方法、吸入方法等の正しい使用方法を患者に十分に説明すること。(【取扱い上の注意】の項参照)

9．その他の注意

本剤と他の抗コリン作用性気管支拡張剤との併用に関する臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確立していないことから、併用は推奨されない。

【薬物動態】

1．血漿中濃度

(1)単回吸入投与

慢性閉塞性肺疾患患者13例にアクリジニウム臭化物400μgを単回吸入投与したときのアクリジニウム臭化物の血漿中濃度は、速やかにC_{max}に達した(図1、表1)[1)]。

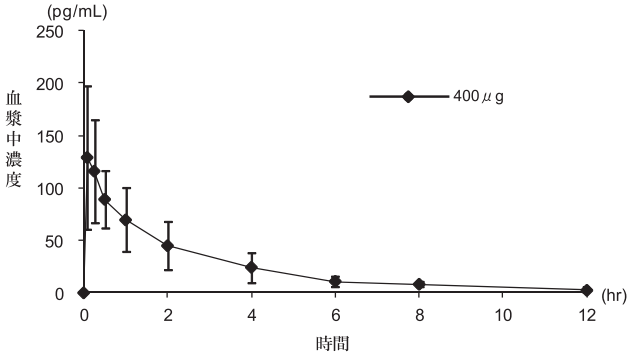


図1　単回吸入投与したときのアクリジニウム臭化物の血漿中濃度推移
(n=13、平均値±標準偏差)

表1　単回吸入投与したときのアクリジニウム臭化物の薬物動態パラメータ

投与量	C_{max} (pg/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{inf} (pg・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
400μg	144 ±57.0	0.340 ±0.395	330 ±115	4.91 ±4.49

(n=13、平均値±標準偏差)

(2)反復吸入投与

慢性閉塞性肺疾患患者13例にアクリジニウム臭化物400μgを1回1吸入1日2回7日間反復投与したとき、アクリジニウム臭化物の血漿中濃度は投与7日目の最終投与時までに定常状態に達した。定常状態におけるC_{max}及びAUCは単回投与後に比べ、それぞれ1.77倍であった(表2)[1)]。

表2　7日間反復吸入投与したときの最終投与後のアクリジニウム臭化物の薬物動態パラメータ

投与量	C_{max} (pg/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{τ} (pg・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
400μg	224 ±93.6	0.212 ±0.267	482 ±121	13.6 ±9.11

(n=13、平均値±標準偏差)

2．吸収

健康成人(外国人)にアクリジニウム臭化物200μg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は5%未満であった[2)]。(外国試験成績)

3．分布

健康成人(外国人)にアクリジニウム臭化物200μgを単回吸入投与したときのアクリジニウム臭化物の投与量に対する肺全体への沈着率は30.1%であった[3)]。(外国試験成績)

4．代謝

*In vitro*試験において、アクリジニウム臭化物の主な代謝物はアルコール代謝物及びカルボン酸代謝物であった。エステル結合の加水分解は酵素的及び非酵素的に進行し、酵素的には主に血漿中に存在するブチリルコリンエステラーゼが関与することが示唆された[4)]。

ヒト血漿中の主な代謝物は、エステル結合の加水分解により生じるアルコール代謝物及びカルボン酸代謝物であった。排泄物中には更にアルコール代謝物が水酸化された代謝物や、カルボン酸代謝物の還元体などが認められた[5)]。(外国試験成績)

5．排泄

健康成人(外国人)に^{14}Cで標識したアクリジニウム臭化物400μgを単回静脈内投与したとき、投与量の65%が尿中に排泄され、33%が糞中に排泄された。アクリジニウム臭化物としては1%が尿中にのみ排泄され、残りは加水分解した代謝物として排泄された[5)]。(外国試験成績)

6．薬物間相互作用

*In vitro*における薬物相互作用試験では、アクリジニウム臭化物及びその主要代謝物であるアルコール代謝物及びカルボン酸代謝物は、主要なCYPアイソザイムに対して、アクリジニウム臭化物がCYP2D6(IC_{50}値：2.4μmol/L)及びCYP3A4/5(IC_{50}値：約90μmol/L)、アルコール代謝物がCYP2D6(IC_{50}値：20.6μmol/L)で阻害を示した以外、100μmol/Lまでの基質濃度で阻害を示さなかった。ヒト培養肝細胞を用いたCYP誘導の検討では、アクリジニウム臭化物及びその主要代謝物はそれぞれ2.30、3.80及び172nmol/Lまでの濃度でCYP 1A2、2B6、2C8、2C9、2C19及び3A4/5に対して誘導作用を示さなかった[6)]。アクリジニウム臭化物はブチリルコリンエステラーゼに対して阻害を示した(Ki値2.7μmol/L)[4)]。また、アクリジニウム臭化物は47.8μmol/LまでP糖タンパクを阻害しなかった[7)]。

7．腎機能障害患者における薬物動態

腎機能障害患者(外国人)にアクリジニウム臭化物400μgを単回吸入投与したとき、腎機能障害によりアクリジニウム臭化物の尿中排泄率は低下したが(健常人：0.09%、中等度腎機能障害患者：0.06%、高度腎機能障害患者：0.02%)、健常人と腎機能障害患者でC_{max}及びAUCに明らかな差はなかった[8)]。(外国試験成績)

8．高齢者における薬物動態

慢性閉塞性肺疾患患者(外国人)である非高齢者(40～59歳)と高齢者(70歳以上)にアクリジニウム臭化物400μgを単回吸入投与した時のアクリジニウム臭化物のC_{max}及びAUCの高齢者／非高齢者比はそれぞれ86.4%及び88.5%であり、高齢者と非高齢者間で明らかな差は認められなかった[9)]。(外国試験成績)

【臨床成績】

1．国内臨床試験成績

4週間投与試験成績

慢性閉塞性肺疾患患者384例を対象に、用量設定試験として無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験を実施し、アクリジニウム臭化物100、200又は400μgを1回1吸入1日2回4週間投与した。アクリジニウム臭化物400μg投与群とプラセボ投与群の投与4週後のトラフFEV_1のベースラインからの変化量は表3のとおりであり、アクリジニウム臭化物400μg投与群とプラセボ投与群との比較において、統計学的に有意な差が認められた[10)]。

表3　投与4週後のトラフFEV_1におけるベースラインからの変化量

	アクリジニウム臭化物400μg	プラセボ
ベースライン	1.307±0.422 (93)	1.313±0.453 (101)
投与4週後	1.387±0.431 (93)	1.296±0.461 (99)
変化量	0.080±0.158 (93)	−0.024±0.143 (99)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] a)	0.105 [0.059, 0.150]	
p値a)	p<0.0001	

平均値±標準偏差(例数)

a) 投与群を説明変数とした分散分析モデル

2．外国臨床試験成績

慢性閉塞性肺疾患患者(外国人)を対象に、無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験を実施し、アクリジニウム臭化物400μgを1回1吸入1日2回24週間投与した結果、投与24週後のトラフFEV_1のベースラインからの変化量は表4のとおりであり、アクリジニウム臭化物400μg投与群とプラセボ投与群との比較において、統計学的に有意な差が認められた。また、アクリジニウム臭化物400μg投与群はプラセボ投与群と比較して、疾患特異的な健康関連QOL(St. George's Respiratory Questionnaireでの評価)、呼吸困難(Transitional Dyspnea Indexでの評価)及びCOPD増悪頻度を改善した[11)]。(外国試験成績)

表4　投与24週後のトラフFEV_1におけるベースラインからの変化量

	アクリジニウム臭化物400μg	プラセボ
ベースライン	1.508±0.525（269）	1.500±0.489（273）
投与24週後	1.573±0.537（269）	1.442±0.502（273）
変化量	0.066±0.274（269）	−0.058±0.244（273）
プラセボ群との差［95%信頼区間］[a)] p値[a)]	0.128［0.085，0.170］ p<0.0001	

※平均値±標準偏差(例数)

a）投与群、性別、ベースラインのFEV_1及び年齢を説明変数とした共分散分析モデル

【薬効薬理】

1．**作用機序**

アクリジニウム臭化物は、長時間作用性のムスカリン受容体拮抗薬であり、ムスカリンM_1～M_5受容体すべてに対して高い親和性を有することにより、気管支拡張作用を示す。これらの親和性はチオトロピウム臭化物と同程度であった。また、アクリジニウム臭化物のM_3受容体からの解離はM_2受容体よりも遅かった[12)]。

2．**気管収縮抑制作用**

アクリジニウム臭化物は、カルバコールで誘発したモルモットの摘出気管収縮に対して抑制作用を示した[12)]。

3．**作用発現及び持続性**

アクリジニウム臭化物は、モルモットにおけるアセチルコリン誘発気道収縮を抑制した。その作用発現はチオトロピウム臭化物より速く、イプラトロピウム臭化物と同程度であった。また、その持続時間はチオトロピウム臭化物より短く、イプラトロピウム臭化物より長かった[12)]。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：アクリジニウム臭化物(Aclidinium Bromide)

化学名：(3R)-3-[2-Hydroxy-2,2-di(thiophen-2-yl)acetyloxy]-1-(3-phenyloxypropyl)-1- azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

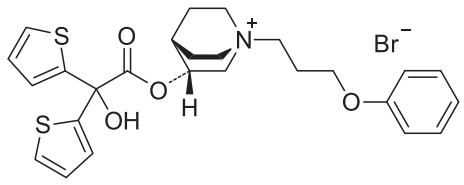
分子式：$C_{26}H_{30}BrNO_4S_2$

分子量：564.56

融点　：224～229℃

性状　：白色又はほとんど白色の粉末である。メタノールにやや溶けにくく、水及びエタノールに極めて溶けにくく、アセトン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン及びトルエンにほとんど溶けない。

構造式：



【取扱い上の注意】

1．**薬剤交付時**

患者に本剤を交付する際には、患者用説明文書を渡し、使用方法を指導すること。

2．**保管上の注意**

・使用後は必ずキャップを閉めて保管すること。
・本体に強い衝撃を与えたり、分解しないように指導すること。
・地方自治体により定められた廃棄処理法に従うこと。

【包装】

エクリラ400μgジェヌエア30吸入用：1個

エクリラ400μgジェヌエア60吸入用：1個

【主要文献】

1)COPD患者における反復投与時の薬物動態の検討(社内資料).
2)Stephan Ortiz., et al., J.Clin.Pharmacol., **52**, 819(2012).
3)S.P. Newman., et al., Respiration, **78**, 322(2009).
4)Joan Albertí., et al., Drug Metab. Dispos., **38**(7), 1202(2010).
5)Stephan Ortiz., et al., Biopharm. Drug Dispos., **33**(1), 39(2012).
6)アクリジニウム臭化物のP450代謝酵素に対する検討(社内資料).
7)アクリジニウム臭化物のP-糖タンパクによる輸送及び阻害活性の検討(社内資料).
8)Karin Schmid., et al., Clin.Therap., **32**(10), 1798(2010).
9)Stephan de la Motte., et al., Int. J. Pharmacol.Ther., **50**(6), 403(2012) .
10)COPD患者を対象とした4週間反復投与試験(社内資料).
11)Jones PW., et al., Eur. Respir. J., **40**(4), 830(2012).
12)Gavaldà A., et al., J.Pharmacol.Exp.Ther., **331**, 740(2009).

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

杏林製薬株式会社　くすり情報センター
東京都千代田区神田駿河台4-6
電話　0120-409341

受付時間　9:00～17:00(土・日・祝日を除く)

杏林製薬株式会社
東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地

エクリラ 400μg ジェヌエア 30 吸入用
エクリラ 400μg ジェヌエア 60 吸入用

(アクリジニウム臭化物)

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9　一般的名称に係る文書

杏林製薬株式会社

目次

1.9 一般的名称に係る文書 3
1.9.1 アクリジニウム臭化物 3

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 アクリジニウム臭化物

Japanese Accepted Name for Pharmaceuticals (JAN):

(日本名) アクリジニウム臭化物

(英名) Aclidinium Bromide

化学名:

(3*R*)-3-[2-Hydroxy-2,2-di(thiophen-2-yl)acetyloxy]-1-(3-phenyloxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

International Nonproprietary Name (INN):

aclidinium bromide

エクリラ 400μg ジェヌエア 30 吸入用
エクリラ 400μg ジェヌエア 60 吸入用

(アクリジニウム臭化物)

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

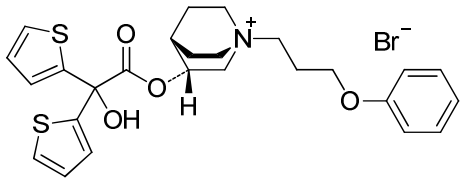
1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

杏林製薬株式会社

目次

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 3

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>(3R)-3-[2-Hydroxy-2,2-di(thiophen-2-yl)acetyloxy]-1-(3-phenyloxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>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</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常、成人には 1 回 1 吸入（アクリジニウム臭化物として 400 μg）を 1 日 2 回吸入投与する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：アクリジニウム臭化物
製剤：エクリラ 400μg ジェヌエア 30 吸入用
（1 回吸入当たり 400 μg (マウスピースから放出される送達量としては 375 μg)のアクリジニウム臭化物を含有する。1 吸入器で 30 回吸入できる。）
エクリラ 400μg ジェヌエア 60 吸入用
（1 回吸入当たり 400 μg (マウスピースから放出される送達量としては 375 μg)のアクリジニウム臭化物を含有する。1 吸入器で 60 回吸入できる。）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>急性（単回投与毒性試験）
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>LD_{50}(mg/kg)</th></tr>
<tr><td>マウス</td><td>経口</td><td>>2000</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>吸入</td><td>雄：>3.7、雌：>3.8</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>経口</td><td>>2000</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>静脈内</td><td>>1.2</td></tr>
</table>
亜急性及び慢性（反復投与毒性試験）
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量 (mg/kg/日)</th><th>無毒性量 (mg/kg/日)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>マウス</td><td>13 週間</td><td>吸入</td><td>0.20
0.61
2.5</td><td>0.61</td><td>体重増加率減少、肝相対重量増加</td></tr>
<tr><td rowspan="3">ラット</td><td>14 日間</td><td rowspan="2">吸入</td><td>0.413
2.039
4.129</td><td>0.413</td><td>鼻腔杯細胞過形成及び炎症、膵外分泌腺の腺房細胞空胞化、下顎リンパ節の形質細胞増加及びリンパ濾胞過形成</td></tr>
<tr><td>28 日間</td><td>0.16
2.1
4.0</td><td>0.16</td><td>鼻腔及び鼻咽頭管の杯細胞増殖、肺胞マクロファージ増加、ハーダー腺のポルフィリン沈着を伴う腺房拡張及び肥大</td></tr>
<tr><td>6 箇月間</td><td>吸入</td><td>0.010
0.035
0.082
0.20</td><td>0.035</td><td>唾液分泌減少による死亡、肺胞マクロファージのヘモシデリン沈着、鼻腔の嗅粘膜のヒアリン封入体、ハーダー腺のポルフィリン沈着及び肥大、耳下腺の腺房細胞好塩基性巣及び肥大、喉頭の扁平上皮化生</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	2 週間	経口	10 40 160 640	640	散瞳、眼瞼下垂、活動性低下、色素涙、血液化学的学検査項目及び尿検査値変化、結腸/直腸の宿便
	4 週間		50 150 450	450	散瞳、眼瞼下垂、肝臓の巣状単核球浸潤、結腸/直腸の宿便
	14 日間	静脈内	0.06 0.2 0.6	0.6	散瞳、摂餌量減少
	26 週間	皮下	1	＜1	唾液分泌減少による死亡、散瞳、喉頭の飼料残留、耳下腺肥大、肺及びハーダー腺の組織学的変化
イヌ	2 週間	吸入	0.077 1 2	2	摂餌量減少、体重減少、PQ 間隔もしくは QT 間隔の短縮を伴う心拍数の一過性増加、赤血球系の変化
	4 週間		0.152 1.01 1.99	1.99	摂餌量減少、体重増加率減少、P 波振幅の増加及び PQ 間隔もしくは QT 間隔の短縮を伴う心拍数の一過性増加、唾液腺重量の増加
	39 週間		0.031 0.225 1.662/0.810	0.225	死亡、不穏状態、摂餌量減少、体重減少、涙液産生量減少、心拍数増加
	2 週間	経口	12.5 25 50 100 200	25	一般状態の変化、摂餌量減少、体重減少、心拍数増加、QT 間隔延長、赤血球系の変化、血液化学的学検査項目及び尿検査値変化、腸管粘膜の絨毛萎縮
	28 日間		5 25 125	125	摂餌量減少、体重増加率減少、心拍数増加、角膜炎、結膜炎
	14 日間	静脈内	0.06 0.2 0.6	0.6	口腔粘膜乾燥、鼻乾燥、頚部腫脹、心拍数増加、摂餌量減少、唾液の唾液腺内蓄積

副作用

副作用発現率（臨床検査異常を含む）：40/442= 9.0%

副作用の種類：
発声障害 2 例(0.5%)
口腔咽頭不快感 2 例(0.5%)
浮動性めまい 2 例(0.5%)
便秘 2 例(0.5%)
等

臨床検査異常の種類：
（臨床検査異常発現率：12/442 =2.7 %）
尿中ブドウ糖陽性 3 例(0.7%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加 3 例(0.7%)
血中カリウム増加 2 例(0.5%)
等

会社

製造販売：杏林製薬株式会社、製剤：輸入

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬（アクリジニウム臭化物,[redacted]

資料番号	表題	著者	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.1　一般情報（アクリジニウム臭化物,[redacted]					
3.2.S.1.1　名称（アクリジニウム臭化物,[redacted]					
3.2.S.1.1-1	NOMENCLATURE	Almirall S.A.	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.2　構造（アクリジニウム臭化物,[redacted]					
3.2.S.1.2-1	STRUCTURE	Almirall S.A.	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.3　一般特性（アクリジニウム臭化物,[redacted]					
3.2.S.1.3-1	GENERAL PROPERTIES	Almirall S.A.	海外	社内資料	評価
3.2.S.2　製造（アクリジニウム臭化物,[redacted]					
3.2.S.2.1　製造業者（アクリジニウム臭化物,[redacted]					
3.2.S.2.1-1	MANUFACTURER(S)	Almirall S.A.	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.2　製造方法及びプロセス・コントロール（アクリジニウム臭化物,[redacted]					
3.2.S.2.2-1	DESCRIPTION OF MANUFACTURING PROCESS AND PROCESS CONTROLS FOR MICRONIZED ACLIDINIUM BROMIDE,[redacted]	Almirall S.A.	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3　原材料の管理（アクリジニウム臭化物,[redacted]					
3.2.S.2.3-1	CONTROL OF MATERIALS FOR MICRONIZED ACLIDINIUM BROMIDE,[redacted]	Almirall S.A.	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4　重要工程及び重要中間体の管理（アクリジニウム臭化物,[redacted]					
3.2.S.2.4-1	CONTROL OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES FOR MICRONIZED ACLIDINIUM BROMIDE,[redacted]	Almirall S.A.	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5　プロセス・バリデーション/プロセス評価（アクリジニウム臭化物,[redacted]					
3.2.S.2.5-1	PROCESS VALIDATION AND/OR EVALUATION FOR MICRONIZED ACLIDINIUM BROMIDE,[redacted]	Almirall S.A.	海外	社内資料	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬（アクリジニウム臭化物, [redacted]

資料番号	表題	著者	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯（アクリジニウム臭化物, [redacted]					
3.2.S.2.6-1	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT FOR MICRONIZED ACLIDINIUM BROMIDE, [redacted]	Almirall S.A.	海外	社内資料	評価
3.2.S.3 特性（アクリジニウム臭化物, [redacted]					
3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明（アクリジニウム臭化物, [redacted]					
3.2.S.3.1-1	ELUCIDATION OF STRUCTURE AND OTHER CHARACTERISTICS FOR MICRONIZED ACLIDINIUM BROMIDE, [redacted]	Almirall S.A.	海外	社内資料	評価
3.2.S.3.2 不純物（アクリジニウム臭化物, [redacted]					
3.2.S.3.2-1	IMPURITIES FOR MICRONIZED ACLIDINIUM BROMIDE, [redacted]	Almirall S.A.	海外	社内資料	評価
3.2.S.4 原薬の管理（アクリジニウム臭化物, [redacted]					
3.2.S.4.1 規格及び試験方法（アクリジニウム臭化物, [redacted]					
3.2.S.4.1-1	SPECIFICATION	Almirall S.A.	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）（アクリジニウム臭化物, [redacted]					
3.2.S.4.2-1	ANALYTICAL PROCEDURES FOR ACLIDINIUM BROMIDE	Almirall S.A.	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（アクリジニウム臭化物, [redacted]e）					
3.2.S.4.3-1	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES FOR MICRONIZED ACLIDINIUM BROMIDE, [redacted]	Almirall S.A.	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.4 ロット分析（アクリジニウム臭化物, [redacted]					
3.2.S.4.4-1	BATCH ANALYSES FOR MICRONIZED ACLIDINIUM BROMIDE, [redacted]	Almirall S.A.	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性（アクリジニウム臭化物, [redacted]					
3.2.S.4.5-1	JUSTIFICATION OF THE SPECIFICATION FOR MICRONIZED ACLIDINIUM BROMIDE, [redacted]	Almirall S.A.	海外	社内資料	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬（アクリジニウム臭化物, [redacted]

資料番号	表題	著者	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.5　標準品又は標準物質（アクリジニウム臭化物, [redacted]					
3.2.S.5-1	ANALYTICAL PROCEDURES FOR ACLIDINIUM BROMIDE WORKING STANDARD	Almirall S.A.	海外	社内資料	評価
3.2.S.6　容器及び施栓系（アクリジニウム臭化物, [redacted]					
3.2.S.6-1	CONTAINER CLOSURE SYSTEM	Almirall S.A.	海外	社内資料	評価
3.2.S.7　安定性（アクリジニウム臭化物, [redacted]					
3.2.S.7.1　安定性のまとめ及び結論（アクリジニウム臭化物, [redacted]					
3.2.S.7.1-1	STABILITY SUMMARY AND CONCLUSIONS	Almirall S.A.	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.2　承認後の安定性試験計画の作成及び実施（アクリジニウム臭化物, [redacted]					
3.2.S.7.2-1	POST-APPROVAL STABILITY PROTOCOL AND STABILITY COMMITMENT FOR MICRONIZED ACLIDINIUM BROMIDE, [redacted]	Almirall S.A.	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3　安定性データ（アクリジニウム臭化物, [redacted]					
3.2.S.7.3-1	STABILITY DATA FOR MICRONIZED ACLIDINIUM BROMIDE, [redacted]	Almirall S.A.	海外	社内資料	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤（エクリラ400μgジェヌエア（以下エクリラ），吸入粉末剤（以下DPI））

資料番号	表題	著者	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.1　製剤及び処方（エクリラ，DPI）					
3.2.P.1-1	DESCRIPTION AND COMPOSITION OF THE DRUG PRODUCT	Almirall S.A.	海外	社内資料	評価
3.2.P.2　製剤開発の経緯（エクリラ，DPI）					
3.2.P.2-1	PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT	Almirall S.A.	海外	社内資料	評価
3.2.P.3　製造（エクリラ，DPI）					
3.2.P.3.1　製造者（エクリラ，DPI）					
3.2.P.3.1-1	MANUFACTURER(S)	Almirall S.A.	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.2　製造処方（エクリラ，DPI）					
3.2.P.3.2-1	BATCH FORMULA	Almirall S.A.	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.3　製造工程及びプロセス・コントロール（エクリラ，DPI）					
3.2.P.3.3-1	DESCRIPTION OF MANUFACTURING PROCESS AND PROCESS CONTROLS	Almirall S.A.	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.4　重要工程及び重要中間体の管理（エクリラ，DPI）					
3.2.P.3.4-1	CONTROLS OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES	Almirall S.A.	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5　プロセス・バリデーション/プロセス評価（エクリラ，DPI）					
3.2.P.3.5-1	PROCESS VALIDATION AND/OR EVALUATION	Almirall S.A.	海外	社内資料	評価
3.2.P.4　添加剤の管理（エクリラ，DPI）					
3.2.P.4.1　規格及び試験方法（エクリラ，DPI）					
3.2.P.4.1-1	SPECIFICATIONS	Almirall S.A.	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.2　試験方法（分析方法）（エクリラ，DPI）					
3.2.P.4.2-1	ANALYTICAL PROCEDURES	Almirall S.A.	海外	社内資料	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤（エクリラ400μgジェヌエア（以下エクリラ），吸入粉末剤（以下DPI））

資料番号	表題	著者	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.4.3　試験方法（分析方法）のバリデーション（エクリラ，DPI）					
3.2.P.4.3-1	Validation of Analytical Procedures	Almirall S.A.	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.4　規格及び試験方法の妥当性（エクリラ，DPI）					
3.2.P.4.4-1	JUSTIFICATION OF SPECIFICATIONS	Almirall S.A.	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.5　ヒト又は動物起源の添加剤（エクリラ，DPI）					
3.2.P.4.5-1	EXCIPIENTS OF HUMAN OR ANIMAL ORIGIN	Almirall S.A.	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.6　新規添加剤（エクリラ，DPI）					
3.2.P.4.6-1	Novel Excipients	Almirall S.A.	海外	社内資料	評価
3.2.P.5　製剤の管理（エクリラ，DPI）					
3.2.P.5.1　規格及び試験方法（エクリラ，DPI）					
3.2.P.5.1-1	SPECIFICATIONS	Almirall S.A.	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2　試験方法（分析方法）（エクリラ，DPI）					
3.2.P.5.2-1	Aclidinium bromide inhaler (30 dos)	Almirall S.A.	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2-2	Aclidinium bromide inhaler (60 dos)	Almirall S.A.	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3　試験方法（分析方法）のバリデーション（エクリラ，DPI）					
3.2.P.5.3-1	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES	Almirall S.A.	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-2	ICH VALIDATION OF THE HPLC-ASSAY FOR THE DETERMINATION OF CONTENT PER CARTRIDGE AND IDENTITY	Almirall S.A.	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-3	ICH VALIDATION OF THE HPLC-DAD TEST FOR THE IDENTIFICATION OF ACLIDINIUM BROMIDE	Almirall S.A.	海外	社内資料	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤（エクリラ400μgジェヌエア（以下エクリラ），吸入粉末剤（以下DPI））

資料番号	表題	著者	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.5.3-4	ICH VALIDATION OF THE HPLC ASSAY AND THE ANALYTICAL METHOD FOR THE DETERMINATION OF THE DELIVERED DOSE UNIFORMITY (DDU) AND THE ASSESSMENT OF THE FINE PARTICLES (FPD)	Almirall S.A.	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-5	[redacted]	Almirall S.A.	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-6	[redacted]	Almirall S.A.	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4　ロット分析（エクリラ，DPI）					
3.2.P.5.4-1	BATCH ANALYSES	Almirall S.A.	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.5　不純物の特性（エクリラ，DPI）					
3.2.P.5.5-1	CHARACTERISATION OF IMPURITIES	Almirall S.A.	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.6　規格及び試験方法の妥当性（エクリラ，DPI）					
3.2.P.5.6-1	JUSTIFICATION OF SPECIFICATIONS	Almirall S.A.	海外	社内資料	評価
3.2.P.6　標準品又は標準物質（エクリラ，DPI）					
3.2.P.6-1	REFERENCE STANDARDS OR MATERIALS	Almirall S.A.	海外	社内資料	評価
3.2.P.7　容器及び施栓系（エクリラ，DPI）					
3.2.P.7-1	CONTAINER CLOSURE SYSTEM	Almirall S.A.	海外	社内資料	評価
3.2.P.7-2	PRIMARY PACKAGING - ALUMINIUM POUCH OVERWRAP	Almirall S.A.	海外	社内資料	評価
3.2.P.7-3	SECONDARY PACKAGING	Almirall S.A.	海外	社内資料	評価
3.2.P.8　安定性（エクリラ，DPI）					
3.2.P.8.1　安定性のまとめ及び結論（エクリラ，DPI）					
3.2.P.8.1-1	STABILITY SUMMARY AND CONCLUSION	Almirall S.A.	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.1-2	STABILITY SUMMARY AND CONCLUSION	Almirall S.A.	海外	社内資料	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤（エクリラ400μgジェヌエア（以下エクリラ），吸入粉末剤（以下DPI））

資料番号	表題	著者	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.8.2　承認後の安定性試験計画の作成及び実施（エクリラ，DPI）					
3.2.P.8.2-1	POST-APPROVAL STABILITY PROTOCOL AND STABILITY COMMITMENT	Almirall S.A.	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3　安定性データ（エクリラ，DPI）					
3.2.P.8.3-1	STABILITY DATA	Almirall S.A.	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-2	STABILITY DATA	Almirall S.A.	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-3	[redacted]	Almirall S.A.	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-4	[redacted]	Almirall S.A.	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-5	[redacted]	Almirall S.A.	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3-6	[redacted]	Almirall S.A.	海外	社内資料	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.A その他（エクリラ，DPI）

資料番号	表題	著者	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.A.1　製造施設及び設備（エクリラ，DPI）					
3.2.A.1-1	FACILITIES AND EQUIPMENT	Almirall S.A.	海外	社内資料	評価
3.2.A.2　外来性感染性物質の安全性評価（エクリラ，DPI）					
3.2.A.2-1	ADVENTITIOUS AGENTS SAFETY EVALUATION	Almirall S.A.	海外	社内資料	評価
3.2.A.3　添加剤（エクリラ，DPI）					
3.2.A.3-1	NOVEL EXCIPIENTS	Almirall S.A.	海外	社内資料	評価

3.2.R 各極の要求資料（エクリラ，DPI）

資料番号	表題	著者	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.R-1	REGIONAL INFORMATION	Almirall S.A.	海外	社内資料	評価

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	表題、著者、掲載誌など	引用 CTD No.
3.3-1	Chrystyn H. Anatomy and physiology in delivery: can we define our targets? Allergy 1999;54:pp. 82-87	3.2.P.2
3.3-2	Hagers, Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, Siebenter Band Arzneiformen und Hilfsstoffe, Teil B: Hilfsstoffe, Seite 539 ff. Berlin: Springer Verlag, 1977	3.2.P.2
3.3-3	Schmidt C, Wirk-und Hilfsstoffe für Rezeptur, Defektur und Großherstellung. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; 1999	3.2.P.2
3.3-4	Zeng X, Martin GP, Marriott C Particulate Interactions in Dry Powder Formulations for Inhalation. London: Taylor & Francis; 2000	3.2.P.2
3.3-5	Kramhöller, B.; Pischetsrieder, M.; Severin, T. Maillard Reactions of Lactose and Maltose. J. Agric. Food Chem. 1993, 41, 347-351	3.2.P.2
3.3-6	Nichols S.C. Anderson Cascade Impactor, Calibration and mensuration Issues for the Standard and modified Impactor. PHARMEUROPA Vol. 12, No.4, October 2000	3.2.P.2
3.3-7	Process Description of Pharmalactose, Pharma. Ind. 1994; 56(9): p.835	3.2.P.4.1
3.3-8	Godish T. Air Quality, Sec. 5.4.3. Particulate Matter. CRC Press. 2003.	3.2.P.5.6
3.3-9	Stuart B.O. Deposition and clearance of inhaled particles. Environmental Health Perspective, 16:41-53, 1976.	3.2.P.5.6
3.3-10	Mitchell J. P. and Nagel M. W. Cascade impactors for the size characterization of aerosols from medical inhalers: their uses and limitations. J Aerosol Med. 2003;16(4):341–377	3.2.P.5.6
3.3-11	Christopher D. et al. Considerations for the development and practice of cascade impaction testing including a mass balance failure investigation tree. J Aerosol Med. 2003;16:235–247	3.2.P.5.6

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No.- 資料番号	試験番号/ 報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.1.1　効力を裏付ける試験							
Binding							
4.2.1.1-1	BIOL[redacted]01	LAS34273. Human muscarinic receptor studies: Affinity and binding kinetic profile.	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-2	BIOL[redacted]24	LAS34273(Aclidinium bromide) Affinity to human muscarinic receptor M_5	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-3	BIOL[redacted]08	LAS34273(Aclidinium bromide) Affinity to human M_2 and M_3 muscarinic receptors at equilibrium	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-4	BIOL[redacted]09	^{3}H-Aclidinium Affinity and kinetic studies in human muscarinic receptors M_1, M_2 and M_3	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-5	BIOL[redacted]30	^{3}H-Aclidinium Affinity and kinetic studies in human muscarinic M_5 receptor	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]9年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-6	BIOL[redacted]04	LAS35040 Affinity for human muscarinic receptors M_1, M_2 and M_3	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-7	BIOL[redacted]23	LAS34823 and LAS34850 (Aclidinium hydrolysis metabolites) Affinity to human muscarinic M_1, M_2, M_3, M_4 and M_5 receptors	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
In vitro							
4.2.1.1-8	BIOL[redacted]02	LAS34273 Muscarinic M3 receptor antagonism. ACh guinea pig trachea assay	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-9	BIOL[redacted]03	LAS34273: Study of long-acting muscarinic receptor antagonists in guinea pig isolated trachea *in vitro*	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-10	BIOL[redacted]11	Pharmacological profile of muscarinic receptor antagonists in the electrically-stimulated guinea-pig trachea	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-11	BIOL[redacted]06	Relaxant effects of long-acting muscarinic receptor antagonists (LAMA) in human isolated airways.	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No.-資料番号	試験番号/報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.1.1-12	BIOL[redacted]20	Pharmacological profile of muscarinic receptor antagonists in the electrically stimulated guinea-pig left atria	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-13	FL9[redacted]	Muscarinic M3 receptor antagonism. Rabbit iris assay	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
In vivo							
4.2.1.1-14	BIOL[redacted]04	LAS34273 Muscarinic M3 receptor antagonist. Acetylcholine-induced bronchoconstriction in anaesthetised guinea-pig: Potency and onset of action	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-15	BIOL[redacted]05	Comparative study to assess the potency and duration of action of inhaled LAS34273, tiotropium bromide and ipratropium bromide in acetylcholine-induced bronchoconstriction in guinea pigs.	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-16	BIOL[redacted]10	Comparative effects of aclidinium vs tiotropium on the acetylcholine-induced bronchoconstriction and in heart rate in beagle dogs	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-17	BIOL[redacted]05	Study to assess the potency of inhaled LAS35040 in acetylcholine-induced bronchoconstriction in guinea pigs, in comparison with LAS34273.	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-18	BIOL[redacted]31	Effects of the main metabolites of LAS34273 (LAS34823 and LAS34850) on acetylcholine-induced bronchoconstriction in anaesthetised guinea-pig after inhaled administration	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.1.2 副次的薬理試験							
4.2.1.2-1	FD0218EX	Study of the effects of FD-71 and FD-27 on various enzyme activities	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.1.2-2	FD0001EX	Study of three compounds in various receptor binding assays	[redacted]	[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.1.2-3	FD0010EX	Study of FD-27 in various receptor binding assays	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No.-資料番号	試験番号/報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.1.2-4	FD0237EX	*In vitro* pharmacology - Study of FD-73 and FD-74 -	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.3 安全性薬理試験							
コアバッテリー							
中枢神経系							
4.2.1.3-1	FD.34273.02	Study of the acute behavioural toxicity of oral LAS 34273 in male mice. Irwin test.	Almirall S.A.	[redacted]	海外	社内資料	評価
心血管系							
4.2.1.3-2	FD.34273.07	Comparative effects of LAS34273, LAS34823, LAS34850 and tiotropium on action po[redacted]tial parameters, from piglet isolated heart Purkinje fibre	Almirall S.A.	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-3	FD[redacted]24EX	FD-27 and FD-71: *In vitro* effect on HERG current (I_{Kr}) expressed in human embryonic kidney (HEK) cells	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-4	FD[redacted]40EX	FD-73, FD-74, and FD-75: *In vitro* effect on HERG current (I_{Kr}) expressed in human embryonic kidney (HEK) cells	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-5	FD.34273.05	Effects of LAS 34273 and ipratropium administered intravenously on haemodynamic parameters including blood pressure, heart rate and ECG in conscious telemetered beagle dogs	Almirall S.A.	[redacted]	海外	社内資料	評価
呼吸系							
4.2.1.3-6	FD.34273.06	Effects of LAS 34273 and tiotropium aerosol administered on specific pulmonary resistance, tidal volume and respiratory rate in conscious guinea-pigs.	Almirall S.A.	[redacted]	海外	社内資料	評価
フォローアップ							
中枢神経系							
4.2.1.3-7	FD.34273.03	Effects of oral LAS 34273 on spontaneous motor activity in conscious mice	Almirall S.A.	[redacted]	海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No.-資料番号	試験番号/報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/海外	掲載誌	評価/参考
心血管系							
4.2.1.3-8	FD[redacted]4JG	Comparative effects of LAS 34273, its main metabolites, LAS34823 and LAS34850, the impurities of batch R001, 1-bromo-3-phenoxypropane and 3-phenoxypropyldienyl glycolate, ipratropium, tiotropium, and tolterodine intravenously administered on right ventricular systolic pressure and systemic blood pressure in anaesthetised closed-chest Wistar rats	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-9	FD[redacted]0JG	Comparative effects of LAS 34273 and risperidone on the QTc interval of the ECG in anaesthetised Wistar rats	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-10	FD[redacted]5JM	Effects of inhaled LAS 34273 (2 mg/kg/day) administered as a dry powder aerosol during four months, on right systolic ventricular pressure, systemic blood pressure and heart rate, assessed in anaesthetised Wistar rats	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-11	FD[redacted]5JG	Comparative effects of LAS 34273 and ipratropium on the QTc interval of the ECG in anaesthetised guinea-pigs	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-12	FD.34273.01	Effects of LAS 34273 and tiotropium intravenously administered on haemodynamic parameters including vertebral, mesenteric and renal blood flows in anaesthetised beagle dogs	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-13	FD.34273.08	Comparative effects of LAS34273, ipratropium and tiotropium intravenously administered on haemodynamic parameters including blood pressure, heart rate, coronary blood flow and pulmonary pressure in open-chest anaesthetised beagle dogs	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-14	FD[redacted]1JG	Comparative tachycardic time-course effects of LAS 34273 and tiotropium administered intravenously to conscious beagle dogs	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-15	FD[redacted]3JG	Comparative effects in pulmonary artery pressure of LAS 34273, tiotropium and ipratropium administered intravenously to anaesthetised closed-chest pigs	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No.-資料番号	試験番号/報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/海外	掲載誌	評価/参考
呼吸系							
4.2.1.3-16	FD[redacted]1JG	Comparative effects of LAS 34273, ipratropium and methacholine on the mucociliary transport rate in isolated piglet trachea	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-17	FD[redacted]6JG	Comparative effects of LAS 34273, ipratropium and methacholine on the tracheal mucociliary transport rate in the anesthetised guinea pig	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
補足的安全性薬理試験							
腎/泌尿器系							
4.2.1.3-18	FD[redacted]7JG	Comparative effects of LAS 34273 and tiotropium on urine volume and urinary electrolytes in water-loaded Wistar rats	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-19	BIOL[redacted]5	Comparative effects of aclidinium, tiotropium and ipratropium, administered intratracheally, on cystometry in anaesthetised guinea pigs	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-20	FD[redacted]0JG	Comparative effects of LAS 34273 and tiotropium on renal function in anaesthetised beagle dogs	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
胃腸管系							
4.2.1.3-21	FL7[redacted]	Effect of LAS34273 in the pilocarpine-induced salivation in mice	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-22	FD[redacted]2JM	Comparative effects of LAS 34273 and tiotropium on the pilocarpine-induced sialorrhea in conscious Wistar rats	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-23	BIOL[redacted]4	Comparative effects of aclidinium and tiotropium, by subcutaneous route, on 24-h fecal output in Wistar rats	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-24	FD[redacted]8JG	Comparative effects of LAS 34273 and tiotropium on colonic motility in anesthetised guinea pig	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験							
4.2.1.4-1	FD[redacted]3MV	Effects on the ECG of LAS34273, formoterol and its combination administered intravenously on conscious beagle dogs	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.-資料番号	試験番号/報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書							
4.2.2.1-1	B.34273.08	Validation of the LC/MS/MS Bioanalytical Method for the Measurement of LAS 34273 and its Metabolites LAS 34823 and LAS 34850 in Mouse Plasma	Almirall S.A.	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-2	B.34273.30	Partial Validation of the LC/MS/MS Bioanalytical Method for the Measurement of LAS 34850 (Acid Metabolite of LAS 34273) in Mouse Plasma.	Almirall S.A.	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-3	ALM/34273/00002	Analytical Method Validation of LAS 34273 and its Two Metabolites LAS 34823 and LAS 34850 in Rat Plasma	Almirall S.A.[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.1-4	B.34273.03	Validation of the LC/MS/MS Bioanalytical Method for the Measurement of LAS 34273 and its Metabolites LAS 34823 and LAS 34850 in Rat Plasma	Almirall S.A.	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-5	B.34273.20	Partial Validation of the LC/MS/MS Bioanalytical Method for the Measurement of LAS 34273 and its Metabolites LAS 34823 and LAS 34850 in Rat Plasma	Almirall S.A.	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-6	B.34273.10	Validation of the LC/MS/MS Bioanalytical Method for the Measurement of LAS 34273 and its Metabolites LAS 34823 and LAS 34850 in Rabbit Plasma	Almirall S.A.	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-7	B.34273.32	Partial Validation of the LC/MS/MS Bioanalytical Method for the Measurement of LAS 34273 and its Metabolites LAS 34823 and LAS 34850 in Rabbit Plasma.	Almirall S.A.	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-8	ALM/34273/00001	Analytical Method Validation of LAS 34273 and its Two Metabolites LAS 34823 and LAS 34850 in Dog Plasma	Almirall S.A.[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.1-9	B.34273.06	Validation of the LC/MS/MS Bioanalytical Method for the Measurement of LAS 34273 and its Metabolites LAS 34823 and LAS 34850 in Dog Plasma	Almirall S.A.	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-10	B.34273.35	Partial Validation of the LC/MS/MS Bioanalytical Method for the Measurement of LAS 34273 and its Metabolites LAS 34823 and LAS 34850 in Dog Plasma.	Almirall S.A.	[redacted]	海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.-資料番号	試験番号/報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.2.2 吸収							
4.2.2.2-1	ALM/34273/00009	Determination of LAS 34273 and its Two Metabolites LAS 34823 and LAS 34850 in Rat Plasma Samples Collected During the Pharmacokinetic Study Referenced [redacted] Project 770016 : Pharmacokinetic Study in the Rat by 24-hour (continuous) Intravenous Infusion	Almirall S.A. [redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.2-2	[redacted]770016	LAS 34273: Pharmacokinetic Study in the Rat by 24-Hour (Continuous) Intravenous Infusion	Almirall S.A. [redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-3	ALM/34273/00008	Determination of LAS 34273 and its Two Metabolites LAS 34823 and LAS 34850 in Dog Plasma Samples Collected During the Pharmacokinetic Study Referenced [redacted] Project 770242 : Pharmacokinetic Study in the Unrestrained Dog by 24-Hour (continuous) Intravenous Infusion	Almirall S.A. [redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.2.2-4	[redacted]770242	LAS34273: Pharmacokinetic Study In The Unrestrained Dog By 24-Hour (Continuous) Intravenous Infusion	Almirall S.A. [redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.3 分布							
4.2.2.3-1	AML/05	[Phenyl-U-^{14}C]-LAS 34273: Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion Studies Following Single Doses (1 mg/kg) to Male and Female Albino, Pigmented and Pregnant Rats	Almirall S.A. [redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-2	AML/07	[Glycolyl-U-^{14}C]-LAS 34273: Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion Studies Following Single Doses (1 mg/kg) to Male and Female Albino, Pigmented and Pregnant Rats	Almirall S.A. [redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-3	[redacted]6277-197	Tissue Distribution in Rats Following Intravenous Administration of [Phenyl-U ^{14}C]-LAS34273 and [Glycolyl-U ^{14}C]-LAS34273	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.-資料番号	試験番号/報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.2.3-4	AML/10	[^{14}C]-LAS 34273: Interspecies Comparison of *In Vitro* Plasma Protein Binding in Mouse, Rat, Rabbit, Dog and Human	Almirall S.A.[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.4　代謝							
4.2.2.4-1	AML/09	Comparative *In Vitro* Metabolism Studies of ^{14}C-LAS 34273 with Rat, Dog, Human, Mouse and Rabbit Liver Microsomes	Almirall S.A.[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-2	B.34273.25	*In Vitro* Study to Investigate the Metabolism of [^{14}C]-LAS 34273, [^{14}C]-LAS 34823 and [^{14}C]-LAS 34850 in Human Liver Microsomes.	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-3	B.34273.38	*In Vitro* Study to Examine the Metabolism of LAS 34273 in Liver Microsomes from Different Species.	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-4	B.34273.R	Characterization of the Metabolites M1 and M4 of LAS 34273	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-5	B.34273.39	*In Vitro* Study to Examine the Metabolism of LAS 34273 in Human Liver S9 Fraction and Induced Sprague-Dawley Rat Liver S9 Fraction (Aroclor 1254-induced).	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-6	B.34273.M	Investigation of the Covalent Binding of ^{14}C-LAS 34273, ^{14}C-LAS 34823 and ^{14}C-LAS 34850 to Human Liver Microsomal Proteins	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-7	B.34273.S	*In vitro* study to examine the metabolism and the irreversible protein binding of ^{14}C-LAS34273 in hepatocytes of different species	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-8	B.34273.22	Identification of the Human Esterases Responsible for the Enzymatic Hydrolysis of LAS 34273	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.-資料番号	試験番号/報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.2.4-9	B.34273.40	*In Vitro* Study to Examine the Stability of LAS34273 in Human and Rat Extrahepatic Subcellular Fractions	Almirall S.A.	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-10	B.34273.P	*In Vitro* Study to Examine the Human Plasma Stability of LAS 34273, Ipratropium, Tiotropium and Glycopyrrolate.	Almirall S.A.	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-11	B.34273.Q	*In Vitr* o Study to Examine the Stability of LAS 34273, Ipratropium, Tiotropium and Glycopyrrolate in Rat, Guinea Pig and Dog Plasma.	Almirall S.A.	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-12	B.34273.24	*In Vitro* Study to Examine the Effect of LAS 34273, LAS 34823 and LAS 34850 on Human Hepatic Cytochrome P450 Activities.	Almirall S.A.	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-13	B.34273.N	*In Vitro* Study to Examine the Effect of LAS 34273, LAS 34823 and LAS 34850 on Human Esterase Activities	Almirall S.A.	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-14	[redacted]3028	*In Vitro* Evaluation of Aclidinium Bromide (LAS34273), LAS34823 and LAS34850 as Inducers of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-15	PRD-RPT-EXP-00049	Investigation of Potential P-Glycoprotein Substrate Activity of Aclidinium Bromide (LAS34273) and its Metabolites Using Caco-2 Cell Monolayers	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-16	PRD-RPT-EXP-00050	Investigation of Potential P-Glycoprotein Inhibitory Activity of Aclidinium Bromide (LAS34273) and its Metabolites Using Caco-2 Cell Monolayers	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.5　排泄							
4.2.2.5-1	AML/06	[Phenyl-U-^{14}C]-LAS 34273: Absorption, Metabolism and Excretion Studies Following Intravenous and Inhalation Doses to Dogs	Almirall S.A.[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.5-2	AML/08	[Glycolyl-U-^{14}C]-LAS 34273: Absorption, Metabolism and Excretion Studies Following Intravenous and Inhalation Doses to Dogs	Almirall S.A.[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	試験番号/ 報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.2.5-3	AML/16	[^{14}C]-LAS 34273: Absorption, metabolism and excretion studies following single intravenous doses (1 mg/kg) to male and female B6C3F1 mice	Almirall S.A.[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.5-4	AML/15	[^{14}C]-LAS 34273: Absorption, metabolism and excretion studies following single intravenous doses (1 mg/kg) to pregnant Himalayan rabbits	Almirall S.A.[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.2.7　その他の薬物動態試験							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3　毒性試験

CTD No.-資料番号	試験番号/報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.3.1　単回投与毒性試験							
4.2.3.1-1	T.34273.03	Acute toxicity study of LAS 34273 by the oral route in Swiss mice	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.1-2	[redacted]762006	LAS 34273 (Pure, without lactose): Acute inhalation toxicity study in rats	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.1-3	T.34273.04	Acute toxicity study of LAS 34273 by the oral route in Sprague Dawley rats	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.1-4	[redacted]A25907	LAS 34273 micronized: Acute intravenous toxicity study in rats	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.1-5	[redacted]843971	LAS 34273: A single dose inhalation study in the rat	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.1-6	B.34273.13	LAS 34273: A single dose inhalation study in the rat. Plasma level determination and toxicokinetic study.	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.2　反復投与毒性試験							
4.2.3.2-1	[redacted]841849	LAS 34273: A 13-week inhalation toxicity study in the mouse	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-2	B.34273.09	LAS 34273: 13-week inhalation toxicity study in the mouse. Plasma level determination and toxicokinetic study.	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-3	[redacted]765325	LAS 34273: 14-day inhalation toxicity study in rats	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3　毒性試験

CTD No.-資料番号	試験番号/報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.3.2-4	ALM/34273/00005	Determination of LAS 34273 and its two metabolites LAS 34823 and LAS 34850 in rat plasma samples collected during the toxicity study referenced [redacted]project 765325: 14-day inhalation toxicity study in rats	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-5	[redacted]780772	LAS 34273: 28-day inhalation toxicity study in rats	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-6	ALM/34273/00012	Determination of LAS 34273 and its two metabolites LAS 34823 and LAS 34850 in rat plasma samples collected during the toxicity study referenced [redacted]project 780772: 28-day inhalation toxicity study in rats	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-7	[redacted]810797	LAS 34273: 6-month inhalation toxicity study in rats	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-8	B.34273.04	LAS 34273: 6-month inhalation toxicity study in rats. Plasma level determination and toxicokinetic study.	Almirall S.A.	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-9	[redacted]845323	LAS 34273: 6-month inhalation toxicity in rats	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-10	B.34273.15	LAS 34273: 6-month inhalation toxicity study in rats. Plasma level determination and toxicokinetic study.	Almirall S.A.	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-11	[redacted]845322	LAS 34273: 26-week inhalation study in rats for mechanistic investigations on previously detected lung lesions	[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3　毒性試験

CTD No.-資料番号	試験番号/報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.3.2-12	B.34273.18	LAS 34273: 26-week inhalation study in rats for mechanistic investigations on previously detected lung lesions. Determination of LAS 34273 and its two metabolites, LAS 34823 and LAS 34850, in plasma (toxicokinetic evaluation), lung samples and broncho-alveolar lavage fluids.	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-13	[redacted]848358	LAS 34273: 26-week inhalation toxicity study in rats with two different batches of test item	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-14	B.34273.19	LAS 34273: 26-week inhalation toxicity study in rats with two different batches of test item. Determination of LAS 34273 and its two metabolites, LAS 34823 and LAS 34850, in plasma (toxicokinetic evaluation) and lung samples.	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-15	T.34273.01	2 week subchronic oral toxicity study of LAS 34273 in Sprague Dawley rats	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-16	ALM/34273/00006	Determination of LAS 34273 and its two metabolites LAS 34823 and LAS 34850 in rat plasma samples collected during the toxicity study referenced T0001: 2-weeks oral sub-chronic toxicity study in Sprague Dawley rats	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-17	T.34273.02	4 week subchronic oral toxicity study of LAS 34273 in Sprague Dawley rats	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-18	ALM/34273/00013	Determination of LAS 34273 and two metabolites LAS 34823 and LAS 34850 in rat plasma samples collected during the toxicity study referenced T0008: subchronic toxicity study of LAS34273 by the oral route in Sprague-Dawley rats for 4 weeks	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3　毒性試験

CTD No.- 資料番号	試験番号/ 報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.2-19	[redacted]A25885	LAS 34273 micronized: 7-day intravenous (bolus) dose range-finding toxicity study in the Wistar rat	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-20	B.34273.L	LAS 34273 micronized: 7-day intravenous (bolus) dose range-finding toxicity study in the Wistar rat. Plasma level determination and toxicokinetic study.	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-21	[redacted]A25896	LAS 34273 micronized: 14-day intravenous (bolus) toxicity study in the Wistar rat	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-22	B.34273.37	LAS 34273 micronized: 14-day intravenous (bolus) toxicity study in the Wistar rat. Plasma level determination and toxicokinetic study	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-23	FD[redacted]1JM	Effects of LAS 34273, daily administered by subcutaneous route, on intrathoracic pressure and ECG in freely moving Wistar rats	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-24	T.34273.05	Effects of LAS 34273 administered subcutaneously (5 or 10 mg/kg/day) for 28 days to Wistar rats with diurnal access to food	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-25	[redacted]848410	LAS 34273 micronized: 26-week subcutaneous toxicity study in the Wistar rat	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-26	B.34273.21	LAS 34273 micronized: 26-week subcutaneous toxicity study in the Wistar rat. Plasma level determination and toxicokinetic study.	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-27	[redacted]754312	LAS 34273: Preliminary inhalation (dry powder formulation) toxicity study in the dog	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3　毒性試験

CTD No.- 資料番号	試験番号/ 報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.2-28	ALM/34273/ 00003	Determination of LAS 34273 and its two metabolites LAS 34823 and LAS 34850 in dog plasma samples collected during the toxicity study referenced [redacted]project 754312: preliminary inhalation (dry powder formulation) toxicity study in the dog	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-29	[redacted]754323	LAS 34273: 2-week inhalation (dry powder formulation) toxicity study in the dog	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-30	ALM/34273/ 00007	Determination of LAS 34273 and its two metabolites LAS 34823 and LAS 34850 in dog plasma samples collected during the toxicity study referenced [redacted]project 754323: 2-week inhalation (dry powder formulation) toxicity study in the dog	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-31	[redacted]780388	LAS 34273: 4-week inhalation (dry powder formulation) toxicity study in the dog	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-32	ALM/34273/ 00011	Determination of LAS 34273 and its two metabolites LAS 34823 and LAS 34850 in dog plasma samples collected during the toxicity study referenced [redacted]project 780388: 4-week inhalation (dry powder formulation) toxicity study in the dog	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-33	[redacted]810808	LAS 34273: 39-week inhalation (dry powder formulation) toxicity study in the dog	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-34	B.34273.07	LAS 34273: 39-week inhalation (dry powder formulation) toxicity study in the dog. Plasma level determination and toxicokinetic study.	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-35	[redacted]758283	LAS 34273: 2-week oral (capsule) toxicity study in the dog	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3　毒性試験

CTD No.-資料番号	試験番号/報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.3.2-36	ALM/34273/00004	Determination of LAS 34273 and its two metabolites LAS 34823 and LAS 34850 in dog plasma samples collected during the toxicity study referenced [redacted]project 758283: 2-week oral (capsule) toxicity study in the dog	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-37	[redacted]655/118	LAS 34273: 28 day oral (capsule administration) toxicity study in the dog	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-38	ALM/34273/00010	LAS 34273: 28 day oral (capsule administration) toxicity study in the dog Toxicokinetic report	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-39	[redacted]A26010	LAS 34273 Maximum tolerated dose intravenous (bolus) study in the Beagle dog	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-40	B.34273.K	LAS 34273: Maximum tolerated dose intravenous (bolus) toxicity study in the Beagle dog. Plasma level determination and toxicokinetic study.	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-41	[redacted]A26021	LAS 34273 14-day intravenous (bolus) toxicity study in the Beagle dog	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-42	B.34273.36	LAS 34273: 14-day intravenous (bolus) toxicity study in the Beagle dog. Plasma level determination and toxicokinetic study.	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.3　遺伝毒性試験							
4.2.3.3.1 *In vitro* 試験							
4.2.3.3.1-1	[redacted]656100	*Salmonella typhimurium* reverse mutation assay with LAS 34273	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.1-2	[redacted]AA93FW.503.BTL	Bacterial reverse mutation assay	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3　毒性試験

CTD No.- 資料番号	試験番号/ 報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.3.1-3	[redacted] AB02VH. 503.BTL	Bacterial reverse mutation assay	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.1-4	[redacted] AB02VJ. 503.BTL	Bacterial reverse mutation assay	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.1-5	[redacted] AA93FW. 501.BTL	*Salmonella* plate incorporation mutagenicity assay	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
4.2.3.3.1-6	[redacted] 663200	Cell mutation assay at the thymidine kinase locus ($TK^{+/-}$) in mouse lymphoma L5178Y cells with LAS 34273	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.1-7	[redacted] AA93FW. 704.BTL	*In vitro* mammalian cell gene mutation test (L5178Y $TK^{+/-}$ mouse lymphoma assay)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.1-8	[redacted] AA93FW, AB02VH, AB02VJ. 702.BTL	*In vitro* mammalian cell gene mutation test (L5178Y $TK^{+/-}$ mouse lymphoma assay)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
4.2.3.3.2 *In vivo* 試験							
4.2.3.3.2-1	[redacted] 691000	Micronucleus assay in bone marrow cells of the mouse with LAS 34273	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.2-2	B.34273.31	Pharmacokinetic study after administration of single oral doses of 500, 1000 and 2000 mg/kg of LAS 34273 to NMRI mice.	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.2-3	[redacted] 655/142	LAS 34273: Measurement of unscheduled DNA synthesis in rat liver using an *in vivo/in vitro* procedure	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3　毒性試験

CTD No.- 資料番号	試験番号/ 報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.4　がん原性試験							
4.2.3.4.1 長期がん原性試験							
4.2.3.4.1-1	[redacted]852075	LAS 34273: 104-week oncogenicity inhalation study in mice	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.4.1-2	[redacted]852076	LAS 34273: 104-week oncogenicity inhalation study in rats	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.3.4.3　その他の試験							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.3.5　生殖発生毒性試験							
4.2.3.5.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験							
4.2.3.5.1-1	[redacted]A10934	LAS 34273: Inhalation study of fertility and early embryonic development to implantation in the rat	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.1-2	B.34273.33	LAS 34273 inhalation study of fertility and early embryonic development to implantation in the rat. Plasma level determination and toxicokinetic study	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2　胚・胎児発生に関する試験							
4.2.3.5.2-1	[redacted]826626	LAS 34273: Dose range-finding inhalation study for effects on embryo-fetal development in the Han Wistar rat	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
4.2.3.5.2-2	[redacted]826637	LAS 34273: Inhalation study for effects on embryo-foetal development in the Han Wistar rat	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3　毒性試験

CTD No.- 資料番号	試験番号/ 報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.5.2-3	B.34273.05	LAS 34273: Inhalation study for effects on embryo-fetal development in the Han Wistar rats. Plasma level determination and toxicokinetic study.	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2-4	[redacted]838754	LAS 34273: Dose range-finding inhalation study in the non-pregnant rabbit	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
4.2.3.5.2-5	B.34273.11	LAS 34273: Dose range-finding inhalation study in the non-pregnant rabbit. Plasma level determination and toxicokinetic study.	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2-6	[redacted]838765	LAS 34273: Dose range-finding inhalation study for effects on embryo-fetal development in the Himalayan rabbit	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
4.2.3.5.2-7	[redacted]854462	LAS 34273: Dose range-finding inhalation study for effects on embryo-fetal development in the Himalayan rabbit	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
4.2.3.5.2-8	B.34273.26	LAS 34273 (dry powder formulation): Dose range-finding inhalation study for effects on embryo-fetal development in the Himalayan rabbit. Plasma level determination and toxicokinetic study	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2-9	[redacted]838776	LAS 34273: Inhalation study for effects on embryo-fetal development in the Himalayan rabbit	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2-10	B.34273.12	LAS 34273: Inhalation study for effects on embryo-fetal development in the Himalayan rabbit. Plasma level determination and toxicokinetic study.	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2-11	[redacted]A17098	LAS 34273: Dose range-finding oral study for effects on embryo-fetal development in the Himalayan rabbit	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3　毒性試験

CTD No.- 資料番号	試験番号/ 報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.5.2-12	B.34273.J	LAS 34273: Dose range-finding oral study for effects on embryo-fetal development in the Himalayan rabbit. Plasma level determination and toxicokinetic study.	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
4.2.3.5.2-13	[redacted]A19056	LAS 34273: Oral study for effects on embryo-fetal development in the Himalayan rabbit	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2-14	B.34273.34	LAS 34273 oral study for effects on embryo-fetal development in the Himalayan rabbit. Plasma level determination and toxicokinetic study.	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.3　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験							
4.2.3.5.3-1	[redacted]A35381	LAS 34273: Inhalation study for effects on pre- and postnatal development including maternal function in the Han Wistar rat	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.4　新生児を用いた試験							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.3.6　局所刺激性試験							
4.2.3.6-1	[redacted] S02305	LAS 34273 micronized Primary skin irritation study in rabbits (4-hour semi-occlusive application)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.6-2	[redacted] S02316	LAS 34273 micronized Primary eye irritation study in rabbits	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3　毒性試験

CTD No.- 資料番号	試験番号/ 報告書番号	表　題	著者	試験期間	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.7　その他の毒性試験							
4.2.3.7.1　抗原性試験							
4.2.3.7.1-1	FD[redacted]2JL	Assessment of the possible sensitising effect of LAS 34273 administered chronically by inhalation in rats	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.1-2	FD[redacted]5JL	Assessment of the possible sensitising effect of LAS 34273 administered by aerosol to guinea pigs	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.1-3	[redacted]855049	LAS 34273 micronized: Local lymph node assay (LLNA) in mice (identification of contact allergens)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]4年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.2　免疫毒性試験							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.3.7.3　毒性発現の機序に関する試験							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.3.7.4　依存性試験							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.3.7.5　代謝物の毒性試験							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
4.2.3.7.6　不純物の毒性試験							
4.2.3.7.6-1	[redacted] AB02VE. 503.BTL	Bacterial reverse mutation assay	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.6-2	[redacted] AB02VF. 503.BTL	Bacterial reverse mutation assay	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3　毒性試験

CTD No.- 資料番号	試験番号/ 報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.7.6-3	[redacted] AB02VG. 503.BTL	Bacterial reverse mutation assay	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.6-4	[redacted] 8225349	Reverse mutation in five histidine-requiring strains of *Salmonella typhimurium*	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.6-5	[redacted] 8225350	Reverse mutation in five histidine-requiring strains of *Salmonella typhimurium*	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.7　その他の毒性試験							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	表題、著者、掲載誌など	引用CTD No. など
4.3-1	Kesten S, Celli B, Decramer M, Leimer I, Tashkin D. Tiotropium HandiHaler in the treatment of COPD: a safety review. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2009;4:397-409.	2.4-1
4.3-2	Engelhardt A. Pharmacology and Toxicology of Atrovent. Scand J Respir Dis Suppl 1979; 103: 110-5.	2.4-2
4.3-3	Leusch A, Eichhorn B, Müller G, Rominger KL. Pharmacokinetics and tissue distribution of the anticholinergics tiotropium and ipratropium in the rat and dog. Biopharm. Drug Dispos 2001; 22: 199-212.	2.4-3
4.3-4	Center for Drug Evaluation and Research, NDA 21-395 for tiotropium bromide / Spiriva, 2004.	2.4-4
4.3-5	Shimada T, Yamazaki H, Mimura M, Wakamiya N, Ueng YF, Guengerich FP, et al. Characterization of microsomal cytochrome P450 enzymes involved in the oxidation of xenobiotic chemicals in human fetal liver and adult lungs. Drug Metab Disp 1996; 24: 515-22.	2.4-5
4.3-6	Castell JV, Donato MT, Gomez-Lechon MJ. Metabolism and bioactivation of toxicants in the lung. The in vitro cellular approach. Exp Toxicol Pathol 2005; 57: 189-204.	2.4-6
4.3-7	Nishimura M, Yaguti H, Yoshitsugu H, Naito S, Satoh T. Tissue distribution of mRNA expression of human cytochrome P450 isoforms assessed by high-sensitivity real-time reverse transcription PCR. Yakugaku Zasshi 2003; 123: 369-75.	2.4-7
4.3-8	Rinaldi R, Eliasson E, Swedmark S, Morgenstern R. Reactive intermediates and the dynamics of glutathione transferases. Drug Metabolism and Disposition 2002; 30:1053-8.	2.4-8
4.3-9	Cantin AM, North SL, Hubbard RC, Crystal RG. Normal alveolar epithelial lining fluid contains high levels of glutathione. J Appl Physiol 1987; 63: 152-7.	2.4-9
4.3-10	Roum JH, Buhl R, McElvaney NG, Borok Z, Crystal RG. Systemic deficiency of glutathione in cystic fibrosis. J Appl Physiol 1993; 75: 2419-24.	2.4-10
4.3-11	Morrison D, Rahman I, Lannan S, MacNee W. Epithelial permeability, inflammation, and oxidant stress in the air spaces of smokers. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 473-9.	2.4-11

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

CTD No.- 資料番号	表題、著者、掲載誌など	引用CTD No. など
4.3-12	Behr J, Degenkolb B, Beinart T, Krombach F, Vogelmeier C. Pulmonary glutathione levels in acute episodes of Farmer's lung. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1968-71.	2.4-12
4.3-13	Cavallito CJ, O'Dell TB. Modification of rates of gastrointestinal absorption of drugs II. Quaternary ammonium salts. J Am Pharm Assoc Am Pharm Assoc 1958; 47: 169-73.	2.4-13
4.3-14	Medicines Evaluation Board, Public Assessment Report for tiotropium bromide / Spiriva, 2002.	2.4-14 2.6.6-1
4.3-15	Center for Drug Evaluation and Research, NDA 20-771 for tolterodine / Detrusitol, 1997.	2.4-15 2.6.6-2
4.3-16	Iwai H, Tagawa Y, Hayasaka I, Yanai T, Masegi T. Effects of atropine sulphate on rat harderian glands: correlation between morphological changes and porphyrin levels. J Toxicol Sci 2000; 25: 151-9.	2.4-16
4.3-17	Bockman CS, Bradley ME, Dang HK, Zeng W, Scofield MA, Dowd FJ. Molecular and Pharmacological Characterization of Muscarinic Receptor Subtypes in a Rat Parotid Gland Cell Line: Comparison with Native Parotid Gland. J Pharm Exp Ther 2001; 297: 718-26.	2.4-17
4.3-18	Yamada M, Miyakawa T, Duttaroy A, Yamanaka A, Moriguchi T, Makita R, et al. Mice lacking the M3 muscarinic acetylcholine receptor are hypophagic and lean. Nature 2001; 410: 207-12.	2.4-18
4.3-19	Nakamura T, Matsui M, Uchida K, Futatsugi A, Kusakawa S, Matsumoto N, et al. M3 muscarinic acetylcholine receptor plays a critical role in parasympathetic control of salivation in mice. J Physiol 2004; 558: 561-75.	2.4-19
4.3-20	FDA Executive CAC Meeting Minutes; March 30, 2004. Response to Carcinogenicity Special Protocol Assessment. IND: 68,653. Aclidinium bromide.	2.4-20
4.3-21	van Gelderen CE, Savelkoul TJ, Blom JL, van Dokkum W, Kroes R. The no-effect level of sodium bromide in healthy volunteers. Hum Exp Toxicol 1993; 12: 9-14.	2.4-21
4.3-22	Postma DS, Keyzer JJ, Koeter GH, Sluiter HJ, De Vries K. Influence of the parasympathetic and sympathetic nervous system on nocturnal bronchial obstruction. Clin Sci 1985; 69: 251-8.	2.6.1-1

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	表題、著者、掲載誌など	引用CTD No. など
4.3-23	Coulson FR, Fryer AD. Muscarinic acetylcholine receptors and airway diseases. Pharmacol Ther 2003; 98: 59-69.	2.6.1-2
4.3-24	Mak JC, Baraniuk JN, Barnes PJ. Localization of muscarinic receptor subtype mRNAs in human lung. Am J Respir Cell Mol Biol 1992;7:344-8.	2.6.1-3
4.3-25	O´Connor BJ, Towse LJ, Barnes PJ. Prolonged effect of tiotropium bromide on methacholine-induced bronchoconstriction in asthma. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 876-80.	2.6.1-4
4.3-26	Barnes PJ. Muscarinic receptors subtypes in airways. Life Sci 1993; 52: 521-7.	2.6.1-5
4.3-27	Gavaldà A, Miralpeix M, Ramos I, Otal R, Carreño C, Viñals M, et al. Characterization of aclidinium bromide, a novel inhaled muscarinic antagonist, with long duration of action and a favorable pharmacological profile. J Pharmacol Exp Ther. 2009;331:740-51.	-
4.3-28	藤田恒太郎. 人体解剖学 改訂第41版. 東京:南江堂;1993. p.238.	2.6.6-3

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.2 全臨床試験一覧表

CTD No.- 資料番号	試験番号/ 報告書番号	表 題	著者	実施期間	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
5.2	-	全臨床試験一覧表	-	-		社内資料	-

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	試験番号/ 報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書							
5.3.1.1-1	M/34273/05	A Phase I, randomized, single-dose, two-part study to evaluate the safety and tolerability of aclidinium bromide administered intravenously and to assess the absolute bioavailability of inhalaed aclidinium bromide in healthy male subjects	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
5.3.1.3 *In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4-1	R04C[redacted]01	Validation of Analytical Method of Aclidinium Bromide, its metabolites LAS34823 and LAS34850 in Human Plasma by LC-MS/MS	杏林製薬株式会社	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	参考
5.3.1.4-2	[redacted]34273/00014	Analytical method validation for LAS 34273 and its two metabolites LAS 34823 and LAS 34850 in human plasma.	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
5.3.1.4-3	B.34273.01	Validation of the LC/MS/MS bioanalytical method for the measurement of las 34273 and its metabolites las 34823 and las 34850 in human plasma.	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
5.3.1.4-4	B.34273.16	Partial Validation of the LC/MS/MS Bioanalytical Method for the Measurement of LAS 34273 and its Metabolites LAS 34823 and LAS 34850 in Human Plasma	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	試験番号/ 報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
5.3.1.4-5	0655/149	Validation of an Analytical Procedure for the Determination of LAS 34273, LAS 34823 (alcohol metabolite) and LAS 34850 (acid metabolite) in Human Plasma using Solid Phase Extraction and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection (LC-MS/MS)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
5.3.1.4-6	0655/151	Validation of an Analytical Procedure for the Determination of LAS 34273, LAS 34823 (alcohol metabolite) and LAS 34850 (acid metabolite) in Human Urine using Solid Phase Extraction and Liquid Chromatography with Tandem	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
5.3.1.4-7	0655/176	Partial Validation of an Analytical Procedure for the Determination of LAS 34273, LAS 34823 and LAS 34850 in Human Plasma using Solid Phase Extraction and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
5.3.1.4-8	PRD-RPT-BDM-00087	Bioanalytical Method for the Determination of LAS 34273 AND LAS 34823 in Human Plasma by LC-MS/MS (Method #286)	Forest Research Institute	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
5.3.1.4-9	PRD-RPT-BDM-00088	Bioanalytical Method for the Determination of LAS 34850 Free Acid in Human Plasma by LC-MS/MS (Method #289)	Forest Research Institute	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
5.3.1.4-10	PRD-RPT-BDM-00268	Bioanalytical Method for the Determination of LAS34273, LAS34823 and LAS 34850 Free Acid in Stabilized Human Plasma by LC-MS/MS (Method #302)	Forest Research Institute	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
5.3.1.4-11	PRD-RPT-BDM-00308	Stability of LAS 34273, LAS 34823 and LAS 34850 Free Acid in Stabilized Human Plasma	Forest Research Institute	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	試験番号/ 報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
5.3.1.4-12	R04C[redacted]02	Determinations of Aclidinium Bromide, LAS34823 and LAS34850 in Human Plasma -Phase II Clinical Pharmacology Study of KRP-AB1102-A Multiple Dose, Phase II Clinical Trial to Assess the Pharmacokinetics of KRP-AB1102 in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	杏林製薬株式会社	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	参考
5.3.1.4-13	[redacted]34273/00015	ALM/34273/00015: Determination of LAS34273 and its Two Metabolites LAS34823 and LAS34850 in Human Plasma Samples Collected During the Clinical Study Referenced M/34273/00	[redacted]	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
5.3.1.4-14	B.34273.02	A Randomised, Single Ascending Dose, Alternating Placebo Controlled, Single Blind Clinical Trial, to Assess the Tolerability and Pharmacokinetics of LAS 34273 Administered by Inhalation in Healthy Male Volunteers: Plasma Level Determination	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
5.3.1.4-15	B.34273.14	B.34273.14: A Double Blind, Randomised, Single Dose, Placebo Controlled, Cross-Over Clinical Trial, to Assess the Tolerability, Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of LAS 34273 Administered by Inhalation in Male Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients: Plasma Level Determination	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
5.3.1.4-16	B.34273.17	A Randomised, Multiple Dose, Placebo Controlled, Cross-Over, Single Blind Clinical Trial, to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of LAS 34273 Administered by Inhalation in Healthy Volunteers: Plasma Level Determination	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	試験番号/ 報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書							
5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.1-1	LAS-PK-12	A randomized multiple dose, placebo controlled, single blind clinical trial to assess the safety, tolerability, and pharmacokinetics of aclidinium bromide administered twice daily by inhalation in healthy volunteers	Forest Research Institute	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
5.3.3.1-2	M/34273/03	A single dose, open label clinical trial to assess the in vivo pulmonary deposition of LAS34273 administered to healthy volunteers by inhalation	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
5.3.3.1-3	M/34273/04	A randomized, open-label, single-dose study to assess the metabolism and excretion of aclidinium bromide following an intravenous administration of [14C]-aclidinium bromide in healthy individuals	Forest Research Institute	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
5.3.3.1-4	M/34273/01	A randomized, single ascending dose, alternating placebo controlled, single blind clinical trial, to assess the tolerability and pharmacokinetics of LAS34273 administered by inhalation in healthy male volunteers	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	試験番号/ 報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
5.3.3.1-5	M/34273/06	A randomized, multiple dose, placebo controlled, cross-over, single blind clinical trial, to assess the safety, tolerability and pharmacokinetics of LAS34273 administered by inhalation in healthy volunteers	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.2-1	KRPAB1102-D202	KRP-AB1102第II相臨床薬理試験 －COPD患者におけるKRP-AB1102反復投与時の薬物動態の検討－	杏林製薬株式会社	2012年4月～ 2012年5月	国内	社内資料	評価
5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書							
5.3.3.3-1	M/34273/08	A single dose, open label, clinical trial to assess the pharmacokinetics of aclidinium bromide 400 μg administered by inhalation in healthy subjects and subjects with various degrees of chronic renal insufficiency	Almirall S.A.	2007年[redacted]月～ 2007年[redacted]月	海外	社内資料	参考
5.3.3.3-2	M/34273/09	A multiple dose, open-label, two period, clinical trial to assess the pharmacokinetics of aclidinium bromide at therapeutic dose and twice this dose administered by inhalation, after single administration and at steady state, in a broad age range of patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書							
-	該当資料なし	-	-	-	-	-	-
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書							
5.3.4.1　健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	試験番号/ 報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
5.3.4.1-1	M/34273/11	A randomized, parallel, placebo (double blind) and positive (open-label) controlled clinical trial to assess the effect on QT interval as well as overall cardiovascular safety of LAS34273 administered by inhalation in healthy volunteers	Almirall S.A.	[redacted]月～[redacted]月	海外	社内資料	評価
5.3.4.1-2	M/34273/00	A double-blind, cross-over, single ascending doses, placebo controlled, pilot clinical trial to assess the activity, tolerability and pharmacokinetics of LAS34273 in male healthy volunteers	Almirall S.A.	[redacted]月～[redacted]月	海外	社内資料	参考
5.3.4.2　患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
5.3.4.2-1	M/34273/21	A double-blind, randomised, single dose, placebo controlled, cross-over clinical trial, to assess the tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of LAS34273 administered by inhalation in male chronic obstructive pulmonary disease patients	Almirall S.A.	2002年2月～ 2002年5月	海外	社内資料	参考
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書（COPD）							
5.3.5.1-1	KRPAB1102-D201	KRP-AB1102第II相臨床試験 －COPD患者を対象としたKRP-AB1102の4週間反復投与試験－	杏林製薬株式会社	2012年4月～ 2012年12月	国内	社内資料	評価
5.3.5.1-2	M/34273/34	Efficacy and safety of aclidinium bromide at two dose levels vs placebo when administered to patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	Almirall S.A.	2009年10月～ 2010年11月	海外	社内資料	評価

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	試験番号/ 報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
5.3.5.1-3	LAS-MD-33	Efficacy and safety of aclidinium bromide at two dose levels (200 μg twice daily, 400 μg twice daily) vs. placebo when administered to patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	Forest Research Institute	2009年4月～ 2009年11月	海外	社内資料	評価
5.3.5.1-4	LAS-MD-38 PartA	A randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of 2 doses of aclidinium bromide compared with placebo for 12 weeks in patients with moderate to severe, stable chronic obstructive pulmonary disease followed by a 40-week evaluation of the higher aclidinium bromide dose	Forest Research Institute	2009年12月～ 2010年9月	海外	社内資料	評価
5.3.5.1-5	M/34273/29	Efficacy and safety of three doses of aclidinium bromide compared to placebo and to an active comparator all administered twice daily by inhalation in patients with stable moderate and severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	Almirall S.A.	2010年[redacted]月～ 2010年8月	海外	社内資料	参考
5.3.5.1-6	M/34273/23	A multiple dose, double blind, double-dummy, two-week 3 way cross-over, placebo controlled clinical trial to assess the efficacy and safety of twice daily inhaled aclidinium bromide 400 μg compared to placebo and to an active comparator in patients with stable moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	Almirall S.A.	2009年3月～ 2009年7月	海外	社内資料	参考
5.3.5.1-7	LAS-MD-36	A long-term, randomized, double-blind, extension study of the safety, tolerability and efficacy of aclidinium bromide at two dosage levels when administered to patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease	Forest Research Institute	[redacted]年[redacted]月～ 2010年[redacted]月	海外	社内資料	参考
5.3.5.1-8	LAS-MD-35	A long-term, randomized, double-blind study of the safety, tolerability and efficacy of aclidinium bromide at two dosage levels when administered to patients with moderate to severe, stable chronic obstructive pulmonary disease	Forest Research Institute	2009年11月～ 2011年4月	海外	社内資料	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	試験番号/ 報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
5.3.5.1-9	M/34273/22	A randomised, parallel group, dose-finding, placebo (double-blind) and active treatment(open-label) controlled clinical trial, to assess the efficacy, safety and tolerability of five doses of the inhaled anti-cholinergic aclidinium bromide administered once-daily for four weeks in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease	Almirall S.A.	[redacted]～[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.5.1-10	M/34273/24	A single dose, double-blind, double-dummy, 3 period cross-over, placebo controlled clinical trial to assess the rate of onset of action of inhaled LAS34273 200 μg compared to placebo and tiotropium 18 μg in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	Almirall S.A.	2007年2月～ 2007年8月	海外	社内資料	参考
5.3.5.1-11	M/34273/25	A multiple dose, double-blind, double-dummy, 3 period cross-over, placebo controlled clinical trial to assess the efficacy and safety of once daily inhaled aclidinium bromide 200 μg given either in the morning or in the evening in patients with stable moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	Almirall S.A.	2007年[redacted]～[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.5.1-12	LAS-MD-CL26	A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, 6-week clinical study to assess the effect of inhalaed aclidinium bromide (LAS34273) 200 μg on exercise endurance and lung hyperinflation in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	Forest Research Institute	2007年7月～ 2008年12月	海外	社内資料	参考
5.3.5.1-13	M/34273/30	A 52-week randomised, double-blind, parallel group, placebo controlled, multicentre clinical trial, to assess the efficacy and safety of 200 μg of the anticholinergic aclidinium bromide (LAS 34273) compared to placebo, both administered once-daily by inhalation, in the maintenance treatment of patients with moderate to severe, stable chronic obstructive pulmonary disease	Almirall S.A.	2006年8月～ 2008年5月	海外	社内資料	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	試験番号/ 報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
5.3.5.1-14	M/34273/31	A 52-week randomised, double-blind, parallel group, placebo controlled, multicentre clinical trial, to assess the efficacy and safety of 200 μg of the anticholinergic aclidinium bromide (LAS34273) compared to placebo, both administered once-daily by inhalation, in the maintenance treatment of patients with moderate to severe, stable chronic obstructive pulmonary disease	Almirall S.A.	2006年[redacted]月～ 2008年6月	海外	社内資料	参考
5.3.5.1-15	M/34273/39	A multiple dose, double-blind, double-dummy, placebo controlled, parallel clinical trial to assess the efficacy and safety of twice daily inhaled aclidinium bromide 400 μg compared to placebo and to tiotropium bromide in patients with stable moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	Almirall S.A.	2011年10月～ 2012年3月	海外	社内資料	参考
5.3.5.1-16	M/34273/40	A multiple dose, randomised, double-blind, placebo controlled, 2 period crossover clinical trial to assess the effect of aclidinium bromide 400 μg bid on exercise endurance in patients with stable moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	Almirall S.A.	2011年11月～ 2012年6月	海外	社内資料	参考
5.3.5.2　非対照試験報告書							
5.3.5.2-1	KRPAB1102-D301	KRP-AB1102長期投与試験 (治療期24週評価時)	杏林製薬株式会社	2012年10月～ 2014年1月	国内	社内資料	評価

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	試験番号/ 報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
5.3.5.2-2	LAS-MD-38 PartB	A randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of 2 doses of aclidinium bromide compared with placebo for 12 weeks in patients with moderate to severe, stable chronic obstructive pulmonary disease followed by a 40-week evaluation of the higher aclidinium bromide dose	Forest Research Institute	[redacted]年[redacted]月～ 2011年6月	海外	社内資料	参考
5.3.5.2-3	KRPAB1102-D301	KRP-AB1102長期投与試験 (治療期52週最終評価)	杏林製薬株式会社	2012年10月～ 2014年1月	国内	社内資料	評価
5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3-1	-	KRP-AB1102試験CTD作成に関する統計解析計画<第1回>	杏林製薬株式会社	-	-	社内資料	-
5.3.5.3-2	-	KRP-AB1102試験ブリッジング検討に関する統計解析計画<第1回>	杏林製薬株式会社	-	-	社内資料	-

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	試験番号/ 報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
5.3.5.3-3	-	INTEGRATED SUMMARY OF EFFICACY	Almirall S.A.	-	-	社内資料	-
5.3.5.3-4	-	INTEGRATED SAFETY ANAIYSES	Almirall S.A.	-	-	社内資料	-
5.3.5.3-5	-	KRP-AB1102試験ブリッジング検討に関する統計解析計画<第2回>	杏林製薬株式会社	-	-	社内資料	-
5.3.5.4　その他の試験報告書							
5.3.5.4-1	M/34273/07	An open-label, cross-over, randomised, placebo medical device trial to characterise the peak inspiratory flow (PIF) generated through the Novolizer and the HandiHaler dry powder inhalers by patients with moderate and severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
5.3.5.4-2	M/273FO/23	A randomised, 4-week, placebo-controlled, double-blind, 6 arm parallel group, dose-finding clinical trial, to assess the efficacy and safety of three different doses of formoterol (6, 12 & 18 μg) combined with the inhaled anticholinergic aclidinium bromide 200 μg, aclidinium bromide 200 μg monotherapy and formoterol 12 μg monotherapy all administered once daily by inhalation via almirall inhaler in patients with stable moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease	Almirall S.A.	2008年[redacted]月～ 2008年[redacted]月	海外	社内資料	参考
5.3.5.4-3	M/40464/26	Efficacy, safety and tolerability of two fixed-dose combinations of aclidinium bromide with two doses of formoterol fumarate compared with aclidinium bromide, formoterol fumarate and placebo all administered twice daily in stable, moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease patients	Almirall S.A.	2010年2月～ 2010年9月	海外	社内資料	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	試験番号/ 報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
5.3.5.4-4	LAC-MD-27	Efficacy and safety study of two fixed-dose combinations of aclidinium bromide with formoterol fumarate compared with aclidinium bromide, formoterol fumarate, and placebo all administered twice daily(BID) to patients with stable, moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	Forest Research Institute	2009年12月～ 2010年8月	海外	社内資料	参考
5.3.5.4-5	M/40464/02	A phase I, randomised, open label, 3-way crossover clinical trial to study the pharmacokinetics, safety and tolerability of a single dose of aclidinium bromide /formoterol fumarate fixed-dose combination compared with individual components in healthy subjects	Almirall S.A.	[redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6-1	-	1st PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT	Almirall S.A.	-	-	-	-
5.3.6-2	-	2nd PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT	Almirall S.A.	-	-	-	-
5.3.6.-3	-	3rd PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT	Almirall S.A.	-	-	-	-
5.3.6.-4	-	4th PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT	Almirall S.A.	-	-	-	-
5.3.7　患者データー覧表及び症例記録							
5.3.7.1　主要な試験の症例一覧表							
5.3.7.1-1	KRPAB1102-D201	-	杏林製薬株式会社	-	国内	社内資料	評価
5.3.7.1-2	M/34273/34	-	Almirall S.A.	-	海外	社内資料	評価
5.3.7.1-3	LAS-MD-33	-	Forest Research Institute	-	海外	社内資料	評価

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	試験番号/ 報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
5.3.7.1-4	LAS-MD-38 PartA	-	Forest Research Institute	-	海外	社内資料	評価
5.3.7.2　患者ごとの副作用一覧表							
5.3.7.2-1	KRPAB1102-D201	-	杏林製薬株式会社	-	国内	社内資料	評価
5.3.7.2-2	KRPAB1102-D202	-	杏林製薬株式会社	-	国内	社内資料	評価
5.3.7.2-3	KRPAB1102-D301	-	杏林製薬株式会社	-	国内	社内資料	評価
5.3.7.2-4	M/34273/34	-	Almirall S.A.	-	海外	社内資料	評価
5.3.7.2-5	LAS-MD-33	-	Forest Research Institute	-	海外	社内資料	評価
5.3.7.2-6	LAS-MD-38 PartA	-	Forest Research Institute	-	海外	社内資料	評価
5.3.7.2-7	M/34273/11	-	Almirall S.A.	-	海外	社内資料	評価
5.3.7.3　重篤な有害事象一覧表							
5.3.7.3-1	KRPAB1102-D201	-	杏林製薬株式会社	-	国内	社内資料	評価
5.3.7.3-2	KRPAB1102-D202	-	杏林製薬株式会社	-	国内	社内資料	評価
5.3.7.3-3	KRPAB1102-D301	-	杏林製薬株式会社	-	国内	社内資料	評価
5.3.7.3-4	M/34273/34	-	Almirall S.A.	-	海外	社内資料	評価
5.3.7.3-5	LAS-MD-33	-	Forest Research Institute	-	海外	社内資料	評価

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	試験番号/ 報告書番号	表 題	著者	試験期間	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
5.3.7.3-6	LAS-MD-38 PartA	-	Forest Research Institute	-	海外	社内資料	評価
5.3.7.3-7	M/34273/11	-	Almirall S.A.	-	海外	社内資料	評価
5.3.7.4　臨床検査値異常変動一覧表							
5.3.7.4-1	KRPAB1102-D201	-	杏林製薬株式会社	-	国内	社内資料	評価
5.3.7.4-2	KRPAB1102-D202	-	杏林製薬株式会社	-	国内	社内資料	評価
5.3.7.4-3	KRPAB1102-D301	-	杏林製薬株式会社	-	国内	社内資料	評価
5.3.7.4-4	M/34273/34	-	Almirall S.A.	-	海外	社内資料	評価
5.3.7.4-5	LAS-MD-33	-	Forest Research Institute	-	海外	社内資料	評価
5.3.7.4-6	LAS-MD-38 PartA	-	Forest Research Institute	-	海外	社内資料	評価
5.3.7.4-7	M/34273/11	-	Almirall S.A.	-	海外	社内資料	評価

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	表題、著者、掲載誌	引用 CTD No.
5.4-1	Pauwels R, Newman S, Borgström L. Airway deposition and airway effects of antiasthma drugs delivered from metered-dose inhalers. Eur Respir J. 1997; 10: 2127-38.	2.5-2) 2.7.1-2)
5.4-2	Albertí J, Martinet A, Sentellas S, Salvà M. Identification of the human enzymes responsible for the enzymatic hydrolysis of aclidinium bromide. Drug Metab Dispos. 2010; 38: 1202-10.	2.5-3) 2.7.2-2) 2.7.3-11)
5.4-3	Melani AS, Zanchetta D, Barbato N, Sestini P, Cinti C, Canessa PA, et al. Inhalation technique and variables associated with misuse of conventional metered-dose inhalers and newer dry powder inhalers in experienced adults. Ann Allergy Asthma Immunol 2004; 93: 439-46.	2.5-4)
5.4-4	Geller DE. Comparing clinical features of the nebulizer, metered-dose inhaler, and dry powder inhaler. Respir Care. 2005; 50: 1313-21.	2.5-5)
5.4-5	Snell NJC, Ganderton D. Assessing lung deposition of inhaled medications. Consensus statement from a workshop of the British Association of Lung Research, held at the Institute of Biology, London U.K. on 17 April 1998. Respir Med. 1999; 93: 123-33.	2.7.1-1)
5.4-6	Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. Am J Respir Crit Care Med. 2000; 161: 309-29.	2.7.2-1)
5.4-7	久保田隆廣、千葉寛、伊賀立二．CYP2C19, CYP2D6, およびCYP2C9の遺伝子多型と人種差．薬物動態 2001; 16: 69-74.	2.7.2-3)
5.4-8	丹羽俊朗、白神歳文、大村稔、近藤利彦、黒田昌利、高木明．免疫抑制薬タクロリムスの薬物動態に及ぼす薬物代謝酵素およびトランスポータの遺伝子多型の影響．日薬理誌 2006; 128: 395-404.	2.7.2-4)
5.4-9	Donohue JF. Minimal clinically important differences in COPD lung function. COPD. 2005; 2: 111-24.	2.7.3-1)
5.4-10	Mahler DA, Witek TJ Jr. The MCID of the transition dyspnea index is a total score of one unit. COPD. 2005; 2: 99-103.	2.7.3-2)
5.4-11	Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M, Ikeda A, Koyama H, Izumi T. Analysis of clinical methods used to evaluate dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 1998; 158: 1185-9.	2.7.3-3)

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	表題、著者、掲載誌	引用 CTD No.
5.4-12	Jones PW. Interpreting thresholds for a clinically significant change in health status in asthma and COPD. Eur Respir J. 2002; 19: 398-404.	2.7.3-4)
5.4-13	Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M, Ikeda A, Koyama H, Izumi T. Comparison of discriminative properties among disease-specific questionnaires for measuring health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 1998; 157: 785-90.	2.7.3-5)
5.4-14	Jones PW. St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. COPD. 2005; 2: 75-9.	2.7.3-6)
5.4-15	Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. Eur Respir J. 2009; 34: 648-54.	2.7.3-7)
5.4-16	Tsuda T, Suematsu R, Kamohara K, Kurose M, Arakawa I, Tomioka R, et al. Development of the Japanese version of the COPD Assessment Test. Respir Investig. 2012; 50: 34-9.	2.7.3-8)