

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 2 部 CTD の概要(サマリー)

2.7.6 個々の試験のまとめ

目次

略語及び専門用語一覧表	12
2.7.6.1 臨床試験の一覧表	16
2.7.6.2 個々の試験の概要	29
2.7.6.2.1 海外バイオアベイラビリティ試験(M/34273/05 試験、参考資料)	29
2.7.6.2.2 海外薬物動態試験(LAS-PK-12 試験、参考資料)	37
2.7.6.2.3 海外生物薬剤学試験(M/34273/03 試験、参考資料)	42
2.7.6.2.4 海外マズバランス試験(M/34273/04 試験、参考資料)	44
2.7.6.2.5 海外薬物動態試験(M/34273/01 試験、参考資料)	49
2.7.6.2.6 海外薬物動態試験(M/34273/06 試験、参考資料)	51
2.7.6.2.7 国内薬物動態試験(KRPAB1102-D202 試験、評価資料)	55
2.7.6.2.8 海外薬物動態試験(腎機能障害患者)(M/34273/08 試験、参考資料)	69
2.7.6.2.9 海外薬物動態試験(高齢/非高齢者)(M/34273/09 試験、参考資料)	73
2.7.6.2.10 海外 Thorough QT/QTc 試験(M/34273/11 試験、評価資料)	80
2.7.6.2.11 海外薬力学的試験(M/34273/00 試験、参考資料)	101
2.7.6.2.12 海外薬力学的試験(M/34273/21 試験、参考資料)	104
2.7.6.2.13 国内第 II 相用量設定試験(ブリッジング試験)(KRPAB1102-D201 試験、評価資料)...	107
2.7.6.2.14 海外第 III 相検証試験(ブリッジング対象試験)(M/34273/34 試験、評価資料)	153
2.7.6.2.15 海外第 III 相検証試験(ブリッジング対象試験)(LAS-MD-33 試験、評価資料)	245
2.7.6.2.16 海外第 III 相検証試験(ブリッジング対象試験)(LAS-MD-38 Part A 試験、評価資料)	343
2.7.6.2.17 海外第 II 相試験(M/34273/29 試験、参考資料)	457
2.7.6.2.18 海外第 II 相試験(M/34273/23 試験、参考資料)	462
2.7.6.2.19 海外長期投与試験(LAS-MD-36 試験、参考資料)	466
2.7.6.2.20 海外長期投与試験(LAS-MD-35 試験、参考資料)	485
2.7.6.2.21 海外第 II 相試験(QD)(M/34273/22 試験、参考資料)	501
2.7.6.2.22 海外第 III 相試験(QD)(M/34273/24 試験、参考資料)	504
2.7.6.2.23 海外第 II 相試験(QD)(M/34273/25 試験、参考資料)	506
2.7.6.2.24 海外第 III 相試験(QD)(LAS-MD-CL26 試験、参考資料)	509
2.7.6.2.25 海外第 III 相試験(QD)(M/34273/30 試験、参考資料)	512
2.7.6.2.26 海外第 III 相試験(QD)(M/34273/31 試験、参考資料)	516
2.7.6.2.27 海外第 IIIb 相試験(M/34273/39 試験、参考資料)	520
2.7.6.2.28 海外第 IIIb 相試験(M/34273/40 試験、参考資料)	525
2.7.6.2.29 国内長期投与試験(KRPAB1102-D301 試験(治療期 24 週評価時)、評価資料)	531
2.7.6.2.30 海外長期投与試験(LAS-MD-38 Part B 試験、参考資料)	570
2.7.6.2.31 国内長期投与試験(KRPAB1102-D301 試験(治療期 52 週最終評価)、評価資料)	594
2.7.6.2.32 海外生物薬剤学的試験(M/34273/07 試験、参考資料)	651
2.7.6.2.33 海外配合剤第 II 相試験(M/273FO/23 試験、参考資料)	655
2.7.6.2.34 海外配合剤第 II 相試験(M/40464/26 試験、参考資料)	657
2.7.6.2.35 海外配合剤第 II 相試験(LAC-MD-27 試験、参考資料)	659
2.7.6.2.36 海外配合剤第 I 相試験(M/40464/02 試験、参考資料)	662

表一覧

表 2.7.6.1-1 臨床試験の一覧表	16
----------------------	----

表 2.7.6.2-1	試験方法の概略.....	29
表 2.7.6.2-2	被験者の内訳.....	30
表 2.7.6.2-3	アクリジニウム臭化物静脈内投与後のアクリジニウム臭化物 血漿中薬物動態パラメータ	31
表 2.7.6.2-4	アクリジニウム臭化物静脈内投与後の LAS34850 血漿中薬物動態パラメータ	31
表 2.7.6.2-5	アクリジニウム臭化物を静脈内投与後の LAS34823 の血漿中薬物動態パラメータ	32
表 2.7.6.2-6	アクリジニウム臭化物吸入又は静脈内投与後のアクリジニウム臭化物 血漿中薬物動態パラメータ	32
表 2.7.6.2-7	アクリジニウム臭化物吸入剤の絶対的バイオアベイラビリティ	33
表 2.7.6.2-8	アクリジニウム臭化物を吸入又は静脈内投与後の LAS34850 血漿中薬物動態パラメータ	33
表 2.7.6.2-9	アクリジニウム臭化物を吸入又は静脈内投与後の LAS34823 血漿中薬物動態パラメータ	34
表 2.7.6.2-10	アクリジニウム臭化物吸入又は静脈内投与後のアクリジニウム臭化物 尿中薬物動態パラメータ	34
表 2.7.6.2-11	アクリジニウム臭化物を吸入又は静脈内投与後の LAS34850 尿中薬物動態パラメータ	35
表 2.7.6.2-12	アクリジニウム臭化物を吸入又は静脈内投与後の LAS34823 尿中薬物動態パラメータ	35
表 2.7.6.2-13	試験方法の概略.....	37
表 2.7.6.2-14	投与 1 日目におけるアクリジニウム臭化物 200 µg、400 µg 及び 800 µg 単回吸入投与後のアクリジニウム臭化物、LAS34823 及び LAS34850 の薬物動態パラメータ	38
表 2.7.6.2-15	アクリジニウム臭化物 200 µg、400 µg 及び 800 µg を 1 日 2 回 7 日間投与したときの投与 7 日目における朝・夜投与後のアクリジニウム臭化物の薬物動態パラメータ	39
表 2.7.6.2-16	アクリジニウム臭化物 200 µg、400 µg 及び 800 µg を 1 日 2 回 7 日間投与したときの投与 7 日目における朝・夜投与後の LAS34823 の薬物動態パラメータ	40
表 2.7.6.2-17	アクリジニウム臭化物 200 µg、400 µg 及び 800 µg を 1 日 2 回 7 日間投与したときの投与 7 日目における朝・夜投与後の LAS34850 の薬物動態パラメータ	41
表 2.7.6.2-18	試験方法の概略.....	42
表 2.7.6.2-19	定量噴霧量中の各部位に沈着した割合	43
表 2.7.6.2-20	試験方法の概略.....	44
表 2.7.6.2-21	アクリジニウム臭化物静脈内投与後の血漿中薬物動態パラメータ	45
表 2.7.6.2-22	アクリジニウム臭化物を静脈内投与後の血漿中全放射能の薬物動態パラメータ	46
表 2.7.6.2-23	アクリジニウム臭化物を静脈内投与後の全血中全放射能の薬物動態パラメータ	46
表 2.7.6.2-24	アクリジニウム臭化物を静脈内投与後の尿中及び糞便中への全放射能排泄率	46
表 2.7.6.2-25	試験方法の概略.....	49
表 2.7.6.2-26	試験方法の概略.....	51
表 2.7.6.2-27	アクリジニウム臭化物 800 µg を吸入投与後の投与 1 日目及び 5 日目におけるアクリジニウム臭化物の薬物動態パラメータ	52
表 2.7.6.2-28	アクリジニウム臭化物 800 µg を吸入投与後の投与 1 日目及び 5 日目における LAS34823 の薬物動態パラメータ	53
表 2.7.6.2-29	アクリジニウム臭化物 400 µg を吸入投与後の投与 1 日目及び 5 日目における LAS34850 の薬物動態パラメータ	53

表 2.7.6.2-30	アクリジニウム臭化物 800 μg を吸入投与後の投与 1 日目及び 5 日目における LAS34850 の薬物動態パラメータ	53
表 2.7.6.2-31	試験方法の概略.....	55
表 2.7.6.2-32	解析対象集団の内訳.....	56
表 2.7.6.2-33	人口統計学的及び他の基準値の特性(安全性解析対象集団) (1/2)	57
表 2.7.6.2-34	アクリジニウム臭化物 200 μg 及び 400 μg を 1 日 2 回 7 日間反復投与した時の 初回投与後のアクリジニウム臭化物の薬物動態パラメータ(平均値 ± 標準偏差、n = 13).....	60
表 2.7.6.2-35	アクリジニウム臭化物 200 μg 及び 400 μg を 1 日 2 回 7 日間反復投与した時の 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(平均値 ± 標準偏差、n = 13).....	61
表 2.7.6.2-36	アクリジニウム臭化物 200 μg 及び 400 μg を 1 日 2 回 7 日間反復投与した時の 初回投与後の LAS34823 の薬物動態パラメータ(平均値 ± 標準偏差、n = 13)	63
表 2.7.6.2-37	アクリジニウム臭化物 200 μg 及び 400 μg を 1 日 2 回 7 日間反復投与した時の 最終投与後の LAS34823 の薬物動態パラメータ(平均値 ± 標準偏差、n = 13)	63
表 2.7.6.2-38	アクリジニウム臭化物 200 μg 及び 400 μg を 1 日 2 回 7 日間反復投与した時の 初回投与後の LAS34850 の薬物動態パラメータ(平均値 ± 標準偏差、n = 13)	65
表 2.7.6.2-39	アクリジニウム臭化物 200 μg 及び 400 μg を 1 日 2 回 7 日間反復投与した時の 最終投与後の LAS34850 の薬物動態パラメータ(平均値 ± 標準偏差、n = 13)	66
表 2.7.6.2-40	有害事象の概要.....	67
表 2.7.6.2-41	有害事象の要約(器官別大分類/基本語).....	67
表 2.7.6.2-42	試験方法の概略.....	69
表 2.7.6.2-43	アクリジニウム臭化物 400 μg を吸入投与後のアクリジニウム臭化物の 血漿中薬物動態パラメータ	70
表 2.7.6.2-44	アクリジニウム臭化物 400 μg を吸入投与後のアクリジニウム臭化物の 尿中薬物動態パラメータ	70
表 2.7.6.2-45	アクリジニウム臭化物 400 μg を吸入投与後の LAS34850 の 血漿中薬物動態パラメータ	71
表 2.7.6.2-46	アクリジニウム臭化物 400 μg を吸入投与後の LAS34850 の 尿中薬物動態パラメータ	71
表 2.7.6.2-47	アクリジニウム臭化物 400 μg を吸入投与後の LAS34823 の 血漿中薬物動態パラメータ	71
表 2.7.6.2-48	アクリジニウム臭化物 400 μg を吸入投与後の LAS34823 の 尿中薬物動態パラメータ	72
表 2.7.6.2-49	試験方法の概略.....	73
表 2.7.6.2-50	アクリジニウム臭化物吸入投与後のアクリジニウム臭化物の 血漿中薬物動態パラメータ	75
表 2.7.6.2-51	アクリジニウム臭化物吸入投与後のアクリジニウム臭化物の 尿中薬物動態パラメータ	76
表 2.7.6.2-52	アクリジニウム臭化物吸入投与後の LAS34850 の血漿中薬物動態パラメータ	77
表 2.7.6.2-53	アクリジニウム臭化物吸入投与後の LAS34850 の尿中薬物動態パラメータ	77
表 2.7.6.2-54	アクリジニウム臭化物吸入投与後の LAS34823 の血漿中薬物動態パラメータ	78
表 2.7.6.2-55	アクリジニウム臭化物吸入投与後の LAS34823 の尿中薬物動態パラメータ	79
表 2.7.6.2-56	試験方法の概略.....	80
表 2.7.6.2-57	被験者の内訳.....	82

表 2.7.6.2-58	解析対象集団の内訳.....	82
表 2.7.6.2-59	人口統計学的及び他の基準値の特性(安全性解析対象集団)	83
表 2.7.6.2-60	投与3日目のQTci間隔の各測定時間に対応したベースラインからの変化量 (ITT 解析対象集団).....	84
表 2.7.6.2-61	投与3日目のQTci間隔のベースラインからの変化量におけるプラセボとの 群 間比較(ITT 解析対象集団).....	85
表 2.7.6.2-62	投与1日目のQTci間隔の各測定時間に対応したベースラインからの変化量 (ITT 解析対象集団).....	86
表 2.7.6.2-63	投与1日目のQTci間隔のベースラインからの変化量におけるプラセボとの 群 間比較(ITT 解析対象集団).....	87
表 2.7.6.2-64	投与1日目及び投与3日目のQTcF間隔のベースラインからの変化量における プラセボとの群間比較(ITT 解析対象集団).....	89
表 2.7.6.2-65	投与1日目及び投与3日目のQTcB間隔のベースラインからの変化量における プラセボとの群間比較(ITT 解析対象集団).....	91
表 2.7.6.2-66	投与1日目及び投与3日目のQT間隔のベースラインからの変化量における プ ラセボとの群間比較(ITT 解析対象集団).....	93
表 2.7.6.2-67	QT/QTc間隔が450 msec、480 msec もしくは500 msec を超えた被験者数(%) (ITT 解析対象集団).....	95
表 2.7.6.2-68	QT/QTc間隔がベースラインから30 msec 以上もしくは60 msec 以上延長した 被 験者数(%) (ITT 解析対象集団).....	96
表 2.7.6.2-69	投与1日目又は投与3日目の12誘導ホルター心電図で認められた異常所見の内 訳(ITT 解析対象集団).....	97
表 2.7.6.2-70	有害事象の要約(器官別大分類/基本語) (1/2)	98
表 2.7.6.2-71	試験方法の概略.....	101
表 2.7.6.2-72	試験方法の概略.....	104
表 2.7.6.2-73	試験方法の概略.....	107
表 2.7.6.2-74	被験者の内訳.....	110
表 2.7.6.2-75	解析対象集団の内訳.....	110
表 2.7.6.2-76	人口統計学的及び他の基準値の特性(安全性解析対象集団) (1/2)	111
表 2.7.6.2-77	4週トラフFEV ₁ のベースラインからの変化量及びプラセボに対する群間比較 (FAS : 分散分析法によるt検定).....	113
表 2.7.6.2-78	4週トラフFEV ₁ のベースラインからの変化量及び実薬間の群間比較 (FAS : 分 散分析法によるt検定).....	114
表 2.7.6.2-79	4週投与3時間後FEV ₁ のベースラインからの変化量及びプラセボに対する 群間 比較(FAS : 分散分析法によるt検定).....	115
表 2.7.6.2-80	4週投与3時間後FEV ₁ のベースラインからの変化量及び実薬間の群間比較 (FAS : 分散分析法によるt検定).....	115
表 2.7.6.2-81	各検査時期のトラフFEV ₁ のベースラインからの変化量及び群間比較 (FAS : 分 散分析法によるt検定).....	116
表 2.7.6.2-82	各検査時期のトラフFEV ₁ のベースラインからの変化率及び群間比較 (FAS : 分 散分析法によるt検定).....	117
表 2.7.6.2-83	4週トラフFEV ₁ のベースラインからの変化量が0.100 L 以上改善した 被験者の 割合(FAS : ロジスティック回帰モデル).....	118

表 2.7.6.2-84 各検査時期の投与 3 時間後 FEV ₁ のベースラインからの変化量及び群間比較 (FAS : 分散分析法による t 検定).....	119
表 2.7.6.2-85 各検査時期の投与 3 時間後 FEV ₁ のベースラインからの変化率及び群間比較 (FAS : 分散分析法による t 検定).....	120
表 2.7.6.2-86 各検査時期のトラフ FVC のベースラインからの変化量及び群間比較 (FAS : 分散分析法による t 検定).....	121
表 2.7.6.2-87 各検査時期のトラフ FVC のベースラインからの変化率及び群間比較 (FAS : 分散分析法による t 検定).....	122
表 2.7.6.2-88 各検査時期の投与 3 時間後 FVC のベースラインからの変化量及び群間比較 (FAS : 分散分析法による t 検定).....	123
表 2.7.6.2-89 各検査時期の投与 3 時間後 FVC のベースラインからの変化率及び群間比較 (FAS : 分散分析法による t 検定).....	124
表 2.7.6.2-90 各検査時期のトラフ IC のベースラインからの変化量及び群間比較 (FAS : 分散分析法による t 検定).....	125
表 2.7.6.2-91 各検査時期のトラフ IC のベースラインからの変化率及び群間比較 (FAS : 分散分析法による t 検定).....	126
表 2.7.6.2-92 各検査時期の投与 3 時間後 IC のベースラインからの変化量及び群間比較 (FAS : 分散分析法による t 検定).....	127
表 2.7.6.2-93 各検査時期の投与 3 時間後 IC のベースラインからの変化率及び群間比較 (FAS : 分散分析法による t 検定).....	128
表 2.7.6.2-94 4 週 TDI focal スコアの群間比較(FAS : Wilcoxon の順位和検定).....	129
表 2.7.6.2-95 4 週 TDI focal スコアが 1 ユニット以上改善した被験者の割合 (FAS : ロジスティック回帰モデル).....	129
表 2.7.6.2-96 4 週 SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量及び群間比較 (FAS : 分散分析法による t 検定).....	130
表 2.7.6.2-97 4 週 SGRQ 総スコアがベースラインから 4 ユニット以上改善した被験者の割合 (FAS : ロジスティック回帰モデル).....	130
表 2.7.6.2-98 4 週 CAT スコアのベースラインからの変化量及び群間比較 (FAS : 分散分析法による t 検定).....	131
表 2.7.6.2-99 1 日あたりの SABA 使用回数(通日)のベースラインからの変化量及び群間比較 (FAS : Wilcoxon の順位和検定).....	132
表 2.7.6.2-100 SABA の未使用日数の割合のベースラインからの変化量及び群間比較 (FAS : Wilcoxon の順位和検定).....	133
表 2.7.6.2-101 COPD 症状スコア(通日)のベースラインからの変化量及び群間比較 (FAS : 分散分析法による t 検定).....	134
表 2.7.6.2-102 治験薬投与期間.....	135
表 2.7.6.2-103 有害事象の概要.....	136
表 2.7.6.2-104 有害事象の要約(器官別大分類/基本語) (1/6)	137
表 2.7.6.2-105 重篤な有害事象の一覧.....	143
表 2.7.6.2-106 他の重要な有害事象.....	144
表 2.7.6.2-107 心血管系に関する有害事象(因果関係を問わない).....	145
表 2.7.6.2-108 呼吸器系に関する有害事象(因果関係を問わない).....	145
表 2.7.6.2-109 抗コリン作用に関する有害事象(因果関係を問わない).....	146

表 2.7.6.2-110	試験方法の概略.....	153
表 2.7.6.2-111	被験者の内訳.....	156
表 2.7.6.2-112	解析対象集団の内訳.....	156
表 2.7.6.2-113	人口統計学的及び他の基準値の特性(安全性解析対象集団).....	157
表 2.7.6.2-114	投与 12 週及び 24 週トラフ FEV ₁ のベースラインからの変化量及び群間比較 (ITT 解析対象集団).....	158
表 2.7.6.2-115	投与 12 週及び 24 週ピーク FEV ₁ のベースラインからの変化量及び群間比較 (ITT 解析対象集団).....	159
表 2.7.6.2-116	投与 4、12、24 週 TDI focal スコアが 1 ユニット以上改善した被験者の割合 (ITT 解析対象集団).....	160
表 2.7.6.2-117	投与 4、12、24 週 SGRQ 総スコアが 4 ユニット以上改善した被験者の割合 (ITT 解析対象集団).....	161
表 2.7.6.2-118	各呼吸機能検査項目のベースラインからの変化量のプラセボ群との群間差 (ITT 解析対象集団).....	161
表 2.7.6.2-119	投与 4、12、24 週 TDI focal スコアのプラセボ群との群間比較(ITT 解析対象集団).....	162
表 2.7.6.2-120	投与 4、12、24 週 SGRQ 総スコアのプラセボ群との群間比較(ITT 解析対象集団)	163
表 2.7.6.2-121	試験期間を通じての E-RS 総スコア、息切れスコア、胸部スコア、咳嗽及び 痰スコアのベースラインからの変化量の群間比較(ITT 解析対象集団).....	164
表 2.7.6.2-122	試験期間を通じて夜間及び朝に COPD 症状が発現した日数の割合の プラセボ群との群間比較(ITT 解析対象集団).....	165
表 2.7.6.2-123	試験期間を通じての夜間の COPD 症状による睡眠障害及び起床時の行動抑制の程度、並びに夜間及び朝の肺の状態のベースラインからの変化及びプラセボ群との 群間比較(ITT 解析対象集団).....	166
表 2.7.6.2-124	試験期間を通じての通日、日中及び夜間の救済薬の 1 日使用回数の ベースラインからの変化量及びプラセボ群との群間比較(ITT 解析対象集団).....	168
表 2.7.6.2-125	4 週、12 週、24 週 EQ-5D 質問票の各スコアのベースラインからの 変化量に対するプラセボ群との群間比較(ITT 解析対象集団).....	168
表 2.7.6.2-126	試験期間中に COPD 増悪を 1 回以上経験した被験者の割合 : Health Resource Utilisation(eCRF)に基づく評価(ITT 解析対象集団).....	169
表 2.7.6.2-127	1 年間における COPD 増悪率のプラセボ群に対する比 : Health Resource Utilisation(eCRF)に基づく評価(ITT 解析対象集団).....	169
表 2.7.6.2-128	治験薬投与期間.....	170
表 2.7.6.2-129	有害事象の要約(器官別大分類/基本語) (1/16)	171
表 2.7.6.2-130	死亡例一覧.....	187
表 2.7.6.2-131	重篤な有害事象の一覧 (1/4)	188
表 2.7.6.2-132	試験中止に至った有害事象の一覧 (1/2)	192
表 2.7.6.2-133	試験方法の概略.....	245
表 2.7.6.2-134	被験者の内訳.....	247
表 2.7.6.2-135	解析対象集団の内訳.....	247
表 2.7.6.2-136	人口統計学的及び他の基準値の特性(安全性解析対象集団)	248
表 2.7.6.2-137	投与 12 週トラフ FEV ₁ のベースラインからの変化量及び群間比較 (ITT 解析対	

象集団).....	249
表 2.7.6.2-138 投与 12 週ピーク FEV ₁ のベースラインからの変化量及び群間比較 (ITT 解析対象集団).....	250
表 2.7.6.2-139 各呼吸機能検査項目のベースラインからの変化量のプラセボ群との群間差 (ITT 解析対象集団).....	250
表 2.7.6.2-140 投与 4、8 及び 12 週 TDI focal スコアの群間比較(ITT 解析対象集団).....	251
表 2.7.6.2-141 投与 4、8、12 週 TDI focal スコアが 1 ユニット以上改善した被験者の割合 (ITT 解析対象集団).....	251
表 2.7.6.2-142 投与 4、8 及び 12 週 SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量の群間比較 (ITT 解析対象集団).....	252
表 2.7.6.2-143 投与 4、8、12 週 SGRQ 総スコアが 4 ポイント以上改善した被験者の割合 (ITT 解析対象集団).....	253
表 2.7.6.2-144 試験期間中に COPD 増悪を経験した被験者数(%)(ITT 解析対象集団).....	254
表 2.7.6.2-145 試験期間中に新たに COPD 増悪と診断された被験者の被験者あたり及び 1 年あたりの COPD 増悪の発現率の比(ITT 解析対象集団).....	254
表 2.7.6.2-146 通日、日中及び夜間の救済薬の使用回数のベースラインからの変化 (ITT 解析対象集団).....	255
表 2.7.6.2-147 治験薬投与期間.....	256
表 2.7.6.2-148 有害事象の要約(器官別大分類/基本語) (1/16)	257
表 2.7.6.2-149 死亡例一覧.....	272
表 2.7.6.2-150 重篤な有害事象の一覧 (1/3)	273
表 2.7.6.2-151 試験中止に至った有害事象の一覧 (1/3)	276
表 2.7.6.2-152 試験方法の概略.....	343
表 2.7.6.2-153 被験者の内訳.....	345
表 2.7.6.2-154 解析対象集団の内訳.....	345
表 2.7.6.2-155 人口統計学的及び他の基準値の特性(安全性解析対象集団).....	346
表 2.7.6.2-156 投与 12 週トラフ FEV ₁ のベースラインからの変化量及び群間比較 (ITT 解析対象集団).....	347
表 2.7.6.2-157 投与 12 週ピーク FEV ₁ のベースラインからの変化量及び群間比較 (ITT 解析対象集団).....	348
表 2.7.6.2-158 各呼吸機能検査項目のベースラインからの変化量のプラセボ群との群間差 (ITT 解析対象集団).....	348
表 2.7.6.2-159 投与 12 週 TDI focal スコアの群間比較(ITT 解析対象集団).....	349
表 2.7.6.2-160 投与 12 週 TDI focal スコアが 1 ユニット以上改善した被験者の割合 (ITT 解析対象集団).....	349
表 2.7.6.2-161 投与 12 週 SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量の群間比較 (ITT 解析対象集団).....	350
表 2.7.6.2-162 投与 12 週 SGRQ 総スコアが 4 ポイント以上改善した被験者の割合 (ITT 解析対象集団).....	350
表 2.7.6.2-163 試験期間中に COPD 増悪を経験した被験者数(%)(ITT 解析対象集団).....	350
表 2.7.6.2-164 試験期間中に新たに COPD 増悪と診断された被験者の 1 人年あたりの COPD 増悪の発現率比(ITT 解析対象集団).....	351
表 2.7.6.2-165 通日、日中及び夜間の救済薬の使用回数のベースラインからの変化 (ITT 解析対象集団).....	

対象集団)	351
表 2.7.6.2-166 治験薬投与期間	352
表 2.7.6.2-167 有害事象の要約(器官別大分類/基本語) (1/14)	353
表 2.7.6.2-168 死亡例一覧	367
表 2.7.6.2-169 重篤な有害事象の一覧 (1/3)	368
表 2.7.6.2-170 試験中止に至った有害事象の一覧 (1/2)	371
表 2.7.6.2-171 試験方法の概略	457
表 2.7.6.2-172 被験者の内訳	459
表 2.7.6.2-173 標準化 FEV ₁ AUC ₀₋₁₂ 、AUC ₁₂₋₂₄ 及び AUC ₀₋₂₄ のベースラインからの変化量	459
表 2.7.6.2-174 トラフ FEV ₁ におけるベースラインからの変化量	459
表 2.7.6.2-175 朝のピーク FEV ₁ におけるベースラインからの変化量	460
表 2.7.6.2-176 試験方法の概略	462
表 2.7.6.2-177 被験者の内訳	463
表 2.7.6.2-178 投与 15 日目の標準化 FEV ₁ AUC のベースラインからの変化量及び群間比較	464
表 2.7.6.2-179 投与 1 日目の標準化 FEV ₁ AUC のベースラインからの変化量及び群間比較	464
表 2.7.6.2-180 試験方法の概略	466
表 2.7.6.2-181 被験者の内訳	467
表 2.7.6.2-182 有害事象を発現した被験者数及び発現頻度が高かった有害事象(全体の 5%以上)	469
表 2.7.6.2-183 有害事象の要約(器官別大分類/基本語) (1/14)	470
表 2.7.6.2-184 試験方法の概略	485
表 2.7.6.2-185 被験者の内訳	486
表 2.7.6.2-186 有害事象の要約(器官別大分類/基本語) (1/12)	488
表 2.7.6.2-187 試験方法の概略	501
表 2.7.6.2-188 被験者の内訳	502
表 2.7.6.2-189 試験方法の概略	504
表 2.7.6.2-190 被験者の内訳	505
表 2.7.6.2-191 試験方法の概略	506
表 2.7.6.2-192 被験者の内訳	507
表 2.7.6.2-193 試験方法の概略	509
表 2.7.6.2-194 被験者の内訳	510
表 2.7.6.2-195 試験方法の概略	512
表 2.7.6.2-196 被験者の内訳	513
表 2.7.6.2-197 試験方法の概略	516
表 2.7.6.2-198 被験者の内訳	517
表 2.7.6.2-199 試験方法の概略	520
表 2.7.6.2-200 被験者の内訳	521
表 2.7.6.2-201 有効性結果の要約	522
表 2.7.6.2-202 試験方法の概略	525
表 2.7.6.2-203 被験者の内訳	527
表 2.7.6.2-204 各有効性評価項目のベースラインからの変化量のプラセボとの群間差	528
表 2.7.6.2-205 試験方法の概略	531
表 2.7.6.2-206 被験者の内訳	533

表 2.7.6.2-207	解析対象集団の内訳.....	533
表 2.7.6.2-208	人口統計学的及び他の基準値の特性(安全性解析対象集団) (1/2)	534
表 2.7.6.2-209	FEV ₁ 及び FVC のベースラインに対する群内比較(FAS : 対応のある t 検定)....	536
表 2.7.6.2-210	TDI focal スコアの 1 標本検定(FAS : 1 標本 Wilcoxon の順位和検定).....	536
表 2.7.6.2-211	TDI focal スコアが 1 ユニット以上改善した被験者の割合.....	537
表 2.7.6.2-212	SGRQ 総スコアのベースラインに対する群内比較(FAS : 対応のある t 検定)....	537
表 2.7.6.2-213	SGRQ 総スコアがベースラインから 4 ユニット以上改善した被験者の割合	537
表 2.7.6.2-214	CAT スコアのベースラインに対する群内比較(FAS : 対応のある t 検定).....	538
表 2.7.6.2-215	SABA 使用回数のベースラインに対する群内比較(FAS : Wilcoxon の符号付き順位和検定).....	538
表 2.7.6.2-216	SABA 未使用日数の割合のベースラインに対する群内比較(FAS : Wilcoxon の符号付き順位和検定).....	539
表 2.7.6.2-217	COPD 症状スコアのベースラインに対する群内比較(FAS : 対応のある t 検定) 539	
表 2.7.6.2-218	治験薬投与期間.....	540
表 2.7.6.2-219	有害事象の概要.....	541
表 2.7.6.2-220	有害事象の要約(器官別大分類/基本語) (1/4)	542
表 2.7.6.2-221	重篤な有害事象の一覧.....	546
表 2.7.6.2-222	他の重要な有害事象.....	547
表 2.7.6.2-223	心血管系に関する有害事象の集計.....	547
表 2.7.6.2-224	脳血管系に関する有害事象.....	548
表 2.7.6.2-225	呼吸器系に関する有害事象.....	548
表 2.7.6.2-226	慢性閉塞性肺疾患(COPD 増悪)の発現頻度(重症度別).....	549
表 2.7.6.2-227	抗コリン系に関する有害事象.....	549
表 2.7.6.2-228	試験方法の概略.....	570
表 2.7.6.2-229	被験者の内訳.....	571
表 2.7.6.2-230	有害事象の要約(器官別大分類/基本語) (1/20)	573
表 2.7.6.2-231	試験方法の概要.....	594
表 2.7.6.2-232	被験者の内訳.....	596
表 2.7.6.2-233	解析対象集団の内訳.....	596
表 2.7.6.2-234	人口統計学的及び他の基準値の特性(安全性解析対象集団) (1/2)	597
表 2.7.6.2-235	FEV ₁ 及び FVC のベースラインに対する群内比較(FAS : 対応のある t 検定)....	599
表 2.7.6.2-236	TDI focal スコアの 1 標本検定(FAS : 1 標本 Wilcoxon の順位和検定).....	599
表 2.7.6.2-237	TDI focal スコアが 1 ユニット以上改善した被験者の割合	600
表 2.7.6.2-238	SGRQ 総スコアのベースラインに対する群内比較(FAS : 対応のある t 検定)....	600
表 2.7.6.2-239	SGRQ 総スコアがベースラインから 4 ユニット以上改善した被験者の割	600
表 2.7.6.2-240	CAT スコアのベースラインに対する群内比較(FAS : 対応のある t 検定).....	601
表 2.7.6.2-241	SABA 使用回数のベースラインに対する群内比較(FAS : Wilcoxon の符号付き順位和検定).....	601
表 2.7.6.2-242	SABA 未使用日数の割合のベースラインに対する群内比較(FAS : Wilcoxon の符号付き順位和検定).....	602
表 2.7.6.2-243	COPD 症状スコアのベースラインに対する群内比較(FAS : 対応のある t 検定) 602	
表 2.7.6.2-244	治験薬投与期間.....	603
表 2.7.6.2-245	有害事象の概要.....	604

表 2.7.6.2-246	有害事象の要約(器官別大分類/基本語) (1/5)	605
表 2.7.6.2-247	重篤な有害事象の一覧	611
表 2.7.6.2-248	他の重要な有害事象	612
表 2.7.6.2-249	心血管系に関する有害事象の集計	613
表 2.7.6.2-250	脳血管系に関する有害事象	613
表 2.7.6.2-251	呼吸器系に関する有害事象	614
表 2.7.6.2-252	慢性閉塞性肺疾患(COPD 増悪)の発現頻度(重症度別)	614
表 2.7.6.2-253	抗コリン系に関する有害事象	615
表 2.7.6.2-254	試験方法の概略	651
表 2.7.6.2-255	被験者の内訳	652
表 2.7.6.2-256	3 回試行した際の重症度及び吸入器別の PIF の最大値及び平均値	653
表 2.7.6.2-257	3 回試行した際の重症度別及び吸入器別の総吸入量の最大値及び平均値	653
表 2.7.6.2-258	試験方法の概略	655
表 2.7.6.2-259	試験方法の概略	657
表 2.7.6.2-260	試験方法の概略	659
表 2.7.6.2-261	いずれかの投与群で 2%以上発現が認められた有害事象	660
表 2.7.6.2-262	試験方法の概略	662

図一覧

図 2.7.6.2-1	アクリジニウム臭化物の推定代謝経路	47
図 2.7.6.2-2	アクリジニウム臭化物 200 µg 及び 400 µg を 1 日 2 回 7 日間反復投与した時の 初回投与後のアクリジニウム臭化物の血漿中濃度推移(平均値 ± 標準偏差、n = 13)	59
図 2.7.6.2-3	アクリジニウム臭化物 200 µg 及び 400 µg を 1 日 2 回 7 日間反復投与した時の 最終投与後のアクリジニウム臭化物の血漿中濃度推移(平均値 ± 標準偏差、n = 13)	59
図 2.7.6.2-4	アクリジニウム臭化物 200 µg 及び 400 µg を 1 日 2 回 7 日間反復投与した時の アクリジニウム臭化物のトラフ血漿中濃度推移(平均値 ± 標準偏差、n = 13)	60
図 2.7.6.2-5	アクリジニウム臭化物 200 µg 及び 400 µg を 1 日 2 回 7 日間反復吸入した時の 初回投与後の LAS34823 の血漿中濃度推移(平均値 ± 標準偏差、n = 13)	61
図 2.7.6.2-6	アクリジニウム臭化物 200 µg 及び 400 µg を 1 日 2 回 7 日間反復投与した時の 最終投与後の LAS34823 の血漿中濃度推移(平均値 ± 標準偏差、n = 13)	62
図 2.7.6.2-7	アクリジニウム臭化物 200 µg 及び 400 µg を 1 日 2 回 7 日間反復投与した時の LAS34823 のトラフ血漿中濃度推移(平均値 ± 標準偏差、n = 13)	62
図 2.7.6.2-8	アクリジニウム臭化物 200 µg 及び 400 µg を 1 日 2 回 7 日間反復投与した時の 初回投与後の LAS34850 の血漿中濃度推移(平均値 ± 標準偏差、n = 13)	64
図 2.7.6.2-9	アクリジニウム臭化物 200 µg 及び 400 µg を 1 日 2 回 7 日間反復投与した時の 最終投与後の LAS34850 の血漿中濃度推移(平均値 ± 標準偏差、n = 13)	64
図 2.7.6.2-10	アクリジニウム臭化物 200 µg 及び 400 µg を 1 日 2 回 7 日間反復投与した時の LAS34850 のトラフ血漿中濃度推移(平均値 ± 標準偏差、n = 13)	65

略語及び専門用語一覧表

略語及び専門用語	用語の説明
AB	acridinium bromide : アクリジニウム臭化物
Almirall 吸入器	acridinium bromide 100 μg、200 μg 及び 400 μg 製剤、並びに acridinium bromide/formoterol fumarate 配合剤で用いられた吸入器 (商標名 : ジェヌエア)
BID、bid	Bis In Die : 1 日 2 回投与
BMI	Body mass index : 体格指数
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences : 国際医学団体協議会
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease : 慢性閉塞性肺疾患
CT	Computerized tomography : コンピューター断層撮影
eCRF	Electronic case report form : 電子症例報告書
EU	European Union : 欧州連合
GOLD	Global initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease : COPD の国際ガイドライン
iv	Intravenous injection : 静脈内投与
KRP-AB1102	アクリジニウム臭化物のコード番号
LAS34273	アクリジニウム臭化物のコード番号
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
msec	millisecond(s) : ミリ秒
QD	Quaque Die : 1 日 1 回投与
薬物動態関連用語	用語の説明
A_e	Amount of unchanged drug excreted into urine. : 未変化体の尿中排泄量
A_{m1}	Amount of LAS34850 excreted into urine : LAS34850 の尿中排泄量
A_{m2}	Amount of LAS34823 excreted into urine : LAS34823 の尿中排泄量
AUC	Area under the concentration-time curve : 血漿中薬物濃度時間曲線下面積
AUC_{0-4} 、 AUC_{0-6} 、 AUC_{0-24}	AUC from time zero to 4, 6 or 24 hours after administration : 投与後 0 時間から 4、6 又は 24 時間までの AUC
AUC_{inf}	AUC from time zero to infinity : 投与後 0 時間から無限時間までの AUC
AUC_t	AUC from time zero up to the last measurable concentration : 投与後 0 時間から t 時間までの AUC
AUC_τ	AUC during a dosing interval (τ) : 投与後 0 時間から投与間隔時間までの AUC
$AUC_{\tau,ss}$	AUC_τ at steady state : 定常状態における AUC_τ
C_{av}	Average plasma concentration during dosing interval : 投与間隔における平均血漿中濃度
$C_{av,ss}$	C_{av} at steady state : 定常状態における C_{av}

CL	Total body clearance from plasma : 全身クリアランス
CL/F	CL after extravascular administration : 見かけの全身クリアランス
CL _r	Renal clearance : 腎クリアランス
C _{max}	Maximum observed plasma concentration : 最高血漿中濃度
C _{max,ss}	C _{max} at steady state : 定常状態における C _{max}
C _{min}	Minimum observed plasma concentration : 最低血漿中濃度
C _{min,ss}	C _{min} at steady state : 定常状態における C _{min}
F、F%	Absolute bioavailability (expressed in %) : 絶対的バイオアベイラビリティ
f _e	Percentage of dose excreted in urine : 尿中排泄率
f _{e 0-24}	f _e from time zero to 24 hours : 時間 0 から 24 時間までの f _e
k _{el} 、λ _z	(Terminal) elimination rate constant : 消失速度定数
LC-MS/MS	Liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection : 液体クロマトグラフィ-タンデム質量分析法
LLOQ	Lower limit of quantification : 定量下限
PK	Pharmacokinetic(s) : 薬物動態
PTF	Peak trough fluctuation : 定常状態における 1 投与間隔に対するピーク・トラフ変動
R _{AUC}	Accumulation ratio for AUC : AUC における蓄積係数
R _{Cmax}	Accumulation ratio for C _{max} : C _{max} における蓄積係数
t _{1/2}	Elimination half-life : 消失半減期
t _{max}	Time to reach C _{max} : 最高血漿中濃度到達時間
t _{max,ss}	t _{max} at steady state : 定常状態における t _{min}
V _z	Apparent volume of distribution during the terminal phase : 分布容積
V _z /F	V _z after extravascular administration : 見かけの V _z
薬力学・有効性の評価指標に関する関連用語	用語の説明
BDI/TDI	Baseline dyspnea index/Transition dyspnea 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
CAT	COPD assessment test : COPD アセスメントテスト
EQ-5D	European Quality of Life Scale-five dimension : QOL の質問票
E-RS	Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool-Respiratory Symptoms : EXACT における通日の呼吸器症状
ET	Endurance time : 運動耐久時間
EXACT-PRO	Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool-Patient Reported Outcome : EXACT 質問票
FEF ₂₅₋₇₅	Forced expiratory flow between 25% and 75% of FVC : 肺活量 25% から 75% までの平均努力呼気流量
FEV ₁	Forced expiratory volume in 1 second : 1 秒量
FEV ₁ AUC	Area under the FEV ₁ -time curve : FEV ₁ 時間曲線下面積
FEV ₁ AUC ₀₋₃ 、FEV ₁ AUC ₀₋₁₂ 、	FEV ₁ AUC from time zero to 3, 12 or 24 hours after administration : 投

FEV ₁ AUC ₀₋₂₄	与後 0 時間から 3、12 又は 24 時間後までの FEV ₁ AUC
FEV ₁ AUC ₁₂₋₂₄	FEV ₁ AUC from time 12 hours to 24 hours after administration : 投与後 12 時間から 24 時間後までの FEV ₁ AUC
FEV ₁ %	Forced expiratory volume % in 1 second (FEV ₁ /FVC) : 1 秒率
FRC	Functional residual capacity : 機能的残気量
FVC	Forced vital capacity : 努力性肺活量
FVCAUC ₀₋₃ 、FVCAUC ₀₋₁₂ 、FVCAUC ₀₋₂₄	FVCAUC from time zero to 3, 12 or 24 hours after administration : 投与後 0 時間から 3、12 又は 24 時間後までの FVC 時間曲線下面積
FVCAUC ₁₂₋₂₄	FVCAUC from time 12 hours to 24 hours after administration : 投与後 12 時間から 24 時間後までの FVC 時間曲線下面積
IC	Inspiratory capacity : 深呼吸量
PEF	Peak expiratory flow : 最大呼気流量
PIF	Peak inspiratory flow : 最大吸気流量
QOL	Quality of life : 生活の質
Raw	Airway resistance : 気道抵抗
RV	Residual volume : 残気量
SABA	Short-acting beta 2 agonist : 短時間作用性 β ₂ 刺激薬
sGAW、sGaw	specific airways conductance : 特異的気道コンダクタンス
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
TLC	Total lung capacity : 全肺気量
VAS	Visual analog scale : 視覚尺度
W _{max}	Maximum work rate : 最大仕事率
%FEV ₁	% predicted FEV ₁ value : FEV ₁ の正常予測値に対する割合
安全性関連用語	用語の説明
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities : ICH 国際医薬用語集
MFLX	Moxifloxacin : モキシフロキサシン (QT/QTc 試験の陽性対照として使用)
MTD	maximum tolerated dose : 最大耐用量
PR	Time in milliseconds from the start of P wave to onset of ventricular depolarization (Q and R) : P 波開始から心室脱分極までの時間
QT	Time in milliseconds 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
QTc	QT interval corrected for heart rate : 心拍数で補正した QT 間隔
QTcB	QT interval corrected by Bazett formula : Bazett の補正式(QT/RR ^{1/2})で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected by Fridericia formula : Fridericia の補正式(QT/RR ^{1/3})で補正した QT 間隔
QTci	QT interval corrected by subject-specific correction formula : 被験者ごとの補正式で補正した QT 間隔

QRS	Time in milliseconds from start of the Q wave to start of the T wave : Q 波開始から T 波開始までの時間
RR	Time in milliseconds between R peaks of 2 consecutive QRS complexes:QRS 波の R ピークから次の R ピークまでの時間間隔
SMQ	Standardised MedDRA query : MedDRA 標準検索式
統計解析関連用語	用語の説明
CV	Coefficient of variation : 変動係数
FAS	Full analysis set : 最大の解析対象集団
GEE	Generalized estimating equation : 一般化推定方程式
ITT	Intent-to-treat
LOCF	Last observational carried forward:投与終了時の値が得られていない症例について、最終観察時点での測定値で代用する方法
NA	Not applicable : 該当せず
NC	Not calculated : 算出せず
OC	Observed Cases : 欠測値を他の値で補うことなく実測の値のみを用いて解析する方法
PPS	Per-protocol set : 治験実施計画書に適合した対象集団
SD	Standard deviation : 標準偏差
WOCF	Worst observation carried forward:測定された値の中で最も投与効果が悪いとされる値を代入する方法
薬剤名	用語の説明
サルブタモール	サルブタモール硫酸塩
チオトロピウム	チオトロピウム臭化物
ホルモテロール	ホルモテロールフマル酸塩水和物(販売名:オーキシス、アトック錠)
アクリジニウム/ホルモテロール配合剤 表中は以下の記載 AB/FOR 配合剤	アクリジニウム臭化物/ホルモテロールフマル酸塩水和物の吸入配合剤

2.7.6.1 臨床試験の一覧表

表 2.7.6.1-1 臨床試験の一覧表

試験の相 (資料の 取扱い)	試験番号	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	用法・用量*、投与期間、 投与経路	割付 被験者数	対象	試験の 進行状況、 報告書の 種類
第 I 相 (参考資料)	M/34273/05	5.3.1.1-1	パート I: AB を単回静脈内投与した ときの安全性及び忍容性を評価し、 MTD を決定する。 パート II: AB を単回吸入投与したと きの、絶対的バイオアベイラビリ ティを推定する。	パート I : 単盲検 無作為化 プラセボ対照 用量漸増 パート II : 非盲検 無作為化 クロスオーバー	パート I : AB 25 μg、50 μg、100 μg、200 μg、 300 μg、400 μg 又はプラセボ 単回投与 静脈内投与(5 分間) パート II : AB 200 μg 単回 × 2 回投与 吸入又は静脈内投与(5 分間)	24 例 (パート I : 12 例、 パート II : 12 例)	外国人 健康成人	完了 総括報告書
第 I 相 (参考資料)	LAS-PK-12	5.3.3.1-1	AB を 1 日 2 回、7 日間反復吸入投与 したときの薬物動態、安全性及び忍 容性を評価する。	単盲検 無作為化 プラセボ対照 用量漸増	AB 200 μg、400 μg、800 μg 又はプ ラセボ 1 日 2 回、7 日間投与 吸入投与	30 例	外国人 健康成人	完了 総括報告書
第 I 相 (参考資料)	M/34273/03	5.3.3.1-2	AB を 90 L/min で単回吸入投与した ときの肺内沈着率、分布、安全性及 び忍容性を評価する。	非盲検 非対照	^{99m} Tc で放射能標識した AB 200 μg 単回投与 吸入投与	12 例	外国人 健康成人	完了 総括報告書

試験の相 (資料の 取扱い)	試験番号	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	用法・用量*、投与期間、 投与経路	割付 被験者数	対象	試験の 進行状況、 報告書の 種類
第 I 相 (参考資料)	M/34273/04	5.3.3.1-3	[¹⁴ C]-AB を単回静脈内投与したときの排泄率及び排泄経路を検討するとともに、血漿中及び排泄物中の代謝物を同定する。また、安全性と忍容性を評価する。	非盲検 無作為化 非対照	1. [phenyl-U- ¹⁴ C]-AB 400 µg 2. [glycolyl-U- ¹⁴ C]-AB 400 µg 単回投与 静脈内投与	12 例	外国人 健康成人	完了 総括報告書
第 I 相 (参考資料)	M/34273/01	5.3.3.1-4	AB を単回吸入投与したときの忍容性、MTD 及び薬物動態プロファイルを評価する。	単盲検 無作為化 プラセボ対照 用量漸増	AB 600 µg、1200 µg、1800 µg、 2400 µg、3000 µg、3600 µg、4200 µg、 4800 µg、5400 µg、6000 µg 又はプ ラセボ 単回投与 吸入投与	16 例	外国人 健康成人	完了 総括報告書
第 I 相 (参考資料)	M/34273/06	5.3.3.1-5	AB を 1 日 1 回、反復吸入投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性を評価する。	単盲検 無作為化 プラセボ対照 クロスオーバー 用量漸増	AB 200 µg、400 µg、800 µg 又はプ ラセボ 1 日 1 回、5 日間 × 4 回投与 吸入投与	16 例	外国人 健康成人	完了 総括報告書

試験の相 (資料の 取扱い)	試験番号	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	用法・用量*、投与期間、 投与経路	割付 被験者数	対象	試験の 進行状況、 報告書の 種類
第 II 相 (評価資料)	KRPAB1102- D202	5.3.3.2-1	日本人男性 COPD 患者を対象として、AB 200 μg 及び 400 μg の 1 日 2 回 7 日間反復投与による薬物動態を検討する。	非盲検 非対照	1. AB 200 μg 2. AB 400 μg 1 日 2 回、7 日間 × 2 回投与 吸入投与	13 例	日本人 COPD 患者	完了 総括報告書
第 I 相 (参考資料)	M/34273/08	5.3.3.3-1	腎機能が正常な健康成人及び慢性腎機能障害患者を対象に、AB を単回吸入投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性を検討する。	非盲検 非対照	AB 400 μg 単回投与 吸入投与	24 例	外国人 健康成人 腎機能障害患者	完了 総括報告書
第 I 相 (参考資料)	M/34273/09	5.3.3.3-2	・中等症から重症の COPD 患者を対象に、AB 200 μg 及び 400 μg を 1 日 1 回吸入投与し、単回投与後及び定常状態における AB 及び主要代謝物の薬物動態を評価する。 ・薬物動態が年齢による影響を受けるか否かを評価する。 ・安全性及び忍容性を評価する。	非盲検 非対照	1 期： AB 200 μg 2 期： AB 400 μg 1 日 1 回、3 日間 吸入投与	24 例	外国人 COPD 患者	完了 総括報告書

試験の相 (資料の 取扱い)	試験番号	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	用法・用量*、投与期間、 投与経路	割付 被験者数	対象	試験の 進行状況、 報告書の 種類
第 I 相 (評価資料)	M/34273/11	5.3.4.1-1	- AB 200 μg 又は 800 μg を反復投与したときの QTc 間隔への影響をプラセボと比較する。 - 心血管系の安全性プロファイルを評価する。 - モキシフロキサシン 400 mg 投与による QTc 間隔への影響をプラセボと比較する。 - 単回投与及び反復投与の未変化体及び主な代謝物の全身曝露量を算出し、薬物動態と心電図の変化との関連性を探索する。 - 安全性及び忍容性を評価する。	二重盲検 (陽性対照は 非盲検) 無作為化 プラセボ及び 陽性対照 並行群間	1. AB 200 μg 2. AB 800 μg 3. プラセボ 1 日 1 回、3 日間投与 吸入投与 4. モキシフロキサシン 400 mg 1 日 1 回、3 日間投与 経口投与	272 例	外国人 健康成人	完了 総括報告書
第 I 相 (参考資料)	M/34273/00	5.3.4.1-2	男性健康成人を対象として AB を単回吸入投与したときの薬理活性、忍容性及び薬物動態を評価する。	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 クロスオーバー 用量漸増	1. AB 50 μg 2. AB 300 μg 3. AB 600 μg 4. プラセボ 単回 × 3 回投与 吸入投与	12 例	外国人 健康成人	完了 総括報告書

試験の相 (資料の 取扱い)	試験番号	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	用法・用量*、投与期間、 投与経路	割付 被験者数	対象	試験の 進行状況、 報告書の 種類
第 II 相 (参考資料)	M/34273/21	5.3.4.2-1	COPD 患者を対象に AB を単回吸入 投与し、薬力学、安全性、忍容性及 び薬物動態を評価する。	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 クロスオーバー	1. AB 100 µg 2. AB 300 µg 3. AB 900 µg 4. プラセボ 単回 × 4 回投与 吸入投与	17 例	外国人 COPD 患者	完了 総括報告書
第 II 相 (評価資料)	KRPAB1102- D201	5.3.5.1-1	日本人 COPD 患者を対象に AB (100 µg、200 µg 及び 400 µg、1 日 2 回)の 4 週間反復投与における有効性 及び安全性を検討する。	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 並行群間	1. AB 100 µg 2. AB 200 µg 3. AB 400 µg 4. プラセボ 1 日 2 回、4 週間投与 吸入投与	384 例	日本人 COPD 患者	完了 総括報告書
第 III 相 (評価資料)	M/34273/34	5.3.5.1-2	COPD 患者を対象に AB 200 µg 及び 400 µg の 1 日 2 回、24 週間吸入投与 による有効性(気管支拡張作用、患者 の健康状態、COPD 症状及び COPD 増悪)、並びに安全性及び忍容性をプ ラセボと比較する。	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 並行群間	1. AB 200 µg 2. AB 400 µg 3. プラセボ 1 日 2 回、24 週間投与 吸入投与	828 例	外国人 COPD 患者	完了 総括報告書

試験の相 (資料の 取扱い)	試験番号	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	用法・用量*、投与期間、 投与経路	割付 被験者数	対象	試験の 進行状況、 報告書の 種類
第 III 相 (評価資料)	LAS-MD-33	5.3.5.1-3	・中等症から重症の COPD 患者に AB 200 μg 及び 400 μg を 1 日 2 回 吸入投与したときの長期的な気管支拡張効果並びに安全性及び忍容性をプラセボと比較する。 ・COPD 増悪、SGRQ による疾患関連の健康状態、COPD 症状等に対するベネフィットを評価する。	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 並行群間	1. AB 200 μg 2. AB 400 μg 3. プラセボ 1 日 2 回、12 週間投与 吸入投与	561 例	外国人 COPD 患者	完了 総括報告書
第 III 相 (評価資料)	LAS-MD-38 (Part A)	5.3.5.1-4	中等症から重症の COPD 患者を対象に、AB 200 μg 及び 400 μg を 1 日 2 回 12 週間吸入投与したときの気管支拡張効果並びに安全性及び忍容性をプラセボと比較する。	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 並行群間	1. AB 200 μg 2. AB 400 μg 3. プラセボ 1 日 2 回、12 週間投与 吸入投与	544 例	外国人 COPD 患者	完了 総括報告書
第 II 相 (参考資料)	M/34273/29	5.3.5.1-5	・中等症から重症の COPD 患者を対象に AB (100 μg、200 μg 及び 400 μg) を 1 日 2 回投与した際の有効性を、For 12 μg 1 日 2 回投与及びプラセボ投与と比較する。 ・安全性及び忍容性を検討する。	二重盲検 無作為化 プラセボ並びに 実薬対照 クロスオーバー	1. AB 100 μg 2. AB 200 μg 3. AB 400 μg 4. For 12 μg 5. プラセボ 1 日 2 回、7 日間 × 5 回投与 吸入投与	79 例	外国人 COPD 患者	完了 総括報告書

試験の相 (資料の 取扱い)	試験番号	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	用法・用量*、投与期間、 投与経路	割付 被験者数	対象	試験の 進行状況、 報告書の 種類
第 II 相 (参考資料)	M/34273/23	5.3.5.1-6	・中等症から重症の COPD 患者を対象に AB 400 μg 1 日 2 回投与の有効性を評価する。 ・安全性及び忍容性を評価する。	二重盲検 無作為化 プラセボ並びに 実薬対照 クロスオーバー	1. AB 400 μg 2. Tio 18 μg 3. プラセボ 1 日 2 回(Tio 18 μg は 1 日 1 回)、15 日間 × 3 回投与 吸入投与	30 例	外国人 COPD 患者	完了 総括報告書
第 III 相 (参考資料)	LAS-MD-36	5.3.5.1-7	・中等症から重症の COPD 患者を対象に、AB 200 μg 又は 400 μg を 1 日 2 回吸入投与した際の長期の安全性及び忍容性を評価する。 ・有効性及び健康関連 QOL におけるベネフィットを評価する。	二重盲検 無作為化 非対照 並行群間	1. AB 200 μg 2. AB 400 μg 1 日 2 回、52 週間投与 吸入投与	291 例	外国人 COPD 患者	完了 総括報告書
第 III 相 (参考資料)	LAS-MD-35	5.3.5.1-8	・中等症から重症の COPD 患者を対象に AB 200 μg 又は 400 μg を 1 日 2 回長期吸入投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 ・有効性、健康関連 QOL 及び症状改善を評価する。	二重盲検 無作為化 非対照 並行群間	1. AB 200 μg 2. AB 400 μg 1 日 2 回、52 週間投与 吸入投与	605 例	外国人 COPD 患者	完了 総括報告書

試験の相 (資料の 取扱い)	試験番号	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	用法・用量*、投与期間、 投与経路	割付 被験者数	対象	試験の 進行状況、 報告書の 種類
第 II 相 (参考資料)	M/34273/22	5.3.5.1-9	・中等症から重症の COPD 患者を対象に、AB (25 μg、50 μg、100 μg、200 μg 及び 400 μg) を 1 日 1 回 4 週間吸入投与し、有効性、安全性及び忍容性をプラセボと比較する。 ・AB の有効性、安全性及び忍容性を Tio 18 μg と比較する。	二重盲検(実薬 対照は非盲検) 無作為化 プラセボ並びに 実薬対照 並行群間	1. AB 25 μg 2. AB 50 μg 3. AB 100 μg 4. AB 200 μg 5. AB 400 μg 6. Tio 18 μg 7. プラセボ 1 日 1 回、4 週間投与 吸入投与	464 例	外国人 COPD 患者	完了 総括報告書
第 III 相 (参考資料)	M/34273/24	5.3.5.1-10	・AB 200 μg 吸入投与による気管支拡張効果の発現速度を、Tio 18 μg 及びプラセボと比較する。 ・安全性及び忍容性を評価する。	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 実薬対照 クロスオーバー	1. AB 200 μg 2. Tio 18 μg 3. プラセボ 単回 × 3 回投与 吸入投与	115 例	外国人 COPD 患者	完了 総括報告書
第 II 相 (参考資料)	M/34273/25	5.3.5.1-11	・中等症から重症の COPD 患者に AB を投与し、吸入時間が気管支拡張作用に影響するか否かを、プラセボと比較し評価する。 ・安全性及び忍容性を評価する。	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 クロスオーバー	1. AB 200 μg 2. プラセボ 1 日 1 回(朝又は夜)、7 日間 × 3 回 投与 吸入投与	69 例	外国人 COPD 患者	完了 総括報告書

試験の相 (資料の 取扱い)	試験番号	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	用法・用量*、投与期間、 投与経路	割付 被験者数	対象	試験の 進行状況、 報告書の 種類
第 III 相 (参考資料)	LAS-MD-CL26	5.3.5.1-12	中等症から重症の COPD 患者に AB 200 μg を 1 日 1 回、6 週間吸入投与し、運動耐容能に及ぼす効果、安静時及び労作時における肺過膨張の緩和に及ぼす効果、安全性及び忍容性を検討する。	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 並行群間	1. AB 200 μg 2. プラセボ 1 日 1 回、6 週間投与 吸入投与	181 例	外国人 COPD 患者	完了 総括報告書
第 III 相 (参考資料)	M/34273/30	5.3.5.1-13	・ 中等症から重症の COPD 患者に AB 200 μg の 1 日 1 回投与を 12 週間(米国申請用)及び 28 週間(EU 申請用)継続し、気管支拡張作用の長期にわたる有効性をプラセボと比較する。 ・ 52 週までの COPD 増悪のコントロール及び疾患関連の健康状態に関するベネフィットをプラセボと比較する。 ・ 長期の安全性及び忍容性をプラセボと比較する。	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 並行群間	1. AB 200 μg 2. プラセボ 1 日 1 回、52 週間投与 吸入投与	843 例	外国人 COPD 患者	完了 総括報告書

試験の相 (資料の 取扱い)	試験番号	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	用法・用量*、投与期間、 投与経路	割付 被験者数	対象	試験の 進行状況、 報告書の 種類
第 III 相 (参考資料)	M/34273/31	5.3.5.1-14	中等症から重症の COPD 患者を対象に、AB 200 μg を 1 日 1 回 52 週間吸入投与し、有効性、安全性及び忍容性をプラセボと比較する。	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 並行群間	1. AB 200 μg 2. プラセボ 1 日 1 回、52 週間投与 吸入投与	804 例	外国人 COPD 患者	完了 総括報告書
第 III 相 (参考資料)	M/34273/39	5.3.5.1-15	・中等症から重症の COPD 患者を対象に、AB 400 μg を 1 日 2 回投与した際の 24 時間の気管支拡張作用をプラセボと比較する。 ・夜間の気管支拡張作用を、Tio 18 μg と比較する。 ・安全性及び忍容性を評価する。	二重盲検 無作為化 プラセボ並びに 実薬対照 並行群間	1. AB 400 μg 2. Tio 18 μg 3. プラセボ 1 日 2 回(Tio 18 μg は 1 日 1 回)、6 週間投与 吸入投与	414 例	外国人 COPD 患者	完了 総括報告書
第 III 相 (参考資料)	M/34273/40	5.3.5.1-16	・中等症から重症の COPD 患者を対象として、AB 400 μg の 1 日 2 回投与による運動耐久性に対する効果を、プラセボと比較する。 ・安静時及び運動時の肺過膨張及び呼吸困難に対する効果を、プラセボと比較する。 ・安全性及び忍容性を評価する。	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 クロスオーバー	1. AB 400 μg 2. プラセボ 1 日 2 回、3 週間 × 2 回投与 吸入投与	112 例	外国人 COPD 患者	完了 総括報告書

試験の相 (資料の 取扱い)	試験番号	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	用法・用量*、投与期間、 投与経路	割付 被験者数	対象	試験の 進行状況、 報告書の 種類
第 III 相 (評価資料)	KRPAB1102- D301	5.3.5.2-1	日本人 COPD 患者を対象に、 AB(400 μg、1 日 2 回)を長期(52 週間) 投与した時の安全性及び有効性を検 討する。	非盲検 非対照	AB 400 μg 1 日 2 回、52 週間投与 吸入投与	146 例	日本人 COPD 患者	完了 総括報告書 (治療期 24 週評価時)
第 III 相 (参考資料)	LAS-MD-38 (Part B)	5.3.5.2-2	LAS-MD-38 (partA)の患者を対象に AB 400 μg をさらに 40 週間吸入投与 したときの長期の安全性、忍容性及 び有効性を評価する。	非盲検 非対照	AB 400 μg 1 日 2 回、40 週間投与 吸入投与	448 例	外国人 COPD 患者	完了 総括報告書
第 III 相 (評価資料)	KRPAB1102- D301	5.3.5.2-3	日本人 COPD 患者を対象に、 AB(400 μg、1 日 2 回)を長期(52 週間) 投与した時の安全性及び有効性を検 討する。	非盲検 非対照	AB 400 μg 1 日 2 回、52 週間投与 吸入投与	146 例	日本人 COPD 患者	完了 総括報告書 (治療期 52 週最終 評価)

試験の相 (資料の 取扱い)	試験番号	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	用法・用量*、投与期間、 投与経路	割付 被験者数	対象	試験の 進行状況、 報告書の 種類
第 II 相 (参考資料)	M/34273/07	5.3.5.4-1	• Almirall 吸入器を用いて、中等症から重症の COPD 患者の PIF を評価する。 • Almirall 吸入器による最適かつ効果的な吸入の成功の有無について検討する。 • HandiHaler を用いた場合の PIF を評価する。 • Almirall 吸入器及び HandiHaler による吸入量の特徴を明らかにする。	非盲検 無作為化 クロスオーバー	各吸入器(Almirall 吸入器、HandiHaler)で 3 回の吸入を試行し、それぞれ 10 分間の間隔をあける。	48 例	外国人 COPD 患者	完了 総括報告書
第 II 相 (参考資料)	M/273FO/23	5.3.5.4-2	中等症から重症の COPD の患者を対象として、AB/For 配合剤(200/6 μg、200/12 μg、200/18 μg)の有効性及び安全性を、プラセボ、For 12 μg 単剤及び AB 200 μg 単剤と比較する。	二重盲検 無作為化 プラセボ並びに 実薬対照 並行群間	1.AB/For 配合剤 200/6 μg 2.AB/For 配合剤 200/12 μg 3.AB/For 配合剤 200/18 μg 4.プラセボ 5.AB 200 μg 6.For 12 μg 1 日 1 回、4 週間投与 吸入投与	566 例	外国人 COPD 患者	完了 総括報告書

試験の相 (資料の 取扱い)	試験番号	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	用法・用量*、投与期間、 投与経路	割付 被験者数	対象	試験の 進行状況、 報告書の 種類
第 II 相 (参考資料)	M/40464/26	5.3.5.4-3	中等症から重症の COPD 患者を対象として、AB/For 配合剤 200/6 µg 又は 200/12 µg の 1 日 2 回投与による有効性、安全性及び忍容性を、AB 200 µg、For 12 µg 及びプラセボと比較する。	二重盲検 無作為化 プラセボ並びに 実薬対照 クロスオーバー	1. AB/For 200/6 µg 2. AB/For 200/12 µg 3. AB 200 µg 4. For 12 µg 5. プラセボ 1 日 2 回、14 日間 × 4 回投与 吸入投与	135 例	外国人 COPD 患者	完了 総括報告書
第 II 相 (参考資料)	LAC-MD-27	5.3.5.4-4	中等症から重症の COPD 患者に AB /For 配合剤 (400/6 µg 又は 400/12 µg) を 1 日 2 回投与し、プラセボ、AB 400 µg 及び For 12 µg の 1 日 2 回投与と比較し、有効性及び安全性を評価する。	二重盲検 無作為化 プラセボ並びに 実薬対照 クロスオーバー	1.AB/For 配合剤 400/6 µg 2.AB/For 配合剤 400/12 µg 3.プラセボ 4.AB 400 µg 5.For 12 µg 1 日 2 回、14 日間 × 4 回投与 吸入投与	128 例	外国人 COPD 患者	完了 総括報告書
第 I 相 (参考資料)	M/40464/02	5.3.5.4-5	・ AB/For 配合剤の相対的バイオアベイラビリティを、各単剤投与時と比較する。 ・ 安全性及び忍容性を評価する。	非盲検 無作為化 実薬対照 クロスオーバー	1. AB/For 400/12 µg 2. AB 400 µg 3. For 12 µg 単回 × 3 回投与 吸入投与	30 例	外国人 健康成人	完了 総括報告書

*1 回投与量を示した。

AB：アクリジニウム臭化物、For：ホルモテロール、Tio：チオトロピウム

2.7.6.2 個々の試験の概要

2.7.6.2.1 海外バイオアベイラビリティ試験(M/34273/05 試験、参考資料)

(5.3.1.1-1)

2.7.6.2.1.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2-1 に示した。

表 2.7.6.2-1 試験方法の概略

項目	内容
試験の標題	A Phase I, randomized, single-dose, two-part study to evaluate the safety and tolerability of acclidinium bromide administered intravenously and to assess the absolute bioavailability of inhaled acclidinium bromide in healthy male subjects
試験期間	●●年●月～●●年●月
開発のフェーズ	第 I 相
目的	(1) パート I アクリジニウム臭化物を単回静脈内投与したときの安全性及び忍容性を評価し、MTD を決定する。 (2) パート II アクリジニウム臭化物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を推定する。
試験方法	デザイン：パート I：無作為化単盲検プラセボ対照 3 期用量漸増試験 パート II：無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験 対象：男性健康成人 投与期間：単回投与 用法・用量： (1) パート I ・アクリジニウム臭化物 25 μg、50 μg、100 μg、200 μg、300 μg 又は 400 μg を静脈内投与 ・プラセボを静脈内投与 12 例を 2 つの投与群(Group A 又は Group B)のいずれかの群に無作為(1:1)に割り付けた。3 期の投与期間を設定し、各投与群で異なる漸増投与を行った。各被験者は 2 回のアクリジニウム臭化物単回静脈内投与(5 分間)及び 1 回のプラセボ単回静脈内投与(5 分間)を受けた。各投与期間の間の休薬期間は 7 日間以上と設定した。投与終了 7 日後に電話による事後調査を実施した。 (2) パート II ・アクリジニウム臭化物 200 μg を静脈内投与 ・アクリジニウム臭化物 200 μg を吸入投与 休薬期間は 7 日間以上に設定した。投与終了 7 日後に電話による事後調査を実施した。
被験者数(計画時)	24 例(パート I：12 例、パート II：12 例)
主な組み入れ基準	男性健康成人

治験薬、用量及び 投与方法、バッチ 番号	治験薬、用量及び投与方法	バッチ番号
	アクリジニウム臭化物 12.5 μg/mL (静脈内投与用の 無菌溶液)を 5 分間かけて静脈内投与	X006M001
	アクリジニウム臭化物 200 μg (Almirall 吸入器による)を 1 回 1 吸入	6B001
評価項目	薬物動態： アクリジニウム臭化物及びその 2 種類の代謝物(LAS34850 (カルボン酸代謝物)及び LAS34823 (アルコール代謝物))について、以下のパラメータを算出した。 F%, C_{max}、AUC_t、AUC_{inf}、AUC₀₋₄、AUC₀₋₆、t_{max}、t_{1/2}、λ_z、CL、V_z、A_e、A_{m1}、A_{m2}、CL_r、f_e (CL 及び V_z はアクリジニウム臭化物 についてのみ算出) 安全性： 有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査	
統計手法	すべての薬物動態パラメータ及び安全性評価項目は、投与群別に適切な統計手法を用いて解析した。	

2.7.6.2.1.2 試験成績

2.7.6.2.1.2.1 被験者の内訳

本試験の被験者の内訳を表 2.7.6.2-2 に示した。

表 2.7.6.2-2 被験者の内訳

	パート I	パート II
割付被験者数	12	12
安全性解析対象集団	12	12
薬物動態解析対象集団	11	12

2.7.6.2.1.2.2 薬物動態の結果

(1) パート I

アクリジニウム臭化物を静脈内投与後のアクリジニウム臭化物の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-3 に示した。

アクリジニウム臭化物 25～400 μg を静脈内投与したときのアクリジニウム臭化物の t_{max} は、投与後 0.08～0.11 時間であった。アクリジニウム臭化物の血漿中濃度は C_{max} に到達した後急速に低下し、投与後 0.75 時間の血漿中濃度は大部分が定量下限付近となった。アクリジニウム臭化物の t_{1/2} は 0.1～2.8 時間であり、ばらつきは大きかった。

アクリジニウム臭化物は体内から速やかに排泄され、静脈内投与した各被験者の CL は 83.7～286.1 L/h であった。終末相におけるアクリジニウム臭化物の見かけの分布容積は、200～400 μg で用量に伴って 140～302 L と増加した。ただし、いずれの用量においても各被験者のデータのばらつきは大きかった。

アクリジニウム臭化物を静脈内投与したときのアクリジニウム臭化物の AUC_t 及び C_{max} は、50～300 μg で用量に伴って増加し、300 μg 群及び 400 μg 群では同程度となった。

表 2.7.6.2-3 アクリジニウム臭化物静脈内投与後のアクリジニウム臭化物
血漿中薬物動態パラメータ

aclidinium bromide PK parameters	aclidinium bromide iv dose					
	25 μg (N = 3)	50 μg (N = 4)	100 μg (N = 4)	200 μg (N = 4)	300 μg (N = 3)	400 μg (N = 4)
AUC _t (pg·h/mL)	247.5 (37.1)	307.9 (36.0)	857.5 (25.2)	1537.7 (36.8)	2285.8 (21.0)	2365.9 (29.7)
AUC ₀₋₄ (pg·h/mL)	249.0 (37.2)	309.5 (36.0)	860.2 (25.3)	1539.6 (36.7)	2288.0 (20.9)	2367.8 (29.7)
AUC ₀₋₆ (pg·h/mL)	249.0 (37.2)	309.5 (36.0)	861.5 (25.1)	1541.3 (36.9)	2290.4 (21.0)	2370.5 (29.7)
AUC _{inf} (pg·h/mL)	NC ^a	NC ^b	NC ^b	1545.4 (37.0)	2296.1 (21.1)	2539.2 (30.2) ^c
C _{max} (pg/mL)	1536.3 (36.6)	2009.0 (34.7)	5873.3 (26.8)	10605.9 (32.4)	15363.2 (27.4)	17282.4 (30.4)
t _{max} (h)	0.08 (0.08 - 0.13)	0.10 (0.10 - 0.17)	0.11 (0.08 - 0.15)	0.08 (0.08 - 0.08)	0.10 (0.08 - 0.10)	0.08 (0.08 - 0.08)
t _{1/2} (h)	NC ^a	NC ^b	NC ^b	0.83 (80.7)	1.02 (80.6)	1.35 (92.2) ^c
λ _z (1/h)	NC ^a	NC ^b	NC ^b	1.83 (114.7)	0.98 (57.1)	0.81 (60.2) ^c
CL (L/h)	NC ^a	NC ^b	NC ^b	140.4 (28.4)	135.2 (23.9)	169.7 (35.7) ^c
V _z (L)	NC ^a	NC ^b	NC ^b	140.0 (56.0)	185.3 (66.6)	302.4 (79.1) ^c

平均値(CV%)を表示。ただし、t_{max}については中央値(最小値-最大値)を表示

NC = 算出せず、a : N = 1、b : N = 2、c : N = 3

アクリジニウム臭化物を静脈内投与後の LAS34850 及び LAS34283 の血漿中薬物動態パラメータを、それぞれ表 2.7.6.2-4 及び表 2.7.6.2-5 に示した。

アクリジニウム臭化物 25 μg～400 μg を静脈内投与後の LAS34850 及び LAS34823 の t_{max} はそれぞれ投与後 0.13～0.25 時間及び 0.08～0.11 時間であった。AUC_t 及び C_{max} は、LAS34850 でアクリジニウム臭化物よりも 3～12 倍高く、LAS34823 でアクリジニウム臭化物と同程度又はわずかに低かった。それぞれの AUC 及び C_{max} は、おおむね用量に伴った増加が認められた。

表 2.7.6.2-4 アクリジニウム臭化物静脈内投与後の LAS34850 血漿中薬物動態パラメータ

LAS34850 PK parameters	aclidinium bromide iv dose					
	25 μg (N = 3)	50 μg (N = 4)	100 μg (N = 4)	200 μg (N = 4)	300 μg (N = 3)	400 μg (N = 4)
AUC _t (pg·h/mL)	819.7 (16.5)	3215.5 (22.2)	6787.0 (7.1)	14180.9 (19.0)	19453.4 (23.2)	27806.7 (22.9)
AUC _{inf} (pg·h/mL)	1207.0 (11.0)	3798.5 (19.3)	7463.2 (7.5)	15692.5 (18.0)	21766.1 (21.9)	30510.5 (21.1)
C _{max} (pg/mL)	495.9 (12.4)	1432.4 (16.9)	2662.4 (20.5)	6255.7 (8.7)	8801.4 (24.0)	11218.5 (15.3)
t _{max} (h)	0.25 (0.13 - 0.25)	0.13 (0.10 - 0.25)	0.13 (0.10 - 0.27)	0.25 (0.25 - 0.25)	0.25 (0.10 - 0.28)	0.25 (0.25 - 0.25)
t _{1/2} (h)	2.27 (10.2)	3.50 (27.3)	3.62 (7.8)	3.90 (14.4)	4.04 (12.4)	4.22 (17.0)
λ _z (1/h)	0.31 (9.8)	0.21 (26.4)	0.19 (7.8)	0.18 (14.1)	0.17 (11.6)	0.17 (16.8)

平均値(CV%)を表示。ただし、t_{max}については中央値(最小値-最大値)を表示

表 2.7.6.2-5 アクリジニウム臭化物を静脈内投与後の LAS34823 の血漿中薬物動態パラメータ

LAS34823 PK parameters	aclidinium bromide iv dose					
	25 μg (N = 3)	50 μg (N = 4)	100 μg (N = 4)	200 μg (N = 4)	300 μg (N = 3)	400 μg (N = 4)
AUC _t (pg·h/mL)	137.5 (39.9)	330.5 (28.7)	656.0 (16.3)	1460.3 (14.7)	2156.8 (21.4)	2646.1 (17.8)
AUC _{inf} (pg·h/mL)	NC ^a	340.2 (28.3)	711.5 (13.6) ^b	1485.1 (14.5)	2180.7 (20.9)	2675.4 (17.8)
C _{max} (pg/mL)	377.8 (32.4)	1090.4 (20.3)	2178.3 (25.0)	4877.7 (16.7)	7244.5 (47.2)	9737.7 (21.7)
t _{max} (h)	0.08 (0.08 - 0.13)	0.10 (0.10 - 0.17)	0.11 (0.08 - 0.15)	0.08 (0.08 - 0.08)	0.10 (0.08 - 0.10)	0.08 (0.08 - 0.08)
t _{1/2} (h)	NC ^a	1.10 (14.2)	2.17 (24.5) ^b	2.79 (17.7)	2.48 (18.0)	2.76 (12.2)
λ _z (1/h)	NC ^a	0.64 (14.8)	0.33 (23.0) ^b	0.25 (18.6)	0.29 (19.0)	0.25 (12.2)

平均値(CV%)を表示 ただし、t_{max}については中央値(最小値-最大値)を表示

NC = 算出せず、a : N = 2、b : N = 3

(2) パート II

アクリジニウム臭化物 200 μg を吸入又は静脈内投与後のアクリジニウム臭化物の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-6 に示した。

表 2.7.6.2-6 アクリジニウム臭化物吸入又は静脈内投与後のアクリジニウム臭化物
血漿中薬物動態パラメータ

aclidinium bromide PK parameters	aclidinium bromide	
	200 μg (inhaled) (N = 12)	200 μg (iv) (N = 12)
AUC _t (pg·h/mL)	257.9 (104.9)	1915.3 (38.8)
AUC ₀₋₄ (pg·h/mL)	57.2 (48.1)	1727.0 (40.6)
AUC ₀₋₆ (pg·h/mL)	71.1 (52.8)	1744.1 (40.4)
AUC _{inf} (pg·h/mL)	76.8 (43.5) ^a	1816.3 (53.7) ^b
C _{max} (pg/mL)	52.7 (63.8)	9882.4 (39.4)
t _{max} (h)	0.09 (0.05 - 0.35)	0.10 (0.08 - 0.13)
t _{1/2} (h)	2.64 (43.8) ^a	0.68 (129.3) ^b
λ _z (1/h)	0.30 (40.0) ^a	2.62 (63.4) ^b
CL (L/h)	3051.1 (43.0) ^a	146.2 (59.8) ^b
V _z (L)	10343.3 (30.1) ^a	94.9 (80.9) ^b

平均値(CV%)を表示 ただし、t_{max}については中央値(最小値-最大値)を表示 a : N = 5、b : N = 6

アクリジニウム臭化物 200 μg を吸入又は静脈内投与したときの AUC₀₋₄ 及び AUC₀₋₆ の比から算出した、吸入剤の絶対的バイオアベイラビリティを表 2.7.6.2-7 に示した。

200 µg 単回吸入投与後の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(F)は低く、5%未満であった。F の算出には AUC_{0-4} 及び AUC_{0-6} を用いた。これは静脈内及び吸入投与後の消失相が適切に得られず、 AUC_{inf} の算出ができなかったためである。 AUC_{0-4} 及び AUC_{0-6} から算出した F は信頼性があると考えられた。

表 2.7.6.2-7 アクリジニウム臭化物吸入剤の絶対的バイオアベイラビリティ

Bioavailability	200 µg aclidinium bromide(inhaled)	
	F (%) based on AUC_{0-4}	F (%) based on AUC_{0-6}
(N = 12)	3.48 (38.8)	4.37 (52.1)

平均値(CV%)を表示

アクリジニウム臭化物 200 µg を吸入又は静脈内投与後の LAS34850 及び LAS34823 の血漿中薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.2-8 及び表 2.7.6.2-9 に示した。

アクリジニウム臭化物を吸入投与後の LAS34850 の t_{max} は投与後 3 時間であり、LAS34823 の t_{max} は静脈内投与後よりも吸入投与後の方が約 0.42 時間遅かった。LAS34850 の AUC_t は、静脈内投与後と比較して吸入投与後では 37%低い値であった。

表 2.7.6.2-8 アクリジニウム臭化物を吸入又は静脈内投与後の LAS34850
血漿中薬物動態パラメータ

LAS34850 PK parameters	aclidinium bromide	
	200 µg (inhaled) (N = 12)	200 µg (iv) (N = 12)
AUC_t (pg·h/mL)	9616.2 (16.9)	15273.1 (15.1)
AUC_{inf} (pg·h/mL)	10812.8 (15.4)	16272.8 (14.5)
C_{max} (pg/mL)	1141.8 (24.4)	5506.3 (28.0)
t_{max} (h)	3.00 (2.00 - 4.08)	0.12 (0.08 - 0.28)
$t_{1/2}$ (h)	5.57 (21.8)	4.07 (16.0)
λ_z (1/h)	0.13 (20.5)	0.17 (13.9)

平均値(CV%)を表示 ただし、 t_{max} については中央値(最小値-最大値)を表示

表 2.7.6.2-9 アクリジニウム臭化物を吸入又は静脈内投与後の LAS34823
血漿中薬物動態パラメータ

LAS34823 PK parameters	aclidinium bromide	
	200 μg (inhaled) (N = 12)	200 μg (iv) (N = 12)
AUC _t (pg·h/mL)	235.9 (84.4)	1766.2 (37.1)
AUC _{inf} (pg·h/mL)	310.7 (76.7) ^a	1792.2 (37.3)
C _{max} (pg/mL)	43.4 (47.6)	5289.3 (29.0)
t _{max} (h)	0.50 (0.08 - 1.50)	0.10 (0.08 - 0.13)
t _{1/2} (h)	8.23 (53.5) ^a	2.68 (58.3)
λ _z (1/h)	0.10 (41.5) ^a	0.31 (38.6)

平均値(CV%)を表示 ただし、t_{max}については中央値(最小値-最大値)を表示 a : N = 11

アクリジニウム臭化物 200 μg を吸入又は静脈内投与後のアクリジニウム臭化物、LAS34850 及び LAS34823 の尿中薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.2-10、表 2.7.6.2-11 及び表 2.7.6.2-12 に示した。

アクリジニウム臭化物の尿中排泄率は極めて低く、200 μg 投与後 48 時間までの平均尿中排泄率は吸入投与で 0.16%、静脈内投与で 2.72%であった。LAS34850 の尿中排泄は、吸入投与及び静脈内投与ともにアクリジニウム臭化物の尿中排泄よりも高く、投与後 48 時間までの平均尿中排泄率は吸入投与で 16%、静脈内投与で 26%であった。LAS34823 の尿中排泄率は、静脈内投与では約 25%と LAS34850 と同程度、吸入投与では静脈内投与後の約 1/3 であった。

LAS34850 の腎クリアランスは、アクリジニウム臭化物の約 1/2 であり、静脈内投与と吸入投与との差はほぼ認められなかった。LAS34823 の腎クリアランスは、200 μg 静脈内投与ではアクリジニウム臭化物の約 4～5 倍、LAS34850 の約 8～9 倍であり、吸入投与ではアクリジニウム臭化物の約 10 倍、LAS34850 の約 22～23 倍であった。

表 2.7.6.2-10 アクリジニウム臭化物吸入又は静脈内投与後のアクリジニウム臭化物
尿中薬物動態パラメータ

aclidinium bromide PK parameters	aclidinium bromide	
	200 μg (inhaled) (N = 12)	200 μg (iv) (N = 12)
A _e (ng)	329.5 (33.7)	5448.0 (19.5)
F _e (%)	0.16 (33.7)	2.72 (19.5)
CL _r based on AUC _t (mL/min)	64.4 (84.4)	55.5 (48.1)
CL based on AUC ₀₋₆ (mL/min)	87.0 (39.4)	60.3 (43.7)

全パラメータについて平均値(CV%)を表示

表 2.7.6.2-11 アクリジニウム臭化物を吸入又は静脈内投与後の LAS34850
尿中薬物動態パラメータ

LAS34850 PK parameters	aclidinium bromide	
	200 μg (inhaled) (N = 12)	200 μg (iv) (N = 12)
A _{m1} (ng)	15506.8 (18.3)	25940.4 (6.5)
F _e (%)	15.6 (18.3)	26.2 (6.5)
CL _r based on AUC _t (mL/min)	25.1 (9.8)	27.5 (12.8)

全パラメータについて平均値(CV%)を表示

表 2.7.6.2-12 アクリジニウム臭化物を吸入又は静脈内投与後の LAS34823
尿中薬物動態パラメータ

LAS34823 PK parameters	aclidinium bromide	
	200 μg (inhaled) (N = 12)	200 μg (iv) (N = 12)
A _{m2} (ng)	8546.0 (53.1)	26932.1 (45.5)
F _e (%)	7.89 (53.1)	24.9 (45.5)
CL _r based on AUC _t (mL/min)	637.6 (21.1)	251.6 (14.0)

全パラメータについて平均値(CV%)を表示

2.7.6.2.1.2.3 安全性の結果

(1) パート I

11 例 37 件の有害事象が報告された。このうち 17 件が治験薬との因果関係ありと判断された。有害事象の発現率に用量反応性はなく、プラセボ群とアクリジニウム臭化物静脈内投与群で報告された有害事象の例数及び件数は、同程度であった。報告された有害事象の多くは、投与部位に関連するものであった。重症度が中等度の有害事象は、アクリジニウム臭化物 300 μg 群で報告された穿刺部位疼痛 1 例のみで、その他はすべて軽度であった。重篤な有害事象はなく、有害事象により試験を中止した被験者もいなかった。

臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査について、特に臨床的に問題となる事項は認められなかった。

(2) パート II

9 例 14 件の有害事象が報告された。このうち 7 件が治験薬との因果関係ありと判断された。有害事象の発現率は、静脈内投与の方が吸入投与よりもわずかに高かった。静脈内投与後に報告された有害事象の多くは、投与部位に関連するものであった。有害事象の重症度はいずれも軽度であった。重篤な有害事象はなく、有害事象により試験を中止した被験者もいなかった。

臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査について、特に臨床的に問題となる事項は認められなかった。

2.7.6.2.1.3 結論

本試験では、アクリジニウム臭化物の静脈内投与は MTD に達しなかった。男性健康成人を対象にしたアクリジニウム臭化物 25~400 μg の単回静脈内投与及び 200 μg の吸入投与は、良好な

忍容性を示した。

200 μ g 単回吸入投与後の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く、平均値は 5%未満であった。

2.7.6.2.2 海外薬物動態試験(LAS-PK-12 試験、参考資料)

(5.3.3.1-1)

2.7.6.2.2.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2-13 に示した。

表 2.7.6.2-13 試験方法の概略

項目	内容	
試験の標題	A randomized multiple dose, placebo controlled, single blind clinical trial to assess the safety, tolerability, and pharmacokinetics of acclidinium bromide administered twice daily by inhalation in healthy volunteers	
試験期間	●●年●月～●●年●月	
開発のフェーズ	第Ⅰ相	
目的	アクリジニウム臭化物を1日2回、7日間反復吸入投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性を評価する。	
試験方法	デザイン：無作為化単盲検プラセボ対照用量漸増試験 対象：健康成人 投与期間：7日間 用法・用量： ・A群：アクリジニウム臭化物 200 μg 又はプラセボを1日2回投与 ・B群：アクリジニウム臭化物 400 μg 又はプラセボを1日2回投与 ・C群：アクリジニウム臭化物 800 μg 又はプラセボを1日2回投与 健康成人 30 例を3群(A群、B群、C群)に無作為に割り当て、各群で 10 例を 8:2 の比でアクリジニウム臭化物又はプラセボのいずれかに無作為に割り付けた。治験依頼者及び治験責任医師は安全性及び忍容性を確認した後に高用量群の投与を開始した。	
被験者数(計画時)	30 例(各群でアクリジニウム臭化物投与 8 例、プラセボ投与 2 例)	
主な組み入れ基準	健康成人	
治験薬、用量及び投与方法、バッチ番号	治験薬、用量及び投与方法	バッチ番号
	アクリジニウム臭化物 200 μg (Almirall 吸入器による)を 1回1吸入	DPI025
	アクリジニウム臭化物 400 μg (Almirall 吸入器による)を 1回1吸入又は2吸入	DPI028
	プラセボ(Almirall 吸入器による)を1回1吸入又は2吸入	DPI022
評価項目	薬物動態： AUC_{inf} 、 AUC_T 、 $AUC_{\tau,ss}$ 、 t_{max} 、 C_{max} 、 $C_{max,ss}$ 、 $C_{min,ss}$ 、 $C_{av,ss}$ 、 λ_z 、 $t_{1/2}$ 、 CL/F 、 V_z/F 、PTF 安全性： 有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び12誘導心電図検査	
統計手法	薬物動態パラメータ及び安全性評価項目について、要約統計量を算出した。	

2.7.6.2.2.2 試験成績

2.7.6.2.2.2.1 被験者の内訳

被験者 30 例に対して割付けを行い、全被験者が本試験を完了し、薬物動態及び安全性解析対象とした。

2.7.6.2.2.2.2 薬物動態の結果

アクリジニウム臭化物 200 μg、400 μg 及び 800 μg を単回吸入投与後のアクリジニウム臭化物、LAS34823(アルコール代謝物)及び LAS34850(カルボン酸代謝物)の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-14 に示した。

表 2.7.6.2-14 投与 1 日目におけるアクリジニウム臭化物 200 μg、400 μg 及び 800 μg 単回吸入投与後のアクリジニウム臭化物、LAS34823 及び LAS34850 の薬物動態パラメータ

acridinium bromide	Dose		
	200 μg	400 μg	800 μg
C _{max} (pg/mL)	102.74 (51.40)	194.23 (45.21)	360.06 (62.01)
t _{max} (h)	0.08 (0.00)	0.08 (0.00)	0.10 (56.84)
t _{1/2} (h)	2.35 (28.42)	5.91 (39.80)	4.49 (63.01)
AUC _τ (pg·h/mL)	97.64 (40.24)	324.88 (34.43)	494.66 (37.59)
AUC _{inf} (pg·h/mL)	109.40 (35.76)	386.69 (34.83)	566.34 (46.04)
LAS34823	Dose		
	200 μg	400 μg	800 μg
C _{max} (pg/mL)	46.66 (43.08)	76.30 (25.95)	174.85 (35.07)
t _{max} (h)	0.26 (192.59)	0.61 (103.02)	0.75 (125.99)
t _{1/2} (h)	12.44 (98.94)	11.25 (66.97)	9.37 (38.66)
AUC _τ (pg·h/mL)	229.39 (41.40)	464.66 (19.80)	1106.57 (31.55)
AUC _{inf} (pg·h/mL)	475.49 (81.67)	809.09 (33.21)	1881.72 (44.02)
LAS34850	Dose		
	200 μg	400 μg	800 μg
C _{max} (pg/mL)	1011.75 (15.67)	2151.90 (13.49)	5272.08 (28.68)
t _{max} (h)	3.38 (15.33)	3.63 (20.52)	3.63 (32.77)
t _{1/2} (h)	3.81 (15.17)	4.22 (22.19)	4.06 (7.61)
AUC _τ (pg·h/mL)	7378.83 (8.54)	16153.34 (7.83)	34997.13 (21.16)
AUC _{inf} (pg·h/mL)	8746.15 (7.61)	20022.40 (12.38)	42176.87 (21.66)

平均値(CV%)を表示

アクリジニウム臭化物 200 μg、400 μg 及び 800 μg を 1 日 2 回 7 日間投与したときの投与 7 日目における朝・夜投与後のアクリジニウム臭化物の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-15 に示した。

表 2.7.6.2-15 アクリジニウム臭化物 200 μg、400 μg 及び 800 μg を 1 日 2 回 7 日間投与したときの投与 7 日目における朝・夜投与後のアクリジニウム臭化物の薬物動態パラメータ

Morning	Dose		
	200 μg	400 μg	800 μg
$C_{\max,ss}$ (pg/mL)	119.91 (37.09)	254.71 (56.97)	377.14 (62.65)
$C_{\min,ss}$ (pg/mL)	5.98 (69.97)	19.51 (68.02)	20.88 (36.38)
$t_{\max}$ (h)	0.14 (109.11)	0.20 (164.05)	0.08 (0.00)
$t_{1/2}$ (h)	12.41 (103.88)	6.77 (32.05)	6.41 (24.88)
λ_z (1/h)	0.10 (69.67)	0.11 (30.92)	0.11 (24.37)
$AUC_{\tau,ss}$ (pg·h/mL)	190.66 (42.67)	535.76 (51.85)	651.14 (43.45)
$C_{av,ss}$ (pg/mL)	16.70 (34.81)	44.65 (51.85)	54.26 (43.35)
PTF (%)	725.57 (47.86)	570.42 (55.50)	636.37 (50.70)
CL/F (L/h)	1233.08 (47.99)	959.58 (52.99)	1431.15 (41.02)
V_z/F (L)	19451.35 (92.88)	9796.50 (70.45)	13186.31 (45.31)
Evening	Dose		
	200 μg	400 μg	800 μg
$C_{\max,ss}$ (pg/mL)	63.21 (49.86)	240.47 (60.57)	307.80 (86.51)
$C_{\min,ss}$ (pg/mL)	7.22 (61.85)	19.52 (55.61)	22.07 (54.16)
$t_{\max}$ (h)	0.16 (96.65)	0.10 (56.84)	0.10 (56.84)
$t_{1/2}$ (h)	10.93 (61.75)	17.03 (40.80)	16.30 (26.35)
λ_z (1/h)	0.08 (61.22)	0.05 (40.41)	0.05 (37.51)
$AUC_{\tau,ss}$ (pg·h/mL)	164.44 (42.65)	468.35 (49.54)	594.37 (51.61)
$C_{av,ss}$ (pg/mL)	14.04 (38.14)	39.03 (49.54)	49.53 (51.61)
PTF (%)	413.80 (55.33)	611.43 (51.85)	520.93 (34.54)
CL/F (L/h)	1466.00 (52.14)	1106.00 (60.48)	1608.64 (40.10)
V_z/F (L)	18570.19 (38.01)	24998.78 (54.78)	36686.18 (46.29)

平均値(CV%)を表示

アクリジニウム臭化物 200 μg、400 μg 及び 800 μg を 1 日 2 回 7 日間投与したときの投与 7 日目における朝・夜投与後の LAS34823 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-16 に示した。

表 2.7.6.2-16 アクリジニウム臭化物 200 μg、400 μg 及び 800 μg を 1 日 2 回 7 日間投与したときの投与 7 日目における朝・夜投与後の LAS34823 の薬物動態パラメータ

Morning	Dose		
	200 μg	400 μg	800 μg
$C_{\max,ss}$ (pg/mL)	90.13 (38.87)	168.62 (26.44)	378.11 (50.41)
$C_{\min,ss}$ (pg/mL)	36.64 (55.18)	63.72 (29.98)	121.28 (33.82)
$t_{\max}$ (h)	0.31 (160.65)	1.35 (149.31)	1.04 (66.81)
$t_{1/2}$ (h)	10.72 (18.37)	9.38 (28.48)	12.53 (73.35)
λ_z (1/h)	0.07 (18.95)	0.08 (33.04)	0.07 (38.80)
$AUC_{\tau,ss}$ (pg·h/mL)	636.56 (47.10)	1229.42 (29.77)	2238.11 (27.06)
$C_{av,ss}$ (pg/mL)	53.05 (47.10)	102.45 (29.77)	186.51 (27.06)
PTF (%)	107.28 (25.83)	106.17 (33.00)	146.68 (89.92)
CL/F (L/h)	358.96 (32.84)	351.76 (30.31)	384.69 (31.79)
V_z/F (L)	5378.18 (28.09)	4736.84 (34.85)	6992.00 (84.56)
Evening	Dose		
	200 μg	400 μg	800 μg
$C_{\max,ss}$ (pg/mL)	94.44 (32.78)	185.48 (42.39)	293.06 (37.42)
$C_{\min,ss}$ (pg/mL)	36.84 (52.72)	65.04 (32.81)	136.94 (43.78)
$t_{\max}$ (h)	0.34 (92.10)	0.59 (95.32)	0.36 (127.56)
$t_{1/2}$ (h)	20.90 (21.35)	26.00 (51.70)	19.90 (23.68)
λ_z (1/h)	0.03 (18.77)	0.03 (43.34)	0.04 (22.02)
$AUC_{\tau,ss}$ (pg·h/mL)	602.86 (44.07)	1218.76 (28.35)	2203.69 (34.11)
$C_{av,ss}$ (pg/mL)	50.24 (44.07)	101.56 (28.35)	183.64 (34.11)
PTF (%)	132.41 (61.43)	116.21 (42.49)	90.60 (54.56)
CL/F (L/h)	378.28 (34.37)	359.58 (36.71)	407.36 (38.09)
V_z/F (L)	11617.34 (45.47)	12188.40 (34.39)	11274.91 (31.72)

平均値(CV%)を表示

アクリジニウム臭化物 200 μg、400 μg 及び 800 μg を 1 日 2 回 7 日間投与したときの投与 7 日目における朝・夜投与後の LAS34850 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-17 に示した。

表 2.7.6.2-17 アクリジニウム臭化物 200 μg、400 μg 及び 800 μg を 1 日 2 回 7 日間投与したときの投与 7 日目における朝・夜投与後の LAS34850 の薬物動態パラメータ

Morning	Dose		
	200 μg	400 μg	800 μg
C _{max,ss} (pg/mL)	1581.47 (26.35)	3726.27 (22.36)	4853.28 (14.94)
C _{min,ss} (pg/mL)	575.94 (25.86)	1368.09 (36.05)	1652.33 (20.29)
t _{max} (h)	3.00 (17.82)	3.31 (26.68)	3.13 (20.51)
t _{1/2} (h)	6.10 (24.41)	6.45 (18.98)	5.48 (15.84)
λ _z (1/h)	0.12 (19.60)	0.11 (22.88)	0.13 (17.81)
AUC _{τ,ss} (pg·h/mL)	13045.17 (25.56)	30721.93 (25.42)	39629.97 (12.80)
C _{av,ss} (pg/mL)	1087.10 (25.56)	2560.16 (25.42)	3302.50 (12.80)
PTF (%)	92.79 (14.62)	94.40 (17.91)	96.81 (11.35)
CL/F (L/h)	16.34 (27.88)	13.86 (28.53)	20.46 (12.32)
V _z /F (L)	145.95 (46.75)	124.91 (20.37)	161.99 (20.25)
Evening	Dose		
	200 μg	400 μg	800 μg
C _{max,ss} (pg/mL)	1125.92 (17.39)	2644.85 (30.55)	3999.88 (15.15)
C _{min,ss} (pg/mL)	570.71 (27.07)	1385.83 (27.49)	1886.50 (11.97)
t _{max} (h)	4.06 (44.83)	3.06 (30.78)	3.88 (25.57)
t _{1/2} (h)	11.84 (28.35)	14.77 (46.58)	12.37 (27.01)
λ _z (1/h)	0.06 (22.93)	0.05 (28.67)	0.06 (22.47)
AUC _{τ,ss} (pg·h/mL)	10840.67 (21.37)	25289.52 (28.08)	37975.44 (14.49)
C _{av,ss} (pg/mL)	903.39 (21.37)	2107.46 (28.08)	3164.62 (14.49)
PTF (%)	63.52 (22.74)	59.60 (26.63)	66.14 (16.40)
CL/F (L/h)	19.26 (23.63)	17.48 (41.39)	21.48 (15.07)
V _z /F (L)	332.74 (40.97)	345.71 (36.30)	380.61 (28.29)

平均値(CV%)を表示

2.7.6.2.2.3 安全性の結果

有害事象はアクリジニウム臭化物 400 μg 群 3 例、800 μg 群 3 例及びプラセボ群 1 例で報告され、200 μg 群では報告されなかった。2 例以上で報告された有害事象は口内乾燥(アクリジニウム臭化物 800 μg 群 1 例、プラセボ群 1 例)であり、その他の有害事象はいずれも 1 例のみであった。死亡、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は報告されなかった。臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査について、特に臨床的に問題となる事項は認められなかった。

2.7.6.2.2.3 結論

アクリジニウム臭化物は全用量で安全性に問題はなく、かつ良好な忍容性を示した。アクリジニウム臭化物 1 日 2 回 7 日間投与で、アクリジニウム臭化物及び主要代謝物(LAS34823 及び LAS34850)ともに定常状態に達していた。アクリジニウム臭化物の薬物動態は用量依存性を示し、投与回数には依存しなかった。

2.7.6.2.3 海外生物薬剤学試験(M/34273/03 試験、参考資料)

(5.3.3.1-2)

2.7.6.2.3.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2-18 に示した。

表 2.7.6.2-18 試験方法の概略

項目	内容	
試験の標題	A single dose, open label clinical trial to assess the <i>in vivo</i> pulmonary deposition of LAS34273 administered to healthy volunteers by inhalation	
試験期間	●●年●月～●●年●月	
開発のフェーズ	第 I 相	
目的	アクリジニウム臭化物を 90 L/min で単回吸入投与したときの肺内沈着率、分布、安全性及び忍容性を評価する。	
試験方法	デザイン：非盲検試験 対象：男性健康成人 投与期間：単回投与 用法・用量： ^{99m} Tc で放射能標識したアクリジニウム臭化物 200 μg を 90 L/min で吸入投与	
被験者数(計画時)	12 例	
主な組み入れ基準	・男性健康成人 ・呼吸機能検査が正常(FEV ₁ が予測値の 80%以上)である	
治験薬、用量及び投与方法、バッチ番号	治験薬、用量及び投与方法	バッチ番号
	^{99m} Tc で放射能標識したアクリジニウム臭化物 200 μg (Almirall 吸入器による)を 1 回 1 吸入	S001R1M1
評価項目	シンチグラフィー： 分布比率(%) 安全性及び忍容性： 有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査	
統計手法	シンチグラフィー、安全性及び忍容性のデータの要約統計量を算出した。	

2.7.6.2.3.2 試験成績

2.7.6.2.3.2.1 被験者の内訳

登録被験者 12 例全例が本試験を完了し、シンチグラフィー及び安全性の解析対象とした。

2.7.6.2.3.2.2 シンチグラフィーの結果

定量噴霧量中の各部位に沈着した割合を表 2.7.6.2-19 に示した。

沈着した割合は中咽頭(食道及び胃への嚥下分を含む)が最も高く、定量噴霧量の 54.74%が中咽頭に沈着した。全肺への肺内沈着率は、平均して定量噴霧量中の 30.11%であった。

肺内における沈着率は肺の中央部で最も高かった。

表 2.7.6.2-19 定量噴霧量中の各部位に沈着した割合

全肺	中咽頭/食道/胃	マウスピース/吸入チャンネル	呼気フィルター
30.11 ± 7.302	54.74 ± 7.192	11.48 ± 4.191	3.66 ± 1.981

平均値±標準偏差を表示。

2.7.6.2.3.2.3 安全性の結果

有害事象が 6 例報告され、そのうち 2 例(心電図 T 波振幅減少及び浮動性めまい)は治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は報告されなかった。

2.7.6.2.3.3 結論

12 例の男性健康成人を対象にアクリジニウム臭化物を吸入投与し、全肺及び肺区域での沈着率を測定した。全肺内の沈着率は定量噴霧量の 30.11%であった。肺内における沈着率は肺の最も中央部で高かった。

本治験薬の忍容性は良好であった。

2.7.6.2.4 海外マスパランス試験(M/34273/04 試験、参考資料)

(5.3.3.1-3)

2.7.6.2.4.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2-20 に示した。

表 2.7.6.2-20 試験方法の概略

項目	内容	
試験の標題	A randomized, open-label, single-dose study to assess the metabolism and excretion of acridinium bromide following an intravenous administration of [¹⁴ C]-acridinium bromide in healthy individuals	
試験期間	●●年●月～●●年●月	
開発のフェーズ	第 I 相	
目的	[¹⁴ C]-アクリジニウム臭化物を単回静脈内投与したときの排泄率及び排泄経路を検討するとともに、血漿中及び排泄物中の代謝物を同定する。また、安全性と忍容性を評価する。	
試験方法	デザイン：無作為化非盲検非対照試験 対象：男性健康成人 投与期間：単回投与 用法・用量： ・投与群 A：[phenyl-U- ¹⁴ C]-アクリジニウム臭化物 400 μg を静脈内投与 ・投与群 B：[glycolyl-U- ¹⁴ C]-アクリジニウム臭化物 400 μg を静脈内投与 12 例を無作為に割り付け、6 例を投与群 A、6 例を投与群 B とした。いずれの投与群も、約 40 μCi の放射能を含有する ¹⁴ C 標識体を静脈内投与した。事後調査来院は、試験終了後又は最終の試料採取から 7 日以内とした。	
被験者数(計画時)	12 例(各群 6 例)	
主な組み入れ基準	男性健康成人	
治験薬、用量及び投与方法、バッチ番号	治験薬、用量及び投与方法	バッチ番号
	[phenyl-U- ¹⁴ C]-アクリジニウム臭化物 12.5 μg/mL 無菌溶液を 5 分間かけて静脈内投与	●●●●
	[glycolyl-U- ¹⁴ C]-アクリジニウム臭化物 12.5 μg/mL 無菌溶液を 5 分間かけて静脈内投与	●●●●
評価項目	薬物動態： 血漿中及び全血中の放射活性、アクリジニウム臭化物とその主要代謝物 (LAS34850(カルボン酸代謝物)及び LAS34823(アルコール代謝物))について、以下の薬物動態パラメータを算出した。 ・AUC _t 、AUC _{inf} 、C _{max} 、t _{max} 、t _{1/2} 、λ _z 、 ・CL、V _z 、V _{ss} (アクリジニウム臭化物のみ) マスパランス： 尿中及び糞便中の放射活性を測定 代謝物同定： 血漿、尿及び糞便	

	安全性： 有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査
統計手法	投与群別に適切な要約統計量を算出した。

2.7.6.2.4.2 試験成績

2.7.6.2.4.2.1 被験者の内訳

12 例(各群 6 例)すべての被験者が試験を完了し、全例を安全性、薬物動態及び代謝物同定の解析対象とした。

2.7.6.2.4.2.2 薬物動態の結果

(1) アクリジニウム臭化物、LAS34850 及び LAS34823 の血漿中薬物動態

LAS34850 及び LAS34823 の血漿中濃度を LC-MS/MS により測定し、測定結果から算出した薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-21 に示した。

LAS34850 及び LAS34823 の $C_{\max}$ は、5 分間注入直後の初回試料採取時に観察された。全身曝露量は LAS34850 の方が LAS34823 よりも大きかった。 $t_{1/2}$ は LAS34850 で 3.4 時間、LAS34823 で 2.7 時間であった。

表 2.7.6.2-21 アクリジニウム臭化物静脈内投与後の血漿中薬物動態パラメータ

PK parameters	LAS34850: following 400 μg [phenyl-U- ¹⁴ C] acridinium bromide (N = 6)	LAS34823: following 400 μg [glycolyl-U- ¹⁴ C] acridinium bromide (N = 6)
AUC _t (pg·h/mL)	26500 (11.1)	2340.4 (26.9)
AUC _{inf} (pg·h/mL)	27487 (11.2)	2366.8 (26.8)
$C_{\max}$ (pg/mL)	14444 (19.4)	11460 (23.5)
$t_{\max}$ (h)	0.09 (0.08 - 0.20)	0.08 (0.08 - 0.10)
$t_{1/2}$ (h)	3.41 (13.1)	2.70 (28.2)
λ_z (1/h)	0.21 (12.4)	0.28 (28.9)

平均値(CV%)を表示 ただし、 $t_{\max}$ については中央値(最小値-最大値)を表示

(2) 血漿中及び全血中の全放射能の薬物動態

血漿中及び全血中の全放射能による薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-22 及び表 2.7.6.2-23 に示した。

血漿中及び全血中の全放射能の最大濃度は、[phenyl-U-¹⁴C]及び[glycolyl-U-¹⁴C]-アクリジニウム臭化物の 5 分間注入直後の初回試料採取時に観察され、その後アクリジニウム臭化物は速やかに LAS34823 と LAS34850 に加水分解した。[phenyl-U-¹⁴C]-アクリジニウム臭化物の静脈内投与後と比較して、[glycolyl-U-¹⁴C]-アクリジニウム臭化物の静脈内投与後の方が、血漿中放射能の AUC_t が 8.2 倍、 $C_{\max}$ が 1.7 倍、全血中放射能の AUC_t が 20.3 倍、 $C_{\max}$ が 2.0 倍高かった。

血漿中及び全血中の全放射能の見かけの $t_{1/2}$ の平均は、[phenyl-U-¹⁴C]-アクリジニウム臭化物投与後ではそれぞれ 8.6 時間及び 1.2 時間、[glycolyl-U-¹⁴C]-アクリジニウム臭化物投与後ではそれぞれ 13.3 時間及び 5.5 時間であった。

表 2.7.6.2-22 アクリジニウム臭化物を静脈内投与後の血漿中全放射能の薬物動態パラメータ

PK parameters of total radioactivity in plasma	400 μg [phenyl-U- ¹⁴ C]-aclidinium bromide (N = 6)	400 μg [glycolyl-U- ¹⁴ C]-aclidinium bromide (N = 6)
AUC _t (ng eq·h/mL)	12.8 (20.3)	105.0 (10.3)
AUC _{inf} (ng eq·h/mL)	18.5 (22.2)	111.6 (9.72)
C _{max} (ng eq/mL)	24.5 (48.6)	42.2 (18.5)
t _{max} (h)	0.09 (0.08 - 0.20)	0.08 (0.08 - 0.10)
t _{1/2} (h)	8.63 (28.5)	13.3 (22.2)
λ _z (1/h)	0.09 (24.3)	0.05 (25.9)

平均値(CV%)を表示 ただし、t_{max}については中央値(最小値-最大値)を表示

表 2.7.6.2-23 アクリジニウム臭化物を静脈内投与後の全血中全放射能の薬物動態パラメータ

PK parameters of total radioactivity in whole blood	400 μg [phenyl-U- ¹⁴ C]-aclidinium bromide (N = 6)	400 μg [glycolyl-U- ¹⁴ C]-aclidinium bromide (N = 6)
AUC _t (ng eq·h/mL)	2.31 (26.9)	46.9 (14.4)
AUC _{inf} (ng eq·h/mL)	3.35 (21.1)	52.2 (13.0)
C _{max} (ng eq/mL)	10.8 (53.5)	21.4 (15.1)
t _{max} (h)	0.09 (0.08 - 0.20)	0.08 (0.08 - 0.10)
t _{1/2} (h)	1.19 (82.4)	5.53 (13.3)
λ _z (1/h)	0.95 (59.0)	0.13 (14.2)

平均値(CV%)を表示 ただし、t_{max}については中央値(最小値-最大値)を表示

(3) マスバランス

尿中及び糞便中への投与後 192 時間までの全放射能排泄率を表 2.7.6.2-24 に示した。

[phenyl-U-¹⁴C]及び[glycolyl-U-¹⁴C]-アクリジニウム臭化物投与において、主要排泄経路は腎であった。[phenyl-U-¹⁴C]-アクリジニウム臭化物投与では、投与後 96 時間までに放射能の大部分(93%)が回収され、投与後 192 時間までに放射能の約 65%が尿中に、33%が糞便中に排泄された。[glycolyl-U-¹⁴C]-アクリジニウム臭化物投与では、投与後 120 時間までに放射能の大部分(72%)が回収され、投与後 192 時間までに放射能の約 54%が尿中に、20%が糞便中に排泄された。

表 2.7.6.2-24 アクリジニウム臭化物を静脈内投与後の尿中及び糞便中への全放射能排泄率

Matrix	Excretion of total radioactivity (%) up to 192 hours post-dose	
	400 μg [phenyl-U- ¹⁴ C]-aclidinium bromide (N = 6)	400 μg [glycolyl-U- ¹⁴ C]-aclidinium bromide (N = 6)
Urine	64.7 (3.3)	54.1 (4.2)
Feces	32.5 (3.4)	19.9 (3.0)
Urine and feces	97.3 (0.6)	74.0 (1.4)

全パラメータについて平均値(CV%)を表示

(4) 血漿中、尿中及び糞便中の代謝物のプロファイル

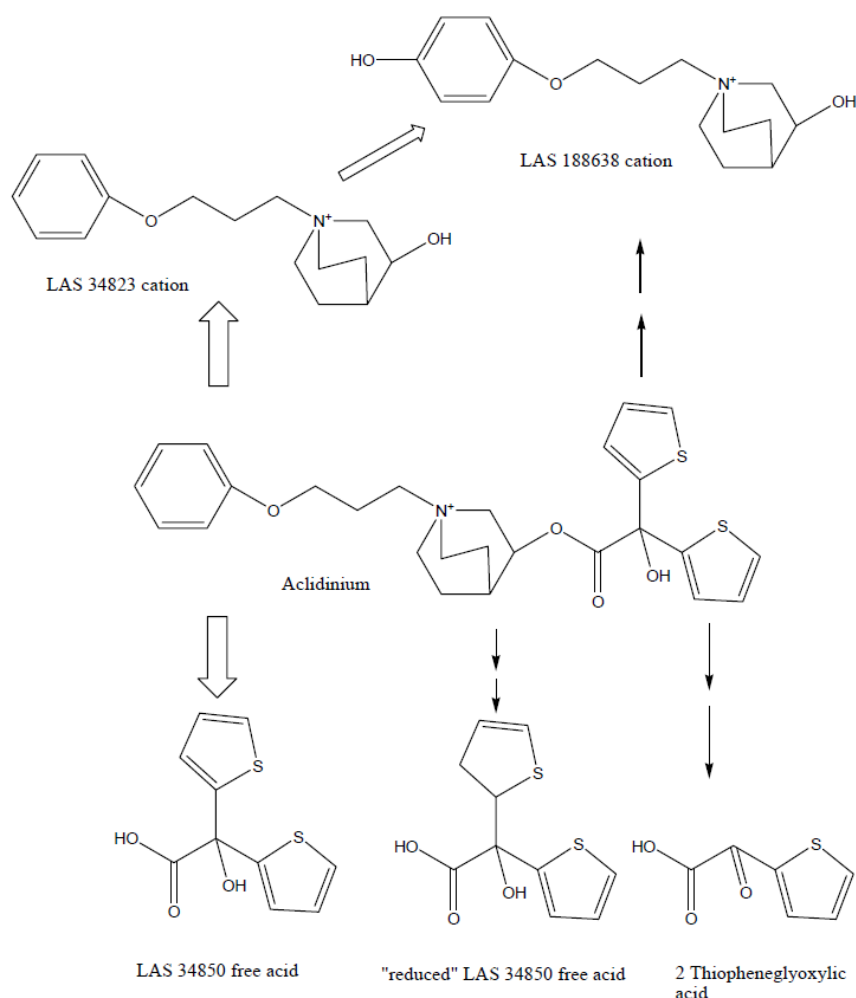
[phenyl-U-¹⁴C]又は[glycolyl-U-¹⁴C]-アクリジニウム臭化物の静脈内投与において、アクリジニウム臭化物は大部分が代謝され、アクリジニウム臭化物としての排泄は投与量の約 1%であった。本試験の結果から、アクリジニウム臭化物の投与量の大部分が加水分解を受けて排泄されることが示された。

加水分解によって生成した LAS34823 の約 50%は、LAS34823 の p-ヒドロキシ体(LAS188638 : p-hydroxy LAS34823)として排泄され、残りは LAS34823 として排泄された。また、加水分解によって生成した LAS34850 の約 30%は、3 種の代謝物(2-thiopeneglyoxylic acid、LAS34850 の還元体及び未知代謝物)として排泄され、残りは LAS34850 として排泄された。これら 3 種の代謝物の尿中排泄量はほぼ同程度であった。

アクリジニウム臭化物の静脈内投与後 5 分の時点で、アクリジニウム臭化物の血漿中濃度は 2 ～5 ng eq/mL であり、アクリジニウム臭化物は速やかに加水分解されることが示された。血漿中で認められた主要代謝物は、加水分解生成物の LAS34823 及び LAS34850 であった。LAS188638 の血漿中濃度は低く、投与後 1 時間で 0.045 ng eq/mL であった。2-thiopeneglyoxylic acid は微量の代謝物であり、その AUC は LAS34850 の 9%未満であった。LAS34850 の還元体及び未知代謝物は、血漿中に確認されなかった。

男性健康被験者におけるアクリジニウム臭化物の推定代謝経路を図 2.7.6.2-1 に示した。

図 2.7.6.2-1 アクリジニウム臭化物の推定代謝経路



2.7.6.2.4.2.3 安全性の結果

3 件の有害事象が[glycolyl-U-¹⁴C]-アクリジニウム臭化物 400 μg を投与した 2 例に発現し、いずれも治験薬との因果関係ありと判断された。内訳は注入部位疼痛(静脈内投与部位の灼熱感)が 2 件(中等度及び軽度が各 1 件)、四肢痛が 1 件(軽度)であった。[phenyl-U-¹⁴C]-アクリジニウム臭化物 400 μg 投与後に発現した有害事象はなかった。

臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査について、特に臨床的に問題となる事項は認められなかった。

2.7.6.2.4.3 結論

[phenyl-U-¹⁴C]及び[glycolyl-U-¹⁴C]-アクリジニウム臭化物を 5 分間かけて静脈内投与したとき、血漿中及び全血中の全放射能の最高濃度、アクリジニウム臭化物、LAS34850 及び LAS34823 の C_{max} は、注入終了直後に観察された。

[phenyl-U-¹⁴C]及び[glycolyl-U-¹⁴C]-アクリジニウム臭化物投与での主要排泄経路は腎であった。[phenyl-U-¹⁴C]-アクリジニウム臭化物投与では、投与後 96 時間までに放射能の大部分(93%)が回収され、投与後 192 時間までに放射能の約 65%が尿中に、33%が糞便中に排泄された。[glycolyl-U-¹⁴C]-アクリジニウム臭化物投与では、投与後 120 時間までに放射能の大部分(72%)が回収され、投与後 192 時間までに放射能の約 54%が尿中に、20%が糞便中に排泄された。

[phenyl-U-¹⁴C]-アクリジニウム臭化物投与後は、LAS34823 及び LAS188638 として排泄され、[glycolyl-U-¹⁴C]-アクリジニウム臭化物投与後は、LAS34850、2-thiopeneglyoxylic acid、LAS 34850 還元体及び未知代謝物として排泄された。

男性健康成人を対象にしたアクリジニウム臭化物 400 μg の静脈内投与の忍容性は良好であることが確認された。

2.7.6.2.5 海外薬物動態試験(M/34273/01 試験、参考資料)

(5.3.3.1-4)

2.7.6.2.5.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2-25 に示した。

表 2.7.6.2-25 試験方法の概略

項目	内容	
試験の標題	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	
試験期間	●年●月～●年●月	
開発のフェーズ	第I相	
目的	アクリジニウム臭化物を単回吸入投与したときの忍容性、MTD 及び薬物動態プロファイルを評価する。	
試験方法	デザイン：無作為化単盲検プラセボ対照用量漸増試験 対象：男性健康成人 投与期間：単回投与 用法・用量： ・アクリジニウム臭化物 600 μg、1200 μg、1800 μg、2400 μg、3000 μg、3600 μg、4200 μg、4800 μg、5400 μg、6000 μg を吸入投与 ・プラセボを吸入投与 2 つの投与群に 8 例ずつを無作為に割り付け、アクリジニウム臭化物(各群 6 例)又はプラセボ(各群 2 例)を単回漸増投与した。各投与の間に 7 日間の休薬期間を設けた。	
被験者数(計画時)	16 例	
主な組み入れ基準	男性健康成人	
治験薬、用量及び投与方法、バッチ番号	治験薬、用量及び投与方法	バッチ番号
	アクリジニウム臭化物 600 μg (●)による)を 1 回 1～10 吸入	3933098
評価項目	薬物動態(参考値)： 血漿中及び尿中の AUC_t 、 C_{max} 安全性： 有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査	
統計手法	臨床結果はすべて、投与群別及び用量別に要約統計量を算出した。 薬物動態パラメータ、臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査の結果を、経時的な変化として評価した。	

2.7.6.2.5.2 試験成績

2.7.6.2.5.2.1 被験者の内訳

16 例すべての被験者が試験を完了し、全例を薬物動態及び安全性の解析対象とした。

2.7.6.2.5.2.2 薬物動態の結果

本試験における薬物動態結果は、十分な感度を有していない定量法で測定されたため(LLOQ : アクリジニウム臭化物 0.1 ng/mL、LAS34823 0.1 ng/mL、LAS34850 1.0 ng/mL)、参考値とした。

アクリジニウム臭化物の AUC_t 及び C_{max} は、4200～4800 μ g 投与までは用量の増加に伴って増大したが、それ以上の用量では頭打ちとなった。LAS34850 の AUC_t は、アクリジニウム臭化物よりも 100 倍以上高く、おおむね用量に伴い増加した。LAS34823 の AUC_t は、アクリジニウム臭化物と同等か、それより低かった。LAS34823 の AUC_t 及び C_{max} は、4200 μ g までは用量に伴って増大したが、それ以上の用量では低下した。

2.7.6.2.5.2.3 安全性の結果

重篤な有害事象の報告はなかった。有害事象の発現率は、アクリジニウム臭化物群とプラセボ群で同程度であり、6000 μ g まで増量した場合でも特に増加することはなかった。有害事象はいずれも本試験終了時には消失した。

臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査について、臨床的に問題となる事項は認められなかった。

2.7.6.2.5.3 結論

アクリジニウム臭化物の AUC_t 及び C_{max} は、4200～4800 μ g までは用量の増加に伴って増大したが、それ以上の用量では頭打ちとなった。

本試験で検討したアクリジニウム臭化物の 600～6000 μ g 投与では、良好な忍容性を示した。不耐容となる用量はなかったため、MTD は特定できなかった。

2.7.6.2.6 海外薬物動態試験(M/34273/06 試験、参考資料)

(5.3.3.1-5)

2.7.6.2.6.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2-26 に示した。

表 2.7.6.2-26 試験方法の概略

項目	内容				
試験の標題	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				
試験期間	●●●●年●●月～●●●●年●●月				
開発のフェーズ	第I相				
目的	アクリジニウム臭化物を1日1回、反復吸入投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性を評価する。				
試験方法	デザイン：無作為化単盲検プラセボ対照4群4期クロスオーバー用量漸増試験				
	対象：健康成人				
	投与期間：5日間×4回				
	用法・用量：				
	・アクリジニウム臭化物 200 µg、400 µg、800 µg 又はプラセボを1日1回吸入 ・被験者に対して盲検化を実施 ・以下の4つのデバイスをそれぞれ1吸入ずつ使用				
用量		200 µg	400 µg	800 µg	プラセボ
デバイス	プラセボ	プラセボ	AB 200 µg	AB 200 µg	プラセボ
	プラセボ	プラセボ	AB 200 µg	AB 200 µg	プラセボ
	プラセボ	AB 200 µg	AB 200 µg	AB 200 µg	プラセボ
	AB 200 µg	AB 200 µg	AB 200 µg	AB 200 µg	プラセボ
・各用量で安全性評価を行い、順次漸増した。					
被験者数(計画時)	16例				
主な組み入れ基準	健康成人				
治験薬、用量及び投与方法、バッチ番号	治験薬、用量及び投与方法				バッチ番号
	アクリジニウム臭化物 200 µg (Almirall 吸入器による)を1回1吸入				K-00001-INC-C ●●●●001/06
	プラセボ(Almirall 吸入器による)を1回1吸入				K-00001-INC-C-P ●●●●001/06

評価項目	安全性及び忍容性： 有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査 薬物動態(参考値)： アクリジニウム臭化物及びその代謝物(LAS34823(アルコール代謝物)及び LAS34850(カルボン酸代謝物))について、血漿中薬物動態パラメータ(C_{max}、AUC_t、t_{max}、$t_{1/2}$)を評価した。
統計手法	安全性： 安全性評価項目(有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図検査、中止例の数及び中止理由)について要約統計量を算出した。 薬物動態： アクリジニウム臭化物及びその代謝物の薬物動態パラメータは被験者別、アクリジニウム臭化物の用量別及び投与日別に集計した。データの数が多かったため、統計解析は行わず、要約統計量のみを算出した。

2.7.6.2.6.2 試験成績

2.7.6.2.6.2.1 被験者の内訳

登録被験者 16 例のうち、15 例が試験を完了した。16 例全例を薬物動態及び安全性解析対象集団とした。

2.7.6.2.6.2.2 薬物動態の結果

本試験における薬物動態結果は、十分な感度を有していない定量法で測定されたため(LLOQ：アクリジニウム臭化物 0.05 ng/mL、LAS34823 0.05 ng/mL、LAS34850 0.5 ng/mL)、参考値とした。定量感度の問題から低用量及び中用量(LAS34850 を除く)では多くの検体で血漿中濃度を定量できなかったため、薬物動態パラメータを算出できなかった。

(1) アクリジニウム臭化物

最高用量(800 μg)投与後のアクリジニウム臭化物の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-27 に示した。

表 2.7.6.2-27 アクリジニウム臭化物 800 μg を吸入投与後の投与 1 日目及び 5 日目におけるアクリジニウム臭化物の薬物動態パラメータ

AUC _t (ng·h/mL) Mean (SD)		C _{max} (ng/mL) Mean (SD)		t _{max} (h) Median (Minimum - Maximum)	
Day 1 (N = 16)	Day 5 (N = 15)	Day 1 (N = 16)	Day 5 (N = 15)	Day 1 (N = 15)	Day 5 (N = 11)
0.057 (0.054)	0.078 (0.081)	0.086 (0.048)	0.116 (0.120)	0.250 (0.250-8.000)	0.250 (0.250-1.000)

(2) LAS34823

最高用量(800 μg)投与後の LAS34823 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-28 に示した。

表 2.7.6.2-28 アクリジニウム臭化物 800 μ g を吸入投与後の投与 1 日目及び 5 日目における LAS34823 の薬物動態パラメータ

AUC _t (ng·h/mL) Mean (SD)		C _{max} (ng/mL) Mean (SD)		t _{max} (h) Medium (Minimum - Maximum)	
Day 1 (N = 16)	Day 5 (N = 15)	Day 1 (N = 16)	Day 5 (N = 15)	Day 1 (N = 14)	Day 5 (N = 11)
0.148 (0.122)	0.396 (0.536)	0.089 (0.050)	0.135 (0.117)	0.500 (0.250-2.000)	0.500 (0.250-1.000)

(3) LAS34850

400 μ g 及び 800 μ g 投与後の LAS34850 の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.2-29 及び表 2.7.6.2-30 に示した。

表 2.7.6.2-29 アクリジニウム臭化物 400 μ g を吸入投与後の投与 1 日目及び 5 日目における LAS34850 の薬物動態パラメータ

AUC _t (ng·h/mL) Mean (SD)		C _{max} (ng/mL) Mean (SD)		t _{max} (h) Medium (Minimum - Maximum)		t _{1/2} (h) Mean (SD)	
Day 1 (N = 16)	Day 5 (N = 16)	Day 1 (N = 16)	Day 5 (N = 16)	Day 1 (N = 6)	Day 5 (N = 9)	Day 1	Day 5 (N = 6)
2.199 (3.221)	4.288 (5.589)	0.515 (0.714)	0.948 (1.089)	3.000 (2.000-4.000)	3.000 (1.500-4.000)	nr	4.643 (2.571)

nr: no result owing to insufficient data

表 2.7.6.2-30 アクリジニウム臭化物 800 μ g を吸入投与後の投与 1 日目及び 5 日目における LAS34850 の薬物動態パラメータ

AUC _t (ng·h/mL) Mean (SD)		C _{max} (ng/mL) Mean (SD)		t _{max} (h) Medium (Minimum - Maximum)		t _{1/2} (h) Mean (SD)	
Day 1 (N = 16)	Day 5 (N = 16)	Day 1 (N = 16)	Day 5 (N = 16)	Day 1 (N = 14)	Day 5 (N = 15)	Day 1 (N = 9)	Day 5 (N = 10)
9.374 (6.527)	13.473 (8.291)	1.742 (1.018)	2.257 (0.949)	3.500 (1.500-4.000)	2.000 (1.000-4.000)	4.352 (1.588)	5.179 (2.347)

2.7.6.2.6.2.3 安全性の結果

治験薬との因果関係が「あるかもしれない」又は「多分あり」と判断された主な有害事象は、咳嗽(4 例)、口唇乾燥(3 例)、悪心(2 例)、嘔吐(1 例)であった。1 例に重篤な有害事象(下痢)が発現したが、治験薬との因果関係なしと判断された。臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図パラメータについて、臨床的に問題となる事項は認められなかった。

2.7.6.2.6.3 結論

アクリジニウム臭化物は、吸入投与した 800 μ g までの全用量で、良好な忍容性を示した。

低用量群(200 μ g)では、多くの検体で血漿中濃度を定量できなかったため、アクリジニウム臭化物及びその主要代謝物(LAS34823 及び LAS34850)の薬物動態評価は実施しなかった。800 μ g 投与で投与 1 日目と比較して、投与 5 日目の各化合物の C_{max} 及び AUC_t はわずかに上昇した。また、400 μ g 投与後の LAS34850 は、投与 1 日目と比較して投与 5 日目の C_{max} 及び AUC_t がわずかに上昇した。400 μ g 及び 800 μ g を投与したときの薬物動態データを比較したところ、高用量を投与すると LAS34850 の血漿中濃度は上昇することが示された。

t_{1/2} は、アクリジニウム臭化物及び LAS34823 については算出できなかった。400 μ g 投与後の投

与 5 日目の LAS34850 の $t_{1/2}$ は 4.6 時間、800 μg 投与後の投与 1 日目及び 5 日目では、それぞれ 4.4 時間及び 5.2 時間であった。

2.7.6.2.7 国内薬物動態試験(KRPAB1102-D202 試験、評価資料)

(5.3.3.2-1)

2.7.6.2.7.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2-31 に示した。

表 2.7.6.2-31 試験方法の概略

項目	内容	
試験の標題	KRP-AB1102 第 II 相臨床薬理試験 ーCOPD 患者における KRP-AB1102 反復投与時の薬物動態の検討ー	
試験期間	2012 年 4 月～2012 年 5 月	
開発のフェーズ	第 II 相	
目的	日本人男性 COPD 患者を対象として、アクリジニウム臭化物 200 µg 及び 400 µg の 1 日 2 回 7 日間反復投与による薬物動態を検討する。	
試験方法	デザイン：非盲検非対照試験 対象：日本人男性 COPD 患者 投与期間：I 期 7 日間、II 期 7 日間の計 14 日間 用法・用量：I 期 アクリジニウム臭化物 200 µg II 期 アクリジニウム臭化物 400 µg 1 日 2 回投与(各期の 7 日目は 1 日 1 回投与)	
被験者数(計画時)	12 名	
主な 組み入れ基準	(1) 40 歳以上の男性 COPD 患者 (2) サルタノール吸入後の FEV ₁ /FVC が 70%未満かつ FEV ₁ が予測値の 30% 以上 (3) 10 pack year 以上の喫煙歴を有する (4) 試験参加に問題となる呼吸器・心・肝・腎・血液疾患等の合併がない (5) 急性尿閉、前立腺肥大、膀胱頸部閉塞、閉塞隅角緑内障の合併がない	
治験薬、用量及び 投与方法、製造番号	治験薬、用量及び投与方法	製造番号
	アクリジニウム臭化物 200 µg (Almirall 吸入器による)を 1 回 1 吸入	S220402
	アクリジニウム臭化物 400 µg (Almirall 吸入器による)を 1 回 1 吸入	S220403
評価項目	薬物動態(主要評価項目)： アクリジニウム臭化物を 1 日 2 回 7 日間反復投与した時のアクリジニウム臭化物、LAS34823(アルコール代謝物)及び LAS34850(カルボン酸代謝物)の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータ 安全性： 有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査	
統計手法	薬物動態： (1) 血漿中薬物濃度 血漿中アクリジニウム臭化物、LAS34823 及び LAS34850 濃度について、投与時期(I 期、II 期)別に要約統計量を算出した。 (2) 薬物動態パラメータ	

	被験者別及び投与時期(I 期、II 期)別に血漿中アクリジニウム臭化物、LAS34823 及び LAS34850 濃度について、薬物動態解析を行い、以下の薬物動態パラメータについて要約統計量を算出した。 投与 1 日目 : AUC_t、AUC_{inf}、C_{max}、t_{max}、k_{el}、$t_{1/2}$ 投与 7 日目 : $AUC_{\tau,ss}$、AUC_{0-24}、Vz/F^*、CL/F^*、$C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$、$t_{max,ss}$、C_{av}、PTF、k_{el}、$t_{1/2}$、R_{AUC}、R_{Cmax} * 解析の対象はアクリジニウム臭化物のみ 安全性 : 投与量別に有害事象(因果関係を問わない、因果関係が否定できない)の発現被験者数、発現件数、発現率(%)を器官別大分類別、基本語別に集計した。臨床検査(定量値)及びバイタルサインは投与量別、検査時期別に要約統計量を算出した。12 誘導心電図検査所見は投与量別、検査時期別に頻度集計を行った。
--	--

2.7.6.2.7.2 試験成績

2.7.6.2.7.2.1 被験者の内訳

治験薬投与被験者 13 例全例は、中止することなく I 期(アクリジニウム臭化物 200 μg 投与)及び II 期(アクリジニウム臭化物 400 μg 投与)を完了した。

2.7.6.2.7.2.2 解析したデータセット

本試験の解析対象集団の内訳を表 2.7.6.2-32 に示した。

表 2.7.6.2-32 解析対象集団の内訳

	n
安全性解析対象集団	13
薬物動態解析対象集団	13

2.7.6.2.7.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2-33 に示した。

表 2.7.6.2-33 人口統計学的及び他の基準値の特性(安全性解析対象集団) (1/2)

項目	分類又は統計量	算出値 (%) ^{*1}	
被験者数		13	
性別	男	13	(100.0)
年齢 ^{*2} (歳)	< 65	5	(38.5)
	65 ≤	8	(61.5)
平均値		65.9	
標準偏差		6.8	
最小値		54	
中央値		66.0	
最大値		76	
身長 ^{*3} (cm)	平均値	165.37	
	標準偏差	4.70	
	最小値	158.4	
	中央値	165.40	
	最大値	175.0	
体重 ^{*3} (kg)	平均値	63.18	
	標準偏差	9.41	
	最小値	48.5	
	中央値	62.10	
	最大値	78.4	
BMI ^{*3*4} (kg/m ²)	< 25.0	9	(69.2)
	25.0 ≤	4	(30.8)
	平均値	23.08	
	標準偏差	3.16	
	最小値	18.7	
	中央値	22.28	
	最大値	28.1	
COPD増悪歴 ^{*5}	無	13	(100.0)
	有	0	(0.0)
COPD治療歴 ^{*6}	無	8	(61.5)
	有	5	(38.5)
現在の喫煙の有無	無	5	(38.5)
	有	8	(61.5)
喫煙歴 ^{*7} (pack year)	平均値	63.84	
	標準偏差	38.98	
	最小値	25.0	
	中央値	51.00	
	最大値	158.4	

表 2.7.6.2-33 人口統計学的及び他の基準値の特性(安全性解析対象集団) (2/2)

項目	分類又は統計量	算出値 (%) ^{*1}
FEV ₁ (L)	平均値	1.844
	標準偏差	0.591
	最小値	0.99
	中央値	1.910
	最大値	2.97
FVC (L)	平均値	3.140
	標準偏差	0.705
	最小値	2.25
	中央値	3.120
	最大値	4.28
FEV ₁ % ^{*8} (%)	平均値	58.30
	標準偏差	11.20
	最小値	37.4
	中央値	62.45
	最大値	69.4
%FEV ₁ ^{*9} (%)	80 ≤	2 (15.4)
	50 ≤ < 80	8 (61.5)
	30 ≤ < 50	3 (23.1)
	平均値	62.42
	標準偏差	16.96
	最小値	33.1
	中央値	66.54
	最大値	86.6

*1 : (%) = (各分類の被験者数 ÷ 被験者数) × 100 *2 : 同意取得時 *3 : I 期-I 日目

*4 : BMI = 体重(kg) ÷ 身長(m)² *5 : I 期治験薬投与開始前の 1 年間 *6 : I 期治験薬投与開始前の 4 週間

*7 : 喫煙歴 = 1 日の喫煙本数 ÷ 20 本 × 喫煙年数 *8 : FEV₁% = FEV₁ ÷ FVC × 100

*9 : %FEV₁ = FEV₁ 測定値(L) ÷ FEV₁ 予測値(L) × 100

FEV₁ 予測値(L) = 0.036 × 身長(cm) - 0.028 × 年齢 - 1.178

計算式に用いる身長・年齢はスクリーニング時の値とした。

(5.3.3.2-1 表 12.1-1 より)

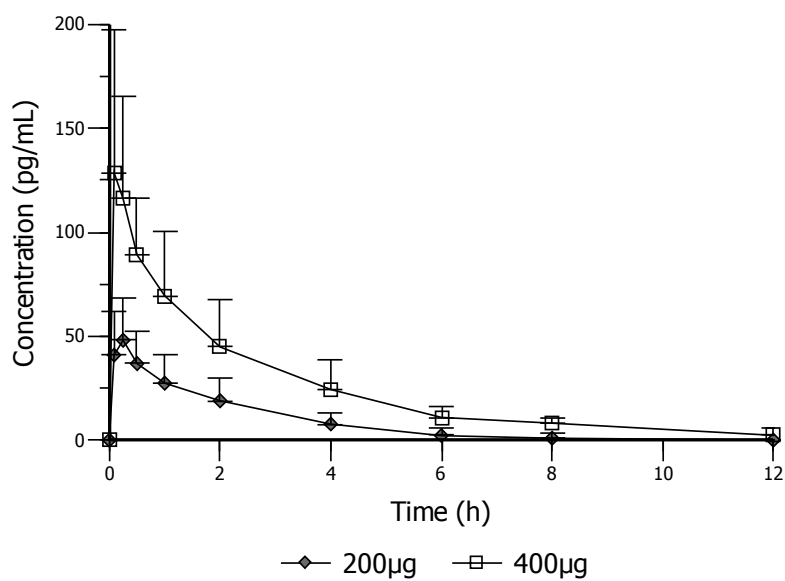
2.7.6.2.7.2.4 薬物動態の結果

2.7.6.2.7.2.4.1 アクリジニウム臭化物

アクリジニウム臭化物 200 μg 及び 400 μg を 1 日 2 回、7 日間反復吸入投与時の初回投与後、最終投与後及びトラフにおけるアクリジニウム臭化物の血漿中濃度推移をそれぞれ図 2.7.6.2-2、図 2.7.6.2-3 及び図 2.7.6.2-4、薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-34 及び表 2.7.6.2-35 に示した。

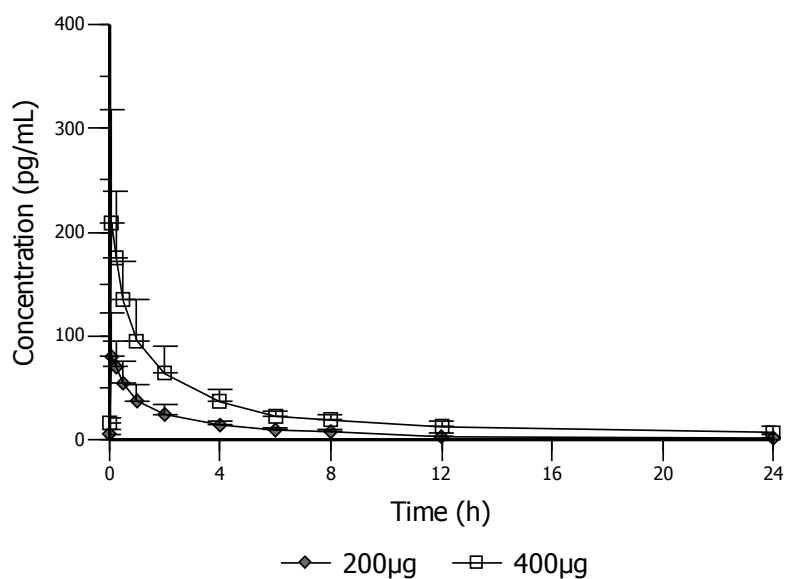
アクリジニウム臭化物 200 μg 及び 400 μg を 1 日 2 回 7 日間反復投与した時、アクリジニウム臭化物の血漿中濃度は最終投与までに定常状態に達したと考えられた。

図 2.7.6.2-2 アクリジニウム臭化物 200 μ g 及び 400 μ g を 1 日 2 回 7 日間反復投与した時の
初回投与後のアクリジニウム臭化物の血漿中濃度推移(平均値 $\pm$ 標準偏差、n = 13)



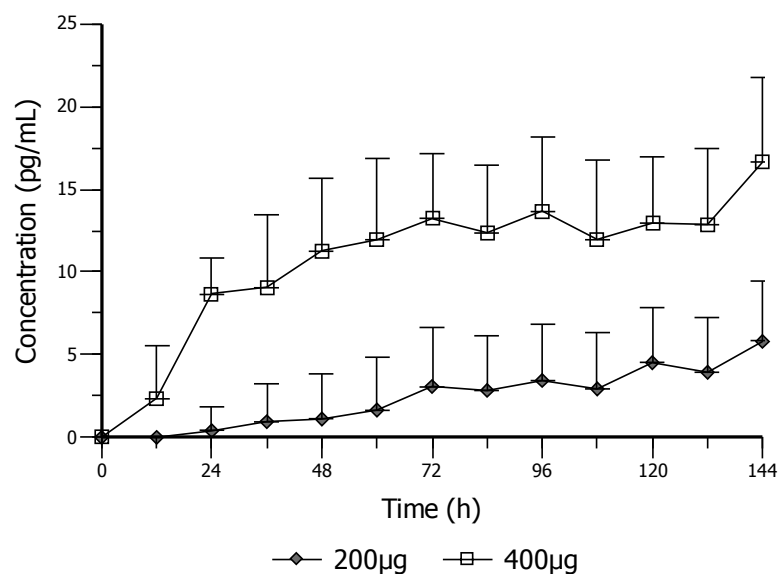
(5.3.3.2-1 図 11.4.1.1-1 を一部改変)

図 2.7.6.2-3 アクリジニウム臭化物 200 μ g 及び 400 μ g を 1 日 2 回 7 日間反復投与した時の
最終投与後のアクリジニウム臭化物の血漿中濃度推移(平均値 $\pm$ 標準偏差、n = 13)



(5.3.3.2-1 図 11.4.1.1-2 を一部改変)

図 2.7.6.2-4 アクリジニウム臭化物 200 μ g 及び 400 μ g を 1 日 2 回 7 日間反復投与した時のアクリジニウム臭化物のトラフ血漿中濃度推移(平均値 $\pm$ 標準偏差、n = 13)



◆ 200 μ g □ 400 μ g

(5.3.3.2-1 図 11.4.1.1-3 より)

表 2.7.6.2-34 アクリジニウム臭化物 200 μ g 及び 400 μ g を 1 日 2 回 7 日間反復投与した時の初回投与後のアクリジニウム臭化物の薬物動態パラメータ(平均値 $\pm$ 標準偏差、n = 13)

Pharmacokinetic parameter	Unit	200 μ g	400 μ g
C_{max}	pg/mL	51.7 $\pm$ 20.0	144 $\pm$ 57.0
t_{max}	h	0.392 $\pm$ 0.538	0.340 $\pm$ 0.395
$t_{1/2}$	h	1.67 $\pm$ 0.520 ¹⁾	4.91 $\pm$ 4.49
k_{el}	1/h	0.469 $\pm$ 0.211 ¹⁾	0.224 $\pm$ 0.121
AUC_{τ}	pg·h/mL	101 $\pm$ 54.3	293 $\pm$ 106
AUC_{inf}	pg·h/mL	114 $\pm$ 56.5 ¹⁾	330 $\pm$ 115

1) n=12

(5.3.3.2-1 表 11.4-1 より)

表 2.7.6.2-35 アクリジニウム臭化物 200 μ g 及び 400 μ g を 1 日 2 回 7 日間反復投与した時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(平均値 $\pm$ 標準偏差、n = 13)

Pharmacokinetic parameter	Unit	200 μ g	400 μ g
$C_{max,ss}$	pg/mL	87.8 $\pm$ 37.3	224 $\pm$ 93.6
$C_{min,ss}$	pg/mL	3.27 $\pm$ 3.72	12.6 $\pm$ 4.72
$t_{max,ss}$	h	0.372 $\pm$ 0.554	0.212 $\pm$ 0.267
$t_{1/2}$	h	11.4 $\pm$ 16.8	13.6 $\pm$ 9.11
k_{el}	1/h	0.133 $\pm$ 0.0928	0.0831 $\pm$ 0.0681
$AUC_{\tau,ss}$	pg $\cdot$ h/mL	189 $\pm$ 52.6	482 $\pm$ 121
AUC_{0-24}	pg $\cdot$ h/mL	220 $\pm$ 74.9	603 $\pm$ 142
C_{av}	pg/mL	15.8 $\pm$ 4.39	40.2 $\pm$ 10.1
PTF	%	542 $\pm$ 208	547 $\pm$ 255
CL/F	L/h	1140 $\pm$ 336	881 $\pm$ 228
V_z/F	L	17900 $\pm$ 25500	17500 $\pm$ 12200
R_{Cmax}	-	1.74 $\pm$ 0.511	1.77 $\pm$ 1.04
R_{AUC}	-	2.23 $\pm$ 0.837	1.77 $\pm$ 0.524

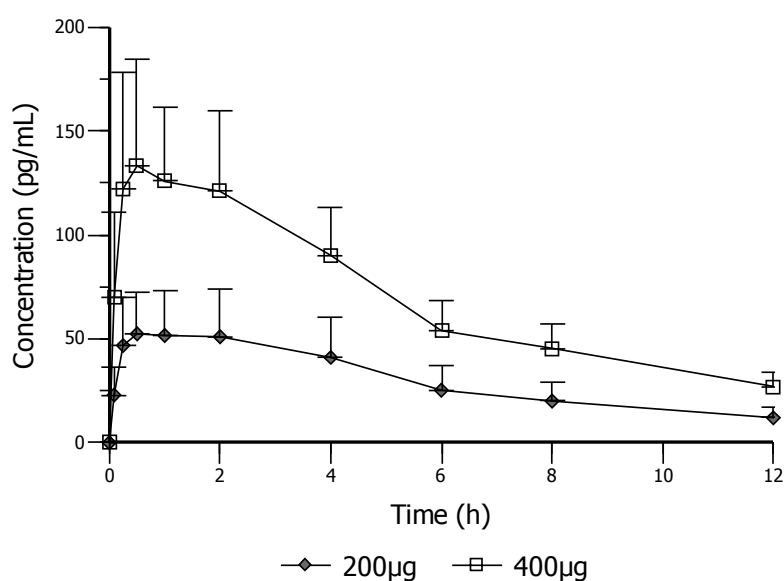
(5.3.3.2-1 表 11.4-2 より)

2.7.6.2.7.2.4.2 LAS34823

アクリジニウム臭化物 200 μ g 及び 400 μ g を 1 日 2 回、7 日間反復吸入投与時の初回投与後、最終投与後及びトラフにおける LAS34823 の血漿中濃度推移をそれぞれ図 2.7.6.2-5、図 2.7.6.2-6 及び図 2.7.6.2-7、薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-36 及び表 2.7.6.2-37 に示した。

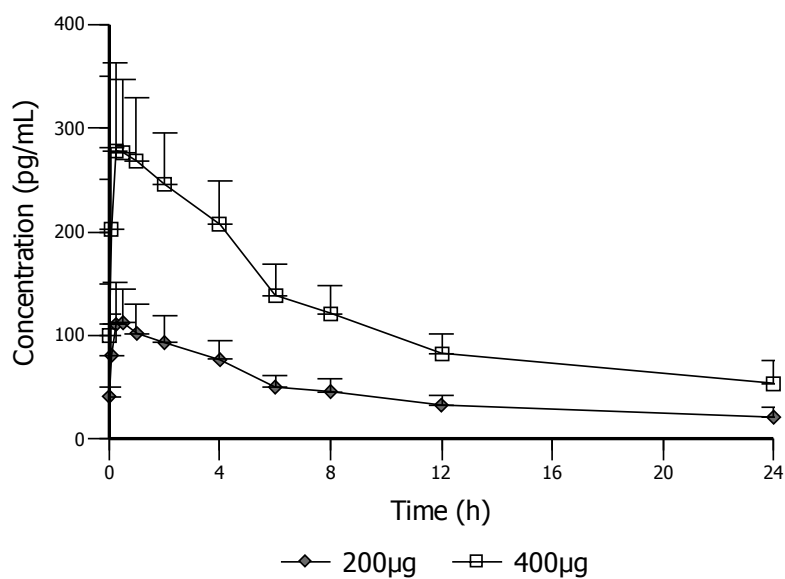
アクリジニウム臭化物 200 μ g 及び 400 μ g を 1 日 2 回 7 日間反復投与した時、LAS34823 の血漿中濃度は最終投与までに定常状態に達したと考えられた。

図 2.7.6.2-5 アクリジニウム臭化物 200 μ g 及び 400 μ g を 1 日 2 回 7 日間反復吸入した時の初回投与後の LAS34823 の血漿中濃度推移(平均値 $\pm$ 標準偏差、n = 13)



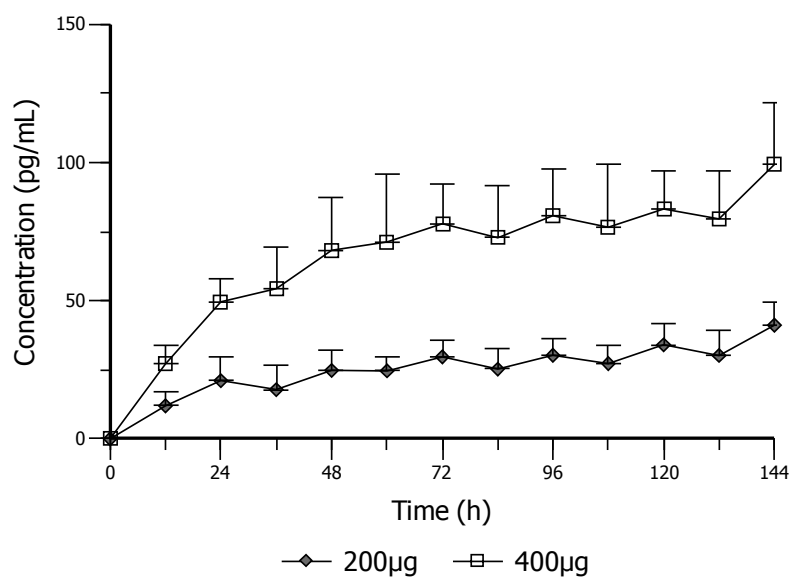
(5.3.3.2-1 図 11.4.1.2-1 を一部改変)

図 2.7.6.2-6 アクリジニウム臭化物 200 μ g 及び 400 μ g を 1 日 2 回 7 日間反復投与した時の最終投与後の LAS34823 の血漿中濃度推移(平均値 $\pm$ 標準偏差、n = 13)



(5.3.3.2-1 図 11.4.1.2-2 を一部改変)

図 2.7.6.2-7 アクリジニウム臭化物 200 μ g 及び 400 μ g を 1 日 2 回 7 日間反復投与した時の LAS34823 のトラフ血漿中濃度推移(平均値 $\pm$ 標準偏差、n = 13)



(5.3.3.2-1 図 11.4.1.2-3 より)

表 2.7.6.2-36 アクリジニウム臭化物 200 μg 及び 400 μg を 1 日 2 回 7 日間反復投与した時の
初回投与後の LAS34823 の薬物動態パラメータ(平均値 ± 標準偏差、n = 13)

Pharmacokinetic parameter	Unit	200 μg	400 μg
C _{max}	pg/mL	60.5 ± 21.8	148 ± 46.0
t _{max}	h	1.19 ± 1.12	1.06 ± 1.07
t _{1/2}	h	5.28 ± 1.34	6.57 ± 3.05
k _{el}	1/h	0.139 ± 0.0325	0.121 ± 0.0394
AUC _τ	pg·h/mL	364 ± 148	838 ± 213
AUC _{inf}	pg·h/mL	456 ± 174	1100 ± 289

(5.3.3.2-1 表 11.4-3 より)

表 2.7.6.2-37 アクリジニウム臭化物 200 μg 及び 400 μg を 1 日 2 回 7 日間反復投与した時の
最終投与後の LAS34823 の薬物動態パラメータ(平均値 ± 標準偏差、n = 13)

Pharmacokinetic parameter	Unit	200 μg	400 μg
C _{max,ss}	pg/mL	120 ± 34.0	301 ± 74.2
C _{min,ss}	pg/mL	32.9 ± 9.41	82.8 ± 19.0
t _{max,ss}	h	0.673 ± 0.624	0.732 ± 0.644
t _{1/2}	h	16.1 ± 7.76	14.3 ± 6.72
k _{el}	1/h	0.0524 ± 0.0234	0.0559 ± 0.0189
AUC _{τ,ss}	pg·h/mL	750 ± 175	1980 ± 379
AUC ₀₋₂₄	pg·h/mL	1080 ± 249	2800 ± 544
C _{av}	pg/mL	62.5 ± 14.6	165 ± 31.6
PTF	%	139 ± 36.6	131 ± 20.8
R _{Cmax}	-	2.05 ± 0.440	2.17 ± 0.664
R _{AUC}	-	2.25 ± 0.694	2.44 ± 0.460

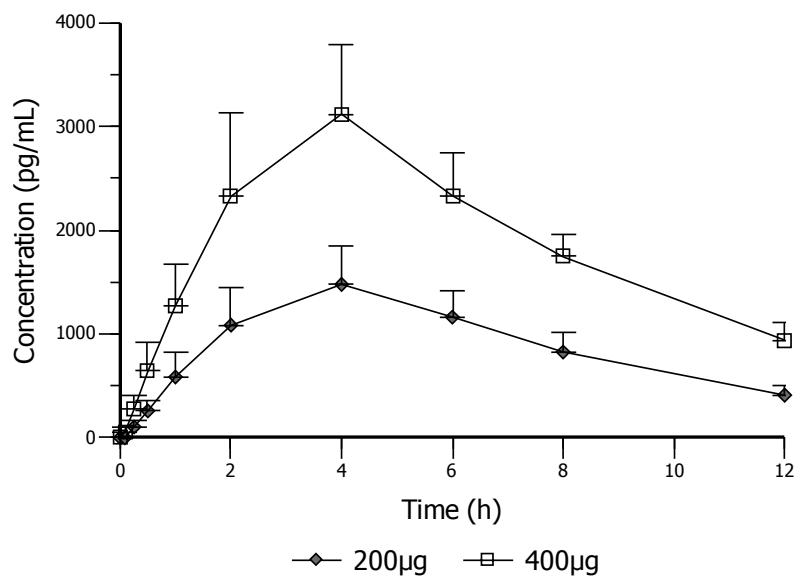
(5.3.3.2-1 表 11.4-4 より)

2.7.6.2.7.2.4.3 LAS34850

アクリジニウム臭化物 200 μg 及び 400 μg を 1 日 2 回、7 日間反復吸入投与時の初回投与後、最終投与後及びトラフにおける LAS34850 の血漿中濃度推移をそれぞれ図 2.7.6.2-8、図 2.7.6.2-9 及び図 2.7.6.2-10、薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-38 及び表 2.7.6.2-39 に示した。

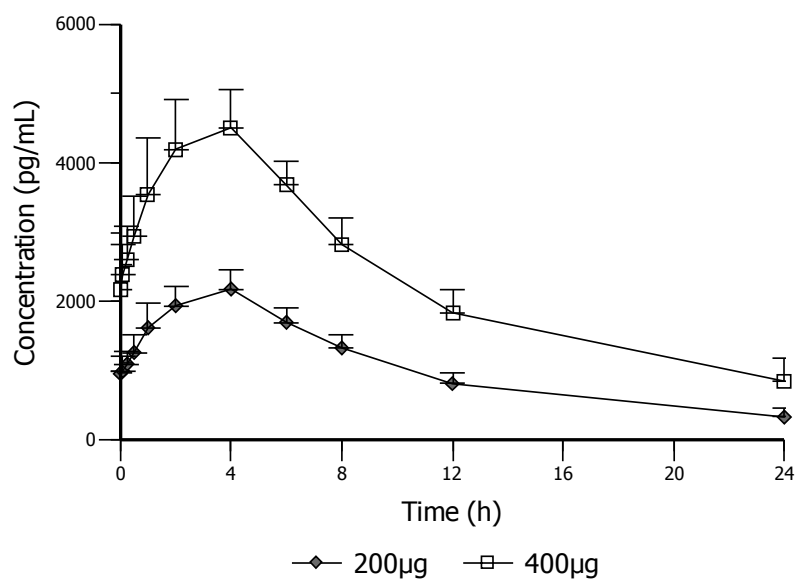
アクリジニウム臭化物 200 μg 及び 400 μg を 1 日 2 回 7 日間反復投与した時、LAS34850 の血漿中濃度は最終投与までに定常状態に達したと考えられた。

図 2.7.6.2-8 アクリジニウム臭化物 200 μ g 及び 400 μ g を 1 日 2 回 7 日間反復投与した時の
初回投与後の LAS34850 の血漿中濃度推移(平均値 $\pm$ 標準偏差、n = 13)



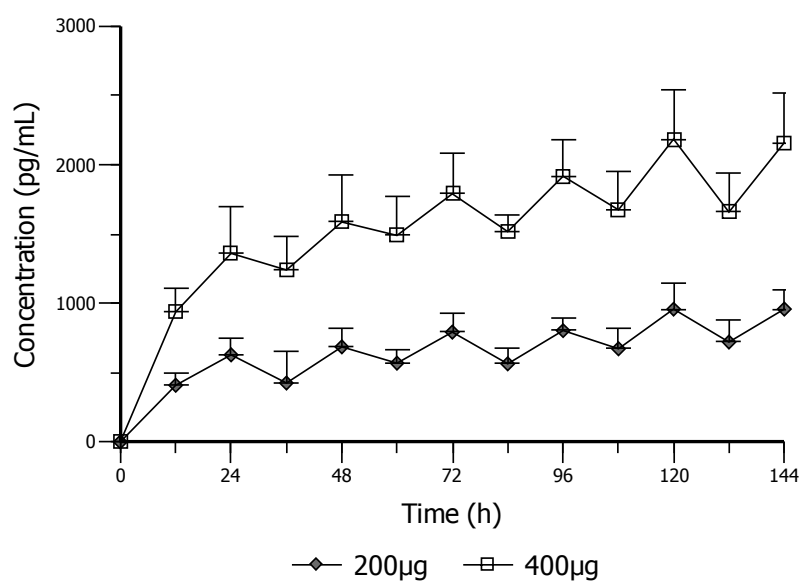
(5.3.3.2-1 図 11.4.1.3-1 を一部改変)

図 2.7.6.2-9 アクリジニウム臭化物 200 μ g 及び 400 μ g を 1 日 2 回 7 日間反復投与した時の
最終投与後の LAS34850 の血漿中濃度推移(平均値 $\pm$ 標準偏差、n = 13)



(5.3.3.2-1 図 11.4.1.3-2 を一部改変)

図 2.7.6.2-10 アクリジニウム臭化物 200 μ g 及び 400 μ g を 1 日 2 回 7 日間反復投与した時の LAS34850 のトラフ血漿中濃度推移(平均値 $\pm$ 標準偏差、n = 13)



(5.3.3.2-1 図 11.4.1.3-3 より)

表 2.7.6.2-38 アクリジニウム臭化物 200 μ g 及び 400 μ g を 1 日 2 回 7 日間反復投与した時の初回投与後の LAS34850 の薬物動態パラメータ(平均値 $\pm$ 標準偏差、n = 13)

Pharmacokinetic parameter	Unit	200 μ g	400 μ g
C_{max}	pg/mL	1500 $\pm$ 354	3220 $\pm$ 679
t_{max}	h	4.46 $\pm$ 0.877	4.00 $\pm$ 0.816
$t_{1/2}$	h	4.00 $\pm$ 0.611 ¹⁾	4.81 $\pm$ 1.37 ²⁾
k_{el}	1/h	0.177 $\pm$ 0.0261 ¹⁾	0.153 $\pm$ 0.0376 ²⁾
AUC_{τ}	pg $\cdot$ h/mL	10800 $\pm$ 2220	22800 $\pm$ 3590
AUC_{inf}	pg $\cdot$ h/mL	13400 $\pm$ 2800 ¹⁾	29200 $\pm$ 3960 ²⁾

1) n=10

2) n=12

(5.3.3.2-1 表 11.4-5 より)

表 2.7.6.2-39 アクリジニウム臭化物 200 μg 及び 400 μg を 1 日 2 回 7 日間反復投与した時の最終投与後の LAS34850 の薬物動態パラメータ(平均値 ± 標準偏差、n = 13)

Pharmacokinetic parameter	Unit	200 μg	400 μg
C _{max,ss}	pg/mL	2220 ± 290	4610 ± 577
C _{min,ss}	pg/mL	809 ± 139	1840 ± 323
t _{max,ss}	h	3.69 ± 0.751	3.54 ± 0.874
t _{1/2}	h	8.20 ± 2.32	9.46 ± 2.68
k _{el}	1/h	0.0901 ± 0.0227	0.0781 ± 0.0195
AUC _{τ,ss}	pg·h/mL	18400 ± 2070	39500 ± 4490
AUC ₀₋₂₄	pg·h/mL	25300 ± 3330	55600 ± 7670
C _{av}	pg/mL	1530 ± 173	3290 ± 374
PTF	%	92.0 ± 13.0	84.3 ± 13.6
R _{Cmax}	-	1.53 ± 0.278	1.49 ± 0.345
R _{AUC}	-	1.75 ± 0.245	1.76 ± 0.231

(5.3.3.2-1 表 11.4-6 より)

2.7.6.2.7.2.5 安全性の結果

2.7.6.2.7.2.5.1 治験薬曝露状況

本試験では、すべての被験者(13 例)でアクリジニウム臭化物 200 μg が 1 日 2 回、7 日間投与された後、wash out 期を経て 400 μg が 1 日 2 回、7 日間投与された。

2.7.6.2.7.2.5.2 有害事象

本試験で発現した有害事象の概要を表 2.7.6.2-40、本試験で認められた有害事象の器官別大分類及び基本語別の集計結果を表 2.7.6.2-41 に示した。

本試験で発現した有害事象はアクリジニウム臭化物 200 μg で頭痛が 13 例中 1 例、400 μg で悪寒、体位性めまい、呼吸困難が各 1 例であった。これら有害事象の程度はいずれも軽度であった。このうち頭痛、体位性めまい及び呼吸困難は治験責任医師等により因果関係が否定できないと判断された。

本試験では、死亡例は認められなかった。また、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は発現しなかった。

表 2.7.6.2-40 有害事象の概要

発現時期 ^{*1}	I期		II期	
	1回投与量		1回投与量	
項目	AB 200 μg		AB 400 μg	
被験者数	13	---	13	---
有害事象（因果関係を問わない） 発現件数	1	---	3	---
有害事象（因果関係が否定できない ^{*2} ） 発現件数	1	---	2	---
有害事象（因果関係を問わない） 発現被験者数(%) ^{*3}	1	(7.7)	3	(23.1)
有害事象（因果関係が否定できない ^{*2} ） 発現被験者数(%) ^{*3}	1	(7.7)	2	(15.4)
重篤な有害事象（因果関係を問わない） 発現被験者数(%) ^{*3}	0	(0.0)	0	(0.0)
重篤な有害事象（因果関係が否定できない ^{*2} ） 発現被験者数(%) ^{*3}	0	(0.0)	0	(0.0)
有害事象（因果関係を問わない）による 投与中止被験者数(%) ^{*3}	0	(0.0)	0	(0.0)
有害事象（因果関係が否定できない ^{*2} ）による 投与中止被験者数(%) ^{*3}	0	(0.0)	0	(0.0)

*1：I期：I期治験薬の投与開始後～II期治験薬の投与開始前、II期：II期治験薬の投与開始後～

*2：因果関係は「あるかもしれない」及び「あり」

*3：(%)=(発現被験者数又は投与中止被験者数 ÷ 各期の被験者数) × 100
(5.3.3.2-1 表 12.2-1 より)

表 2.7.6.2-41 有害事象の要約(器官別大分類/基本語)

因果関係	因果関係を問わない			因果関係が否定できない ^{*1}		
	I期			II期		
発現時期 ^{*2}	I期			II期		
1回投与量	AB 200 μg (n=13)			AB 400 μg (n=13)		
事象名	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	^{*3} 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	^{*3} 発 現 率 (%)
	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	^{*3} 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	^{*3} 発 現 率 (%)
合計	1	1	7.7	3	3	23.1
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0.0	1	1	7.7
悪寒	0	0	0.0	1	1	7.7
神経系障害	1	1	7.7	1	1	7.7
体位性めまい	0	0	0.0	1	1	7.7
頭痛	1	1	7.7	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0.0	1	1	7.7
呼吸困難	0	0	0.0	1	1	7.7

MedDRA/J ver 15.0

*1：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

*2：I期：I期治験薬の投与開始後～II期治験薬の投与開始前、II期：II期治験薬の投与開始後～

*3：発現率(%)=(発現被験者数 ÷ 各期の被験者数) × 100

(5.3.3.2-1 表 14.3.1-2 を一部改変)

2.7.6.2.7.2.5.3 臨床検査値

安全性解析対象被験者 13 例のアクリジニウム臭化物 200 μg 及び 400 μg 投与終了後の臨床検査値の平均値はすべての項目で基準値内であり、投与開始前と比較して著しい変化は認められなかった。

また、臨床検査値に関して、臨床上問題となる異常変動は認められなかった。

2.7.6.2.7.2.5.4 バイタルサイン及び 12 誘導心電図

本試験では、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に関して、臨床上問題となる異常は認められなかった。

2.7.6.2.7.3 結論

初回投与後及び 7 日間反復投与後の血漿中アクリジニウム臭化物及び LAS34823 濃度は速やかに $C_{\max}$ 及び $C_{\max,ss}$ に達した。一方、初回投与後及び 7 日間反復投与後の血漿中 LAS34850 濃度は、アクリジニウム臭化物及び LAS34823 と比較し緩やかに $C_{\max}$ 及び $C_{\max,ss}$ に達した。初回投与後の $C_{\max}$ 、 AUC_t 及び AUC_{inf} 、並びに 7 日間反復投与後の $C_{\max,ss}$ 、 $AUC_{t,ss}$ 及び AUC_{0-24} はそれぞれ投与量に依存して増加した。1 日 2 回 7 日間反復投与した時のアクリジニウム臭化物、LAS34823 及び LAS34850 のトラフ濃度は投与 7 日目までにほぼ一定となり、定常状態に達したと考えられた。

本試験では、アクリジニウム臭化物投与による安全性に重大な問題となる事項は認められなかった。

2.7.6.2.8 海外薬物動態試験(腎機能障害患者)(M/34273/08 試験、参考資料)

(5.3.3.3-1)

2.7.6.2.8.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2-42 に示した。

表 2.7.6.2-42 試験方法の概略

項目	内容	
試験の標題	A single dose, open label, clinical trial to assess the pharmacokinetics of acridinium bromide 400 μg administered by inhalation in healthy subjects and subjects with various degrees of chronic renal insufficiency	
試験期間	2007 年●月～2007 年●月	
開発のフェーズ	第 I 相	
目的	腎機能が正常な健康成人及び慢性腎機能障害患者を対象に、アクリジニウム臭化物を単回吸入投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性を検討する。	
試験方法	デザイン：非盲検非対照試験 対象：腎機能正常被験者、腎機能障害患者 投与期間：単回投与 用法・用量：アクリジニウム臭化物 400 μg を吸入投与 クレアチニンクリアランスの値に応じて、以下の群に 6 例ずつ割り付けた。 ・ A 群：正常な腎機能(クレアチニンクリアランス > 80 mL/min) ・ B 群：軽度の腎機能障害(クレアチニンクリアランス 50～80 mL/min) ・ C 群：中等度の腎機能障害(クレアチニンクリアランス 30～50 mL/min) ・ D 群：高度の腎機能障害(クレアチニンクリアランス ≤ 30 mL/min) 投与後 7 日以内に、電話による事後調査を実施した。	
被験者数(計画時)	24 例(各投与群 6 例)	
主な組み入れ基準	腎機能正常被験者又は腎機能障害患者	
治験薬、用量及び投与方法、バッチ番号	治験薬、用量及び投与方法	バッチ番号
	アクリジニウム臭化物 200 μg (Almirall 吸入器による)を 1 回 2 吸入	6D002
評価項目	薬物動態： アクリジニウム臭化物及びその 2 種の代謝物について、以下のパラメータを算出した。 ・ C_{max} 、 t_{max} 、 AUC_t 、 AUC_{inf} 、 $t_{1/2}$ 、 λ_z 、 CL/F 、 V_z/F 、 A_e 、 A_{m1} 、 A_{m2} 、 CL_R 、 f_e (CL/F 及び V_z/F はアクリジニウム臭化物についてのみ算出した) 安全性： 有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査	
統計手法	薬物動態： アクリジニウム臭化物、LAS34850 (カルボン酸代謝物)及び LAS34823 (アルコール代謝物)の薬物動態パラメータは、腎機能群別に適切な要約統計量を用いて解析した。また、薬物動態パラメータについては、腎機能正常群	

	と各腎障害群(軽度、中等度、高度)との群間比較を Wilcoxon の順位和検定により行った。 安全性： 適切な要約統計量を用いて解析し、腎機能群別に評価した。
--	--

2.7.6.2.8.2 試験成績

2.7.6.2.8.2.1 被験者の内訳

腎機能障害被験者 18 例(軽度、中等度、高度の腎機能障害群に各 6 例)及び腎機能正常被験者 6 例の計 24 例について試験を完了し、安全性及び薬物動態解析対象とした。

2.7.6.2.8.2.2 薬物動態の結果

アクリジニウム臭化物の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-43 に示した。

アクリジニウム臭化物の血漿中濃度は速やかに $C_{\max}$ に到達した後に急速に低下し、各被験者の $t_{1/2}$ は、腎機能の程度にかかわらず、大部分が 1.5～3.5 時間であった。腎機能障害群の数例(軽度腎機能障害群 2 例、中等度腎機能障害群 2 例、高度の腎機能障害群 3 例)において $t_{1/2}$ が延長したが、腎機能障害群と腎機能正常群との間に統計学的有意差は認められなかった。

表 2.7.6.2-43 アクリジニウム臭化物 400 μg を吸入投与後のアクリジニウム臭化物の血漿中薬物動態パラメータ

PK parameters in plasma	Degree of renal insufficiency			
	Normal (N = 6)	Mild (N = 6)	Moderate (N = 6)	Severe (N = 6)
AUC_t (pg·h/mL)	124.2 (75.4)	388.3 (107.4)	414.5 (126.0)	388.7 (69.0)
AUC_{inf} (pg·h/mL)	147.2 (68.5)	474.2 (105.6)	149.8 (48.5) ^a	288.6 (62.3) ^a
$C_{\max}$ (pg/mL)	113.9 (81.5)	116.5 (84.7)	106.3 (36.5)	98.5 (69.0)
$t_{\max}$ (h)	0.08 (0.08 - 0.25)	0.08 (0.08 - 1.00)	0.08 (0.08 - 0.08)	0.08 (0.08 - 0.53)
$t_{1/2}$ (h)	2.33 (51.7)	10.59 (109.9)	2.58 (50.8) ^a	6.23 (84.1) ^a
λ_z (1/h)	0.36 (47.4)	0.14 (64.4)	0.31 (37.1) ^a	0.16 (48.8) ^a
CL/F (L/h)	3651.3 (47.7)	1905.5 (66.8)	3054.6 (35.2) ^a	1887.2 (60.5) ^a
V_z/F (L)	10352 (36.8)	13513 (26.7)	9946 (15.2) ^a	12323 (32.1) ^a

平均値(CV%)を表示。ただし、 $t_{\max}$ については中央値(最小値-最大値)を表示

a : N = 4

アクリジニウム臭化物の尿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-44 に示した。

腎機能正常群と腎機能障害の各群とを比較したところ、アクリジニウム臭化物の尿中薬物動態パラメータに統計学的有意差は認められなかった。ただし、腎クリアランスは中等度及び高度の腎機能障害群の方が腎機能正常群よりも統計学的に有意に低かった。

表 2.7.6.2-44 アクリジニウム臭化物 400 μg を吸入投与後のアクリジニウム臭化物の尿中薬物動態パラメータ

PK parameters in urine	Degree of renal insufficiency			
	Normal (N = 6)	Mild (N = 6)	Moderate (N = 6)	Severe (N = 6)
A_e (ng)	360.5 (49.9)	387.3 (70.1)	246.7 (71.1)	92.6 (137.6)
f_e (%)	0.09 (49.9)	0.10 (70.1)	0.06 (71.1)	0.02 (137.7)
CL_r (mL/min)	58.6 (89.2)	26.3 (101.7)	13.5 (34.0)	3.5 (126.3)

平均値(CV%)を表示

LAS34850 の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-45 に示した。

腎機能正常群と腎機能障害の各群とを比較したところ、LAS34850 の血漿中薬物動態パラメータに統計学的有意差は認められなかった。ただし、 $t_{1/2}$ は高度の腎機能障害群の方が腎機能正常群よりも統計学的に有意に長かった。

表 2.7.6.2-45 アクリジニウム臭化物 400 μ g を吸入投与後の LAS34850 の
血漿中薬物動態パラメータ

PK parameters in plasma	Degree of renal insufficiency			
	Normal (N = 6)	Mild (N = 6)	Moderate (N = 6)	Severe (N = 6)
AUC _t (pg·h/mL)	22428 (23.1)	21535 (13.7)	31574 (29.9)	36947 (41.6)
AUC _{inf} (pg·h/mL)	23757 (22.9)	23425 (13.7)	33371 (27.3)	38807 (40.5)
C _{max} (pg/mL)	2675.0 (31.1)	2521.7 (28.4)	2806.7 (31.6)	2841.7 (48.4)
t _{max} (h)	4.0 (2.0 - 4.0)	4.0 (2.0 - 4.0)	4.0 (4.0 - 4.0)	4.0 (2.0 - 8.0)
t _{1/2} (h)	5.94 (32.1)	9.54 (61.9)	9.24 (27.2)	9.88 (22.5)
λ_z (1/h)	0.13 (33.5)	0.09 (36.9)	0.08 (19.9)	0.07 (30.3)

平均値(CV%)を表示 ただし、t_{max} については中央値(最小値-最大値)を表示

LAS34850 の尿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-46 に示した。

LAS34850 の尿中排泄率及び腎クリアランスは中等度及び高度の腎機能障害群の方が腎機能正常群よりも統計学的に有意に低かった。腎機能正常群と比較して、軽度の腎機能障害群に有意な結果は認められなかった。

表 2.7.6.2-46 アクリジニウム臭化物 400 μ g を吸入投与後の LAS34850 の
尿中薬物動態パラメータ

PK parameters in urine	Degree of renal insufficiency			
	Normal (N = 6)	Mild (N = 6)	Moderate (N = 6)	Severe (N = 6)
A _{ml} (ng)	34445 (19.4)	24479 (43.4)	14799 (38.2)	7769 (90.7)
f _e (%)	17.37 (19.4)	12.34 (43.4)	7.46 (38.2)	3.92 (90.7)
CL _r (mL/min)	24.84 (15.2)	17.64 (39.0)	7.63 (26.8)	3.09 (62.4)

平均値(CV%)を表示

LAS34823 の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-47 に示した。

腎機能正常群と腎機能障害の各群とを比較したところ、LAS34823 の血漿中薬物動態パラメータに統計学的有意差は認められなかった。

表 2.7.6.2-47 アクリジニウム臭化物 400 μ g を吸入投与後の LAS34823 の
血漿中薬物動態パラメータ

PK parameters in plasma	Degree of renal insufficiency			
	Normal (N = 6)	Mild (N = 6)	Moderate (N = 6)	Severe (N = 6)
AUC _t (pg·h/mL)	507.2 (38.3)	518.9 (55.4)	590.5 (61.6)	696.5 (120.2)
AUC _{inf} (pg·h/mL)	641.1 (36.7)	646.0 (50.7)	749.4 (59.3)	654.9 (123.7) ^a
C _{max} (pg/mL)	79.3 (67.0)	67.4 (70.8)	64.1 (44.8)	49.0 (108.4)
t _{max} (h)	0.75 (0.08, 2.00)	1.25 (0.08, 2.00)	1.00 (0.25, 2.00)	1.25 (0.08, 16.00)
t _{1/2} (h)	14.5 (59.6)	13.6 (36.8)	17.0 (79.0)	9.45 (50.0) ^a
λ_z (1/h)	0.06 (61.3)	0.06 (38.6)	0.07 (70.2)	0.09 (46.5) ^a

平均値(CV%)を表示 ただし、t_{max} については中央値(最小値-最大値)を表示 a : N = 4

LAS34823 の尿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-48 に示した。

LAS34823 の尿中排泄率は中等度及び高度の腎機能障害群の方が腎機能正常群よりも統計学的に有意に低かった。腎クリアランスも軽度及び中等度の腎機能障害群の方が腎機能正常群よりも統計学的に有意に低かった。

表 2.7.6.2-48 アクリジニウム臭化物 400 μ g を吸入投与後の LAS34823 の
尿中薬物動態パラメータ

PK parameters in urine	Degree of renal insufficiency			
	Normal (N = 6)	Mild (N = 6)	Moderate (N = 6)	Severe (N = 6)
A_{m2} (ng)	14753 (34.9)	9780 (51.4)	5757 (46.2)	5394 (96.7)
f_e (%)	6.81 (34.9)	4.52 (51.4)	2.66 (46.2)	2.49 (96.7)
CL_r (mL/min)	442.1 (25.6)	286.3 (26.0)	188.2 (50.6)	195.7 (71.9)

平均値(CV%)を表示

2.7.6.2.8.2.3 安全性の結果

有害事象は 7 例(腎機能正常群、軽度、中等度及び高度の腎機能障害群でそれぞれ 3 例、2 例、1 例及び 1 例)に発現し、すべて治験薬との因果関係ありと判断された。

腎機能正常群で頭痛が 2 例(中等度及び軽度が各 1 例)、及び疲労が 1 例(軽度)、軽度腎機能障害群で頭痛が 2 例(いずれも軽度)、中等度腎機能障害群で傾眠が 1 例(軽度)、高度腎機能障害群で落ち着きのなさが 1 例(軽度)報告された。

重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象はなかった。

投与後 48 時間までの臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査について、特に臨床的に問題となる事項は認められなかった。

2.7.6.2.8.3 結論

腎機能正常群におけるアクリジニウム臭化物の尿中排泄率は低く、投与後 48 時間で用量の 0.09%であった。このことから、アクリジニウム臭化物の総クリアランスにおける腎クリアランスの寄与は小さいことが示唆された。その結果、腎機能障害群でアクリジニウム臭化物の腎排泄が明らかに低下したものの、腎機能障害が血漿中濃度に及ぼす影響は極めて小さく、 C_{max} 、 AUC_t ともに腎機能別の全群において同程度であった。

LAS34850 の $t_{1/2}$ は腎機能障害群の方が長く、 AUC_t は腎機能障害の程度が高度になるほど増加する傾向が認められた。本代謝物はムスカリン受容体をはじめとする様々な受容体や酵素に対して活性をもたないため、この増加に臨床的意義はないと考えられた。LAS34850 の尿中排泄率はアクリジニウム臭化物よりも高く、腎機能正常群では用量の 17%であり、軽度、中等度、高度の腎機能障害被験者では、それぞれ 12%、7%、4%と低下した。

LAS34823 の C_{max} 及び AUC_t は、全群でおおむね同程度であった。LAS34823 の尿中排泄率はアクリジニウム臭化物よりも高かったが、LAS34850 よりも低かった。腎機能正常群の尿中排泄率は用量の 7%であり、軽度、中等度、高度の腎機能障害群では、5%、3%、2%と低下した。

アクリジニウム臭化物とその 2 種の代謝物の薬物動態学的挙動が、腎機能障害によって臨床的に大きな問題となる変化を生じることはないと考えられた。このため、軽度、中等度、高度の腎機能障害患者に対する用量調整の必要はないと考えられた。

腎機能が正常な被験者及び腎障害の程度が異なる患者を対象にしたアクリジニウム臭化物 400 μ g の単回吸入投与による安全性に問題はなく、忍容性は良好と考えられた。

2.7.6.2.9 海外薬物動態試験(高齢/非高齢者)(M/34273/09 試験、参考資料)

(5.3.3.3-2)

2.7.6.2.9.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2-49 に示した。

表 2.7.6.2-49 試験方法の概略

項目	内容	
試験の標題	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)	
試験期間	●●年●月～●●年●月	
開発のフェーズ	第Ⅰ相	
目的	・中等症から重症の COPD 患者を対象に、アクリジニウム臭化物 200 μg 及び 400 μg を 1 日 1 回吸入投与し、単回投与後及び定常状態におけるアクリジニウム臭化物及び主要代謝物の薬物動態を評価する。 ・薬物動態が年齢による影響を受けるか否かを評価する。 ・安全性及び忍容性を評価する。	
試験方法	デザイン：非盲検非対照試験 対象：中等症から重症の COPD 患者 投与期間：各投与期 3 日間、計 6 日間 用法・用量： ・1 期：アクリジニウム臭化物 200 μg を 1 日 1 回朝に吸入投与 ・2 期：アクリジニウム臭化物 400 μg を 1 日 1 回朝に吸入投与 投与期間の間に 7 日間の休薬期間を設けた。また、投与最終日から 7 日以内に事後調査を実施した。	
被験者数(計画時)	24 例(非高齢者 12 例、高齢者 12 例)	
主な組み入れ基準	中等症から重症の COPD 患者 年齢に基づき、以下のように区分した。 ・40～59 歳の非高齢者 ・70 歳以上の高齢者	
治験薬、用量及び投与方法、バッチ番号	治験薬、用量及び投与方法	バッチ番号
	アクリジニウム臭化物 200 μg (Almirall 吸入器による)を 1 回 1 吸入又は 2 吸入	6D002
評価項目	薬物動態： アクリジニウム臭化物と主要代謝物(LAS34850(カルボン酸代謝物)及び LAS34823(アルコール代謝物))について、以下のパラメータを算出した。 ・投与 1 日目：C_{max}、t_{max}、AUC_t、AUC_{τ}、AUC_{inf}、$t_{1/2}$、λ_z、CL/F、V_z/F、A_e、A_{m1}、A_{m2}、CL_T、f_e ・投与 2 日目：C_{min} ・投与 3 日目：$C_{max,ss}$、t_{max}、$C_{min,ss}$、$C_{av,ss}$、AUC_t、$AUC_{\tau,ss}$、$t_{1/2}$、λ_z、CL/F、A_e、A_{m1}、A_{m2}、CL_T、f_e	

	(CL/F 及び V_z/F はアクリジニウム臭化物についてのみ算出した) 安全性： 有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査
統計手法	薬物動態： アクリジニウム臭化物、LAS34850 及び LAS34823 の全薬物動態パラメータについて、用量、投与日数及び年齢群別に適切な要約統計量を用いて解析した。非高齢者と高齢者との比較は Wilcoxon の順位和検定にて実施した。 安全性： 投与量別、投与日数別及び年齢群別に要約統計量を集計した。

2.7.6.2.9.2 試験成績

2.7.6.2.9.2.1 被験者の内訳

非高齢者 12 例及び高齢者 12 例の計 24 例について試験を完了し、安全性及び薬物動態評価対象とした。

2.7.6.2.9.2.2 薬物動態の結果

(1) アクリジニウム臭化物

非高齢者及び高齢者におけるアクリジニウム臭化物の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-50 に示した。

各用量及び各投与日の $t_{\max}$ は投与後 0.17～0.25 時間で、アクリジニウム臭化物は血漿中に速やかに移行した。アクリジニウム臭化物の血漿中濃度は $C_{\max}$ 到達後急速に低下し、 $t_{1/2}$ は 1～3 時間であった。各投与日での AUC_t 及び $C_{\max}$ は用量に比例して増大した。アクリジニウム臭化物の反復投与による明らかな蓄積は認められなかった。

各年齢群、各用量及び各投与日における消失速度及び曝露量に差は認められなかった。

表 2.7.6.2-50 アクリジニウム臭化物吸入投与後のアクリジニウム臭化物の
血漿中薬物動態パラメータ

PK parameters in plasma	acridinium bromide Dose	Young patients (N = 12)		Elderly patients (N = 12)	
		Day 1	Day 3	Day 1	Day 3
AUC _t (pg·h/mL)	200 μg	59.9 (58.7)	81.6 (59.1)	75.5 (83.9)	73.6 (49.8)
	400 μg	175.5 (54.7)	177.6 (40.3)	152.0 (59.3)	164.6 (55.0)
AUC _{inf} (Day 1) (pg·h/mL)	200 μg	79.9 (48.6)	NA	97.3 (67.4)	NA
	400 μg	193.9 (51.7)	NA	192.6 (48.0)	NA
AUC _τ (Day 1) AUC _{τ,ss} (Day 3) (pg·h/mL)	200 μg	75.4 (49.0)	103.1 (45.4)	92.0 (69.5)	94.7 (37.5)
	400 μg	193.5 (51.4)	199.6 (36.4)	171.3 (56.7)	191.1 (47.4)
C _{max} (Day 1) C _{max,ss} (Day 3) (pg/mL)	200 μg	39.0 (46.2)	37.8 (44.1)	38.3 (62.4)	40.1 (56.0)
	400 μg	82.3 (32.0)	86.1 (31.6)	71.1 (58.2)	67.8 (44.7)
C _{min} (Day 2) C _{min,ss} (Day 3) (pg/mL)	200 μg	<5.00 (0.00)	<5.00 (0.00)	<5.00 (0.00)	<5.00 (0.00)
	400 μg	<5.00 (0.00)	<5.00 (0.00)	<5.00 (0.00)	<5.00 (29.86)
C _{av,ss} (Day 3) (pg/mL)	200 μg	NA	4.30 (45.40)	NA	3.94 (37.45)
	400 μg	NA	8.32 (36.40)	NA	7.96 (47.38)
t _{max} (h)	200 μg	0.17 (0.08-0.50)	0.19 (0.08-1.00)	0.25 (0.10-2.00)	0.25 (0.08-0.50)
	400 μg	0.17 (0.08-1.00)	0.25 (0.08-1.03)	0.25 (0.08-1.50)	0.25 (0.08-0.50)
t _{1/2} (h)	200 μg	1.71 (37.12)	2.20 (20.18)	1.73 (39.16)	2.26 (29.92)
	400 μg	1.92 (29.03)	2.31 (32.20)	1.97 (29.00)	3.16 (34.38)
λ _z (1/h)	200 μg	0.46 (36.47)	0.33 (21.01)	0.47 (45.74)	0.34 (40.52)
	400 μg	0.39 (32.77)	0.34 (37.70)	0.38 (31.49)	0.24 (33.63)
CL/F (L/h)	200 μg	3025.1 (44.5)	2284.1 (43.8)	2850.5 (58.2)	2328.9 (29.3)
	400 μg	2419.8 (34.8)	2288.6 (39.7)	2784.5 (72.7)	2452.2 (38.2)
V _z /F (L)	200 μg	7066.2 (47.0)	NC	6284.3 (46.4)	NC
	400 μg	6351.0 (36.4)	NC	7024.5 (47.1)	NC

平均値(CV%)を表示 ただし、t_{max}については中央値(最小値 - 最大値)を表示

NA : 該当せず、NC : 算出せず

C_{min} (Day 2)は 2 日目の投与前に測定 C_{min,ss} (Day3)は 3 日目の投与前に測定

非高齢者及び高齢者におけるアクリジニウム臭化物の尿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-51 に示した。

アクリジニウム臭化物の尿中排泄率はすべての年齢群、用量及び投与日において 0.07～0.14% と極めて低かった。各用量及び各投与日における腎クリアランスは、非高齢者では 47～51 mL/min、高齢者では 35～39 mL/min であった。

表 2.7.6.2-51 アクリジニウム臭化物吸入投与後のアクリジニウム臭化物の
尿中薬物動態パラメータ

PK parameters in urine	aclidinium bromide Dose	Young patients (N = 12)			Elderly patients (N = 12)		
		Day 1 (24 h)	Day 3 (24 h)	Day 3 (48 h)	Day 1 (24 h)	Day 3 (24 h)	Day 3 (48 h)
A _e (ng)	200 μg	208.9 (46.3)	270.6 (58.5)	296.1 (58.9)	137.8 (50.0)	185.4 (54.7)	204.2 (57.7)
	400 μg	499.0 (50.4)	532.3 (47.5)	607.3 (50.0)	331.7 (41.0)	366.8 ^a (39.3)	410.0 ^a (41.3)
f _{e 0-24} (%)	200 μg	0.10 (46.25)	0.14 (58.47)	NC	0.07 (50.01)	0.09 (54.71)	NC
	400 μg	0.12 (50.37)	0.13 (47.47)	NC	0.08 (40.95)	0.09 (39.24)	NC
CL _r (mL/min)	200 μg	50.4 (43.2)	50.6 ^a (56.3)	NC	37.2 ^b (68.5)	37.2 ^a (45.5)	NC
	400 μg	47.1 (48.9)	50.2 (56.6)	NC	38.9 (47.9)	34.9 ^a (43.9)	NC

平均値(CV%)を表示 NC : 算出せず^a a : N = 11、b : N = 10

(2) LAS34850

非高齢者及び高齢者における LAS34850 の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-52 に示した。

各年齢群、各用量及び各投与日における t_{1/2} に統計学的有意差は認められなかった。LAS34850 の AUC_t 及び C_{max} は、いずれの投与日でも用量に伴い増大していた。1 日目と 3 日目の AUC_t との比較では有意差はなく、薬物動態における線形性及び 3 日目までには定常状態に達したことが示された。LAS34850 の全身曝露はアクリジニウム臭化物よりも極めて高く、非高齢者で 86～114 倍、高齢者で 104～157 倍であった。LAS34850 の AUC_t、AUC_τ 及び C_{max} は、各用量及び投与日において非高齢者よりも高齢者の方が高値であったが、本代謝物がムスカリン受容体をはじめとする様々な受容体及び酵素に対して活性をもたないことから、この増加に臨床的意義はないと考えられた。

表 2.7.6.2-52 アクリジニウム臭化物吸入投与後の LAS34850 の血漿中薬物動態パラメータ

PK parameters in plasma	acridinium bromide Dose	Young patients (N = 12)		Elderly patients (N = 12)	
		1 日目	3 日目	1 日目	3 日目
AUC _t (pg·h/mL)	200 μg	6795.5 (41.0)	8151.6 (58.1)	7874.5 (42.4)	11571 (44.2)
	400 μg	15070 (43.6)	20246 (39.8)	20271 (30.7)	25629 (24.3)
AUC _{inf} (Day 1) (pg·h/mL)	200 μg	7819.8 (34.4)	NA	9123.8 (38.8)	NA
	400 μg	16530 (40.6)	NA	21734 (29.9)	NA
AUC _τ (Day 1)	200 μg	7369.8 (35.0)	8569.5 (52.6)	8479.9 (38.2)	11382 (40.8)
AUC _{τ,ss} (Day 3) (pg·h/mL)	400 μg	15359 (41.6)	18196 (40.0)	20317 (30.2)	22458 (22.0)
C _{max} (Day 1)	200 μg	805.9 (36.2)	844.0 (57.4)	829.2 (30.4)	1029.5 (41.1)
C _{max,ss} (Day 3) (pg/mL)	400 μg	1669.8 (44.7)	1812.0 (48.5)	1942.6 (31.0)	2058.7 (26.3)
C _{min} (Day 2)	200 μg	<100.00 (33.61)	<100.00 (55.75)	<100.00 (58.73)	100.18 (48.56)
C _{min,ss} (Day 3) (pg/mL)	400 μg	128.20 (58.33)	170.43 (43.50)	176.31 (35.79)	233.67 (32.66)
C _{av,ss} (Day 3) (pg/mL)	200 μg	NA	357.06 (52.63)	NA	474.24 (40.75)
	400 μg	NA	758.15 (40.03)	NA	935.74 (21.98)
t _{max} (h)	200 μg	4.00 (1.50-4.02)	4.00 (1.50-6.00)	4.00 (1.50-6.00)	4.00 (2.00-6.00)
	400 μg	4.00 (1.50-4.00)	4.00 (1.50-6.00)	4.00 (2.00-8.00)	4.00 (2.00-6.00)
t _{1/2} (h)	200 μg	5.35 (28.51)	6.41 (37.78)	5.42 (32.50)	8.69 (54.64)
	400 μg	5.86 (30.45)	10.21 (44.22)	5.43 (17.36)	11.58 (39.81)
λ _z (1/h)	200 μg	0.14 (30.82)	0.12 (39.35)	0.14 (27.60)	0.10 (38.70)
	400 μg	0.13 (31.37)	0.08 (41.05)	0.13 (16.87)	0.07 (45.39)

平均値(CV%)を表示 ただし t_{max} については中央値(最小値 - 最大値)を表示 NA : 該当せず
C_{min} (Day 2)は 2 日目の投与前に測定 C_{min,ss} (Day 3)は 3 日目の投与前に測定

非高齢者及び高齢者における LAS34850 の尿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-53 に示した。
すべての年齢群、用量及び投与日における投与後 24 時間までの LAS34850 の尿中排泄率は 9.3 ~13.2%で、アクリジニウム臭化物と比較して高かった。

表 2.7.6.2-53 アクリジニウム臭化物吸入投与後の LAS34850 の尿中薬物動態パラメータ

PK parameters in urine	acridinium bromide Dose	Young patients (N = 12)			Elderly patients (N = 12)		
		Day 1 (24 h)	Day 3 (24 h)	Day 3 (48 h)	Day 1 (24 h)	Day 3 (24 h)	Day 3 (48 h)
A _{ml} (ng)	200 μg	9901.6 (41.9)	11904 (60.9)	12963 (60.9)	9211.1 (48.3)	12563 (43.1)	13617 (44.8)
	400 μg	22766.8 (43.2)	25482 (43.6)	28450 (44.2)	22203.3 (37.9)	26096 ^a (38.2)	29588 ^a (39.7)
f _{e 0-24} (%)	200 μg	9.99 (41.86)	12.01 (60.92)	NC	9.29 (48.27)	12.67 (43.08)	NC
	400 μg	11.48 (43.19)	12.85 (43.55)	NC	11.20 (37.94)	13.16 ^a (38.16)	NC
CL _r (mL/min)	200 μg	23.0 (42.9)	22.5 (39.6)	NC	18.2 (29.6)	20.6 (44.1)	NC
	400 μg	25.6 (34.1)	23.9 (30.9)	NC	18.1 (25.0)	19.5 (30.3)	NC

平均値(CV%)を表示 NC : 算出せず a : N = 11

(3) LAS34823

非高齢者及び高齢者における LAS34823 の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-54 に示した。

両群の各用量及び投与日における LAS34823 の $t_{\max}$ は投与後 0.25～1.5 時間で、アクリジニウム臭化物より遅かったが、LAS34850 よりは速かった。LAS34823 の AUC_t 及び $C_{\max}$ は、いずれの投与日でも用量に伴い増大していた。1 日目と 3 日目の AUC_t との比較では有意差はなく、投与 3 日目までには定常状態に達したことが示された。LAS34823 の $t_{1/2}$ は、各用量及び各投与日において非高齢者よりも高齢者の方が長かった。LAS34823 の全身曝露はアクリジニウム臭化物よりも高く、非高齢者で 1.9～2.4 倍、高齢者で 3.8～5.1 倍であった。LAS34823 の AUC_t 、 AUC_{τ} 及び $C_{\max}$ は各用量及び各投与日において、非高齢者より高齢者において高値であったが、本代謝物はムスカリン受容体をはじめとする幅広い受容体及び酵素に対して活性をもたないことから、この増加に臨床的意義はないと考えられた。

表 2.7.6.2-54 アクリジニウム臭化物吸入投与後の LAS34823 の血漿中薬物動態パラメータ

PK parameters in plasma	aclidinium bromide Dose	Young patients (N = 12)		Elderly patients (N = 12)	
		Day 1	Day 3	Day 1	Day 3
AUC_t (pg·h/mL)	200 μg	135.6 ^a (61.01)	183.9 ^a (62.97)	289.8 ^a (78.52)	362.8 ^a (76.79)
	400 μg	342.9 (68.71)	430.7 (45.97)	607.5 (56.94)	845.6 (76.03)
AUC_{inf} (Day 1) (pg·h/mL)	200 μg	209.1 ^c (64.80)	NA	372.4 ^a (79.88)	NA
	400 μg	380.5 ^a (63.41)	NA	733.8 (61.72)	NA
AUC_{τ} (Day 1) $AUC_{\tau,ss}$ (Day 3) (pg·h/mL)	200 μg	165.6 ^a (59.68)	216.8 ^a (56.73)	327.5 ^a (65.22)	366.4 ^a (57.08)
	400 μg	382.8 (57.18)	443.0 (41.32)	628.7 (52.30)	742.6 (59.44)
$C_{\max}$ (Day 1) $C_{\max,ss}$ (Day 3) (pg/mL)	200 μg	34.0 (58.93)	34.1 ^a (41.54)	37.6 (46.25)	41.0 (59.85)
	400 μg	66.2 (43.32)	61.4 (35.15)	79.2 (51.81)	80.5 (39.28)
C_{min} (Day 2) $C_{min,ss}$ (Day 3) (pg/mL)	200 μg	<5.00 ^b (0.00)	<5.00 ^a (0.00)	<5.00 (107.53)	<5.00 (86.21)
	400 μg	<5.00 ^a (56.09)	<5.00 (46.55)	7.40 (108.72)	10.70 (105.92)
$C_{av,ss}$ (Day 3) (pg/mL)	200 μg	NA	9.03 ^a (56.73)	NA	15.27 ^a (57.08)
	400 μg	NA	18.46 (41.32)	NA	30.94 (59.44)
$t_{\max}$ (h)	200 μg	1.00 (0.25-4.00)	0.50 ^a (0.25-2.00)	0.50 ^a (0.25-6.00)	1.25 (0.25-8.00)
	400 μg	0.25 (0.25-2.00)	0.25 (0.25-4.00)	1.25 (0.25-8.00)	1.50 (0.25-6.00)
$t_{1/2}$ (h)	200 μg	4.51 ^c (79.53)	4.53 ^b (42.24)	5.83 ^a (41.99)	7.18 ^a (46.35)
	400 μg	4.66 ^a (44.41)	8.16 ^a (50.62)	7.77 (35.00)	11.66 (33.13)
λ_z (1/h)	200 μg	0.21 ^c (44.18)	0.17 ^b (34.07)	0.13 ^a (31.64)	0.12 ^a (42.33)
	400 μg	0.18 ^a (46.29)	0.09 ^a (41.74)	0.10 (39.04)	0.07 (36.83)

平均値(CV%)を表示 ただし $t_{\max}$ については中央値(最小値 - 最大値)を表示

NA : 該当せず a : N = 11、b : N = 10、c : N = 9

C_{min} (Day 2)は 2 日目の投与前に測定 $C_{min,ss}$ は 3 日目の投与前に測定

非高齢者及び高齢者における LAS34823 の尿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-55 に示した。
すべての年齢群、用量及び投与日における投与後 24 時間までの LAS34823 の尿中排泄率は 3.7～6.1%で、アクリジニウム臭化物と比較して著しく高かったが、LAS34850 よりも低かった。

表 2.7.6.2-55 アクリジニウム臭化物吸入投与後の LAS34823 の尿中薬物動態パラメータ

PK parameters in urin	aclidinium bromide Dose	Young patients (N = 12)			Elderly patients (N = 12)		
		Day 1 (24 h)	Day 3 (24 h)	Day 3 (48 h)	Day 1 (24 h)	Day 3 (24 h)	Day 3 (48 h)
A_{m2} (ng)	200 μg	4019.7 (31.5)	5446.2 (52.7)	6427.4 (53.1)	4494.1 (57.0)	5971.8 (58.6)	7207.0 (63.3)
	400 μg	9471.5 (55.1)	10784 (39.2)	12902 (41.1)	10159 (52.8)	13192 (71.6)	16375 (85.8)
$f_{e\ 0-24}$ (%)	200 μg	3.71 (31.48)	5.03 (52.68)	NC	4.15 (57.04)	5.52 (58.55)	NC
	400 μg	4.37 (55.06)	4.98 (39.23)	NC	4.69 (52.84)	6.09 (71.61)	NC
CL_r (mL/min)	200 μg	499.00 (46.17)	558.91 (57.93)	NC	279.57 (39.63)	319.42 (41.55)	NC
	400 μg	448.93 (42.03)	454.06 (48.47)	NC	285.36 (30.78)	307.97 (34.18)	NC

平均値(CV%)を表示 NC：算出せず a：N = 11

2.7.6.2.9.2.3 安全性の結果

アクリジニウム臭化物 200 μg 投与後に非高齢者で 7 例、高齢者で 3 例の有害事象が、400 μg 投与後に非高齢者で 5 例、高齢者で 2 例の有害事象が報告された。有害事象の発現率はいずれの年齢群及び用量においても低く、抗コリン作用に関連する有害事象も含め、年齢及び用量との関連性は認められなかった。

アクリジニウム臭化物 200 μg 投与後に高頻度に報告された有害事象は、疲労(非高齢者 3 例、高齢者 2 例)及び頭痛(非高齢者 3 例、高齢者 1 例)であった。同様に、400 μg 投与後に高頻度に報告された有害事象は、疲労(非高齢者 4 例、高齢者 1 例)及び頭痛(非高齢者 1 例、高齢者 2 例)であった。有害事象の多くは治験責任医師等により治験薬との因果関係ありと判断されたが、重症度はいずれも軽度又は中等度であり、いずれの事象も治験終了時には回復していた。

臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査について、特に臨床的に問題となる事項は認められなかった。

2.7.6.2.9.3 結論

中等症から重症の COPD の非高齢患者及び高齢患者を対象にしたアクリジニウム臭化物 200 μg 及び 400 μg の吸入投与は、単回投与(1 日目)及び反復投与(3 日目)において安全性に問題はなく、忍容性は良好であった。

アクリジニウム臭化物の血漿中薬物動態プロファイルは投与 1 日目と 3 日目で類似し、400 μg 吸入後の曝露量は 200 μg 吸入後の約 2 倍であった。これらの結果から、アクリジニウム臭化物の薬物動態は用量依存性を示し、投与回数には依存しなかった。アクリジニウム臭化物の薬物動態は、高齢者と非高齢者で同様であった。高齢者で主要代謝物の曝露が増大する傾向が認められたが、これらの代謝物が各種受容体及び酵素に対して活性をもたないことから、臨床的意義はないと考えられた。したがって、高齢の COPD 患者における用量調節の必要はないと判断した。

2.7.6.2.10 海外 Thorough QT/QTc 試験(M/34273/11 試験、評価資料)

(5.3.4.1-1)

2.7.6.2.10.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2-56 に示した。

表 2.7.6.2-56 試験方法の概略

項目	内容
試験の標題	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
試験期間	●●年●月～●●年●月
開発のフェーズ	第Ⅰ相
目的	主要目的： - アクリジニウム臭化物 200 μg 又は 800 μg を反復投与したときの QTc 間隔への影響をプラセボと比較する。 副次目的： - アクリジニウム臭化物 200 μg 又は 800 μg 投与による心血管系の安全性プロファイルの評価する。 - モキシフロキサシン 400 mg 投与による QTc 間隔への影響をプラセボと比較する。 - 単回投与及び反復投与後の未変化体及び主要代謝物の全身曝露量を算出し、心電図の変化との関連性を検討する。 - アクリジニウム臭化物の安全性及び忍容性を評価する。
試験方法	デザイン：無作為化プラセボ及び陽性対照並行群間比較試験 対象：健康成人 投与期間：3 日間 用法・用量：アクリジニウム臭化物(200 μg 又は 800 μg)又はプラセボを 1 日 1 回吸入投与、あるいはモキシフロキサシン(400 mg)を 1 日 1 回経口投与 被験者はスクリーニング期間(最長 11 日間)の後、ベースライン測定のため 2 日間入院した。治験薬が組入れ基準を満たす被験者に、1:1:1:1 の比でアクリジニウム臭化物 200 μg 群、800 μg 群、プラセボ群又はモキシフロキサシン 400 mg 群に無作為に割り付けられた。3 日間の投与を経て 4 日目に退院し、投与終了 3～7 日後に事後調査を行った。 アクリジニウム臭化物群及びプラセボ群は二重盲検下で投与された。モキシフロキサシン群は陽性対照として設定され、非盲検下で投与された。なお、モキシフロキサシン群はアクリジニウム臭化物群及びプラセボ群とは別の評価者により 12 誘導心電図及び心血管系の安全性プロファイルが評価されたため、本試験の結果に影響を与えることはなかった。 以下のいずれかの事象が認められた場合は、被験者の試験を中止した。 - 同一日に心電図上で QTcB が 500 msec を超える QT 延長が 2 回以上認められた場合 - QTcB がベースラインから 60 msec を超える延長が 1 回認められ、かつ心

	室細動が持続した場合 - トルサード・ド・ポアンツが発現した場合 - 心室粗動又は心室細動が発現した場合				
被験者数(計画時)	256 名(各投与群 64 名) 被験者数の設定根拠： 両側有意水準 $\alpha = 0.05$ 、検出力 80%、標準偏差 10 msec とし、QTci のベースラインからの変化量について、アクリジニウム臭化物群とプラセボ群との間で 5 msec の差を検出できるように被験者数を算出した。				
主な組み入れ基準	- 18 歳から 45 歳までの健康成人 - 非喫煙者もしくは過去 3 箇月間喫煙していない - 喫煙歴が 10 pack/year 未満である				
治験薬、用量及び投与方法、バッチ番号	被験薬剤				
	治験薬、用量及び投与方法			バッチ番号	
	アクリジニウム臭化物 200 μ g (Almirall 吸入器による)を 1 回 1 吸入			3-001-09C	
	対照薬剤				
	治験薬、用量及び投与方法			バッチ番号	
	プラセボ(Almirall 吸入器による)を 1 回 1 吸入			03-001-02C-P	
	モキシフロキサシン 400 mg を 1 回 1 錠、経口投与			BXB70A3	
	アクリジニウム臭化物 200 μ g 群、800 μ g 群及びプラセボ群は盲検性維持のため、以下の 4 つの Almirall 吸入器を用いて、各 1 回ずつ吸入した。				
	投与群	Almirall 吸入器			
	アクリジニウム臭化物 200 μ g	200 μ g	プラセボ	プラセボ	プラセボ
アクリジニウム臭化物 800 μ g	200 μ g	200 μ g	200 μ g	200 μ g	
プラセボ	プラセボ	プラセボ	プラセボ	プラセボ	
評価項目	心血管系に関する安全性： (1) 主要評価項目 投与期間終了時(3 日目)の QTci(被験者ごとの補正式を用いて補正した QT 間隔)のベースラインからの変化量 (2) 副次評価項目 投与 1 日目及び 3 日目の QTci、QTcF(Fridericia の補正式($QT/RR^{1/3}$)で補正した QT 間隔)、QTcB(Bazett の補正式($QT/RR^{1/2}$)で補正した QT 間隔)、QT、その他の 12 誘導心電図パラメータ(心拍数、RR、PR、QRS)、12 誘導心電図所見、12 誘導ホルター心電図所見 安全性： 有害事象、臨床検査、身体的検査及びバイタルサイン 薬物動態(参考値)： 投与 1 日目及び 3 日目のアクリジニウム臭化物及び主要代謝物(LAS34850 (カルボン酸代謝物)及び LAS34283(アルコール代謝物))の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ				

統計手法	主要評価項目については ITT 解析対象集団及び PPS に対して、副次評価項目については ITT 解析対象集団に対して解析を行った。その他の安全性及び薬物動態に関する解析は安全性解析対象集団に対して行った。臨床検査の再測定結果を除くすべての解析で Available Data Only(ADO)の手法を適用した。
------	--

2.7.6.2.10.2 試験成績

2.7.6.2.10.2.1 被験者の内訳

本試験では、無作為に割り付けられた被験者 272 例全例に治験薬が投与され、そのうち 267 例が試験を完了した。試験中止になった 5 例の内訳は、有害事象発現がモキシフロキサシン 400 mg 群で 1 例、プロトコル不遵守がアクリジニウム臭化物 800 μg 群で 1 例、その他の理由がそれぞれアクリジニウム臭化物 200 μg 群で 2 例、800 μg 群で 1 例であった(表 2.7.6.2-57)。

表 2.7.6.2-57 被験者の内訳

群	aclidinium bromide		MFLX	プラセボ	合計
	200 μg	800 μg	400 mg		
割付被験者数	68	68	68	68	272
完了被験者数	66	66	67	68	267
中止被験者数	2	2	1	0	5
中止理由					
有害事象	0	0	1	0	1
プロトコル不遵守	0	1	0	0	1
その他	2	1	0	0	3

MFLX：モキシフロキサシン (5.3.4.1-1 Table 6 より一部改変)

2.7.6.2.10.2.2 解析したデータセット

本試験の解析対象集団の内訳を表 2.7.6.2-58 に示した。

表 2.7.6.2-58 解析対象集団の内訳

	aclidinium bromide		MFLX	プラセボ N = 68	合計 N = 272
	200 μg N = 68	800 μg N = 68	400 mg N = 68		
	n	n	n		
安全性解析対象集団	68	68	68	68	272
ITT	68	68	68	68	272
PPS	66	67	67	66	266

MFLX：モキシフロキサシン N：無作為化された被験者数 ITT：Intent-to-Treat PPS：Per protocol set
(5.3.4.1-1 Table 7 より一部改変)

2.7.6.2.10.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2-59 に示した。人口統計学的及び他の基準値の特性は各投与群間で類似していた。

表 2.7.6.2-59 人口統計学的及び他の基準値の特性(安全性解析対象集団)

項目 (単位) 要約統計/カテゴリー分類	AB 200 µg N = 68	AB 800 µg N = 68	MFLX 400 mg N = 68	プラセボ N = 68	合計 N = 272
性別, 被験者数 (%)					
男性	34 (50.0)	34 (50.0)	34 (50.0)	34 (50.0)	136 (50.0)
女性	34 (50.0)	34 (50.0)	34 (50.0)	34 (50.0)	136 (50.0)
人種, 被験者数 (%)					
白人	7 (10.3)	17 (25.0)	12 (17.7)	11 (16.2)	47 (17.3)
黒人	11 (16.2)	5 (7.4)	6 (8.8)	5 (7.4)	27 (9.9)
その他 ^{*1}	50 (73.5)	46 (67.6)	50 (73.5)	52 (76.5)	198 (72.8)
年齢 (歳)					
平均値 (標準偏差)	35.28 (7.6)	35.24 (7.1)	35.28 (7.6)	32.28 (6.9)	33.86 (7.8)
身長 (m)					
平均値 (標準偏差)	1.68 (0.1)	1.65 (0.1)	1.66 (0.1)	1.66 (0.1)	1.66 (0.1)
体重 (kg)					
平均値 (標準偏差)	69.82 (12.5)	69.79 (10.1)	71.07 (11.1)	68.58 (11.8)	69.81 (11.4)
BMI (kg/m ²)					
平均値 (標準偏差)	24.76 (3.0)	25.55 (2.6)	25.61 (2.9)	24.89 (2.9)	25.20 (2.9)
喫煙歴					
なし, 被験者数 (%)	65 (95.6)	64 (94.1)	68 (100.0)	65 (95.6)	262 (96.3)
あり ^{*2} , 被験者数 (%)	3 (4.4)	4 (5.9)	0 (0.0)	3 (4.4)	10 (3.7)
喫煙指数 (pack years), 平均値 (標準偏差)	7.7 (6.9)	3.1 (2.0)	NA	6.3 (4.6)	5.4 (4.6)
飲酒					
なし, 被験者数 (%)	68 (100.0)	64 (94.1)	67 (98.5)	67 (98.5)	266 (97.8)
あり, 被験者数 (%)	0 (0.0)	4 (5.9)	1 (1.5)	1 (1.5)	6 (2.2)
1 日平均摂取量 (g/日) 平均値 (標準偏差)	NA	9.3 (4.5)	21.0	28.0	14.3 (8.9)
カフェイン摂取					
なし, 被験者数 (%)	63 (92.7)	58 (85.3)	56 (82.4)	59 (86.8)	236 (86.8)
あり, 被験者数 (%)	5 (7.4)	10 (14.7)	12 (17.7)	9 (13.2)	36 (13.2)
1 日平均摂取量 (mg/日) 平均値 (標準偏差)	111.4 (42.6)	106.3 (59.6)	112.3 (58.6)	73.0 (27.8)	100.7 (51.4)

AB : アクリジニウム臭化物 MFLX : モキシフロキサシン N : 無作為化された被験者数 NA : 該当なし

*1 : ヒスパニック、インディアン、アメリカ原住民、南米アメリカインディアンを含む

*2 : スクリーニング時より 3 箇月以上前に禁煙し、現在喫煙していない被験者

(5.3.4.1-1 Table 8、Table 9 より一部改変)

2.7.6.2.10.2.4 心血管系に関する安全性の結果

2.7.6.2.10.2.4.1 QTci 間隔

投与 3 日目の QTci 間隔について、測定時間に対応したベースラインからの変化量の推定値(最小二乗平均及び 95%信頼区間)を算出した結果を表 2.7.6.2-60、各実薬投与群とプラセボ群との群間比較を行った結果を表 2.7.6.2-61 に示した。陽性対照であるモキシフロキサシン 400 mg 群では、投与 15 分後から投与 23.5 時間後までのすべての時点で、4.2 msec(投与 23.5 時間後)~15.2 msec(投与 2 時間後)の範囲でプラセボ群と比較して統計学的に有意な QTci 間隔の延長が認められた。一方、アクリジニウム臭化物群では、QTci 間隔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、それぞれ 200 μg 群で 3.3 msec(95%信頼区間：-0.4~6.9 msec、投与 2 時間後)、800 μg 群で 2.0 msec(95%信頼区間：-1.6~5.6 msec、投与 2 時間後)が最大であり、両群共に、すべての時点でプラセボ群と有意差は認められなかった(表 2.7.6.2-61)。

表 2.7.6.2-60 投与 3 日目の QTci 間隔の各測定時間に対応したベースラインからの変化量
(ITT 解析対象集団)

(単位：msec)

測定時間/統計量	AB 200 μg N = 68	AB 800 μg N = 68	MFLX 400 mg N = 68	プラセボ N = 68
投与 5 分後				
最小二乗平均 ^{*1*2} (95%信頼区間) ^{*2}	-2.7 (-5.3, -0.1)	-1.8 (-4.4, 0.9)	0.6 (-1.9, 3.2)	-1.9 (-4.5, 0.6)
投与 15 分後				
最小二乗平均 ^{*1*2} (95%信頼区間) ^{*2}	-2.7 (-5.3, -0.1)	-4.7 (-7.3, -2.1)	2.7 (0.2, 5.3)	-3.3 (-5.8, -0.7)
投与 30 分後				
最小二乗平均 ^{*1*2} (95%信頼区間) ^{*2}	-3.6 (-6.2, -1.0)	-3.7 (-6.3, -1.1)	6.5 (3.9, 9.1)	-4.2 (-6.7, -1.6)
投与 1 時間後				
最小二乗平均 ^{*1*2} (95%信頼区間) ^{*2}	-3.5 (-6.1, -0.9)	-3.2 (-5.8, -0.6)	8.8 (6.2, 11.4)	-2.9 (-5.4, -0.3)
投与 2 時間後				
最小二乗平均 ^{*1*2} (95%信頼区間) ^{*2}	-1.0 (-3.6, 1.6)	-2.3 (-4.9, 0.3)	10.9 (8.4, 13.5)	-4.3 (-6.8, -1.7)
投与 4 時間後				
最小二乗平均 ^{*1*2} (95%信頼区間) ^{*2}	-1.8 (-4.4, 0.8)	-2.6 (-5.3, 0.0)	11.0 (8.4, 13.5)	-1.6 (-4.2, 1.0)
投与 8 時間後				
最小二乗平均 ^{*1*2} (95%信頼区間) ^{*2}	-3.5 (-6.1, -0.9)	-3.6 (-6.2, -1.0)	7.2 (4.6, 9.8)	-4.1 (-6.7, -1.5)
投与 12 時間後				
最小二乗平均 ^{*1*2} (95%信頼区間) ^{*2}	-2.9 (-5.5, -0.3)	-3.9 (-6.5, -1.3)	4.5 (1.9, 7.1)	-2.3 (-4.9, 0.2)
投与 23.5 時間後				
最小二乗平均 ^{*1*2} (95%信頼区間) ^{*2}	-4.1 (-6.7, -1.6)	-2.1 (-4.7, 0.5)	3.0 (0.5, 5.6)	-1.2 (-3.7, 1.4)

AB：アクリジニウム臭化物 MFLX：モキシフロキサシン N：無作為化された被験者数 ITT：Intent-to-Treat

*1：ベースライン及び投与 3 日目の 12 誘導心電図検査の測定時点を揃えた。測定時点ごとに投与 3 日目 QTci のベースラインからの変化量(最小二乗平均及び 95%信頼区間)を算出した。

*2：測定時点及び投与群を共変量とした共分散分析モデル

(5.3.4.1-1 Table 10 より一部改変)

表 2.7.6.2-61 投与 3 日目の QTci 間隔のベースラインからの変化量におけるプラセボとの
群間比較(ITT 解析対象集団)

(単位 : msec)

測定時間/統計量	AB 200 μg N = 68	AB 800 μg N = 68	MFLX 400 mg N = 68
投与 5 分後			
最小二乗平均のプラセボとの群間差 ^{*1*2} (95%信頼区間) ^{*2}	-0.8 (-4.4, 2.9)	0.2 (-3.5, 3.8)	2.6 (-1.1, 6.2)
p 値	0.6832	0.9178	0.1632
投与 15 分後			
最小二乗平均のプラセボとの群間差 ^{*1*2} (95%信頼区間) ^{*2}	0.6 (-3.0, 4.3)	-1.4 (-5.0, 2.3)	6.0 (2.4, 9.6)
p 値	0.7417	0.4610	0.0012
投与 30 分後			
最小二乗平均のプラセボとの群間差 ^{*1*2} (95%信頼区間) ^{*2}	0.6 (-3.1, 4.2)	0.4 (-3.2, 4.1)	10.6 (7.0, 14.3)
p 値	0.7627	0.8154	< 0.0001
投与 1 時間後			
最小二乗平均のプラセボとの群間差 ^{*1*2} (95%信頼区間) ^{*2}	-0.6 (-4.2, 3.0)	-0.3 (-4.0, 3.3)	11.7 (8.1, 15.3)
p 値	0.7489	0.8523	< 0.0001
投与 2 時間後			
最小二乗平均のプラセボとの群間差 ^{*1*2} (95%信頼区間) ^{*2}	3.3 (-0.4, 6.9)	2.0 (-1.6, 5.6)	15.2 (11.6, 18.8)
p 値	0.0766	0.2798	< 0.0001
投与 4 時間後			
最小二乗平均のプラセボとの群間差 ^{*1*2} (95%信頼区間) ^{*2}	-0.2 (-3.8, 3.5)	-1.0 (-4.7, 2.6)	12.6 (9.0, 16.2)
p 値	0.9293	0.5844	< 0.0001
投与 8 時間後			
最小二乗平均のプラセボとの群間差 ^{*1*2} (95%信頼区間) ^{*2}	0.6 (-3.0, 4.2)	0.5 (-3.1, 4.2)	11.3 (7.7, 14.9)
p 値	0.7460	0.7754	< 0.0001
投与 12 時間後			
最小二乗平均のプラセボとの群間差 ^{*1*2} (95%信頼区間) ^{*2}	-0.5 (-4.2, 3.1)	-1.5 (-5.2, 2.1)	6.8 (3.2, 10.5)
p 値	0.7811	0.4068	0.0002
投与 23.5 時間後			
最小二乗平均のプラセボとの群間差 ^{*1*2} (95%信頼区間) ^{*2}	-3.0 (-6.6, 0.7)	-1.0 (-4.6, 2.7)	4.2 (0.6, 7.8)
p 値	0.1080	0.6069	0.0235

AB : アクリジニウム臭化物 MFLX : モキシフロキサシン N : 無作為化された被験者数 ITT : Intent-to-Treat

*1 : ベースライン及び投与 3 日目の 12 誘導心電図検査の測定時点を揃えた。測定時点ごとに投与 3 日目 QTci のベースラインからの変化量について、各実薬投与群のプラセボ群に対する群間差(最小二乗平均及び 95%信頼区間)を算出した。

*2 : 測定時点及び投与群を共変量とした共分散分析モデル
(5.3.4.1-1 Table 12、Table 7b より一部改変)

投与 1 日目の QTci 間隔に関しても、投与 3 日目と同様の結果であった(表 2.7.6.2-62、表 2.7.6.2-63)。

表 2.7.6.2-62 投与 1 日目の QTci 間隔の各測定時間に対応したベースラインからの変化量
(ITT 解析対象集団)

(単位 : msec)

測定時間/統計量	AB 200 μg N = 68	AB 800 μg N = 68	MFLX 400 mg N = 68	プラセボ N = 68
投与 5 分後				
最小二乗平均 ^{*1*2} (95%信頼区間) ^{*2}	-2.0 (-4.4, 0.3)	-3.7 (-6.0, -1.4)	-5.7 (-8.0, -3.4)	-3.1 (-5.5, -0.8)
投与 15 分後				
最小二乗平均 ^{*1*2} (95%信頼区間) ^{*2}	-3.5 (-5.8, -1.1)	-5.3 (-7.7, -3.0)	-3.2 (-5.5, -0.8)	-5.9 (-8.3, -3.6)
投与 30 分後				
最小二乗平均 ^{*1*2} (95%信頼区間) ^{*2}	-4.6 (-6.9, -2.2)	-5.6 (-8.0, -3.3)	-0.7 (-3.0, 1.7)	-5.3 (-7.6, -2.9)
投与 1 時間後				
最小二乗平均 ^{*1*2} (95%信頼区間) ^{*2}	-3.7 (-6.0, -1.3)	-3.4 (-5.7, -1.0)	4.0 (1.7, 6.4)	-3.3 (-5.7, -1.0)
投与 2 時間後				
最小二乗平均 ^{*1*2} (95%信頼区間) ^{*2}	-2.9 (-5.3, -0.6)	-2.3 (-4.7, 0.0)	7.4 (5.0, 9.8)	-4.4 (-6.8, -2.1)
投与 4 時間後				
最小二乗平均 ^{*1*2} (95%信頼区間) ^{*2}	-2.2 (-4.6, 0.1)	-2.4 (-4.7, 0.0)	7.7 (5.4, 10.1)	-0.4 (-2.7, 2.0)
投与 8 時間後				
最小二乗平均 ^{*1*2} (95%信頼区間) ^{*2}	-3.8 (-6.2, -1.5)	-5.3 (-7.7, -3.0)	1.0 (-1.3, 3.4)	-4.4 (-6.8, -2.1)
投与 12 時間後				
最小二乗平均 ^{*1*2} (95%信頼区間) ^{*2}	-3.2 (-5.6, -0.8)	-5.3 (-7.6, -2.9)	1.8 (-0.5, 4.2)	-3.0 (-5.3, -0.6)
投与 23.5 時間後				
最小二乗平均 ^{*1*2} (95%信頼区間) ^{*2}	-1.4 (-3.8, 1.0)	-1.2 (-3.5, 1.2)	4.5 (2.1, 6.8)	0.2 (-2.2, 2.5)

AB : アクリジニウム臭化物 MFLX : モキシフロキサシン N : 無作為化された被験者数 ITT : Intent-to-Treat

*1 : ベースライン及び投与 1 日目の 12 誘導心電図検査の測定時点を揃えた。測定時点ごとに投与 3 日目 QTci のベースラインからの変化量(最小二乗平均及び 95%信頼区間)を算出した。

*2 : 測定時点及び投与群を共変量とした共分散分析モデル

(5.3.4.1-1 Table 10 より一部改変)

表 2.7.6.2-63 投与 1 日目の QTci 間隔のベースラインからの変化量におけるプラセボとの
群間比較(ITT 解析対象集団)

(単位 : msec)

測定時間/統計量	AB 200 μg N = 68	AB 800 μg N = 68	MFLX 400 mg N = 68
投与 5 分後			
最小二乗平均のプラセボとの群間差 ^{*1*2} (95%信頼区間) ^{*2}	1.1 (-2.2, 4.4)	-0.6 (-3.9, 2.8)	-2.6 (-5.9, 0.8)
p 値	0.5102	0.7372	0.1291
投与 15 分後			
最小二乗平均のプラセボとの群間差 ^{*1*2} (95%信頼区間) ^{*2}	2.5 (-0.9, 5.8)	0.6 (-2.7, 3.9)	2.8 (-0.6, 6.1)
p 値	0.1469	0.7178	0.1038
投与 30 分後			
最小二乗平均のプラセボとの群間差 ^{*1*2} (95%信頼区間) ^{*2}	0.7 (-2.6, 4.0)	-0.4 (-3.7, 2.9)	4.6 (1.3, 7.9)
p 値	0.6835	0.8265	0.0065
投与 1 時間後			
最小二乗平均のプラセボとの群間差 ^{*1*2} (95%信頼区間) ^{*2}	-0.3 (-3.7, 3.0)	0.0 (-3.4, 3.3)	7.4 (4.0, 10.7)
p 値	0.8384	0.9849	< 0.0001
投与 2 時間後			
最小二乗平均のプラセボとの群間差 ^{*1*2} (95%信頼区間) ^{*2}	1.5 (-1.8, 4.8)	2.1 (-1.2, 5.4)	11.8 (8.5, 15.1)
p 値	0.3767	0.2174	< 0.0001
投与 4 時間後			
最小二乗平均のプラセボとの群間差 ^{*1*2} (95%信頼区間) ^{*2}	-1.9 (-5.2, 1.5)	-2.0 (-5.3, 1.3)	8.1 (4.7, 11.4)
p 値	0.2708	0.2310	< 0.0001
投与 8 時間後			
最小二乗平均のプラセボとの群間差 ^{*1*2} (95%信頼区間) ^{*2}	0.6 (-2.7, 3.9)	-0.9 (-4.2, 2.4)	5.4 (2.1, 8.8)
p 値	0.7292	0.5889	0.0014
投与 12 時間後			
最小二乗平均のプラセボとの群間差 ^{*1*2} (95%信頼区間) ^{*2}	-0.2 (-3.6, 3.1)	-2.3 (-5.6, 1.0)	4.8 (1.5, 8.1)
p 値	0.8868	0.1697	0.0048
投与 23.5 時間後			
最小二乗平均のプラセボとの群間差 ^{*1*2} (95%信頼区間) ^{*2}	-1.6 (-4.9, 1.7)	-1.3 (-4.7, 2.0)	4.3 (1.0, 7.6)
p 値	0.3471	0.4292	0.0117

AB : アクリジニウム臭化物 MFLX : モキシフロキサシン N : 無作為化された被験者数 ITT : Intent-to-Treat

*1 : ベースライン及び投与 1 日目の 12 誘導心電図検査の測定時点を揃えた。測定時点ごとに投与 3 日目 QTci のベースラインからの変化量について、各実薬投与群のプラセボ群に対する群間差(最小二乗平均及び 95%信頼区間)を算出した。

*2 : 測定時点及び投与群を共変量とした共分散分析モデル
(5.3.4.1-1 Table 11、Table 7b より一部改変)

アクリジニウム臭化物 200 μg 及び 800 μg 投与、並びにプラセボ投与 3 日目における QTci 間隔の測定時間に対応したベースラインからの変化量に男女間で差異は認められなかった。モキシフロキサシン 400 mg 投与では、男性被験者と比較して、女性被験者で投与 3 日目の QTci 間隔のベー

スラインからの変化量がより増加した。

2.7.6.2.10.2.4.2 その他の心電図パラメータ(QTcF、QTcB、QT)

(1) QTcF

投与 1 日目及び投与 3 日目の QTcF 間隔について、測定時間に対応したベースラインからの変化量を算出し、各実薬投与群とプラセボ群で群間比較を行った結果を表 2.7.6.2-64 に示した。モキシフロキサシン 400 mg 群では、投与 1 日目の投与 30 分後から投与 12 時間後までのすべての時点、並びに投与 3 日目の投与 15 分後から投与 23.5 時間後までのすべての時点で、プラセボ群と比較して有意な QTcF 間隔の延長が認められた。一方、アクリジニウム臭化物 200 µg 及び 800 µg 群では、すべての時点でプラセボ群と比較して有意差は認められなかった。

表 2.7.6.2-64 投与 1 日目及び投与 3 日目の QTcF 間隔のベースラインからの変化量における
プラセボとの群間比較(ITT 解析対象集団)

(単位 : msec)

測定時間/統計量	AB 200 μg N = 68		AB 800 μg N = 68		MFLX 400 mg N = 68	
	1 日目	3 日目	1 日目	3 日目	1 日目	3 日目
投与 5 分後						
最小二乗平均のプラセボとの群間差 ^{*1*2} (95%信頼区間) ^{*2}	0.4 (-2.9, 3.6)	-1.6 (5.1, 2.0)	-0.9 (-4.2, 2.3)	-0.5 (-4.0, 3.1)	-2.9 (-6.1, 0.4)	1.7 (-1.8, 5.2)
p 値	0.8303	0.3831	0.5763	0.8047	0.0866	0.3358
投与 15 分後						
最小二乗平均のプラセボとの群間差 ^{*1*2} (95%信頼区間) ^{*2}	1.7 (-1.6, 5.0)	-0.4 (-3.9, 3.2)	1.0 (-2.3, 4.3)	-2.1 (-5.6, 1.4)	2.2 (1.1, 5.5)	4.6 (1.1, 8.2)
p 値	0.3004	0.8451	0.5499	0.2434	0.1904	0.0094
投与 30 分後						
最小二乗平均のプラセボとの群間差 ^{*1*2} (95%信頼区間) ^{*2}	0.1 (-3.2, 3.4)	0.2 (-3.3, 3.7)	-0.6 (-3.9, 2.7)	0.3 (-3.2, 3.8)	4.4 (1.2, 7.7)	10.1 (6.6, 13.7)
p 値	0.9571	0.9205	0.7248	0.8668	0.0081	< 0.0001
投与 1 時間後						
最小二乗平均のプラセボとの群間差 ^{*1*2} (95%信頼区間) ^{*2}	-1.3 (-4.6, 2.0)	-1.1 (-4.6, 2.4)	0.1 (-3.2, 3.4)	-0.3 (-3.8, 3.2)	7.6 (4.3, 10.9)	11.6 (8.1, 15.1)
p 値	0.4319	0.5352	0.9622	0.8568	< 0.0001	< 0.0001
投与 2 時間後						
最小二乗平均のプラセボとの群間差 ^{*1*2} (95%信頼区間) ^{*2}	1.3 (-2.0, 4.6)	2.9 (-0.7, 6.4)	2.6 (-0.7, 5.9)	1.8 (-1.8, 5.3)	13.0 (9.7, 16.2)	15.5 (12.0, 19.0)
p 値	0.4353	0.1111	0.1188	0.3281	< 0.0001	< 0.0001
投与 4 時間後						
最小二乗平均のプラセボとの群間差 ^{*1*2} (95%信頼区間) ^{*2}	-2.7 (-6.0, 0.6)	-0.9 (-4.4, 2.6)	-3.0 (-6.3, 0.3)	-1.2 (-4.7, 2.4)	8.0 (4.7, 11.3)	12.5 (9.0, 16.0)
p 値	0.1058	0.6058	0.0714	0.5092	< 0.0001	< 0.0001
投与 8 時間後						
最小二乗平均のプラセボとの群間差 ^{*1*2} (95%信頼区間) ^{*2}	0.6 (-2.7, 3.9)	-0.3 (-3.8, 3.2)	-0.6 (-3.8, 2.7)	0.2 (-3.4, 3.7)	5.4 (2.1, 8.7)	10.7 (7.2, 14.2)
p 値	0.7146	0.8727	0.7374	0.9310	0.0012	< 0.0001
投与 12 時間後						
最小二乗平均のプラセボとの群間差 ^{*1*2} (95%信頼区間) ^{*2}	-1.1 (-4.3, 2.2)	-1.2 (-4.7, 2.4)	-3.0 (-6.3, 0.2)	-1.6 (-5.1, 2.0)	4.4 (1.1, 7.7)	6.2 (2.7, 9.7)
p 値	0.5298	0.5158	0.0694	0.3829	0.0091	0.0005
投与 23.5 時間後						
最小二乗平均のプラセボとの群間差 ^{*1*2} (95%信頼区間) ^{*2}	-2.3 (-5.6, 1.0)	-3.4 (-6.9, 0.1)	-1.8 (-5.1, 1.4)	-0.5 (-4.0, 3.0)	3.2 (0, 6.5)	3.8 (0.3, 7.3)
p 値	0.1658	0.0578	0.2708	0.7742	0.0529	0.0350

AB : アクリジニウム臭化物 MFLX : モキシフロキサシン N : 無作為化された被験者数 ITT : Intent-to-Treat

*1 : ベースライン、投与 1 日目及び投与 3 日目の 12 誘導心電図検査の測定時点を揃えた。測定時点ごとに投与 1 日目及び投与 3 日目 QTcF のベースラインからの変化量について、各実薬投与群のプラセボ群に対する群間差(最小二乗平均及び 95%信頼区間)を算出した。

*2 : 測定時点及び投与群を共変量とした共分散分析モデル
(5.3.4.1-1 Table 17、Table 9b より一部改変)

(2) QTcB

投与 1 日目及び投与 3 日目の QTcB 間隔について、測定時間に対応したベースラインからの変化量を算出し、各実薬投与群とプラセボ群で群間比較を行った結果を表 2.7.6.2-65 に示した。モキシフロキサシン 400 mg 群では、投与 1 日目及び投与 3 日目の投与 30 分後から投与 12 時間後までのすべての時点で、プラセボ群と比較して有意な QTcB 間隔の延長が認められた。アクリジニウム臭化物 200 μ g 群では投与 1 日目の投与 4 時間後及び投与 23.5 時間後、800 μ g 群では投与 1 日目の投与 4 時間後にプラセボ群と比較して有意差が認められたが、その他のすべての時点では有意な QTcB 間隔の延長は認められなかった。

表 2.7.6.2-65 投与 1 日目及び投与 3 日目の QTcB 間隔のベースラインからの変化量における
プラセボとの群間比較(ITT 解析対象集団)

(単位 : msec)

測定時間/統計量	AB 200 μg N = 68		AB 800 μg N = 68		MFLX 400 mg N = 68	
	1 日目	3 日目	1 日目	3 日目	1 日目	3 日目
投与 5 分後						
最小二乗平均のプラセボとの群間差 ^{*1*2} (95%信頼区間) ^{*2}	0.2 (-3.7, 4.1)	-1.1 (-5.2, 3.0)	-1.6 (-5.5, 2.3)	-0.7 (-4.8, 3.4)	-3.7 (-7.6, 0.2)	-0.2 (-4.3, 3.9)
p 値	0.9369	0.6060	0.4287	0.7311	0.0641	0.9182
投与 15 分後						
最小二乗平均のプラセボとの群間差 ^{*1*2} (95%信頼区間) ^{*2}	1.2 (-2.7, 5.1)	-1.3 (-5.4, 2.8)	0.8 (-3.1, 4.7)	-3.7 (-7.7, 0.4)	1.4 (-2.5, 5.3)	1.4 (-2.7, 5.5)
p 値	0.5474	0.5350	0.6956	0.0777	0.4829	0.5020
投与 30 分後						
最小二乗平均のプラセボとの群間差 ^{*1*2} (95%信頼区間) ^{*2}	0 (-4.0, 3.9)	-1.2 (-5.3, 2.8)	-0.9 (-4.8, 3.1)	-1.4 (-5.5, 2.7)	4.5 (0.6, 8.4)	8.2 (4.2, 12.3)
p 値	0.9829	0.5663	0.6684	0.4918	0.0234	0.0001
投与 1 時間後						
最小二乗平均のプラセボとの群間差 ^{*1*2} (95%信頼区間) ^{*2}	-2.0 (-5.9, 1.9)	-0.5 (-4.5, 3.6)	-0.3 (-4.2, 3.6)	-1.3 (-5.4, 2.8)	7.6 (3.7, 11.5)	11.2 (7.1, 15.2)
p 値	0.3051	0.8257	0.8936	0.5340	0.0001	< 0.0001
投与 2 時間後						
最小二乗平均のプラセボとの群間差 ^{*1*2} (95%信頼区間) ^{*2}	1.4 (-2.5, 5.3)	3.9 (-0.2, 8.0)	2.4 (-1.5, 6.3)	1.7 (-2.4, 5.8)	14.9 (11.0, 18.8)	16.4 (12.3, 20.4)
p 値	0.4943	0.0591	0.2232	0.4131	< 0.0001	< 0.0001
投与 4 時間後						
最小二乗平均のプラセボとの群間差 ^{*1*2} (95%信頼区間) ^{*2}	-4.7 (-8.6, -0.8)	-1.6 (-5.7, 2.5)	-4.8 (-8.7, -0.9)	-2.3 (-6.4, 2.9)	7.8 (3.9, 11.7)	11.7 (7.7, 15.8)
p 値	0.0181	0.4412	0.0167	0.2804	0.0001	< 0.0001
投与 8 時間後						
最小二乗平均のプラセボとの群間差 ^{*1*2} (95%信頼区間) ^{*2}	0.7 (-3.2, 4.7)	-0.8 (-4.9, 3.3)	-0.3 (-4.2, 3.6)	-0.3 (-4.3, 3.8)	5.0 (1.1, 8.9)	8.7 (4.7, 12.8)
p 値	0.7115	0.6966	0.8860	0.9011	0.0119	< 0.0001
投与 12 時間後						
最小二乗平均のプラセボとの群間差 ^{*1*2} (95%信頼区間) ^{*2}	-0.8 (-4.7, 3.1)	-1.4 (-5.4, 2.7)	-3.3 (-7.2, 0.6)	-2.1 (-6.2, 2.0)	4.3 (0.4, 8.2)	5.6 (1.6, 9.7)
p 値	0.6837	0.5127	0.0937	0.3086	0.0300	0.0067
投与 23.5 時間後						
最小二乗平均のプラセボとの群間差 ^{*1*2} (95%信頼区間) ^{*2}	-4.0 (-8.0, -0.1)	-2.9 (-7.0, 1.2)	-3.5 (-7.4, 0.4)	0.1 (-3.9, 4.2)	0.9 (-3.1, 4.8)	3.8 (-0.3, 7.9)
p 値	0.0437	0.1673	0.0794	0.9434	0.6653	0.0668

AB : アクリジニウム臭化物 MFLX : モキシフロキサシン N : 無作為化された被験者数 ITT : Intent-to-Treat

*1 : ベースライン、投与 1 日目及び投与 3 日目の 12 誘導心電図検査の測定時点を揃えた。測定時点ごとに投与 1 日目及び投与 3 日目 QTcB のベースラインからの変化量について、各実薬投与群のプラセボ群に対する群間差(最小二乗平均及び 95%信頼区間)を算出した。

*2 : 測定時点及び投与群を共変量とした共分散分析モデル
(5.3.4.1-1 Table 18、Table 10b より一部改変)

(3) QT

投与 1 日目及び投与 3 日目の QT 間隔について、測定時間に対応したベースラインからの変化量を算出し、各実薬投与群とプラセボ群で群間比較を行った結果を表 2.7.6.2-66 に示した。モキシフロキサシン 400 mg 群では、投与 1 日目の投与 30 分後から投与 23.5 時間後までのすべての時点で、並びに投与 3 日目の投与 5 分後から投与 12 時間後までのすべての時点で、プラセボ群と比較して有意な QT 間隔の延長が認められた。一方、アクリジニウム臭化物 200 µg 群及び 800 µg 群では、すべての時点でプラセボ群と比較して有意差は認められなかった。

表 2.7.6.2-66 投与 1 日目及び投与 3 日目の QT 間隔のベースラインからの変化量における
プラセボとの群間比較(ITT 解析対象集団)

(単位 : msec)

測定時間/統計量	AB 200 μg N = 68		AB 800 μg N = 68		MFLX 400 mg N = 68	
	1 日目	3 日目	1 日目	3 日目	1 日目	3 日目
投与 5 分後						
最小二乗平均のプラセボ との群間差 ^{*1*2} (95%信頼区間) ^{*2}	0.6 (-3.8, 5.1)	-2.5 (-7.4, 2.4)	-0.2 (-4.6, 4.3)	-0.5 (-5.4, 4.5)	-1.2 (-5.7, 3.2)	5.3 (0.4, 10.2)
p 値	0.7760	0.3243	0.9393	0.8560	0.5946	0.0339
投与 15 分後						
最小二乗平均のプラセボ との群間差 ^{*1*2} (95%信頼区間) ^{*2}	2.9 (-1.5, 7.4)	1.5 (-3.4, 6.4)	1.3 (-3.1, 5.8)	0.4 (-4.5, 5.3)	4.1 (-0.3, 8.6)	10.7 (5.8, 15.5)
p 値	0.1988	0.5475	0.5538	0.8745	0.0694	< 0.0001
投与 30 分後						
最小二乗平均のプラセボ との群間差 ^{*1*2} (95%信頼区間) ^{*2}	0.2 (-4.3, 4.7)	2.4 (-2.5, 7.3)	-0.3 (-4.8, 4.1)	3.0 (-1.9, 7.9)	4.5 (0, 8.9)	13.5 (8.6, 18.4)
p 値	0.9365	0.3438	0.8883	0.2263	0.0486	< 0.0001
投与 1 時間後						
最小二乗平均のプラセボ との群間差 ^{*1*2} (95%信頼区間) ^{*2}	-0.2 (-4.6, 4.3)	-2.2 (-7.1, 2.7)	0.3 (-4.1, 4.8)	1.0 (-3.9, 5.9)	7.5 (3.0, 12.0)	12.2 (7.3, 17.1)
p 値	0.9451	0.3745	0.8788	0.6957	0.0010	< 0.0001
投与 2 時間後						
最小二乗平均のプラセボ との群間差 ^{*1*2} (95%信頼区間) ^{*2}	1.1 (-3.4, 5.5)	0.7 (-4.2, 5.6)	2.6 (-1.8, 7.1)	1.5 (-3.4, 6.4)	9.0 (4.6, 13.5)	13.7 (8.8, 18.6)
p 値	0.6380	0.7910	0.2506	0.5478	0.0001	< 0.0001
投与 4 時間後						
最小二乗平均のプラセボ との群間差 ^{*1*2} (95%信頼区間) ^{*2}	1.2 (-3.2, 5.7)	0.3 (-4.6, 5.2)	0.1 (-4.3, 4.6)	0.6 (-4.4, 5.5)	8.3 (3.8, 12.7)	13.7 (8.9, 18.6)
p 値	0.5906	0.8954	0.9573	0.8180	0.0003	< 0.0001
投与 8 時間後						
最小二乗平均のプラセボ との群間差 ^{*1*2} (95%信頼区間) ^{*2}	0.1 (-4.4, 4.6)	0.4 (-4.5, 5.3)	-1.5 (-6.0, 2.9)	0.4 (-4.5, 5.3)	6.0 (1.5, 10.5)	14.0 (9.1, 18.8)
p 値	0.9613	0.8809	0.5044	0.8620	0.0086	< 0.0001
投与 12 時間後						
最小二乗平均のプラセボ との群間差 ^{*1*2} (95%信頼区間) ^{*2}	-1.4 (-5.9, 3.1)	-0.8 (-5.7, 4.1)	-2.6 (-7.0, 1.9)	-0.6 (-5.5, 4.3)	4.5 (0.1, 9.0)	7.3 (2.4, 12.2)
p 値	0.5393	0.7429	0.2612	0.8146	0.0469	0.0035
投与 23.5 時間後						
最小二乗平均のプラセボ との群間差 ^{*1*2} (95%信頼区間) ^{*2}	0.6 (-3.9, 5.1)	-4.4 (-9.3, 0.5)	0.8 (-3.7, 5.2)	-1.8 (-6.7, 3.1)	7.4 (3.0, 11.9)	3.7 (-1.2, 8.6)
p 値	0.7894	0.0807	0.7272	0.4718	0.0011	0.1359

AB : アクリジニウム臭化物 MFLX : モキシプロキサシン N : 無作為化された被験者数 ITT : Intent-to-Treat

*1 : ベースライン、投与 1 日目及び投与 3 日目の 12 誘導心電図検査の測定時点を揃えた。測定時点ごとに投与 1 日目及び投与 3 日目 QT のベースラインからの変化量について、各実薬投与群のプラセボ群に対する群間差(最小二乗平均及び 95%信頼区間)を算出した。 *2 : 測定時点及び投与群を共変量とした共分散分析モデル

(5.3.4.1-1 Table 19、Table 11b より一部改変)

2.7.6.2.10.2.4.3 12 誘導心電図パラメータ(QTci、QTcF、QTcB、QT)のカテゴリ別集計

QTci、QTcF、QTcB 及び QT 間隔が 450 msec、480 msec もしくは 500 msec を超えた被験者数の要約を表 2.7.6.2-67、QTci、QTcF、QTcB 及び QT 間隔がベースラインから 30 msec 以上もしくは 60 msec 以上延長した被験者数の要約を表 2.7.6.2-68 に示した。

治験薬投与後に QTci 間隔が 450 msec を超えた被験者はアクリジニウム臭化物 200 μ g 群及び 800 μ g 群で各 1 例(1.5%)のみであった。いずれの被験者も治験薬投与前より QTci 間隔の延長が認められていた。

治験薬投与後に QTcF 間隔が 450 msec を超えた被験者は QTci 間隔が 450 msec を超えた被験者と同一であった。

治験薬投与後に QTcB 間隔が 450 msec を超えた被験者はアクリジニウム臭化物 200 μ g 群で 7 例(10.3%)、800 μ g 群で 2 例(2.9%)、モキシフロキサシン 400 mg 群で 8 例(11.8%)、プラセボ群で 2 例(2.9%)であった。このうち、治験薬投与後に初めて QTcB 間隔の延長が認められた被験者はアクリジニウム臭化物 200 μ g 群で 7 例中 3 例、モキシフロキサシン 400 mg 群で 8 例中 7 例であった。アクリジニウム臭化物 800 μ g 群及びプラセボ群では 2 例とも治験薬投与前より QTcB 間隔の延長が認められていた。

治験薬投与後に QT 間隔が 450 msec を超えた被験者はアクリジニウム臭化物 800 μ g 群で 1 例(1.5%)、モキシフロキサシン 400 mg 群で 3 例(4.4%)のみであった。このうち、治験薬投与後で初めて QT 間隔の延長が認められた被験者はモキシフロキサシン 400 mg 群で 2 例のみであった。

いずれの投与群も QTci、QTcF、QTcB 又は QT 間隔が 480 msec もしくは 500 msec を超えた被験者はいなかった(表 2.7.6.2-67)。

QTci 間隔がベースラインから 30 msec 以上延長した被験者はアクリジニウム臭化物 800 μ g 群で 3 例(4.4%)、モキシフロキサシン 400 mg 群で 5 例(7.4%)、プラセボ群で 4 例(5.9%)であった。アクリジニウム臭化物 200 μ g 群では QTci 間隔がベースラインから 30 msec 以上延長した被験者はいなかった。

QTcF 間隔がベースラインから 30 msec 以上延長した被験者は、モキシフロキサシン 400 mg 群で 8 例(11.8%)と高かったことを除き、QTci とほぼ同様の結果であった。

QTcB 及び QT 間隔では、ベースラインから 30 msec 以上延長した被験者が各投与群で散見された。アクリジニウム臭化物 200 μ g 群及び 800 μ g 群では、プラセボ群と比較して QTcB 及び QT 間隔がベースラインから 30 msec 以上延長した被験者数は少なかった。

いずれの投与群も QTci、QTcF、QTcB 又は QT 間隔がベースラインから 60 msec 以上延長した被験者はいなかった(表 2.7.6.2-68)。

表 2.7.6.2-67 QT/QTc 間隔が 450 msec、480 msec もしくは 500 msec を超えた被験者数(%)
(ITT 解析対象集団)

(単位 : msec)

パラメータ /カテゴリー	検査時期	AB 200 μg N = 68	AB 800 μg N = 68	MFLX 400 mg N = 68	プラセボ N = 68
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
QTci					
> 450 msec	ベースライン	2 (2.9)	2 (2.9)	0 (0.0)	1 (1.5)
	1 日目	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	3 日目	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1 日目又は3 日目	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
> 480 msec		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
> 500 msec		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
QTcF					
> 450 msec	ベースライン	2 (2.9)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1 日目	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	3 日目	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1 日目又は3 日目	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
> 480 msec		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
> 500 msec		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
QTcB					
> 450 msec	ベースライン	5 (7.4)	3 (4.4)	2 (2.9)	3 (4.4)
	1 日目	2 (2.9)	1 (1.5)	4 (5.9)	0 (0.0)
	3 日目	6 (9.1)	2 (3.0)	6 (9.0)	2 (2.9)
	1 日目又は3 日目	7 (10.3)	2 (2.9)	8 (11.8)	2 (2.9)
> 480 msec		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
> 500 msec		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
QT					
> 450 msec	ベースライン	1 (1.5)	4 (5.9)	1 (1.5)	1 (1.5)
	1 日目	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0 (0.0)
	3 日目	0 (0.0)	1 (1.5)	3 (4.5)	0 (0.0)
	1 日目又は3 日目	0 (0.0)	1 (1.5)	3 (4.4)	0 (0.0)
> 480 msec		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
> 500 msec		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AB : アクリジニウム臭化物 MFLX : モキシフロキサシン N : 無作為化された被験者数 ITT : Intent-to-Treat
 QTci : 被験者ごとの補正式を用いて補正した QT 間隔 QTcF : Fridericia の補正式($QT/RR^{1/3}$)で補正した QT 間隔
 QTcB : Bazett の補正式($QT/RR^{1/2}$)で補正した QT 間隔
 (5.3.4.1-1 Table 20 より一部改変)

表 2.7.6.2-68 QT/QTc 間隔がベースラインから 30 msec 以上もしくは 60 msec 以上延長した被験者数(%)(ITT 解析対象集団)

(単位 : msec)

パラメータ /カテゴリー	検査時期	AB 200 μg N = 68	AB 800 μg N = 68	MFLX 400 mg N = 68	プラセボ N = 68
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
QTci 延長					
≥ 30 msec	1 日目	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	3 (4.4)
	3 日目	0 (0.0)	2 (3.0)	5 (7.5)	2 (2.9)
	1 日目又は3 日目	0 (0.0)	3 (4.4)	5 (7.4)	4 (5.9)
≥ 60 msec		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
QTcF					
≥ 30 msec	1 日目	0 (0.0)	1 (1.5)	2 (2.9)	2 (2.9)
	3 日目	0 (0.0)	2 (3.0)	7 (10.5)	2 (2.9)
	1 日目又は3 日目	0 (0.0)	3 (4.4)	8 (11.8)	3 (4.4)
≥ 60 msec		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
QTcB					
≥ 30 msec	1 日目	2 (2.9)	4 (5.9)	8 (11.8)	5 (7.4)
	3 日目	7 (10.6)	6 (9.1)	18 (26.9)	9 (13.2)
	1 日目又は3 日目	8 (11.8)	9 (13.2)	23 (33.8)	11 (16.2)
≥ 60 msec		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
QT					
≥ 30 msec	1 日目	3 (4.4)	5 (7.4)	5 (7.4)	6 (8.8)
	3 日目	1 (1.5)	3 (4.6)	6 (9.0)	8 (11.8)
	1 日目又は3 日目	4 (5.9)	7 (10.3)	8 (11.8)	12 (17.7)
> 60 msec		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AB : アクリジニウム臭化物 MFLX : モキシフロキサシン N : 無作為化された被験者数 ITT : Intent-to-Treat
 QTci : 被験者ごとの補正式を用いて補正した QT 間隔 QTcF : Fridericia の補正式($QT/RR^{1/3}$)で補正した QT 間隔
 QTcB : Bazett の補正式($QT/RR^{1/2}$)で補正した QT 間隔
 (5.3.4.1-1 Table 21 より一部改変)

2.7.6.2.10.2.4.4 その他の 12 誘導心電図パラメータ

心拍数、RR、PR 及び QRS について、測定時間に対応したベースラインからの変化量に投与群間で顕著な違いは認められなかった。

2.7.6.2.10.2.4.5 12 誘導心電図所見

12 誘導心電図所見の異常変動が認められた被験者はアクリジニウム臭化物 200 μg 群で 8 例、800 μg 群で 9 例、モキシフロキサシン 400 mg 群で 9 例、プラセボ群で 8 例と投与群間で同程度であった。いずれの投与群も治験薬投与後に注目すべき洞性徐脈及び洞性頻脈は認められなかった。また、治験薬投与前後で調律異常が観察された被験者はいなかった。

本試験で報告された不整脈は、心房性期外収縮がアクリジニウム臭化物 200 μg 群で 1 例、800 μg 群で 1 例、プラセボ群で 3 例、心室性期外収縮がアクリジニウム臭化物 200 μg 群で 2 例、800 μg 群で 1 例、モキシフロキサシン 400 mg 群で 1 例、プラセボ群で 5 例であった。いずれの投与群も新たな洞停止の発現は認められなかった。

本試験で報告された伝導異常は、第一度房室ブロックがアクリジニウム臭化物 200 μg 群で 1 例、800 μg 群で 2 例、プラセボ群で 1 例、心室内伝導障害がプラセボ群で 1 例、不完全右脚ブロックがモキシフロキサシン 400 mg 群で 1 例、左脚前枝ブロックがアクリジニウム臭化物 800 μg 群で

1 例であった。他の伝導異常は認められなかった。

心電図の異常波形は、T 波低電位がアクリジニウム臭化物 200 μg 群で 1 例、プラセボ群で 1 例、ST 低下がアクリジニウム臭化物 800 μg 群で 1 例、モキシフロキサシン 400 mg 群で 1 例認められた。いずれの被験者も心筋梗塞を予見する心電図の兆候は観察されなかった。

2.7.6.2.10.2.4.6 12 誘導ホルター心電図所見

アクリジニウム臭化物 200 μg 群、800 μg 群、モキシフロキサシン 400 mg 群及びプラセボ群間で平均心拍数及び最大心拍数に差異は認められなかった。

平均 RR、PR 及び QRS 間隔の平均値は治験薬投与前後を通じて軽微な変化が認められたものの、投与群間で同程度であった。RR 間隔が 2 秒超であった被験者はモキシフロキサシン 400 mg 群で 1 例、プラセボ群で 1 例であった。

治験薬投与後に初めて上室性異所性拍動が観察された被験者はアクリジニウム臭化物 200 μg 群で 11 例、800 μg 群で 11 例、モキシフロキサシン 400 mg 群で 15 例、プラセボ群で 13 例であった。治験薬投与後に初めて心室性異所性拍動が観察された被験者はアクリジニウム臭化物 200 μg 群で 18 例、800 μg 群で 23 例、モキシフロキサシン 400 mg 群で 19 例、プラセボ群で 17 例であった(表 2.7.6.2-69)。

表 2.7.6.2-69 投与 1 日目又は投与 3 日目の 12 誘導ホルター心電図で認められた異常所見の内訳 (ITT 解析対象集団)

イベント	AB 200 μg N = 68	AB 800 μg N = 68	MFLX 400 mg N = 68	プラセボ N = 68
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
心房細動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
RR 間隔延長(> 2 s)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)
上室性異所性拍動				
合計	11 (16.2)	11 (16.4)	15 (22.1)	13 (19.1)
単発	10 (14.7)	11 (16.4)	15 (22.1)	13 (19.1)
2 連発	5 (7.4)	7 (10.4)	2 (2.9)	6 (8.8)
連発(3 連発以上)	5 (7.4)	4 (6.0)	4 (5.9)	5 (7.4)
心室性異所性拍動				
合計	18 (26.5)	23 (34.3)	19 (27.9)	17 (25.0)
単発	18 (26.5)	23 (34.3)	21 (30.9)	18 (26.5)
2 連発	4 (5.9)	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (4.4)
連発(3 連発以上)	0 (0.0)	1 (1.5)	2 (2.9)	2 (2.9)
R on T	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)

AB : アクリジニウム臭化物 MFLX : モキシフロキサシン N : 無作為化された被験者数 ITT : Intent-to-Treat
(5.3.4.1-1 Table 22 より一部改変)

2.7.6.2.10.2.5 安全性の結果

本試験で認められた有害事象の器官別大分類及び基本語別の集計結果を表 2.7.6.2-70 に示した。本試験では、計 146 例(53.7%)の被験者に有害事象が認められた。本試験期間中、死亡及び重篤な有害事象の報告はなかった。有害事象の大部分は、12 誘導ホルター心電図の電極装着部位に関連するもの(基本語：適応部位反応)であり、発現頻度はアクリジニウム臭化物投与群、プラセボ群及びモキシフロキサシン群で同程度であった。

表 2.7.6.2-70 有害事象の要約(器官別大分類/基本語) (1/2)

群	因果関係を問わない											
	aclidinium bromide						moxifloxacin			プラセボ		
	200 μg qd			800 μg qd			400 mg qd			(n=68)		
	(n=68)			(n=68)			(n=68)			(n=68)		
事象名	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	*2 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	*2 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	*2 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	*2 発 現 率 (%)
合計	34	41	50.0	40	43	58.8	36	41	52.9	36	37	52.9
耳および迷路障害	1	2	1.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
耳痛	1	2	1.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸障害	2	2	2.9	1	1	1.5	2	2	2.9	1	1	1.5
上腹部痛	1	1	1.5	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.5
便秘	0	0	0.0	1	1	1.5	0	0	0.0	0	0	0.0
下痢	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	2.9	0	0	0.0
悪心	1	1	1.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	31	31	45.6	39	39	57.4	32	32	47.1	35	36	51.5
適用部位反応	30	30	44.1	39	39	57.4	32	32	47.1	35	35	51.5
胸部不快感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.5
疲労	1	1	1.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
臨床検査	1	1	1.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
尿中血陽性	1	1	1.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	1	1	1.5	0	0	0.0	1	1	1.5	0	0	0.0
背部痛	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.5	0	0	0.0
筋肉痛	1	1	1.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	3	3	4.4	2	2	2.9	1	1	1.5	0	0	0.0
浮動性めまい	2	2	2.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
頭痛	1	1	1.5	2	2	2.9	1	1	1.5	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0.0	1	1	1.5	1	1	1.5	0	0	0.0
鼻閉	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.5	0	0	0.0
鼻漏	0	0	0.0	1	1	1.5	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	1	1	1.5	0	0	0.0	2	3	2.9	0	0	0.0
そう痒症	1	1	1.5	0	0	0.0	1	1	1.5	0	0	0.0
発疹	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	2.9	0	0	0.0
血管障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.5	0	0	0.0
潮紅	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.5	0	0	0.0

表 2.7.6.2-70 有害事象の要約(器官別大分類/基本語) (2/2)

群	因果関係が否定できない ^{*1}											
	acledinium bromide						moxifloxacin			プラセボ		
	200 μg qd			800 μg qd			400 mg qd					
	(n=68)			(n=68)			(n=68)			(n=68)		
事象名	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	^{*2} 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	^{*2} 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	^{*2} 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	^{*2} 発 現 率 (%)
合計	4	6	5.9	2	2	2.9	3	5	4.4	2	2	2.9
耳および迷路障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
耳痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸障害	1	1	1.5	0	0	0.0	1	1	1.5	1	1	1.5
上腹部痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.5
便秘	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
下痢	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.5	0	0	0.0
悪心	1	1	1.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	1.5	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.5
適用部位反応	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胸部不快感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.5
疲労	1	1	1.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
臨床検査	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
尿中血陽性	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	1	1	1.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
背部痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
筋肉痛	1	1	1.5	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	2	2	2.9	2	2	2.9	1	1	1.5	0	0	0.0
浮動性めまい	2	2	2.9	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
頭痛	0	0	0.0	2	2	2.9	1	1	1.5	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.5	0	0	0.0
鼻閉	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.5	0	0	0.0
鼻漏	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	1	1	1.5	0	0	0.0	1	2	1.5	0	0	0.0
そう痒症	1	1	1.5	0	0	0.0	1	1	1.5	0	0	0.0
発疹	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.5	0	0	0.0
血管障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
潮紅	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J ver 15.1 qd : 1 日 1 回

*1 : 因果関係が「Yes」(「Not assessable」、「Possible」又は「Probable」)、「No」(「Unlikely」)のうち、「Yes」と判断された有害事象

*2 : 発現率(%) = (発現被験者数 ÷ 各群の被験者数) × 100
(5.3.5.3-1 表 3.1.2.1-42 を一部改変)

アクリジニウム臭化物 800 μg 群 1 例でベースラインの血糖高値が認められたが、その他の被験者の臨床検査値は試験期間を通じてすべて正常であった。バイタルサインは、モキシフロキサシン群 1 例で投与 1 日目の脈拍数上昇が認められたが、その他の被験者のバイタルサインは試験期間を通じてすべて正常であった。

2.7.6.2.10.2.6 薬物動態の結果

本試験における薬物動態結果は、十分な感度を有していない定量法で測定されたため(LLOQ : アクリジニウム臭化物 0.05 ng/mL、LAS34823 0.05 ng/mL、LAS34850 0.5 ng/mL)、参考値とした。

アクリジニウム臭化物の血漿中濃度は、200 μg 投与では被験者 68 例中 25 例(36.8%)で LLOQ 以上の濃度が 1 時点で測定されたのみであった。800 μg 投与でも被験者 68 例中 62 例(91.2%)で LLOQ の 2～3 倍の濃度範囲であり、蓄積性は認められなかった。LAS34823 の曝露量はアクリジニウム臭化物と同程度であった。一方、LAS34850 の曝露量はアクリジニウム臭化物と比較して AUC で約 175 倍、 C_{max} で約 20 倍高かった。アクリジニウム臭化物及び LAS34823 の t_{max} は 5～30 分、LAS34850 の t_{max} は 2～4 時間であった。

2.7.6.2.10.3 結論

- アクリジニウム臭化物 200 μg 又は 800 μg の初回投与後、薬物動態上の定常状態及び検討したすべての時点において、プラセボ投与による変化と比較して、12 誘導心電図の QTci/QTcf/QTcB/QT に対して問題となるような影響は認められなかった。
- アクリジニウム臭化物群におけるベースラインからの QTci/QTcf/QTcB/QT 変化の時間平均値及び最大値は、プラセボ群で得られた値と同程度であった。
- 本試験で認められた有害事象の大部分は心電図の電極装着部位に関連するものであり、発現頻度は投与群間で同程度であった。

2.7.6.2.11 海外薬力学的試験(M/34273/00 試験、参考資料)

(5.3.4.1-2)

2.7.6.2.11.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2-71 に示した。

表 2.7.6.2-71 試験方法の概略

項目	内容												
試験の標題	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												
試験期間	●●年●●月～●●年●●月												
開発のフェーズ	第 I 相												
目的	男性健康成人を対象としてアクリジニウム臭化物を単回吸入投与したときの薬理活性、忍容性及び薬物動態を評価する。												
試験方法	デザイン：二重盲検無作為化プラセボ対照 4 群 3 期クロスオーバー用量漸増試験 対象：男性健康成人 投与期間：単回投与 × 3 回 用法・用量： ・アクリジニウム臭化物 50 µg、300 µg、600 µg を吸入投与 ・プラセボを吸入投与 3 用量のアクリジニウム臭化物単回漸増、又は 2 用量のアクリジニウム臭化物単回漸増及びプラセボ単回にて投与した。各投与期間の休薬期間は 6 日間以上とした。 試験期間中にメサコリンを投与した。被験者がスクリーニング時に反応した用量未満の 2 用量で開始し、累積用量は 256 mg/mL となった。												
被験者数(計画時)	12 例(アクリジニウム臭化物投与：9 例、プラセボ投与：3 例)												
主な組み入れ基準	・男性健康成人 ・喘息及び季節性アレルギー性鼻炎の既往歴並びに喫煙歴がない ・メサコリンに対して気道過敏性(sGaw PC35 < 32 mg/mL)を示す												
治験薬、用量及び投与方法、バッチ番号	被験薬剤： <table border="1"> <thead> <tr> <th>治験薬、用量及び投与方法</th><th>バッチ番号</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アクリジニウム臭化物 50 µg (●●●●●●)による)を 1 回 1 吸入</td><td>3968003</td></tr> <tr> <td>アクリジニウム臭化物 300 µg (●●●●●●)による)を 1 回 1 吸入</td><td>3968004</td></tr> <tr> <td>アクリジニウム臭化物 600 µg (●●●●●●)による)を 1 回 1 吸入</td><td>3968005</td></tr> </tbody> </table> 対照薬剤： <table border="1"> <thead> <tr> <th>治験薬、用量及び投与方法</th><th>バッチ番号</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ (●●●●●●)による)を 1 回 1 吸入</td><td>3968002</td></tr> </tbody> </table>	治験薬、用量及び投与方法	バッチ番号	アクリジニウム臭化物 50 µg (●●●●●●)による)を 1 回 1 吸入	3968003	アクリジニウム臭化物 300 µg (●●●●●●)による)を 1 回 1 吸入	3968004	アクリジニウム臭化物 600 µg (●●●●●●)による)を 1 回 1 吸入	3968005	治験薬、用量及び投与方法	バッチ番号	プラセボ (●●●●●●)による)を 1 回 1 吸入	3968002
治験薬、用量及び投与方法	バッチ番号												
アクリジニウム臭化物 50 µg (●●●●●●)による)を 1 回 1 吸入	3968003												
アクリジニウム臭化物 300 µg (●●●●●●)による)を 1 回 1 吸入	3968004												
アクリジニウム臭化物 600 µg (●●●●●●)による)を 1 回 1 吸入	3968005												
治験薬、用量及び投与方法	バッチ番号												
プラセボ (●●●●●●)による)を 1 回 1 吸入	3968002												
評価項目	薬力学： 全身プレチスモグラフィー(スクリーニング時、ベースライン時、投与後 1、2、4、6、8、12 及び 24 時間) メサコリンに対する気道過敏性(スクリーニング時、ベースライン時、投												

	与後 2、6、12 及び 24 時間) 薬物動態(参考値) : C _{max} 、t _{max} 、AUC _t (ベースライン時、投与後 5 分、15 分、30 分、1 時間及び 3 時間) 安全性 : 有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査
統計手法	薬理活性、忍容性及び薬物動態におけるすべての評価項目は要約統計量を算出し、必要に応じて探索的解析を行った。

2.7.6.2.11.2 試験成績

2.7.6.2.11.2.1 被験者の内訳

割付被験者 12 例のうち、11 例が試験を完了した。12 例全例を有効性、薬物動態及び安全性の解析対象とした。

2.7.6.2.11.2.2 有効性の結果

アクリジニウム臭化物吸入投与後の sGaw 値はプラセボと比較して高くなり、用量依存的に高値を示した。この効果は吸入投与後 1 時間から認められ、2 時間でピークに達し、24 時間後まで持続した。すべての評価時点において、プラセボ群とアクリジニウム臭化物群に統計学的な有意差が認められた。また、50 μg 群と 300 μg 群及び 600 μg 群との間に有意差が認められたが、300 μg 群と 600 μg 群との間には認められなかった。

アクリジニウム臭化物吸入投与後、sGaw 値が増加するにつれて Raw 値は減少した。アクリジニウム臭化物吸入投与後 1 時間及び 24 時間の時点を除いたすべての評価時点において、プラセボ群とアクリジニウム臭化物群に統計学的な有意差が認められた。また、50 μg 群と 300 μg 群及び 600 μg 群との間に有意差が認められたが、300 μg 群と 600 μg 群との間には認められなかった。

気道過敏性試験結果より、アクリジニウム臭化物 300 μg 及び 600 μg 吸入投与後に sGaw 値を 35%減少させるためには、極めて高濃度のメサコリンが必要であることが示された。これらの用量のアクリジニウム臭化物投与では、プラセボと比較して約 2 倍のメサコリン濃度を必要とした。

2.7.6.2.11.2.3 薬物動態の結果

本試験における薬物動態結果は、十分な感度を有していない定量法で測定されたため(LLOQ : アクリジニウム臭化物 0.5 ng/mL、LAS34823 0.5 ng/mL、LAS34850 5 ng/mL)、参考値とした。

アクリジニウム臭化物及びその主要代謝物は、採取した試料のいずれも定量下限未満であった。

2.7.6.2.11.2.4 安全性の結果

2 例で軽度の頭痛が 1 日間発生し、そのうち 1 例が発熱と頭痛を伴う髄膜炎を発症し入院を要したが、2 例ともに回復した。いずれも治験薬との因果関係はなしと判断された。

臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査について、特に臨床上問題となる事項は認められなかった。

2.7.6.2.11.3 結論

アクリジニウム臭化物が sGaw の改善及び気管支収縮の抑制に有効であることが強く示唆された。高用量(300 μg 及び 600 μg)の方が低用量(50 μg)よりも薬理活性が高く、用量反応性があると考えられた。アクリジニウム臭化物の気管支拡張作用は投与後 1～24 時間で認められ、投与後 2

～12 時間で最大の効果が認められた。

アクリジニウム臭化物を 50 μ g、300 μ g 及び 600 μ g 吸入投与したときの安全性には問題がなく、忍容性は良好であった。

2.7.6.2.12 海外薬力学的試験(M/34273/21 試験、参考資料)

(5.3.4.2-1)

2.7.6.2.12.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2-72 に示した。

表 2.7.6.2-72 試験方法の概略

項目	内容																
試験の標題	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																
試験期間	●●年●月～●●年●月																
開発のフェーズ	第 II 相																
目的	COPD 患者を対象にアクリジニウム臭化物を単回投与し、薬力学、安全性、忍容性及び薬物動態を評価する。																
試験方法	デザイン：二重盲検無作為化プラセボ対照 4 群 4 期クロスオーバー試験 対象：COPD 患者 投与期間：単回投与 × 4 回 用法・用量： ・アクリジニウム臭化物 100 μg、300 μg、900 μg を吸入投与 ・プラセボを吸入投与																
被験者数(計画時)	16 例																
主な 組み入れ基準	・40～80 歳の男性 COPD 患者 ・FEV₁ が予測値の 65%未満かつ FEV₁/FVC 比が 70%未満である ・イプラトロピウム 80 μg 吸入後 30 分の呼吸機能検査において、FEV₁/FVC が 12%、FEV₁ が 200 mL 以上増加する ・10 pack year 以上の喫煙歴を有する																
治験薬、用量及び 投与方法、バッチ 番号	<table border="1"> <tr> <td colspan="2">被験薬剤：</td></tr> <tr> <td>治験薬、用量及び投与方法</td><td>バッチ番号</td></tr> <tr> <td>アクリジニウム臭化物 50 μg (●●●●●●による)を 1 回 2 吸入</td><td>●●FT02</td></tr> <tr> <td>アクリジニウム臭化物 300 μg (●●●●●●による)を 1 回 1 吸入</td><td>●●FT03</td></tr> <tr> <td>アクリジニウム臭化物 600 μg (●●●●●●による)を 1 回 1 吸入</td><td>●●FT04</td></tr> <tr> <td colspan="2">対照薬剤：</td></tr> <tr> <td>治験薬、用量及び投与方法</td><td>バッチ番号</td></tr> <tr> <td>プラセボ (●●●●●●による)を 1 回 1 吸入又は 2 吸入</td><td>●●FT01</td></tr> </table>	被験薬剤：		治験薬、用量及び投与方法	バッチ番号	アクリジニウム臭化物 50 μg (●●●●●●による)を 1 回 2 吸入	●●FT02	アクリジニウム臭化物 300 μg (●●●●●●による)を 1 回 1 吸入	●●FT03	アクリジニウム臭化物 600 μg (●●●●●●による)を 1 回 1 吸入	●●FT04	対照薬剤：		治験薬、用量及び投与方法	バッチ番号	プラセボ (●●●●●●による)を 1 回 1 吸入又は 2 吸入	●●FT01
被験薬剤：																	
治験薬、用量及び投与方法	バッチ番号																
アクリジニウム臭化物 50 μg (●●●●●●による)を 1 回 2 吸入	●●FT02																
アクリジニウム臭化物 300 μg (●●●●●●による)を 1 回 1 吸入	●●FT03																
アクリジニウム臭化物 600 μg (●●●●●●による)を 1 回 1 吸入	●●FT04																
対照薬剤：																	
治験薬、用量及び投与方法	バッチ番号																
プラセボ (●●●●●●による)を 1 回 1 吸入又は 2 吸入	●●FT01																
評価項目	薬力学： ・標準化 FEV₁AUC₀₋₂₄ ・FEV₁、FVC、標準化 FVCAUC₀₋₂₄、PEF、FEF₂₅₋₇₅ ・作用発現時間 ・最大作用発現時間 薬物動態(参考値)： アクリジニウム臭化物及び代謝物の血漿中濃度並びに薬物動態パラメー																

	タ($C_{\max}$、$t_{\max}$) 安全性： 有害事象、バイタルサイン、臨床検査及び 12 誘導心電図検査
統計手法	薬力学： PPS に対して要約統計量を算出した。一部のパラメータについては、分散分析により解析した。 安全性： 安全性解析対象集団に対して要約統計量を算出した。

2.7.6.2.12.2 試験成績

2.7.6.2.12.2.1 被験者の内訳

17 例の被験者に治験薬を割り付けた。全例を、薬力学及び安全性の解析対象とした。

2.7.6.2.12.2.2 薬力学的評価

(1) FEV₁

投与後 24 時間までの FEV₁ は、アクリジニウム臭化物全用量においてプラセボ群と比較して統計学的に有意に増加したが、3 用量間での有意差は認められなかった。300 μg 群においては投与後 32 時間まで有意差が認められたが、100 μg 群及び 900 μg 群における投与後 24 時間以降の変動は有意ではなかった。

標準化 FEV₁AUC₀₋₂₄ についても、プラセボ群と比較して統計学的に有意な増加を認めたが、3 用量間で有意差はなかった。

最大作用発現時間は 100 μg 群よりも 300 μg 群及び 900 μg 群で早く、その最大作用は用量に伴って増大する傾向が認められた。

(2) FVC

アクリジニウム臭化物投与により、投与後 24 時間までの FVC が統計学的に有意に増加したが、高用量(300 μg 群及び 900 μg 群)で 100 μg 群以上の増大は生じていなかった。また、標準化 FVCAUC₀₋₂₄ についても、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高値であったが、3 用量間での有意差は認められなかった。300 μg 群及び 900 μg 群による最大作用発現までの時間は、100 μg 群よりも早かった。

(3) PEF

アクリジニウム臭化物 900 μg 群により、投与後 24 時間までの PEF に統計学的に有意な増大が認められた。100 μg 群及び 300 μg 群で PEF の上昇が認められたのは、24 時間のうち短時間に過ぎなかった。

(4) FEF₂₅₋₇₅

FEF₂₅₋₇₅ は、アクリジニウム臭化物 300 μg 群では投与後 24 時間まで、100 μg 群及び 900 μg 群では投与後 12 時間まで、統計学的に有意に増加した。

2.7.6.2.12.2.3 薬物動態の結果

本試験における薬物動態結果は、十分な感度を有していない定量法で測定されたため(LLOQ：アクリジニウム臭化物 0.1 ng/mL、LAS34823 0.1 ng/mL、LAS34850 1 ng/mL)、参考値とした。

アクリジニウム臭化物及び LAS34823 の血漿中濃度は、いずれの用量でも定量下限未満であった。LAS34850 のみが、高用量である 900 µg 投与時には血漿中に検出され、 $C_{\max}$ は 3～6 ng/mL、 $t_{\max}$ は約 3 時間であった。中用量である 300 µg 投与時には被験者 16 例中 6 例にのみ LAS34850 が検出されたが、血漿中濃度定量法の定量下限に近い値であった。血漿中濃度が低いことから、これ以上の薬物動態的評価及び統計学的評価は実施しなかった。

2.7.6.2.12.2.4 安全性の結果

最も高頻度に報告された有害事象は、頭痛であった。報告された有害事象 28 件の重症度はいずれも軽度(18 件)又は中等度(10 件)であった。重篤な有害事象及び死亡の報告はなかった。また、有害事象のために投与中止となった被験者はなかった。

臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査について、特に臨床的に問題となる事項は認められなかった。

2.7.6.2.12.3 結論

薬力学的評価の結果、気管支拡張の程度を評価する主要基準である FEV_1 及び FVC では、全用量(100 µg、300 µg 及び 900 µg)でプラセボ投与よりも有意な改善が認められた。PEF 及び FEF_{25-75} では、高用量(300 µg 及び 900 µg)のみでプラセボよりも統計学的に有意な変化が認められた。300 µg 及び 900 µg 投与により、最も高い効果が得られ、 FEV_1 及び FVC の改善がプラセボ群でそれぞれ 6%、9%であったのに対して、900 µg 群ではそれぞれ 23%、22%であった。 FEV_1 及び FVC については、単回吸入の 15 分後から 24 時間後まで全用量でプラセボに対する統計学的に有意な効果が認められた。300 µg 群において、気管支拡張作用が最も高いという結果が得られた。300 µg 群及び 900 µg 群による作用の発現は極めて速く(15 分)、かつ 24～32 時間後まで持続していた。

薬物動態評価の結果、アクリジニウム臭化物及び LAS34823 の血漿中濃度はいずれの用量でも定量下限未満であった。LAS34850 は 900 µg 投与時に血漿中に検出され、投与後約 3 時間に $C_{\max}$ の 3～6 ng/mL に達した。

安全性評価の結果から、COPD 患者におけるアクリジニウム臭化物 100 µg、300 µg 及び 900 µg の単回吸入の忍容性は良好であった。

2.7.6.2.13 国内第Ⅱ相用量設定試験(ブリッジング試験)(KRPAB1102-D201 試験、評価資料)

(5.3.5.1-1)

2.7.6.2.13.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2-73 に示した。

表 2.7.6.2-73 試験方法の概略

項目	内容
試験の標題	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－
試験期間	2012 年 4 月～2012 年 12 月
開発のフェーズ	第Ⅱ相
目的	日本人 COPD 患者を対象にアクリジニウム臭化物(100 μg、200 μg 及び 400 μg、1 日 2 回)の 4 週間反復投与における有効性及び安全性を検討する。
試験方法	デザイン：無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験 対象：日本人 COPD 患者 投与期間：4 週間 用法・用量：アクリジニウム臭化物(100 μg、200 μg 又は 400 μg)又はプラセボを 1 日 2 回吸入投与 本試験では、2 週間の前観察期終了後、治療期移行基準を満たした被験者を 1:1:1:1 の比でアクリジニウム臭化物 100 μg 群、200 μg 群、400 μg 群又はプラセボ群のいずれかに無作為に割り付けた。治療期間中は治験薬を二重盲検下で 4 週間投与した。被験者は治療期間中に 2 回(1 週及び 4 週)来院し、有効性及び安全性に関する調査、観察及び検査を受けた。治験薬投与終了後に 2 週間の後観察期間を設定し、被験者の安全性を確認した。本試験期間は前観察期開始日(Visit 1)から後観察期終了日(事後調査)までの計 8 週間とした。
被験者数(計画時)	360 名(各投与群 90 名) 被験者数の設定根拠： 主要評価項目である投与 4 週時のトラフ FEV₁ のベースラインからの変化量について、Student's t 検定を用いて被験者数を算出した。投与 4 週時における被験薬とプラセボの群間差及び共通の標準偏差は LAS-MD-33 試験、LAS-MD-38 Part A 試験、M/34273/34 試験及び M/34273/29 試験の結果を参考に、群間差を 90 mL、共通の標準偏差を 200 mL として見積もった。有意水準は、両側 5%と設定した。さらに、例数比を 1:1:1:1、検出力を 80%と設定した結果、有意性を検証するための必要症例数は 1 群 79 例となった。よって、解析除外例等の発生を考慮し、1 群 90 例、計 360 例を目標被験者数と設定した。

主な 組み入れ基準	サルタノール吸入後のFEV₁が予測値の30%以上80%未満、かつFEV₁/FVCが70%未満であり、10 pack year以上の喫煙歴を有する、40歳以上の日本人COPD患者とした。 ただし、以下の条件に該当する患者は除外した。 (1) 成人気管支喘息の合併又は既往を有する (2) 過去3箇月以内にCOPD急性増悪による入院を経験した (3) 過去6週間以内に気道感染症(上気道炎も含む)を罹患した (4) 呼吸器又は心循環器に関して臨床的に重大な症状を有する (5) 急性尿閉、前立腺肥大、膀胱頸部閉塞、閉塞隅角緑内障の合併を有する(無症候性の前立腺肥大は除く) (6) その他、治験責任医師等が試験対象として不適当と判断した	
治験薬、用量及び 投与方法、製造番号	被験薬剤：	
	治験薬、用量及び投与方法	製造番号
	アクリジニウム臭化物 100 µg (Almirall 吸入器による)を 1回1吸入	S220401
	アクリジニウム臭化物 200 µg (Almirall 吸入器による)を 1回1吸入	S220401
	アクリジニウム臭化物 400 µg (Almirall 吸入器による)を 1回1吸入	S220401
	対照薬剤：	
	治験薬、用量及び投与方法	製造番号
	プラセボ(Almirall 吸入器による)を1回1吸入	S220401
評価項目	有効性： (1) 主要評価項目 4週トラフFEV₁のベースラインからの変化量 (2) 副次評価項目 4週投与3時間後FEV₁のベースラインからの変化量 (3) その他の評価項目 1) 呼吸機能検査(FEV₁、FVC、IC) 2) BDI/TDI スコア 3) SGRQ スコア 4) CAT スコア 5) SABAの使用回数、未使用日数の割合 6) COPD 症状スコア 安全性： 有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び12誘導心電図検査	
統計手法	有効性： 主たる有効性解析対象集団はFAS、副たる解析対象集団はPPSとした。 (1) 主要評価項目 1) 主たる統計解析 4週トラフFEV₁のベースラインからの変化量を目的変数、投与群を固定効果とした分散分析モデルを用いて分散分析法によるt検定を行	

	い、プラセボに対する群間比較を行った。固定順検定法を用いて多重性の調整を行った。 2) 副たる統計解析 4 週トラフ FEV₁ のベースラインからの変化量を目的変数、投与群を固定効果とした分散分析モデルを用いた分散分析法による t 検定を行い、実薬間の群間比較を行った。 (2) 副次評価項目 1) 主たる統計解析 4 週投与 3 時間後 FEV₁ のベースラインからの変化量を目的変数、投与群を固定効果とした分散分析モデルを用いて分散分析法による t 検定を行い、プラセボに対する群間比較を行った。 2) 副たる統計解析 4 週投与 3 時間後 FEV₁ のベースラインからの変化量を目的変数、投与群を固定効果とした分散分析モデルを用いて分散分析法による t 検定を行い、実薬間の群間比較を行った。 (3) その他の評価項目 1) 以下の項目について、分散分析法による t 検定により群間比較を行った。 - 各調査時期における呼吸機能検査(FEV₁、FVC、IC)のベースラインからの変化量及び変化率 - 4 週 SGRQ 総スコア及び各ドメインのスコアのベースラインからの変化量 - 4 週 CAT スコアのベースラインからの変化量 - 各調査時期(1 週ごと及び全期間)の 1 日あたりの COPD 症状スコアのベースラインからの変化量 2) 以下の項目について、Wilcoxon の順位和検定により群間比較を行った。 - 4 週 TDI focal スコア及び各分類のスコア - 各調査期間(1 週ごと及び全期間)の 1 日あたりの SABA の使用回数(通日、日中、夜間)のベースラインからの変化量 - 各調査期間(1 週ごと及び全期間)の SABA の未使用日数の割合のベースラインからの変化量 3) 4 週トラフ FEV₁ のベースラインからの変化量が 0.100 L 以上改善した被験者の割合、4 週 TDI focal スコアが 1 ユニット以上改善した被験者の割合及び 4 週 SGRQ 総スコアが 4 ユニット以上改善した被験者の割合について、投与群を固定効果としたロジスティック回帰モデルを用いて、ロジスティック回帰分析を行った。 安全性： 投与群別に有害事象(因果関係を問わない、因果関係が否定できない)の発現被験者数、発現件数、発現率(%)を器官別大分類別、基本語別に集計した。重症度別の有害事象も同様に器官別大分類別、基本語別に集計した。 COPD 増悪の発現頻度について、投与群別に有害事象(因果関係を問わない、因果関係が否定できない)の発現被験者数、発現件数、発現率(%)を重症
--	---

	度別に集計した。 特に注目すべき有害事象(心血管系、脳血管系、抗コリン作用)は MedDRA 標準検索式(SMQ)に基づき集計した。 臨床検査(定量値)及びバイタルサインは投与群別、検査時期別に要約統計量を算出した。臨床検査(定性値)及び 12 誘導心電図検査所見は投与群別、検査時期別に頻度集計を行った。
--	--

2.7.6.2.13.2 試験成績

2.7.6.2.13.2.1 被験者の内訳

本試験では無作為に割り付けられた被験者 384 例全例に治験薬が投与された。そのうち、治験を完了した被験者は 366 例であった。治験を中止した被験者 18 例の中止理由の内訳は「COPD 増悪」及び「治験対象として不適当」が各 5 例、「有害事象の発現」及び「被験者の申し出」が各 3 例、「その他」が 2 例であった(表 2.7.6.2-74)。

表 2.7.6.2-74 被験者の内訳

群	aclidinium bromide			プラセボ	合計
	100 μg bid	200 μg bid	400 μg bid		
割付被験者数	96	94	93	101	384
治験薬投与被験者数	96	94	93	101	384
中止被験者数	4	3	1	10	18
有害事象の発現 ^{*1}	0	0	0	3	3
COPD増悪	1	3	0	1	5
治療効果不十分	0	0	0	0	0
治験対象として不適当	1	0	0	4	5
被験者の来院なし	0	0	0	0	0
被験者の申し出	1	0	1	1	3
被験者の妊娠	0	0	0	0	0
その他	1	0	0	1	2

*1: COPD 増悪以外 (5.3.5.1-1 表 10.1-1 を一部改変)

2.7.6.2.13.2.2 解析したデータセット

本試験の解析対象集団の内訳を表 2.7.6.2-75 に示した。

表 2.7.6.2-75 解析対象集団の内訳

	aclidinium bromide			プラセボ N = 101	合計 N = 384
	100 μg bid N = 96	200 μg bid N = 94	400 μg bid N = 93		
	n	n	n	n	n
安全性解析対象集団	96	94	93	101	384
FAS	96	94	93	101	384
PPS	88	88	92	91	359

N: 無作為化された被験者数 FAS: Full analysis set(最大の解析対象集団)

PPS: Per protocol set(治験実施計画書に適合した解析対象集団)

(5.3.5.1-1 図 11.1-1 及び図 12.1-1 より改変)

2.7.6.2.13.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2-76 に示した。各投与群の年齢(平均値)は 69.4~70.5 歳、約 90%が男性であった。FAS の人口統計学的及び他の基準値の

特性は安全性解析対象集団と同一であった。%FEV₁で投与群間の不均一が認められたものの、その他の人口統計学的及び他の基準値の特性は各投与群間でほぼ同様であった。

表 2.7.6.2-76 人口統計学的及び他の基準値の特性(安全性解析対象集団) (1/2)

項目	分類又は統計量	aclidinium bromide			プラセボ
		100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
被験者数		96	94	93	101
性別	男	87 (90.6)	84 (89.4)	86 (92.5)	90 (89.1)
	女	9 (9.4)	10 (10.6)	7 (7.5)	11 (10.9)
年齢 ^{*1} (歳)	40 ≤ < 65	23 (24.0)	30 (31.9)	18 (19.4)	21 (20.8)
	65 ≤	73 (76.0)	64 (68.1)	75 (80.6)	80 (79.2)
	平均値	69.8	69.4	69.8	70.5
	標準偏差	7.4	7.0	6.9	6.4
	最小値	48	51	51	53
	中央値	70.0	69.0	70.0	71.0
	最大値	88	87	85	85
	身長 (cm)	平均値	163.11	163.32	162.72
	標準偏差	6.57	7.48	6.23	6.88
	最小値	145.4	144.3	144.5	145.8
	中央値	164.00	163.25	162.80	163.40
	最大値	173.4	181.3	176.9	177.3
体重 (kg)	平均値	60.65	59.11	59.49	58.90
	標準偏差	10.19	9.97	11.78	9.52
	最小値	42.2	36.0	34.0	35.0
	中央値	59.70	58.35	60.00	59.20
	最大値	88.0	83.9	99.0	85.0
BMI ^{*2} (kg/m ²)	< 25.0	70 (72.9)	83 (88.3)	73 (78.5)	86 (85.1)
	25.0 ≤	26 (27.1)	11 (11.7)	20 (21.5)	15 (14.9)
	平均値	22.76	22.08	22.39	22.08
	標準偏差	3.36	2.97	3.81	2.97
	最小値	16.3	16.9	16.0	15.6
	中央値	22.83	21.83	22.25	22.18
	最大値	32.7	30.5	35.3	32.8

表 2.7.6.2-76 人口統計学的及び他の基準値の特性(安全性解析対象集団) (2/2)

項目	分類又は統計量	aclidinium bromide			プラセボ
		100 μg bid	200 μg bid	400 μg bid	
COPD	無	85 (88.5)	82 (87.2)	79 (84.9)	88 (87.1)
増悪歴 ^{*3}	有	11 (11.5)	12 (12.8)	14 (15.1)	13 (12.9)
COPD治療歴	無	17 (17.7)	10 (10.6)	15 (16.1)	21 (20.8)
(薬剤) ^{*4}	有	79 (82.3)	84 (89.4)	78 (83.9)	80 (79.2)
現在の喫煙	無	78 (81.3)	70 (74.5)	70 (75.3)	70 (69.3)
の有無	有	18 (18.8)	24 (25.5)	23 (24.7)	31 (30.7)
喫煙歴 ^{*5}	平均値	58.59	57.73	61.70	59.39
(pack year)	標準偏差	26.25	27.67	33.73	35.12
	最小値	20.0	10.0	20.0	13.8
	中央値	53.00	51.00	50.00	50.00
	最大値	151.3	150.0	228.0	225.0
FEV ₁ %	平均値	49.81	47.51	47.67	46.35
(%) ^{*6}	標準偏差	10.30	11.81	10.61	11.55
	最小値	28.5	22.5	27.3	23.3
	中央値	51.24	47.95	47.19	44.96
	最大値	69.9	69.8	70.0	68.3
%FEV ₁	50.0 ≤ < 80.0	70 (72.9)	59 (62.8)	57 (61.3)	63 (62.4)
(%) ^{*7}	30.0 ≤ < 50.0	24 (25.0)	34 (36.2)	36 (38.7)	38 (37.6)
	該当せず ^{*9}	2 (2.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	平均値	58.49	56.31	54.79	54.37
	標準偏差	12.47	13.38	12.16	13.16
	最小値	31.1	30.3	32.2	30.5
	中央値	60.13	56.24	53.36	54.90
	最大値	78.8	79.6	79.7	79.6
FEV ₁	平均値	1.4316	1.3727	1.3068	1.3132
(L) ^{*8}	標準偏差	0.4575	0.5109	0.4221	0.4529
	最小値	0.650	0.450	0.640	0.530
	中央値	1.4000	1.3800	1.2500	1.2800
	最大値	2.600	2.440	2.260	2.390

(%) = (該当被験者数 ÷ 各群の被験者数) × 100

*1: 同意取得時 *2: BMI = 体重(kg) ÷ 身長(m)²

*3: 前観察期開始前 1 年間における COPD 増悪の有無

*4: 前観察期開始前 4 週間における COPD に対する薬物治療の有無

*5: 喫煙歴(pack year) = 1 日の喫煙本数 ÷ 20 本 × 喫煙年数

*6: FEV₁% = (FEV₁ 測定値(L) ÷ FVC 測定値(L)) × 100(%)

FEV₁ 及び FVC 測定値は-2 週のスルタノール吸入後の測定値を使用した。

*7: %FEV₁ = (FEV₁ 測定値(L) ÷ FEV₁ 予測値(L)) × 100(%)

FEV₁ の測定値は-2 週のスルタノール吸入後の測定値を使用した。

FEV₁ 予測値を算出する身長及び年齢は-2 週の測定値を使用した。

FEV₁ 予測値は以下の算出式より算出した。

男性 = 0.036 × 身長(cm) - 0.028 × 年齢 - 1.178(L)

女性 = 0.022 × 身長(cm) - 0.022 × 年齢 - 0.005(L)

*8: ベースライン(0 週投与前値)

*9: 妥当なデータが得られなかったため。

(5.3.5.1-1 表 12.1-2 より)

2.7.6.2.13.2.4 有効性の結果

以下、主たる有効性解析対象集団である FAS での解析結果を示した。

2.7.6.2.13.2.4.1 主要評価項目

4 週トラフ FEV₁ のベースラインからの変化量について、プラセボ群との群間比較を行った結果を表 2.7.6.2-77 に示した。

4 週トラフ FEV₁ のベースラインからの変化量のプラセボ群に対する最小二乗平均の群間差 (95%信頼区間) はアクリジニウム臭化物 100 μg 群が 0.0700 L(0.0245~0.1154 L)、200 μg 群が 0.1087 L(0.0629~0.1546 L)、400 μg 群が 0.1046 L(0.0590~0.1501 L) であった。4 週トラフ FEV₁ のベースラインからの変化量はいずれの用量でもプラセボ群と比較して有意に大きかった(アクリジニウム臭化物 100 μg 群 : p = 0.0026、200 μg 群 : p < 0.0001、400 μg 群 : p < 0.0001)。

表 2.7.6.2-77 4 週トラフ FEV₁ のベースラインからの変化量及びプラセボに対する群間比較 (FAS : 分散分析法による t 検定)

ベースラインからの変化量				
	aclidinium bromide			プラセボ
	100 μg bid	200 μg bid	400 μg bid	
被験者数	94	91	93	99
最小二乗平均	0.0456	0.0844	0.0802	-0.0243
標準誤差	0.0166	0.0168	0.0166	0.0161
群間比較(分散分析法による t 検定)				
	aclidinium bromide			
	100 μg bid	200 μg bid	400 μg bid	
vs プラセボ				
最小二乗平均の群間差	0.0700	0.1087	0.1046	
(両側95%信頼区間)	(0.0245 - 0.1154)	(0.0629 - 0.1546)	(0.0590 - 0.1501)	
p値	0.0026	0.0000	0.0000	
検定統計量	3.027	4.664	4.510	

単位 : L LOCF 適用

ベースライン : 0 週投与前値(データ欠損の場合は-2 週値)

投与群を固定効果とした分散分析モデル

固定順検定法を用いて多重性の調整を行った。

(5.3.5.1-1 表 11.4.1.1-1 を一部改変)

4 週トラフ FEV₁ のベースラインからの変化量について、実薬間での群間比較を行った結果、アクリジニウム臭化物 200 μg 群及び 400 μg 群では、4 週トラフ FEV₁ のベースラインからの変化量の点推定値はいずれも有意ではないものの(それぞれ p = 0.1016、p = 0.1417)、100 μg 群と比較して大きかった。200 μg 群と 400 μg 群間では 4 週トラフ FEV₁ のベースラインからの変化量に差は認められなかった(-0.0042 L(-0.0507~0.0424 L)、p = 0.8599)(表 2.7.6.2-78)。

表 2.7.6.2-78 4 週トラフ FEV₁ のベースラインからの変化量及び実薬間の群間比較
(FAS：分散分析法による t 検定)

ベースラインからの変化量			
	aclidinium bromide		
	100 μg bid	200 μg bid	400 μg bid
被験者数	94	91	93
最小二乗平均	0.0456	0.0844	0.0802
標準誤差	0.0166	0.0168	0.0166
群間比較(分散分析法による t 検定)			
	aclidinium bromide		
	100 μg bid	200 μg bid	400 μg bid
vs AB 100 μg bid			
最小二乗平均の群間差	---	0.0388	0.0346
(両側95%信頼区間)	---	(-0.0077 - 0.0852)	(-0.0116 - 0.0808)
p値	---	0.1016	0.1417
検定統計量	---	1.641	1.472
vs AB 200 μg bid			
最小二乗平均の群間差	---	---	-0.0042
(両側95%信頼区間)	---	---	(-0.0507 - 0.0424)
p値	---	---	0.8599
検定統計量	---	---	-0.177

単位：L LOCF 適用

ベースライン：0 週投与前値(データ欠損の場合は-2 週値)

投与群を固定効果とした分散分析モデル

(5.3.5.1-1 表 11.4.1.1-2 を一部改変)

PPS を対象として、4 週トラフ FEV₁ のベースラインからの変化量についてプラセボ群に対する群間比較及び実薬群での群間比較を行った結果は FAS と同様であった。

2.7.6.2.13.2.4.2 副次評価項目

4 週投与 3 時間後 FEV₁ のベースラインからの変化量について、プラセボ群との群間比較を行った結果を表 2.7.6.2-79 に示した。

4 週投与 3 時間後 FEV₁ のベースラインからの変化量のプラセボ群に対する最小二乗平均の群間差(95%信頼区間)はアクリジニウム臭化物 100 μg 群が 0.1221 L(0.0762～0.1680 L)、200 μg 群が 0.1594 L(0.1133～0.2056 L)、400 μg 群が 0.1512 L(0.1050～0.1973 L)であった。4 週投与 3 時間後 FEV₁ のベースラインからの変化量はいずれの用量でもプラセボ群と比較して有意に大きかった(いずれも p<0.0001)。

表 2.7.6.2-79 4 週投与 3 時間後 FEV₁ のベースラインからの変化量及びプラセボに対する群間比較(FAS：分散分析法による t 検定)

ベースラインからの変化量				
	aclidinium bromide			プラセボ
	100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
被験者数	95	93	93	101
最小二乗平均	0.1056	0.1429	0.1346	-0.0165
標準誤差	0.0168	0.0169	0.0169	0.0163
群間比較(分散分析法による t 検定)				
	aclidinium bromide			
	100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
vs プラセボ				
最小二乗平均の群間差	0.1221	0.1594	0.1512	
(両側95%信頼区間)	(0.0762 - 0.1680)	(0.1133 - 0.2056)	(0.1050 - 0.1973)	
p値	0.0000	0.0000	0.0000	
検定統計量	5.230	6.790	6.438	

単位：L LOCF 適用 ベースライン：0 週投与前値(データ欠損の場合は-2 週値)
投与群を固定効果とした分散分析モデル(5.3.5.1-1 表 11.4.1.2-1 を一部改変)

4 週投与 3 時間後 FEV₁ のベースラインからの変化量について、実薬間での群間比較を行った結果、アクリジニウム臭化物 200 µg 群及び 400 µg 群では、4 週投与 3 時間後 FEV₁ のベースラインからの変化量の点推定値はいずれも有意ではないものの(それぞれ p = 0.1182、p = 0.2237)、100 µg 群と比較して大きかった。200 µg 群と 400 µg 群間では 4 週投与 3 時間後 FEV₁ のベースラインからの変化量に差は認められなかった(-0.0083 L(-0.0554~0.0388 L)、p = 0.7299)(表 2.7.6.2-80)。

表 2.7.6.2-80 4 週投与 3 時間後 FEV₁ のベースラインからの変化量及び実薬間の群間比較(FAS：分散分析法による t 検定)

ベースラインからの変化量				
	aclidinium bromide			
	100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
被験者数	95	93	93	
最小二乗平均	0.1056	0.1429	0.1346	
標準誤差	0.0168	0.0169	0.0169	
群間比較(分散分析法による t 検定)				
	aclidinium bromide			
	100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
vs AB 100 µg bid				
最小二乗平均の群間差	---	0.0373	0.0290	
(両側95%信頼区間)	---	(-0.0095 - 0.0842)	(-0.0178 - 0.0759)	
p値	---	0.1182	0.2237	
検定統計量	---	1.566	1.219	
vs AB 200 µg bid				
最小二乗平均の群間差	---	---	-0.0083	
(両側95%信頼区間)	---	---	(-0.0554 - 0.0388)	
p値	---	---	0.7299	
検定統計量	---	---	-0.346	

単位：L LOCF 適用
ベースライン：0 週投与前値(データ欠損の場合は-2 週値)
投与群を固定効果とした分散分析モデル(5.3.5.1-1 表 11.4.1.2-2 を一部改変)

PPS を対象として、4 週投与 3 時間後 FEV₁ のベースラインからの変化量についてプラセボ群に対する群間比較及び実薬群での群間比較を行った結果は FAS と同様であった。

2.7.6.2.13.2.4.3 その他の有効性評価項目

(1) 呼吸機能検査

1) FEV₁

アクリジニウム臭化物 100 µg 群、200 µg 群及び 400 µg 群では、プラセボ群と比較して、1 週、4 週トラフ FEV₁ のベースラインからの変化量及び変化率がいずれも有意に増加した(いずれも $p < 0.01$)(表 2.7.6.2-81、表 2.7.6.2-82)。

表 2.7.6.2-81 各検査時期のトラフ FEV₁ のベースラインからの変化量及び群間比較
(FAS : 分散分析法による t 検定)

1 週トラフ FEV₁ のベースラインからの変化量

	aclidinium bromide			プラセボ
	100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
被験者数	94	91	93	99
最小二乗平均	0.0572	0.0896	0.0706	-0.0189
標準誤差	0.0152	0.0154	0.0152	0.0148
群間比較(分散分析法による t検定)				
	aclidinium bromide			
	100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
vs プラセボ				
最小二乗平均の群間差	0.0761	0.1084	0.0895	
(両側95%信頼区間)	(0.0345 - 0.1178)	(0.0665 - 0.1504)	(0.0478 - 0.1313)	
p値	0.0004	0.0000	0.0000	
検定統計量	3.595	5.079	4.217	

4 週トラフ FEV₁ のベースラインからの変化量

	aclidinium bromide			プラセボ
	100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
被験者数	94	91	93	99
最小二乗平均	0.0456	0.0844	0.0802	-0.0243
標準誤差	0.0166	0.0168	0.0166	0.0161
群間比較(分散分析法による t検定)				
	aclidinium bromide			
	100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
vs プラセボ				
最小二乗平均の群間差	0.0700	0.1087	0.1046	
(両側95%信頼区間)	(0.0245 - 0.1154)	(0.0629 - 0.1546)	(0.0590 - 0.1501)	
p値	0.0026	0.0000	0.0000	
検定統計量	3.027	4.664	4.510	

単位 : L LOCF 適用 ベースライン : 0 週投与前値(データ欠損の場合は-2 週値)
投与群を固定効果とした分散分析モデル
(5.3.5.1-1 表 11.4.1.1-1、表 11.4.1.3-1 を一部改変)

表 2.7.6.2-82 各検査時期のトラフ FEV₁ のベースラインからの変化率及び群間比較
(FAS：分散分析法による t 検定)

1 週トラフ FEV₁ のベースラインからの変化率

	aclidinium bromide			プラセボ
	100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
被験者数	94	91	93	99
最小二乗平均	5.07	8.87	6.92	-1.20
標準誤差	1.22	1.24	1.22	1.18
群間比較(分散分析法による t 検定)				
	aclidinium bromide			
	100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
vs プラセボ				
最小二乗平均の群間差	6.27	10.07	8.12	
(両側95%信頼区間)	(2.93 - 9.61)	(6.70 - 13.44)	(4.77 - 11.46)	
p値	0.0003	0.0000	0.0000	
検定統計量	3.693	5.882	4.768	

4 週トラフ FEV₁ のベースラインからの変化率

	aclidinium bromide			プラセボ
	100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
被験者数	94	91	93	99
最小二乗平均	3.95	8.66	7.32	-1.42
標準誤差	1.34	1.37	1.35	1.31
群間比較(分散分析法による t 検定)				
	aclidinium bromide			
	100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
vs プラセボ				
最小二乗平均の群間差	5.38	10.08	8.74	
(両側95%信頼区間)	(1.68 - 9.07)	(6.36 - 13.80)	(5.04 - 12.44)	
p値	0.0044	0.0000	0.0000	
検定統計量	2.863	5.324	4.643	

単位：％ LOCF 適用 ベースライン：0 週投与前値(データ欠損の場合は-2 週値)
投与群を固定効果とした分散分析モデル
(5.3.5.1-1 表 11.4.1.3-2 を一部改変)

4 週トラフ FEV₁ のベースラインからの変化量が臨床的に意義のある変化(0.100 L 以上改善)がみられた被験者の割合はいずれの用量のアクリジニウム臭化物投与群でもプラセボ群と比較して有意に高かった(いずれも $p < 0.0001$)。また、4 週トラフ FEV₁ のベースラインからの変化量が 0.100 L 以上改善した被験者の割合のプラセボ群に対するオッズ比はアクリジニウム臭化物の用量の増加に伴い上昇し、400 µg 群で最も高かった(オッズ比 = 5.446)(表 2.7.6.2-83)。

表 2.7.6.2-83 4 週トラフ FEV₁ のベースラインからの変化量が 0.100 L 以上改善した被験者の割合(FAS : ロジスティック回帰モデル)

	aclidinium bromide			プラセボ (n = 101)
	100 µg bid (n = 96)	200 µg bid (n = 94)	400 µg bid (n = 93)	
評価対象被験者数	94	91	93	99
4週トラフFEV ₁ の ベースラインからの 変化量の改善 ^{*1}				
はい	38 (40.4)	40 (44.0)	42 (45.2)	13 (13.1)
いいえ	56 (59.6)	51 (56.0)	51 (54.8)	86 (86.9)
vs プラセボ				
オッズ比	4.487	5.187	5.446	---
(両側95%信頼区間)	(2.197 - 9.164)	(2.537 - 10.604)	(2.672 - 11.099)	---
p値	0.0000	0.0000	0.0000	---
切片				
推定値	-1.889			
p値	0.0000			

LOCF 適用 投与群を固定効果としたロジスティック回帰モデル

*1 : 4 週トラフ FEV₁ のベースラインからの変化量が 0.100 L 以上改善した被験者を「はい」とした。

括弧内は評価対象被験者に対して 4 週トラフ FEV₁ のベースラインからの変化量が改善した被験者の割合(%)を示した。

(5.3.5.1-1 表 11.4.1.3-4 を一部改変)

アクリジニウム臭化物 100 µg 群、200 µg 群及び 400 µg 群では、プラセボ群と比較して、0 週、1 週及び 4 週投与 3 時間後 FEV₁ のベースラインからの変化量が有意に増加した(いずれも $p < 0.0001$)。400 µg 群では 0 週投与 3 時間後 FEV₁ のベースラインからの変化量のプラセボ群に対する群間差(95%信頼区間)が 0.1575 L(0.1267~0.1883 L)であり、4 週投与 3 時間後 FEV₁ のベースラインからの変化量のプラセボ群に対する群間差と同程度の値であった。100 µg 群及び 200 µg 群でも 0 週及び 4 週投与 3 時間後 FEV₁ のベースラインからの変化量のプラセボ群に対する群間差は同程度の値であった(表 2.7.6.2-84)。

0 週、1 週及び 4 週投与 3 時間後 FEV₁ のベースラインからの変化率も同様に、いずれの用量のアクリジニウム臭化物群はプラセボ群と比較して有意に増加した(いずれも $p < 0.0001$)(表 2.7.6.2-85)。

表 2.7.6.2-84 各検査時期の投与 3 時間後 FEV₁ のベースラインからの変化量及び群間比較
(FAS：分散分析法による t 検定)

0 週投与 3 時間後 FEV₁ のベースラインからの変化量

	aclidinium bromide			プラセボ
	100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
被験者数	94	93	93	100
最小二乗平均	0.1449	0.1557	0.1652	0.0077
標準誤差	0.0112	0.0113	0.0113	0.0109
群間比較(分散分析法による t 検定)				
	aclidinium bromide			
	100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
vs プラセボ				
最小二乗平均の群間差	0.1372	0.1480	0.1575	
(両側95%信頼区間)	(0.1065 - 0.1679)	(0.1172 - 0.1788)	(0.1267 - 0.1883)	
p値	0.0000	0.0000	0.0000	
検定統計量	8.785	9.451	10.056	

1 週投与 3 時間後 FEV₁ のベースラインからの変化量

	aclidinium bromide			プラセボ
	100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
被験者数	95	93	93	101
最小二乗平均	0.1181	0.1372	0.1296	0.0040
標準誤差	0.0145	0.0147	0.0147	0.0141
群間比較(分散分析法による t 検定)				
	aclidinium bromide			
	100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
vs プラセボ				
最小二乗平均の群間差	0.1141	0.1332	0.1256	
(両側95%信頼区間)	(0.0743 - 0.1540)	(0.0932 - 0.1733)	(0.0856 - 0.1657)	
p値	0.0000	0.0000	0.0000	
検定統計量	5.636	6.543	6.168	

4 週投与 3 時間後 FEV₁ のベースラインからの変化量

	aclidinium bromide			プラセボ
	100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
被験者数	95	93	93	101
最小二乗平均	0.1056	0.1429	0.1346	-0.0165
標準誤差	0.0168	0.0169	0.0169	0.0163
群間比較(分散分析法による t 検定)				
	aclidinium bromide			
	100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
vs プラセボ				
最小二乗平均の群間差	0.1221	0.1594	0.1512	
(両側95%信頼区間)	(0.0762 - 0.1680)	(0.1133 - 0.2056)	(0.1050 - 0.1973)	
p値	0.0000	0.0000	0.0000	
検定統計量	5.230	6.790	6.438	

単位：L LOCF 適用 ベースライン：0 週投与前値(データ欠損の場合は-2 週値)

投与群を固定効果とした分散分析モデル

(5.3.5.1-1 表 11.4.1.2-1、表 11.4.1.3-5 を一部改変)

表 2.7.6.2-85 各検査時期の投与 3 時間後 FEV₁ のベースラインからの変化率及び群間比較
(FAS：分散分析法による t 検定)

0 週投与 3 時間後 FEV₁ のベースラインからの変化率

	aclidinium bromide			プラセボ
	100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
被験者数	94	93	93	100
最小二乗平均	11.98	13.50	14.21	0.43
標準誤差	1.09	1.09	1.09	1.06
群間比較(分散分析法による t 検定)				
	aclidinium bromide			
	100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
vs プラセボ				
最小二乗平均の群間差	11.55	13.07	13.78	
(両側95%信頼区間)	(8.57 - 14.53)	(10.08 - 16.07)	(10.79 - 16.77)	
p値	0.0000	0.0000	0.0000	
検定統計量	7.616	8.597	9.060	

1 週投与 3 時間後 FEV₁ のベースラインからの変化率

	aclidinium bromide			プラセボ
	100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
被験者数	95	93	93	101
最小二乗平均	10.00	12.80	12.10	0.62
標準誤差	1.35	1.36	1.36	1.31
群間比較(分散分析法による t 検定)				
	aclidinium bromide			
	100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
vs プラセボ				
最小二乗平均の群間差	9.38	12.18	11.48	
(両側95%信頼区間)	(5.70 - 13.07)	(8.47 - 15.89)	(7.77 - 15.19)	
p値	0.0000	0.0000	0.0000	
検定統計量	5.005	6.461	6.090	

4 週投与 3 時間後 FEV₁ のベースラインからの変化率

	aclidinium bromide			プラセボ
	100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
被験者数	95	93	93	101
最小二乗平均	8.63	13.01	12.45	-0.91
標準誤差	1.49	1.51	1.51	1.45
群間比較(分散分析法による t 検定)				
	aclidinium bromide			
	100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
vs プラセボ				
最小二乗平均の群間差	9.53	13.91	13.35	
(両側95%信頼区間)	(5.45 - 13.62)	(9.81 - 18.02)	(9.24 - 17.46)	
p値	0.0000	0.0000	0.0000	
検定統計量	4.590	6.662	6.393	

単位：％ LOCF 適用 ベースライン：0 週投与前値(データ欠損の場合は-2 週値)
投与群を固定効果とした分散分析モデル
(5.3.5.1-1 表 11.4.1.3-6 を一部改変)

2) FVC

アクリジニウム臭化物 200 µg 群及び 400 µg 群では、プラセボ群と比較して、1 週、4 週トラフ FVC のベースラインからの変化量及び変化率がいずれも統計学的に有意に増加した(いずれも $p < 0.01$)。100 µg 群では、1 週トラフ FVC のベースラインからの変化量を除き、統計学的な有意差は認められなかったものの、概して、プラセボ群と比較して増加する傾向がみられた(表 2.7.6.2-86、表 2.7.6.2-87)。

表 2.7.6.2-86 各検査時期のトラフ FVC のベースラインからの変化量及び群間比較
(FAS : 分散分析法による t 検定)

1 週トラフ FVC のベースラインからの変化量

	aclidinium bromide			プラセボ
	100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
被験者数	94	91	93	99
最小二乗平均	0.1079	0.2135	0.1567	0.0163
標準誤差	0.0313	0.0318	0.0315	0.0305
群間比較(分散分析法による t 検定)				
	aclidinium bromide			
	100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
vs プラセボ				
最小二乗平均の群間差	0.0916	0.1973	0.1404	
(両側95%信頼区間)	(0.0056 - 0.1776)	(0.1105 - 0.2840)	(0.0542 - 0.2266)	
p値	0.0369	0.0000	0.0015	
検定統計量	2.095	4.472	3.201	

4 週トラフ FVC のベースラインからの変化量

	aclidinium bromide			プラセボ
	100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
被験者数	94	91	93	99
最小二乗平均	0.1188	0.2027	0.1665	0.0341
標準誤差	0.0332	0.0337	0.0333	0.0323
群間比較(分散分析法による t 検定)				
	aclidinium bromide			
	100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
vs プラセボ				
最小二乗平均の群間差	0.0847	0.1686	0.1323	
(両側95%信頼区間)	(-0.0063 - 0.1757)	(0.0768 - 0.2604)	(0.0410 - 0.2236)	
p値	0.0681	0.0003	0.0046	
検定統計量	1.830	3.612	2.850	

単位 : L LOCF 適用 ベースライン : 0 週投与前値(データ欠損の場合は-2 週値)
投与群を固定効果とした分散分析モデル
(5.3.5.1-1 表 11.4.1.3-8 を一部改変)

表 2.7.6.2-87 各検査時期のトラフ FVC のベースラインからの変化率及び群間比較
(FAS：分散分析法による t 検定)

1 週トラフ FVC のベースラインからの変化率

	aclidinium bromide			プラセボ
	100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
被験者数	94	91	93	99
最小二乗平均	4.28	9.09	6.59	1.40
標準誤差	1.28	1.30	1.29	1.25
群間比較(分散分析法による t 検定)				
	aclidinium bromide			
	100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
vs プラセボ				
最小二乗平均の群間差	2.88	7.69	5.18	
(両側95%信頼区間)	(-0.64 - 6.40)	(4.14 - 11.24)	(1.66 - 8.71)	
p値	0.1086	0.0000	0.0041	
検定統計量	1.608	4.262	2.889	

4 週トラフ FVC のベースラインからの変化率

	aclidinium bromide			プラセボ
	100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
被験者数	94	91	93	99
最小二乗平均	4.33	8.37	6.80	1.89
標準誤差	1.29	1.31	1.30	1.26
群間比較(分散分析法による t 検定)				
	aclidinium bromide			
	100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
vs プラセボ				
最小二乗平均の群間差	2.44	6.48	4.90	
(両側95%信頼区間)	(-1.11 - 5.99)	(2.90 - 10.06)	(1.34 - 8.46)	
p値	0.1775	0.0004	0.0071	
検定統計量	1.351	3.559	2.709	

単位：% LOCF 適用 ベースライン：0 週投与前値(データ欠損の場合は-2 週値)
投与群を固定効果とした分散分析モデル
(5.3.5.1-1 表 11.4.1.3-9 を一部改変)

アクリジニウム臭化物 200 µg 群及び 400 µg 群では、プラセボ群と比較して、1 週、4 週投与 3 時間後 FVC のベースラインからの変化量及び変化率がいずれも統計学的に有意に増加した(いずれも $p < 0.01$)。100 µg 群では、4 週投与 3 時間後 FVC のベースラインからの変化率を除き ($p = 0.0608$)、プラセボ群と比較して統計学的に有意に増加した(いずれも $p < 0.05$)(表 2.7.6.2-88、表 2.7.6.2-89)。

表 2.7.6.2-88 各検査時期の投与 3 時間後 FVC のベースラインからの変化量及び群間比較
(FAS : 分散分析法による t 検定)

1 週投与 3 時間後 FVC のベースラインからの変化量

	aclidinium bromide			プラセボ
	100 μg bid	200 μg bid	400 μg bid	
被験者数	95	93	93	101
最小二乗平均	0.2059	0.2859	0.2511	0.0506
標準誤差	0.0328	0.0331	0.0331	0.0318
群間比較(分散分析法による t 検定)				
	aclidinium bromide			
	100 μg bid	200 μg bid	400 μg bid	
vs プラセボ				
最小二乗平均の群間差	0.1553	0.2353	0.2005	
(両側95%信頼区間)	(0.0656 - 0.2450)	(0.1451 - 0.3256)	(0.1102 - 0.2907)	
p値	0.0007	0.0000	0.0000	
検定統計量	3.403	5.128	4.369	

4 週投与 3 時間後 FVC のベースラインからの変化量

	aclidinium bromide			プラセボ
	100 μg bid	200 μg bid	400 μg bid	
被験者数	95	93	93	101
最小二乗平均	0.2040	0.2873	0.2622	0.0766
標準誤差	0.0366	0.0369	0.0369	0.0355
群間比較(分散分析法による t 検定)				
	aclidinium bromide			
	100 μg bid	200 μg bid	400 μg bid	
vs プラセボ				
最小二乗平均の群間差	0.1274	0.2107	0.1855	
(両側95%信頼区間)	(0.0272 - 0.2275)	(0.1100 - 0.3114)	(0.0848 - 0.2862)	
p値	0.0128	0.0000	0.0003	
検定統計量	2.501	4.115	3.623	

単位 : L LOCF 適用 ベースライン : 0 週投与前値(データ欠損の場合は-2 週値)
投与群を固定効果とした分散分析モデル
(5.3.5.1-1 表 11.4.1.3-11 を一部改変)

表 2.7.6.2-89 各検査時期の投与 3 時間後 FVC のベースラインからの変化率及び群間比較
(FAS：分散分析法による t 検定)

1 週投与 3 時間後 FVC のベースラインからの変化率

	aclidinium bromide			プラセボ
	100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
被験者数	95	93	93	101
最小二乗平均	8.14	11.52	10.27	2.53
標準誤差	1.40	1.42	1.42	1.36
群間比較(分散分析法による t 検定)				
	aclidinium bromide			
	100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
vs プラセボ				
最小二乗平均の群間差	5.62	8.99	7.74	
(両側95%信頼区間)	(1.78 - 9.46)	(5.13 - 12.85)	(3.88 - 11.60)	
p値	0.0043	0.0000	0.0001	
検定統計量	2.875	4.576	3.940	

4 週投与 3 時間後 FVC のベースラインからの変化率

	aclidinium bromide			プラセボ
	100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
被験者数	95	93	93	101
最小二乗平均	7.74	11.77	10.66	3.74
標準誤差	1.52	1.54	1.54	1.48
群間比較(分散分析法による t 検定)				
	aclidinium bromide			
	100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
vs プラセボ				
最小二乗平均の群間差	3.99	8.03	6.92	
(両側95%信頼区間)	(-0.18 - 8.17)	(3.83 - 12.23)	(2.72 - 11.12)	
p値	0.0608	0.0002	0.0013	
検定統計量	1.880	3.760	3.239	

単位：％ LOCF 適用 ベースライン：0 週投与前値(データ欠損の場合は-2 週値)
投与群を固定効果とした分散分析モデル
(5.3.5.1-1 表 11.4.1.3-12 を一部改変)

3) IC

アクリジニウム臭化物 200 µg 群及び 400 µg 群では、プラセボ群と比較して、1 週、4 週トラフ IC のベースラインからの変化量及び変化率がいずれも統計学的に有意に増加した(いずれも $p < 0.05$)。100 µg 群では、4 週トラフ IC のベースラインからの変化量及び変化率で統計学的な有意差は認められなかったものの(それぞれ $p = 0.0533$ 、 $p = 0.1558$)、1 週、4 週共にプラセボ群と比較して増加する傾向がみられた(表 2.7.6.2-90、表 2.7.6.2-91)。

表 2.7.6.2-90 各検査時期のトラフ IC のベースラインからの変化量及び群間比較
(FAS : 分散分析法による t 検定)

1 週トラフ IC のベースラインからの変化量

	aclidinium bromide			プラセボ
	100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
被験者数	94	90	92	98
最小二乗平均	0.0519	0.1041	0.0692	-0.0614
標準誤差	0.0334	0.0341	0.0337	0.0327
群間比較(分散分析法による t 検定)				
	aclidinium bromide			
	100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
vs プラセボ				
最小二乗平均の群間差	0.1133	0.1654	0.1306	
(両側95%信頼区間)	(0.0215 - 0.2051)	(0.0726 - 0.2583)	(0.0383 - 0.2229)	
p値	0.0157	0.0005	0.0057	
検定統計量	2.427	3.504	2.782	

4 週トラフ IC のベースラインからの変化量

	aclidinium bromide			プラセボ
	100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
被験者数	94	91	92	98
最小二乗平均	0.0481	0.1027	0.0657	-0.0410
標準誤差	0.0328	0.0334	0.0332	0.0322
群間比較(分散分析法による t 検定)				
	aclidinium bromide			
	100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
vs プラセボ				
最小二乗平均の群間差	0.0891	0.1438	0.1067	
(両側95%信頼区間)	(-0.0013 - 0.1795)	(0.0526 - 0.2349)	(0.0158 - 0.1976)	
p値	0.0533	0.0021	0.0215	
検定統計量	1.939	3.102	2.308	

単位 : L LOCF 適用 ベースライン : 0 週投与前値(データ欠損の場合は-2 週値)
投与群を固定効果とした分散分析モデル
(5.3.5.1-1 表 11.4.1.3-14 を一部改変)

表 2.7.6.2-91 各検査時期のトラフ IC のベースラインからの変化率及び群間比較
(FAS : 分散分析法による t 検定)

1 週トラフ IC のベースラインからの変化率

	aclidinium bromide			プラセボ
	100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
被験者数	94	90	92	98
最小二乗平均	4.14	7.86	5.78	-1.71
標準誤差	1.80	1.84	1.82	1.76
群間比較(分散分析法による t 検定)				
	aclidinium bromide			
	100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
vs プラセボ				
最小二乗平均の群間差	5.85	9.57	7.48	
(両側95%信頼区間)	(0.90 - 10.80)	(4.56 - 14.57)	(2.51 - 12.46)	
p値	0.0207	0.0002	0.0033	
検定統計量	2.323	3.758	2.957	

4 週トラフ IC のベースラインからの変化率

	aclidinium bromide			プラセボ
	100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
被験者数	94	91	92	98
最小二乗平均	3.28	7.38	5.91	-0.33
標準誤差	1.82	1.85	1.84	1.78
群間比較(分散分析法による t 検定)				
	aclidinium bromide			
	100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
vs プラセボ				
最小二乗平均の群間差	3.61	7.71	6.24	
(両側95%信頼区間)	(-1.38 - 8.61)	(2.67 - 12.75)	(1.22 - 11.27)	
p値	0.1558	0.0028	0.0150	
検定統計量	1.422	3.010	2.444	

単位 : % LOCF 適用 ベースライン : 0 週投与前値(データ欠損の場合は-2 週値)
投与群を固定効果とした分散分析モデル
(5.3.5.1-1 表 11.4.1.3-15 を一部改変)

いずれの用量(100 µg、200 µg 及び 400 µg)のアクリジニウム臭化物群でプラセボ群と比較して、1 週及び 4 週投与 3 時間後 IC のベースラインからの変化量及び変化率が統計学的に有意に増加した(いずれも $p < 0.05$)(表 2.7.6.2-92、表 2.7.6.2-93)。

表 2.7.6.2-92 各検査時期の投与 3 時間後 IC のベースラインからの変化量及び群間比較
(FAS : 分散分析法による t 検定)

1 週投与 3 時間後 IC のベースラインからの変化量

	aclidinium bromide			プラセボ
	100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
被験者数	94	93	92	101
最小二乗平均	0.1224	0.2083	0.1513	-0.0026
標準誤差	0.0325	0.0327	0.0329	0.0314
群間比較(分散分析法による t 検定)				
	aclidinium bromide			
	100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
vs プラセボ				
最小二乗平均の群間差	0.1250	0.2109	0.1539	
(両側95%信頼区間)	(0.0361 - 0.2139)	(0.1218 - 0.3000)	(0.0645 - 0.2433)	
p値	0.0060	0.0000	0.0008	
検定統計量	2.765	4.652	3.386	

4 週投与 3 時間後 IC のベースラインからの変化量

	aclidinium bromide			プラセボ
	100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
被験者数	94	93	92	101
最小二乗平均	0.1227	0.2175	0.1195	-0.0234
標準誤差	0.0380	0.0382	0.0384	0.0366
群間比較(分散分析法による t 検定)				
	aclidinium bromide			
	100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
vs プラセボ				
最小二乗平均の群間差	0.1460	0.2408	0.1428	
(両側95%信頼区間)	(0.0423 - 0.2498)	(0.1368 - 0.3449)	(0.0385 - 0.2471)	
p値	0.0059	0.0000	0.0074	
検定統計量	2.768	4.552	2.692	

単位 : L LOCF 適用 ベースライン : 0 週投与前値(データ欠損の場合は-2 週値)
投与群を固定効果とした分散分析モデル
(5.3.5.1-1 表 11.4.1.3-17 を一部改変)

表 2.7.6.2-93 各検査時期の投与 3 時間後 IC のベースラインからの変化率及び群間比較
(FAS : 分散分析法による t 検定)

1 週投与 3 時間後 IC のベースラインからの変化率

	aclidinium bromide			プラセボ
	100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
被験者数	94	93	92	101
最小二乗平均	7.45	14.16	11.00	1.28
標準誤差	1.93	1.94	1.95	1.86
群間比較(分散分析法による t 検定)				
	aclidinium bromide			
	100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
vs プラセボ				
最小二乗平均の群間差	6.17	12.88	9.72	
(両側95%信頼区間)	(0.90 - 11.44)	(7.60 - 18.17)	(4.43 - 15.02)	
p値	0.0218	0.0000	0.0003	
検定統計量	2.303	4.794	3.608	

4 週投与 3 時間後 IC のベースラインからの変化率

	aclidinium bromide			プラセボ
	100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
被験者数	94	93	92	101
最小二乗平均	7.65	14.02	10.08	0.00
標準誤差	2.21	2.22	2.23	2.13
群間比較(分散分析法による t 検定)				
	aclidinium bromide			
	100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
vs プラセボ				
最小二乗平均の群間差	7.65	14.02	10.08	
(両側95%信頼区間)	(1.61 - 13.68)	(7.97 - 20.07)	(4.01 - 16.15)	
p値	0.0131	0.0000	0.0012	
検定統計量	2.492	4.556	3.266	

単位 : % LOCF 適用 ベースライン : 0 週投与前値(データ欠損の場合は-2 週値)
投与群を固定効果とした分散分析モデル
(5.3.5.1-1 表 11.4.1.3-18 を一部改変)

(2) 呼吸困難に関する評価(BDI/TDI)

アクリジニウム臭化物 400 µg 群ではプラセボ群と比較して、4 週 TDI focal スコアが有意に高かった($p = 0.0320$)。一方、100 µg 群及び200 µg 群ではプラセボ群との間で有意差は認められなかった(それぞれ $p = 0.9988$ 、 $p = 0.2512$)(表 2.7.6.2-94)。

表 2.7.6.2-94 4 週 TDI focal スコアの群間比較(FAS : Wilcoxon の順位和検定)

TDIスコア				
	aclidinium bromide			プラセボ
	100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
被験者数	96	94	93	97
25%点	0.0	0.0	0.0	0.0
中央値	0.0	0.0	0.0	0.0
75%点	0.5	1.0	2.0	1.0
群間比較(Wilcoxonの順位和検定)				
	aclidinium bromide			vs プラセボ
	100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
p値	0.9988	0.2512	0.0320	
検定統計量	0.001	1.147	2.145	

LOCF 適用 (5.3.5.1-1 表 11.4.1.3-20 を一部改変)

4 週 TDI focal スコアが臨床的に意義のある改善(1 ユニット以上改善)がみられた被験者の割合はいずれの用量のアクリジニウム臭化物群もプラセボ群と比較して統計学的な有意差は認められなかったものの、アクリジニウム臭化物の用量の増加に伴い上昇し、400 µg 群で最も高かった(38.7%)(表 2.7.6.2-95)。また、400 µg 群では 100 µg 群と比較して、4 週 TDI focal スコアが臨床的に意義のある改善を示す被験者の割合が有意に増加した($p = 0.0442$)。

表 2.7.6.2-95 4 週 TDI focal スコアが 1 ユニット以上改善した被験者の割合(FAS : ロジスティック回帰モデル)

	aclidinium bromide			プラセボ
	100 µg bid (n = 96)	200 µg bid (n = 94)	400 µg bid (n = 93)	
評価対象被験者数	96	94	93	97
TDI focalスコア改善 ^{*1}				
はい	24 (25.0)	30 (31.9)	36 (38.7)	27 (27.8)
いいえ	72 (75.0)	64 (68.1)	57 (61.3)	70 (72.2)
vs プラセボ				
オッズ比	0.864	1.215	1.638	---
(両側95%信頼区間)	(0.455 - 1.640)	(0.653 - 2.261)	(0.890 - 3.012)	---
p値	0.6554	0.5381	0.1126	---
切片				
推定値	-0.953			
p値	0.0000			

LOCF 適用 投与群を固定効果としたロジスティック回帰モデル

*1 : 4 週 TDI focal スコアが 1 ユニット以上改善した被験者を「はい」とした。

括弧内は評価対象被験者に対して TDI focal スコアが改善した被験者の割合(%)を示した。

(5.3.5.1-1 表 11.4.1.3-21 を一部改変)

(3) QOL に関する評価(SGRQ、CAT)

アクリジニウム臭化物 400 µg 群ではプラセボ群と比較して、4 週 SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量は有意に改善した($p = 0.0095$)。一方、100 µg 群及び 200 µg 群ではプラセボ群との間で有意差は認められなかった(それぞれ $p = 0.2711$ 、 $p = 0.1470$)(表 2.7.6.2-96)。

表 2.7.6.2-96 4 週 SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量及び群間比較
(FAS : 分散分析法による t 検定)

ベースライン*¹からの変化量

	aclidinium bromide			プラセボ
	100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
被験者数	96	93	93	95
最小二乗平均	-1.934	-2.361	-3.732	-0.635
標準誤差	0.831	0.844	0.844	0.835
群間比較(分散分析法による t 検定)				
	aclidinium bromide			vs プラセボ
	100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
最小二乗平均の群間差	-1.299	-1.726	-3.096	
(両側95%信頼区間)	(-3.615 - 1.018)	(-4.061 - 0.610)	(-5.431 - -0.761)	
p値	0.2711	0.1470	0.0095	
検定統計量	-1.102	-1.453	-2.607	

LOCF 適用 投与群を固定効果とした分散分析モデル

*1 : 0 週の SGRQ 総スコア

(5.3.5.1-1 表 11.4.1.3-22 を一部改変)

アクリジニウム臭化物 400 µg 群では、4 週 SGRQ 総スコアが臨床的に意義のある改善(4 ユニット以上改善)がみられた被験者の割合が最も高く(47.3%)、プラセボ群と比較して有意に増加した(p = 0.0051)(表 2.7.6.2-97)。

表 2.7.6.2-97 4 週 SGRQ 総スコアがベースラインから 4 ユニット以上改善した被験者の割合
(FAS : ロジスティック回帰モデル)

	aclidinium bromide			プラセボ (n = 101)
	100 µg bid (n = 96)	200 µg bid (n = 94)	400 µg bid (n = 93)	
評価対象被験者数	96	93	93	95
SGRQ総スコア改善* ¹				
はい	42 (43.8)	37 (39.8)	44 (47.3)	26 (27.4)
いいえ	54 (56.3)	56 (60.2)	49 (52.7)	69 (72.6)
vs プラセボ				
オッズ比	2.064	1.753	2.383	---
(両側95%信頼区間)	(1.127 - 3.780)	(0.950 - 3.237)	(1.298 - 4.375)	---
p値	0.0189	0.0726	0.0051	---
切片				
推定値	-0.976			
p値	0.0000			

LOCF 適用 投与群を固定効果としたロジスティック回帰モデル

ベースライン : 0 週の SGRQ 総スコア

*1 : 4 週 SGRQ 総スコアがベースラインから 4 ユニット以上低下した被験者を「はい」とした。

括弧内は評価対象被験者に対する SGRQ 総スコアが低下した被験者の割合(%)を示した。

(5.3.5.1-1 表 11.4.1.3-23 を一部改変)

4 週 CAT スコアのベースラインからの変化量はいずれの用量のアクリジニウム臭化物投与群もプラセボ群と比較して統計学的な有意差は認められなかったものの、用量の増加に伴い CAT スコ

アの低下の程度は増加した。400 μg 群では、4 週 CAT スコアのベースラインからの変化量が最も大きかった(1.6 ポイント低下)(表 2.7.6.2-98)。

表 2.7.6.2-98 4 週 CAT スコアのベースラインからの変化量及び群間比較
(FAS : 分散分析法による t 検定)

ベースライン ^{*1} からの変化量				
	aclidinium bromide			プラセボ
	100 μg bid	200 μg bid	400 μg bid	
被験者数	96	93	91	94
最小二乗平均	-0.5	-1.4	-1.6	-0.8
標準誤差	0.5	0.5	0.5	0.5
群間比較(分散分析法による t 検定)				
	aclidinium bromide			vs プラセボ
	100 μg bid	200 μg bid	400 μg bid	
最小二乗平均の群間差	0.4	-0.6	-0.8	
(両側95%信頼区間)	(-1.1 - 1.8)	(-2.0 - 0.9)	(-2.3 - 0.6)	
p値	0.6236	0.4387	0.2459	
検定統計量	0.491	-0.775	-1.162	

LOCF 適用 *1 : 0 週の CAT スコア

投与群を固定効果とした分散分析モデル (5.3.5.1-1 表 11.4.1.3-24 を一部改変)

(4) SABA の使用

治療期 4 週間での通日の SABA 使用回数のベースラインからの変化量はアクリジニウム臭化物の用量の増加に伴い減少し、400 μg 群で最も低かった。200 μg 群及び 400 μg 群ではプラセボ群と比較して、治療期 4 週間での通日の SABA 使用回数のベースラインからの変化量は有意に改善した(それぞれ $p = 0.0332$, $p = 0.0079$)。100 μg 群ではプラセボ群と比較して有意差は認められなかった($p = 0.1525$)(表 2.7.6.2-99)。

日中の SABA 使用回数のベースラインからの変化量はアクリジニウム臭化物 400 μg 群でプラセボ群と比較して有意に改善した($p = 0.0189$)。100 μg 群及び 200 μg 群ではプラセボ群と比較して有意差は認められなかった(それぞれ $p = 0.2824$, $p = 0.1333$)。また、夜間の SABA 使用回数のベースラインからの変化量は 200 μg 群及び 400 μg 群でプラセボ群と比較して有意に改善した(それぞれ $p = 0.0175$, $p = 0.0385$)。100 μg 群ではプラセボ群と比較して有意差は認められなかった($p = 0.1593$)。

表 2.7.6.2-99 1日あたりの SABA 使用回数(通日)のベースラインからの変化量及び群間比較
(FAS : Wilcoxon の順位和検定)

ベースライン* ¹		(単位：回/日)			
		aclidinium bromide			プラセボ
		100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
通日					
被験者数		96	94	93	101
平均値		0.71	1.06	0.93	0.68
標準偏差		1.45	1.86	1.32	1.42
標準誤差		0.15	0.19	0.14	0.14
最小値		0.0	0.0	0.0	0.0
25%点		0.00	0.00	0.00	0.00
中央値		0.00	0.00	0.14	0.00
75%点		0.57	1.71	2.00	0.57
最大値		7.7	8.3	6.3	8.0
ベースライン* ¹ からの変化量					
		aclidinium bromide			プラセボ
		100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
通日					
被験者数		96	94	93	101
25%点		-0.28	-0.46	-0.71	0.00
中央値		0.00	0.00	0.00	0.00
75%点		0.00	0.00	0.00	0.00
群間比較(Wilcoxonの順位和検定)					
		aclidinium bromide			
		100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
通日					
vs プラセボ					
p値		0.1525	0.0332	0.0079	
検定統計量		-1.431	-2.130	-2.655	

LOCF 適用

全期間(0 週来院日から全期間)の 1 日あたりの SABA 使用回数のベースラインからの変化量

*1 : 0 週来院日直前までの 7 日間の 1 日あたりの SABA 使用回数

(5.3.5.1-1 表 11.4.1.3-25 を一部改変)

治療期 4 週間での SABA の未使用日数の割合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 群及び 400 µg 群でプラセボ群と比較して有意に増加した(それぞれ $p = 0.0299$ 、 $p = 0.0014$)。100 µg 群ではプラセボ群と比較して有意差は認められなかった($p = 0.2297$)(表 2.7.6.2-100)。

表 2.7.6.2-100 SABA の未使用日数の割合のベースラインからの変化量及び群間比較
(FAS : Wilcoxon の順位和検定)

ベースライン* ¹				(単位 : %)
	aclidinium bromide			プラセボ
	100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
被験者数	96	94	93	101
平均値	73.86	67.17	62.11	75.25
標準偏差	37.86	42.77	43.21	38.96
標準誤差	3.86	4.41	4.48	3.88
最小値	0.0	0.0	0.0	0.0
25%点	50.00	14.29	14.29	57.14
中央値	100.00	100.00	85.71	100.00
75%点	100.00	100.00	100.00	100.00
最大値	100.0	100.0	100.0	100.0

ベースライン* ¹ からの変化量				
	aclidinium bromide			プラセボ
	100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
被験者数	96	94	93	101
25%点	0.00	0.00	0.00	0.00
中央値	0.00	0.00	0.00	0.00
75%点	14.29	28.57	23.15	0.00

群間比較(Wilcoxonの順位和検定)				
	aclidinium bromide			
	100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
vs プラセボ				
p値	0.2297	0.0299	0.0014	
検定統計量	1.201	2.172	3.205	

LOCF 適用

全期間(0 週来院日から全期間)の SABA 未使用日数の割合ベースラインからの変化量

*1 : 0 週来院日直前までの 7 日間の該当日数の割合(%)

(5.3.5.1-1 表 11.4.1.3-26 を一部改変)

(5) COPD 症状スコア

治療期 4 週間での通日の COPD 症状スコアのベースラインからの変化量のプラセボとの群間差(平均値)は、それぞれアクリジニウム臭化物 100 µg 群が-0.14、200 µg 群が-0.59、400 µg 群が-0.48であった。200 µg 群及び 400 µg 群では、通日の COPD 症状スコアがプラセボ群と比較して有意に減少した(それぞれ $p = 0.0074$ 、 $p = 0.0302$)。一方、100 µg 群ではプラセボ群との間で有意差は認められなかった($p = 0.5158$)(表 2.7.6.2-101)。

表 2.7.6.2-101 COPD 症状スコア(通日)のベースラインからの変化量及び群間比較
(FAS : 分散分析法による t 検定)

ベースライン*1 からの変化量

	aclidinium bromide			プラセボ
	100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
通日				
被験者数	96	94	93	99
最小二乗平均	-0.40	-0.85	-0.74	-0.26
標準誤差	0.15	0.16	0.16	0.15
群間比較(分散分析法による t 検定)				
	aclidinium bromide			
	100 µg bid	200 µg bid	400 µg bid	
通日				
vs プラセボ				
最小二乗平均の群間差	-0.14	-0.59	-0.48	
(両側95%信頼区間)	(-0.57 - 0.29)	(-1.02 - -0.16)	(-0.91 - -0.05)	
p値	0.5158	0.0074	0.0302	
検定統計量	-0.650	-2.694	-2.175	

LOCF 適用

全期間(0 週来院日翌日から全期間)の 1 日あたりの COPD 症状スコアのベースラインからの変化量
投与群を固定効果とした分散分析モデル

*1 : 0 週来院日直前までの 7 日間の 1 日あたりの COPD 症状スコア
(5.3.5.1-1 表 11.4.1.3-27 を一部改変)

2.7.6.2.13.2.5 安全性の結果

2.7.6.2.13.2.5.1 治験薬曝露状況

本試験は、治療期移行被験者 384 例全例に治験薬が投与された。各投与群の治験薬投与期間(平均値)はそれぞれアクリジニウム臭化物 100 µg 群が 28.4 日、200 µg 群が 28.2 日、400 µg 群が 29.1 日、プラセボ群が 27.1 日であった(表 2.7.6.2-102)。

表 2.7.6.2-102 治験薬投与期間

投与期間 (日) ^{*1}	acledinium bromide				プラセボ	合計
	100 μg bid	200 μg bid	400 μg bid	合計 (すべての 投与量)		
	n (%) ^{*2}	n (%) ^{*2}	n (%) ^{*2}	n (%) ^{*2}	n (%) ^{*2}	n (%) ^{*2}
1 ≤ 期間 ≤ 7	1 (1.0)	2 (2.1)	0 (0.0)	3 (1.1)	6 (5.9)	9 (2.3)
8 ≤ 期間 ≤ 14	1 (1.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
15 ≤ 期間 ≤ 21	2 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	3 (3.0)	5 (1.3)
22 ≤ 期間 ≤ 28	15 (15.6)	14 (14.9)	17 (18.3)	46 (16.3)	21 (20.8)	67 (17.4)
29 ≤ 期間	77 (80.2)	77 (81.9)	76 (81.7)	230 (81.3)	71 (70.3)	301 (78.4)
合計 (すべての 期間)	96 (100.0)	94 (100.0)	93 (100.0)	283 (100.0)	101 (100.0)	384 (100.0)

投与期間の 要約統計量 (日)	acledinium bromide				プラセボ	合計
	100 μg bid	200 μg bid	400 μg bid	合計 (すべての 投与量)		
被験者数	96	94	93	283	101	384
平均値	28.4	28.2	29.1	28.5	27.1	28.2
標準偏差	3.4	3.8	1.0	3.0	6.0	4.1
最小値	7	7	26	7	2	2
中央値	29.0	29.0	29.0	29.0	29.0	29.0
最大値	32	32	32	32	32	32

n : 該当被験者数

*1 : 投与期間(日) = (最終投与日 + 1) - 投与開始日

*2 : (%) = (各投与期間の該当被験者数 ÷ 各群の被験者数) × 100
(5.3.5.1-1 表 12.1-1 を一部改変)

2.7.6.2.13.2.5.2 有害事象

本試験で報告された有害事象の概要を表 2.7.6.2-103 に示した。

本試験ではアクリジニウム臭化物 100 μg 群で 32.3%(31/96 例)、200 μg 群で 29.8%(28/94 例)、400 μg 群で 26.9%(25/93 例)、プラセボ群で 30.7%(31/101 例)の有害事象が報告された。いずれの用量のアクリジニウム臭化物投与群もプラセボ群に対して有害事象の発現率に有意差は認められなかった。

表 2.7.6.2-103 有害事象の概要

	aclidinium bromide						プラセボ	
	100 μg bid		200 μg bid		400 μg bid			
被験者数	96	---	94	---	93	---	101	---
有害事象 (因果関係を問わない) 発現件数	44	---	38	---	31	---	51	---
有害事象 (因果関係が否定できない ^{*1}) 発現件数	14	---	7	---	5	---	14	---
有害事象 (因果関係を問わない) 発現被験者数(%) ^{*2}	31	(32.3)	28	(29.8)	25	(26.9)	31	(30.7)
有害事象 (因果関係が否定できない ^{*1}) 発現被験者数(%) ^{*2}	11	(11.5)	6	(6.4)	5	(5.4)	10	(9.9)
重篤な有害事象 (因果関係を問わない) 発現被験者数(%) ^{*2}	0	(0.0)	2	(2.1)	0	(0.0)	2	(2.0)
重篤な有害事象 (因果関係が否定できない ^{*1}) 発現被験者数(%) ^{*2}	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
有害事象 (因果関係を問わない) による投与中止被験者数(%) ^{*2}	1	(1.0)	3	(3.2)	0	(0.0)	4	(4.0)
有害事象 (因果関係が否定できない ^{*1}) による投与中止被験者数(%) ^{*2}	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)

*1：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

*2：(%)=(発現被験者数又は投与中止被験者数 ÷ 各群の被験者数) × 100
(5.3.5.1-1 表 12.2.1-1 を一部改変)

本試験で認められた有害事象の器官別大分類及び基本語別の集計結果を表 2.7.6.2-104 に示した。

本試験で最も多く発現した有害事象は鼻咽頭炎であった。投与群別で比較的良好にみられた有害事象(いずれかの群で発現率が 2.0%以上)は、アクリジニウム臭化物 100 μg 群が慢性閉塞性肺疾患(COPD 増悪)(3.1%)、口内炎(2.1%)、鼻咽頭炎(2.1%)、血中カリウム増加(2.1%)、背部痛(2.1%)、上気道の炎症(2.1%)であった。200 μg 群が鼻咽頭炎(7.4%)、慢性閉塞性肺疾患(COPD 増悪)(5.3%)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加(4.3%)、背部痛(2.1%)であった。400 μg 群が鼻咽頭炎(3.2%)、血中尿酸増加(3.2%)、肺炎(2.2%)、尿中ブドウ糖陽性(2.2%)、慢性閉塞性肺疾患(COPD 増悪)(2.2%)であった。プラセボ群が鼻咽頭炎(3.0%)、発疹(3.0%)、気管支炎(2.0%)、尿中ブドウ糖陽性(2.0%)、頭痛(2.0%)、慢性閉塞性肺疾患(COPD 増悪)(2.0%)であった。

表 2.7.6.2-104 有害事象の要約(器官別大分類/基本語) (1/6)

群	因果関係を問わない											
	AB 100 μg bid			AB 200 μg bid			AB 400 μg bid			プラセボ		
	(n=96)			(n=94)			(n=93)			(n=101)		
事象名	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	*2 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	*2 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	*2 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	*2 発 現 率 (%)
合計	31	44	32.3	28	38	29.8	25	31	26.9	31	51	30.7
血液およびリンパ系障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
貧血	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
心臓障害	3	3	3.1	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	2.0
心房細動	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
洞性頻脈	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
上室性期外収縮	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
心室性期外収縮	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
耳および迷路障害	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
回転性めまい	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
眼障害	2	2	2.1	1	1	1.1	2	2	2.2	2	2	2.0
結膜出血	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
結膜炎	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	1.0
網膜出血	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
網膜裂孔	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
霧視	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
胃腸障害	5	6	5.2	1	1	1.1	1	1	1.1	4	4	4.0
腹部膨満	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口唇炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
便秘	1	1	1.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
下痢	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	1.0
口内乾燥	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
十二指腸潰瘍	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
単径ヘルニア	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口内炎	2	2	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
嘔吐	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
一般・全身障害および投与部位の状態	2	2	2.1	1	1	1.1	2	2	2.2	1	1	1.0
胸部不快感	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胸痛	1	1	1.0	1	1	1.1	1	1	1.1	0	0	0.0
宿酔	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
口渇	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
肝胆道系障害	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	1.0
アルコール性肝疾患	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
肝機能異常	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0
免疫系障害	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
食物アレルギー	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	7	7	7.3	10	11	10.6	6	6	6.5	6	6	5.9
急性副鼻腔炎	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
気管支炎	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	2.0
膀胱炎	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
毛包炎	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0

表 2.7.6.2-104 有害事象の要約(器官別大分類/基本語) (2/6)

群	因果関係を問わない											
	AB 100 µg bid (n=96)			AB 200 µg bid (n=94)			AB 400 µg bid (n=93)			プラセボ (n=101)		
	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	*2 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	*2 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	*2 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	*2 発 現 率 (%)
事象名												
鼻咽頭炎	2	2	2.1	7	7	7.4	3	3	3.2	3	3	3.0
外耳炎	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0
咽頭炎	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	1.0
肺炎	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	2.2	0	0	0.0
鼻炎	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
上気道感染	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
鼓膜炎	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0
気道感染	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	1	1	1.0	1	1	1.1	1	1	1.1	4	4	4.0
動物咬傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
節足動物咬傷	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
節足動物刺傷	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	1.0
損傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
靱帯捻挫	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
擦過傷	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
臨床検査	6	6	6.3	7	7	7.4	7	7	7.5	7	10	6.9
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
血中カルシウム減少	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0.0	4	4	4.3	0	0	0.0	1	1	1.0
血中クレアチニン増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
血中カリウム増加	2	2	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
血圧上昇	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
血中トリグリセリド増加	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血中尿酸増加	1	1	1.0	0	0	0.0	3	3	3.2	0	0	0.0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
尿中ブドウ糖陽性	1	1	1.0	1	1	1.1	2	2	2.2	2	2	2.0
尿中血陽性	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
肝機能検査異常	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
白血球数増加	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0
心電図異常T波	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0
好酸球百分率増加	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
代謝および栄養障害	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	1.0
低ナトリウム血症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
脂質異常症	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	6	6	6.3	3	3	3.2	3	3	3.2	0	0	0.0
関節痛	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
背部痛	2	2	2.1	2	2	2.1	1	1	1.1	0	0	0.0

表 2.7.6.2-104 有害事象の要約(器官別大分類/基本語) (3/6)

群	因果関係を問わない											
	AB 100 μg bid			AB 200 μg bid			AB 400 μg bid			プラセボ		
	(n=96)			(n=94)			(n=93)			(n=101)		
	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	*2 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	*2 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	*2 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	*2 発 現 率 (%)
事象名												
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石 灰化症	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
筋骨格痛	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
筋肉痛	1	1	1.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0
腱鞘炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
椎間板突出	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	2.0
頭痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	2.0
精神障害	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
睡眠障害	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腎および尿路障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	1.0
尿路結石	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
頻尿	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
生殖系および乳房障害	1	1	1.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
良性前立腺肥大症	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
精巣垂捻転	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	6	6.3	9	10	9.6	4	4	4.3	8	10	7.9
慢性閉塞性肺疾患	3	3	3.1	5	5	5.3	2	2	2.2	2	2	2.0
発声障害	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	1.1	1	1	1.0
呼吸困難	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
鼻出血	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0
胸膜炎	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0
アレルギー性鼻炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
上気道の炎症	2	2	2.1	1	1	1.1	1	1	1.1	1	2	1.0
喉頭刺激感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
口腔咽頭不快感	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	1.0
口腔咽頭痛	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
気道の炎症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
皮膚および皮下組織障害	1	1	1.0	1	1	1.1	3	3	3.2	4	5	4.0
接触性皮膚炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
蕁麻疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
皮膚乾燥	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
湿疹	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
そう痒症	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0
発疹	1	1	1.0	0	0	0.0	1	1	1.1	3	3	3.0

表 2.7.6.2-104 有害事象の要約(器官別大分類/基本語) (4/6)

群	因果関係が否定できない ^{*1}											
	AB 100 μg bid			AB 200 μg bid			AB 400 μg bid			プラセボ		
	(n=96)			(n=94)			(n=93)			(n=101)		
事象名	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	^{*2} 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	^{*2} 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	^{*2} 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	^{*2} 発 現 率 (%)
合計	11	14	11.5	6	7	6.4	5	5	5.4	10	14	9.9
血液およびリンパ系障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
貧血	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
心臓障害	3	3	3.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
心房細動	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
洞性頻脈	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
上室性期外収縮	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
心室性期外収縮	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
耳および迷路障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
回転性めまい	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
眼障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
結膜出血	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
結膜炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
網膜出血	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
網膜裂孔	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
霧視	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸障害	3	3	3.1	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
腹部膨満	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口唇炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
便秘	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
下痢	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
口内乾燥	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
十二指腸潰瘍	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
単径ヘルニア	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口内炎	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
嘔吐	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胸部不快感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胸痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
宿酔	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口渇	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
肝胆道系障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
アルコール性肝疾患	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
肝機能異常	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
免疫系障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
食物アレルギー	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	1	1	1.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0
急性副鼻腔炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
気管支炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
膀胱炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
毛包炎	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0

表 2.7.6.2-104 有害事象の要約(器官別大分類/基本語) (5/6)

群	因果関係が否定できない ^{*1}											
	AB 100 μg bid (n=96)			AB 200 μg bid (n=94)			AB 400 μg bid (n=93)			プラセボ (n=101)		
	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	^{*2} 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	^{*2} 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	^{*2} 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	^{*2} 発 現 率 (%)
事象名												
鼻咽頭炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
外耳炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
咽頭炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
肺炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
上気道感染	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼓膜炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
気道感染	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
動物咬傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
節足動物咬傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
節足動物刺傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
損傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
靱帯捻挫	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
擦過傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
臨床検査	3	3	3.1	3	3	3.2	5	5	5.4	2	3	2.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
血中カルシウム減少	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0.0	2	2	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0
血中クレアチニン増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
血中カリウム増加	2	2	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血圧上昇	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血中トリグリセリド増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血中尿酸増加	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
尿中ブドウ糖陽性	1	1	1.0	0	0	0.0	2	2	2.2	1	1	1.0
尿中血陽性	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
肝機能検査異常	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
白血球数増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
心電図異常T波	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0
好酸球百分率増加	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
代謝および栄養障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
低ナトリウム血症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
脂質異常症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
関節痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
背部痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

表 2.7.6.2-104 有害事象の要約(器官別大分類/基本語) (6/6)

群	因果関係が否定できない ^{*1}											
	AB 100 μg bid (n=96)			AB 200 μg bid (n=94)			AB 400 μg bid (n=93)			プラセボ (n=101)		
	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	^{*2} 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	^{*2} 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	^{*2} 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	^{*2} 発 現 率 (%)
事象名												
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石 灰化症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
筋骨格痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
筋肉痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腱鞘炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
椎間板突出	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
頭痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
精神障害	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
睡眠障害	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腎および尿路障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
尿路結石	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
頻尿	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
生殖系および乳房障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
良性前立腺肥大症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
精巣垂捻転	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2	2.1	2	2	2.1	0	0	0.0	4	4	4.0
慢性閉塞性肺疾患	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
発声障害	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	1.0
呼吸困難	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻出血	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胸膜炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
アレルギー性鼻炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
上気道の炎症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
喉頭刺激感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
口腔咽頭不快感	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	1.0
口腔咽頭痛	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
気道の炎症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	1	1	1.0	1	1	1.1	0	0	0.0	2	2	2.0
接触性皮膚炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
蕁麻疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚乾燥	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
湿疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
そう痒症	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0
発疹	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	2.0

MedDRA/J ver 15.1

*1：因果関係が「あるかもしれない」及び「あり」

*2：発現率(%)=(発現被験者数 ÷ 各群の被験者数) × 100

(5.3.5.1-1 表 14.3.1-2 を一部改変)

2.7.6.2.13.2.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象の叙述は 2.7.6.2.13.4 に示した。

(1) 死亡

本試験では死亡例は認められなかった。

(2) 重篤な有害事象

本試験で認められた重篤な有害事象はアクリジニウム臭化物 200 μg 群で 2 例(慢性閉塞性肺疾患(COPD 増悪)、胸膜炎が各 1 例)、プラセボ群で 2 例(低ナトリウム血症、心房細動が各 1 例)であった。このうち、治験薬との因果関係が否定できないと判断された重篤な有害事象はプラセボ群で発現した心房細動 1 例のみであった。また、被験者識別コード AB-D201-XXXXXXXXXX、AB-D201-XXXXXXXXXX 及び AB-D201-XXXXXXXXXX は当該有害事象の発現により試験を中止した。いずれの重篤な有害事象も入院加療により回復又は軽快した(表 2.7.6.2-105)。

表 2.7.6.2-105 重篤な有害事象の一覧

群	被験者識別コード	人種	性別	年齢(歳) *1	有害事象名 (MedDRA*2 基本語)	経過 日数 *3	持続 日数 *4	因果関係	重症度	重篤度	処置	転帰
AB 200μg bid	AB-D201- XXXXXXXXXX	日本人	男	84	慢性閉塞性肺疾患	6	10	なし	高度	重篤である	中止	回復
AB 200μg bid	AB-D201- XXXXXXXXXX	日本人	男	87	胸膜炎	39	11	なし	軽度	重篤である	終了後に発現	軽快
プラセボ	AB-D201- XXXXXXXXXX	日本人	男	69	低ナトリウム血症	7	16	なし	中等度	重篤である	中止	回復
プラセボ	AB-D201- XXXXXXXXXX	日本人	男	68	心房細動	26	25	あるかもしれない	高度	重篤である	中止	軽快

*1: 同意取得時 *2: MedDRA/J ver 15.1

*3: 経過日数 = (発現日 + 1) - 治験薬処方日 *4: 持続日数 = (転帰日 + 1) - 発現日
(5.3.5.1-1 表 14.3.2-1 を一部改変)

(3) 他の重要な有害事象

本試験で認められた他の重要な有害事象(重篤な有害事象を除く、顕著な血液学的異常又はその他の臨床検査値異常、治験の中止、休薬又は重要な併用療法の追加などを要したもの、及び重症度が「高度」の有害事象)は 6 例であった。そのうち 5 例は当該有害事象の発現により試験を中止、1 例は治験薬投与を休薬した症例であった(表 2.7.6.2-106)。顕著な血液学的異常又はその他の臨床検査値異常並びに重要な併用療法の追加に該当する有害事象はなかった。

表 2.7.6.2-106 他の重要な有害事象

群	被験者識別コード	人種	性別	年齢(歳) *1	有害事象名 (MedDRA*2 基本語)	経過 日数 *3	持続 日数 *4	因果関係	重症 度	重篤度	処置	転帰
プラセボ	AB-D201- [REDACTED]	日本人	女	78	慢性閉塞性肺疾患	17	12	なし	中等度	重篤でない	中止	回復
プラセボ	AB-D201- [REDACTED]	日本人	男	75	上室性期外収縮	3	34	なし	軽度	重篤でない	中止	軽快
プラセボ	AB-D201- [REDACTED]	日本人	男	79	回転性めまい	6	15	あるかもしれない	中等度	重篤でない	休薬	回復
AB 200μg bid	AB-D201- [REDACTED]	日本人	男	75	慢性閉塞性肺疾患	9	10	なし	中等度	重篤でない	中止	回復
AB 200μg bid	AB-D201- [REDACTED]	日本人	女	71	慢性閉塞性肺疾患	7	10	なし	中等度	重篤でない	中止	回復
AB 100μg bid	AB-D201- [REDACTED]	日本人	女	73	慢性閉塞性肺疾患	19	7	なし	中等度	重篤でない	中止	回復

*1: 同意取得時 *2: MedDRA/J ver 15.1

*3: 経過日数 = (発現日 + 1) - 治験薬処方日 *4: 持続日数 = (転帰日 + 1) - 発現日
(5.3.5.1-1 表 14.3.2-1 を一部改変)

2.7.6.2.13.2.5.4 特に注目すべき有害事象

本試験では、COPD 患者特性及びアクリジニウム臭化物の薬剤特性から、心血管系、脳血管系、呼吸器系及び抗コリン作用に関する有害事象を「特に注目すべき有害事象」として評価した。このうち、心血管系、脳血管系及び抗コリン作用に関する有害事象は MedDRA 標準検索式 (Standardised MedDRA query、以下 SMQ) Ver.15.1 に基づく集計を行った。呼吸器系に関する有害事象については、MedDRA/J Ver.15.1 の器官別大分類「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に含まれる有害事象(基本語)を対象として評価した。

心血管系、脳血管系及び抗コリン作用に関する有害事象は以下のとおり定義した。

心血管系	「心筋梗塞」、「その他の虚血性心疾患」、「上室性頻脈性不整脈」、「心不全」、「徐脈性不整脈(伝導障害および洞結節機能障害を含む)」及び「伝導障害」の SMQ 狭域検索に含まれる有害事象名(MedDRA/J 基本語)
脳血管系	「中枢神経系出血および脳血管性疾患」及び「出血性あるいは虚血性と特定されない脳血管障害」の SMQ 狭域検索に含まれる有害事象名(MedDRA/J 基本語)
抗コリン作用	「抗コリン作動性症候群」の SMQ 広域検索に含まれる有害事象名及びその他抗コリン作用に関連する有害事象名(MedDRA/J 基本語)

(1) 心血管系に関する有害事象

SMQ 「上室性頻発性不整脈」に分類される有害事象がアクリジニウム臭化物 100 μg 群で 1.0%(1/96 例: 心房細動)、プラセボ群で 2.0%(2/101 例: 心房細動及び上室性期外収縮が各 1 例)のみに認められた。200 μg 群及び 400 μg 群では心血管系に関する有害事象は認められなかった(表 2.7.6.2-107)。

表 2.7.6.2-107 心血管系に関する有害事象(因果関係を問わない)

群	AB 100 μg bid (n=96)			AB 200 μg bid (n=94)			AB 400 μg bid (n=93)			プラセボ (n=101)		
	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	*2 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	*2 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	*2 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	*2 発 現 率 (%)
SMQ定義/有害事象名(基本語)												
上室性頻脈性不整脈												
心房細動	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
上室性期外収縮	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0

MedDRA/J ver15.1 SMQ : MedDRA 標準化検索式

*2 : 発現率(%) = (発現被験者数 ÷ 各群の被験者数) × 100 (5.3.5.1-1 表 14.3.2-2 を一部改変)

(2) 脳血管系に関する有害事象

本試験では、脳血管系に関する有害事象は認められなかった。

(3) 呼吸器系に関する有害事象

器官別大分類名「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の中で最も多く認められた有害事象は慢性閉塞性肺疾患(COPD 増悪)であった。COPD 増悪の発現率はアクリジニウム臭化物 200 μg 群でわずかに高かったものの、実薬投与群ではプラセボ群と比較してほぼ同程度であった(表 2.7.6.2-108)。

表 2.7.6.2-108 呼吸器系に関する有害事象(因果関係を問わない)

群	AB 100 μg bid (n=96)			AB 200 μg bid (n=94)			AB 400 μg bid (n=93)			プラセボ (n=101)		
	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	*2 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	*2 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	*2 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	*2 発 現 率 (%)
事象名												
呼吸器、胸郭および縦隔障害												
慢性閉塞性肺疾患	3	3	3.1	5	5	5.3	2	2	2.2	2	2	2.0
発声障害	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	1.1	1	1	1.0
呼吸困難	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
鼻出血	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0
胸膜炎	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	0	0	0.0
アレルギー性鼻炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
上気道の炎症	2	2	2.1	1	1	1.1	1	1	1.1	1	2	1.0
喉頭刺激感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0
口腔咽頭不快感	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	1.0
口腔咽頭痛	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
気道の炎症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.0

MedDRA/J ver15.1

*2 : 発現率(%) = (発現被験者数 ÷ 各群の被験者数) × 100 (5.3.5.1-1 表 14.3.2-3 を一部改変)

(4) 抗コリン作用に関する有害事象

抗コリン作用に関する有害事象はプラセボ群で発声障害、咽頭炎がそれぞれ 1.0%(1/101 例)であったのに対し、アクリジニウム臭化物 100 μg 群では便秘、膀胱炎、口内乾燥、洞性頻脈、口腔咽頭痛がそれぞれ 1.0%(1/96 例)、200 μg 群では発声障害、咽頭炎がそれぞれ 1.1%(1/94 例)、400 μg

群では便秘、発声障害、口渇、霧視がそれぞれ 1.1%(1/93 例)であり、抗コリン作用に関する有害事象及びその発現頻度は投与群間で同様であった(表 2.7.6.2-109)。

表 2.7.6.2-109 抗コリン作用に関する有害事象(因果関係を問わない)

群	AB 100 μg bid (n= 96)			AB 200 μg bid (n= 94)			AB 400 μg bid (n= 93)			プラセボ (n= 101)		
	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	*2 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	*2 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	*2 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	*2 発 現 率 (%)
SMQ定義/有害事象名(基本語)												
抗コリン作動性症候群												
便秘	1	1	1.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
膀胱炎	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口内乾燥	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
発声障害	0	0	0.0	1	1	1.1	1	1	1.1	1	1	1.0
咽頭炎	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0	1	1	1.0
洞性頻脈	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口渇	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
霧視	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.1	0	0	0.0
口腔咽頭痛	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J ver15.1 SMQ : MedDRA 標準化検索式

*2 : 発現率(%) = (発現被験者数 ÷ 各群の被験者数) × 100 (5.3.5.1-1 表 14.3.2-4 を一部改変)

2.7.6.2.13.2.5.5 臨床検査値

いずれの臨床検査項目も投与群間で顕著な違いは認められなかった。また、いずれの臨床検査項目も治験薬投与開始前(-2 週)と比較して、治験薬投与終了時(4 週)で顕著な変化は認められなかった。

2.7.6.2.13.2.5.6 バイタルサイン及び 12 誘導心電図

投与群間でバイタルサインに顕著な違いは認められなかった。また、投与群間で、12 誘導心電図で臨床上問題となる異常所見がみられた被験者の割合に顕著な差は認められなかった。

2.7.6.2.13.3 結論

日本人 COPD 患者を対象とした、アクリジニウム臭化物 100 μg、200 μg 及び 400 μg の 1 日 2 回 4 週間吸入投与試験では、200 μg 投与及び 400 μg 投与により、臨床的に意義のある呼吸機能改善効果が認められた。加えて、呼吸困難や QOL の改善、SABA の使用回数の減少も含めて、アクリジニウム臭化物の臨床推奨用量は 400 μg が適切であると考えられた。また、本試験において、アクリジニウム臭化物 400 μg 投与までの忍容性が確認され、安全性に問題はないと考えられた。

2.7.6.2.13.4 死亡、その他の重篤な有害事象の叙述

(1) 慢性閉塞性肺疾患(症例報告書記載名：COPD 増悪)、重篤度：重篤である、重症度：高度、
治験薬投与：中止、転帰：回復、治験薬との因果関係：なし

被験者識別コード：AB-D201 [REDACTED]

投与群：アクリジニウム臭化物 200 µg 群、1 日 2 回投与

性別：男性、年齢：84 歳

合併症：不眠症

併用薬：

薬剤名	1 日投与量	投与開始日	投与終了日	使用理由
ムコソルバン L	45 mg	前観察期開始前	終了後も継続	原疾患
レンドルミン D	0.25 mg	前観察期開始前	終了後も継続	合併症
ベネトリン	0.3 mL	2012.7.1	2012.7.1	有害事象 (慢性閉塞性肺疾患)
アレベール	1.5 mL	2012.7.1	2012.7.1	有害事象 (慢性閉塞性肺疾患)
サクシゾン	300 mg	2012.7.1	2012.7.1	有害事象 (慢性閉塞性肺疾患)
ソル・メドロール	80 mg	2012.7.1	2012.7.1	有害事象 (慢性閉塞性肺疾患)
ソル・メドロール	125 mg	2012.7.2	2012.7.2	有害事象 (慢性閉塞性肺疾患)
スピリーバ	18 µg	2012.7.2	2012.7.9	有害事象 (慢性閉塞性肺疾患)

その他、有害事象(慢性閉塞性肺疾患)の処置として、サルタノールの使用あり。

併用療法：

療法名	開始日	終了日
酸素療法 1 日 15 時間未満	前観察期開始前	終了後も継続

また、有害事象(慢性閉塞性肺疾患)の処置として、酸素療法の追加使用あり。

他の有害事象：なし

経過：

被験者は原疾患に対する治療のため、治験開始前より 1 日 10 時間程度の酸素療法を行っていた。また、被験者はウォッシュアウトのため、同意取得後にスピリーバを中止しており、治験薬投与開始前から COPD 症状の悪化傾向が認められていた。2012 年 6 月 30 日(投与 6 日目)、夜の治験薬を吸入後に呼吸苦を訴えた。酸素療法及びサルタノール吸入を行ったが、症状は改善せず、翌 7 月 1 日未明に救急搬送され、入院となった。搬送時、胸部レントゲンにて肺炎像は認められず、臨床検査値及びバイタルサインにも異常は認められなかった。ベネトリン、アレベール、サクシゾン、ソル・メドロール処置により、被験者は翌 2 日には朝から症状が改善したため、退院となった。

治験責任医師等は COPD 増悪に対して併用禁止薬(ベネトリン、サクシゾン、ソル・メドロール)を使用する必要があったため、同 2 日に当該被験者の治験を中止し、COPD 治療薬を治験開始前のスピリーバに変更した。同年 7 月 9 日、被験者に呼吸苦の症状が認められなかったため、治験

責任医師等は、本事象は回復したと判断した。

治験薬との因果関係に関する治験責任医師等の見解：

本被験者は、治験薬の投与を開始したが、COPD 症状は悪化傾向であった。本事象は治験薬の治療効果不足が原因で発現したと考えられる。以上のことから、本事象の発現と治験薬との因果関係はなしと判断する。

治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解：

本事象は治験薬投与開始後に発現したとの報告であるが、治験薬投与開始前から COPD 症状は悪化傾向にあり、治験薬投与開始後も COPD 症状は悪化傾向であったと報告されていることから、本事象は治験薬の治療効果不足が原因であると考え、因果関係は否定できると判断した。

(2) 胸膜炎(症例報告書記載名：胸膜炎)、重篤度：重篤である、重症度：軽度、治験薬投与：終了後に発現、転帰：軽快、治験薬との因果関係：なし

被験者識別コード：AB-D201

投与群：アクリジニウム臭化物 200 μg 群、1 日 2 回投与

性別：男性、年齢：87 歳

合併症：三叉神経痛、糖尿病

併用薬：

薬剤名	1 日投与量	投与開始日	投与終了日	使用理由
ムコダイン	1500 mg	前観察期開始前	終了後も継続	原疾患
テグレトール	200 mg	前観察期開始前	終了後も継続	合併症
テラ・コートリル	適量	2012.9.21	2012.9.22	有害事象 (毛包炎)

併用療法：なし

他の有害事象：毛包炎

経過：

被験者は 2006 年に胸膜炎疑いのため、当院に精査入院したが、悪性の細胞や細菌その他原因となるものではなく、診断に至らず退院となった。その後、定期的に経過観察したが、変化はみられなかった。また、前観察期間中及び 4 週間の治験薬投与期間中も特に胸膜炎の症状は認められなかった。

被験者は 2012 年 10 月 1 日(治験薬投与終了後 11 日目)より左胸痛及び吐き気の症状を訴えた。同年 10 月 4 日、事後検査来院時の胸部レントゲン撮影の結果、左胸水貯留・胸膜炎と診断された。被験者は胸水穿刺施行を受けた後に精査加療のため入院した。左胸水細胞診検査、胸水検査、胸水一般細菌検査、抗細菌検査、臨床検査等の結果、胸膜肥厚を伴う慢性炎症と考えられたが、胸膜炎及び胸水貯留の原因は不明であった。被験者の胸膜炎の症状は特に処置することなく軽快し、同年 10 月 11 日に退院となった。

治験薬との因果関係に関する治験責任医師等の見解：

治験薬投与終了から時間が経過して胸膜炎が発現しており、時間経過を考慮して治験薬との因果関係は否定できる。

治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解：

本事象は治験薬投与開始後に発現したとの報告であるが、治験薬投与終了 10 日後に発現していること、投与前観察期及び投与期間中に胸膜炎の症状はみられなかったと報告されていることから、因果関係は否定できると判断した。

(3) 低ナトリウム血症(症例報告書記載名：低ナトリウム血症)、重篤度：重篤である、重症度：中等度、治験薬投与：中止、転帰：回復、治験薬との因果関係：なし

被験者識別コード：AB-D201

投与群：プラセボ群、1 日 2 回投与

性別：男性、年齢：69 歳

合併症：高血圧、糖尿病、脂質異常症、閉塞性動脈硬化症、不眠症

併用薬：

薬剤名	1 日投与量	投与開始日	投与終了日	使用理由
チャンピックス	2 mg	前観察期開始前	2012.9.10	その他
アンブラグ	300 mg	前観察期開始前	終了後も継続	合併症
シロステート	200 mg	前観察期開始前	終了後も継続	合併症
ノボリン N 注	34 単位	前観察期開始前	終了後も継続	合併症
ファステック	270 mg	前観察期開始前	終了後も継続	合併症
セイブル	150 mg	前観察期開始前	終了後も継続	合併症
オルメテック	20 mg	前観察期開始前	終了後も継続	合併症
アムロジピン	5 mg	前観察期開始前	終了後も継続	合併症
プラバメイト	5 mg	前観察期開始前	終了後も継続	合併症
フラベリック	120 mg	前観察期開始前	終了後も継続	原疾患
KCL*テルモ	40 mEq	2012.9.11	2012.9.11	有害事象 (低ナトリウム血症)
ラシックス	20 mg	2012.9.10	2012.9.10	有害事象 (低ナトリウム血症)
マイスリー	10 mg	2012.9.3	終了後も継続	合併症
生食	1000 mL	2012.9.10	2012.9.10	有害事象 (低ナトリウム血症)
ラシックス	40 mg	2012.9.11	2012.9.12	有害事象 (低ナトリウム血症)
生食	20 mL	2012.9.11	2012.9.11	有害事象 (低ナトリウム血症)
生食	500 mL	2012.9.12	2012.9.14	有害事象 (低ナトリウム血症)
生食	60 mL	2012.9.12	2012.9.12	有害事象 (低ナトリウム血症)

生食	20 mL	2012.9.13	2012.9.13	有害事象 (低ナトリウム血症)
ラシックス	20 mg	2012.9.13	2012.9.14	有害事象 (低ナトリウム血症)
タリオン	20 mg	2012.9.10	2012.9.20	有害事象 (発疹)
マイザー	適量	2012.9.10	2012.9.24	有害事象 (発疹)

併用療法：なし

他の有害事象：発疹、血中カルシウム減少、肝機能検査異常

経過：

被験者は2012年7月27日に他院でチャンピックス錠が処方され、その後食欲が低下していた。同年8月17日、当院呼吸器科でCOPDと確定診断され、同年8月22日から本治験に参加した。同年9月4日朝、被験者は気分不良が出現し、一度嘔吐したものの、受診時には症状は消失していた。また、院内で採血した結果、Na 126 mEq/L(副作用の重篤度分類基準グレード1に該当)であり、除外基準に該当せず、治験責任医師等は適格性に問題はないと判断し、治験薬投与を開始した。

同年9月8日、被験者は両下肢の浮腫を自覚し、同時に発疹も出現するようになった。同年9月10日(投与7日目)、被験者は規定外来院し、院内で採血した結果、Na 119 mEq/L(副作用の重篤度分類基準グレード2に該当)と更に低下を認めた。治験責任医師等はナトリウム低下を臨床的に問題ありと判断し、被験者の治験を中止した。また、治験責任医師等はナトリウム補正及び原因検索のため、被験者を同日入院とし、チャンピックス錠投与を中止、生食維持点滴(1000 mL/日)等の処置を開始した。その結果、翌11日(中止時検査時)にはNa 125 mEq/L、翌12日にはNa 130 mEq/Lまで上昇し、食欲改善が認められた。同年9月20日の追跡調査時にはNa 138 mEq/Lと基準値内まで回復した。同年9月25日、治験責任医師等は、被験者の低ナトリウム血症は回復したと判断し、被験者は退院となった。

治験薬との因果関係に関する治験責任医師等の見解：

治験薬開始前より食欲不振、低ナトリウム血症の症状があり、被疑薬は投与前からの薬と考えられるため、治験薬との因果関係は否定される。

治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解：

本事象は治験薬投与開始後に発現したとの報告であるが、被験者は治験薬投与開始前から食欲低下状態が続いていたこと、治験薬投与開始時には既にナトリウム値が低値であったことから、本事象は治験薬投与開始前から発現していたと考え、因果関係は否定できると判断した。

(4) 心房細動(症例報告書記載名：心房細動)、重篤度：重篤である、重症度：高度、治験薬投与：中止、転帰：軽快、治験薬との因果関係：あるかもしれない

被験者識別コード：AB-D201

投与群：プラセボ群、1日2回投与

性別：男性、年齢：68歳

合併症：アルコール性肝疾患、高血圧、高尿酸血症、脂質異常症

併用薬：

薬剤名	1 日投与量	投与開始日	投与終了日	使用理由
ムコダイン	1500 mg	前観察期開始前	終了後も継続	原疾患
ニューロタン	50 mg	前観察期開始前	2012.8.8	合併症
アムロジン OD	5 mg	2012.7.21	2012.8.8	合併症
クラビット	500 mg	2012.8.6	2012.8.7	有害事象 (慢性閉塞性肺疾患)
ロセフィン	1 g	2012.8.6	2012.8.6	有害事象 (慢性閉塞性肺疾患)
ワソラン	120 mg	2012.8.7	2012.8.9	有害事象 (心房細動)
ワーファリン	1 mg	2012.8.7	2012.8.9	有害事象 (心房細動)
フロモックス	300 mg	2012.8.8	2012.8.13	有害事象 (慢性閉塞性肺疾患)
ソルデム 3A	500 mL	2012.8.9	2012.8.9	その他
プラザキサ	220 mg	2012.8.10	終了後も継続	有害事象 (心房細動)
メインテート	適宜、適量	2012.8.14	2012.8.24	有害事象 (心房細動)
メインテート	2.5 mg	2012.8.25	終了後も継続	有害事象 (心房細動)
ペプリコール	100 mg	2012.8.24	終了後も継続	有害事象 (心房細動)

併用療法：

療法名	開始日	終了日
呼吸リハビリテーション安定期	前観察期開始前	2012.7.20

他の有害事象：慢性閉塞性肺疾患、血中クレアチニン増加

経過：

被験者は前観察期開始時(Visit 1)、治療期開始時(Visit 2)及び1 週規定検査時(Visit 3)の12 誘導心電図及びバイタルサインの結果は以下のとおりであった。

【2012 年 6 月 29 日：Visit 1】

12 誘導心電図：完全右脚ブロック等の所見あり。

血圧：134/80 mmHg、脈拍：84 回/分

【2012 年 7 月 13 日：Visit 2】

12 誘導心電図(治験薬投与前)：完全右脚ブロック及び洞不整脈の所見あり。

12 誘導心電図(治験薬投与 2 時間後)：完全右脚ブロック及び心室性期外収縮二連発等の所見あり。

血圧：160/110 mmHg、脈拍：96 回/分

【2012 年 7 月 20 日：Visit 3】

12 誘導心電図(治験薬投与前)：完全右脚ブロック及び洞不整脈の所見あり。

12 誘導心電図(治験薬投与 2 時間後)：完全右脚ブロック及び洞不整脈の所見あり。

血圧：160/106 mmHg、脈拍：84 回/分

【2012 年 8 月 9 日：中止時検査】

12 誘導心電図：完全右脚ブロックの所見あり。頻脈、心房細動についても認められる。

血圧：88/60 mmHg、脈拍：82 回/分

被験者は前観察期開始時(Visit 1)に 12 誘導心電図にて上記の所見が認められたが、治験責任医師等は臨床上問題なしと判断し、前観察期を開始した。被験者は治療期開始時(Visit 2)にも 12 誘導心電図にて上記の所見が認められたが、治験責任医師等は臨床上問題なしと判断した。また、Visit 2 で血圧上昇が認められたが、被験者は高血圧症を合併しており、治験責任医師等は過去の測定値も参考とした上で、一時的な上昇とも考えられることから経過観察とし、治験薬投与を開始した。

被験者は同年 8 月 6 日より食欲低下、翌 7 日より全身倦怠感を訴えた。同 7 日(投与 26 日目)、被験者本人の希望により、他院にて合併症であるアルコール性肝障害の精密検査を受診したところ、12 誘導心電図にて頻脈性心房細動、BNP 上昇(254 pg/mL)を認めた。心エコーでは収縮能は保たれており、壁運動異常は認められなかったが、脈拍 120～150 回/分、CHADS スコアが 2 点であることから、医師によりレートコントロール及び抗凝固療法が必要と判断された。なお、アルコール性肝障害に関しては、肝の線維化状態及び肝機能は保たれており、今回の症状との関連はなしと判断された。翌 8 日、治験責任医師等は被験者の安全性及び適格性を考慮し、被験者を治験中止とした。

翌 9 日、被験者の全身倦怠感、食欲低下は継続していた。被験者は当院にて中止時検査を実施した。血圧低下(88/60 mmHg)を認めたため、治験責任医師等はアムロジシン OD、ニューロタンの服用中止を指示した(実際の服用は同年 8 月 8 日まで)。また、脱水の可能性が考えられたため、ソルデム 3A を処置した(同年 8 月 9 日)。

翌 10 日、被験者は心房細動治療のため、他院にて入院となった。被験者はその後の入院加療により、同年 8 月 21 日には 12 誘導心電図検査にて洞調律に戻ったことを確認、BNP も 21 pg/mL と改善した。同年 8 月 28 日、被験者は退院し、心電図変化がないか他院外来にてフォローを継続することとなった。同年 8 月 31 日、治験責任医師等は治験としての追跡は不要と判断し、同日、本有害事象は軽快したと判断した。

治験薬との因果関係に関する治験責任医師等の見解：

暑さによる食欲低下や脱水が影響している可能性も考えられるが、本剤は抗コリン薬であり、頻脈や心房細動等が発症する可能性があるため、治験薬との因果関係を完全に否定することはできない。

治験薬との因果関係に関する治験依頼者の見解：

被験者は治験薬投与開始前から心電図異常が認められているが、本事象は治験薬の投与開始後に発現し、投与中止後に軽快したと報告されていることから、因果関係は否定できないと判断した。

2.7.6.2.14 海外第 III 相検証試験(ブリッジング対象試験)(M/34273/34 試験、評価資料)

(5.3.5.1-2)

2.7.6.2.14.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2-110 に示した。

表 2.7.6.2-110 試験方法の概略

項目	内容
試験の標題	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)
試験期間	2009 年 10 月～2010 年 11 月
開発のフェーズ	第 III 相
目的	COPD 患者を対象にアクリジニウム臭化物 200 μg 及び 400 μg の 1 日 2 回、24 週間吸入投与による有効性(気管支拡張作用、患者の健康状態、COPD 症状及び COPD 増悪)、並びに安全性及び忍容性をプラセボと比較する。
試験方法	デザイン：無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験 対象：中等症から重症の COPD 患者 投与期間：24 週間 用法・用量：アクリジニウム臭化物(200 μg 又は 400 μg)又はプラセボを 1 日 2 回吸入投与 14 ± 3 日間のスクリーニング期間を終了後、組入れ基準を満たす被験者を 1:1:1 の比でアクリジニウム臭化物 200 μg 群、400 μg 群又はプラセボ群に無作為に割り付けた。 二重盲検下で 24 週間の治療期間中、被験者は 7 回にわたり来院して有効性及び安全性の評価を受け(Visit 2～Visit 8 : 0、1、4、8、12、18、24 週)、投与終了 2 週間後に電話での事後調査を実施した。
被験者数(計画時)	810 名(各投与群 270 名) 被験者数の設定根拠： 主要評価項目(投与 24 週目のトラフ FEV₁におけるベースラインからの変化量(EU 申請用)又は投与 12 週目のトラフ FEV₁におけるベースラインからの変化量(EU 申請用))について、被験者数を 244 例/1 群、アクリジニウム臭化物の各用量群とプラセボ群との群間差を 90 mL、共通の標準偏差を 240 mL とし、有意水準を群間比較での多重性を考慮し、全体の有意水準が両側 5%となるように調整したとき、検出力は 90%であった。 また、この被験者数 244 例/1 群は、逐次的な方法で多重性を調整した副次評価項目においても十分な検出力であった。 以上より、有効性評価のための十分な被験者数を考慮し、脱落率を 10%、割付比率を 1:1:1 とし、被験者数を全群で 810 例と設定した。
主な組み入れ基準	- サルブタモール吸入後の FEV₁ が予測値の 30%以上 80%未満で、FEV₁/FVC が 70%未満であり、10 pack/year 以上の喫煙歴を有する、40 歳以上の中重症から重症の COPD 患者 - 気管支喘息の既往歴及び現疾患がない

	- スクリーニング来院前の 6 週間以内に COPD 増悪がない - 臨床的に重大な呼吸器、心血管系の病態又は臨床検査値異常がない - 既知の症候性前立腺肥大症、膀胱頸部閉塞、急性尿閉、閉塞隅角緑内障等の抗コリン薬の使用が禁忌でない	
治験薬、用量及び投与方法、バッチ番号	被験薬剤：	
	治験薬、用量及び投与方法	バッチ番号
	アクリジニウム臭化物 200 µg (Almirall 吸入器による)を 1 回 1 吸入	DPI038-L3
	アクリジニウム臭化物 400 µg (Almirall 吸入器による)を 1 回 1 吸入	DPI047-L4
	対照薬剤：	
	治験薬、用量及び投与方法	バッチ番号
	プラセボ(Almirall 吸入器による)を 1 回 1 吸入	DPI031-L1
評価項目	有効性： (1) 主要評価項目 投与 24 週目のトラフ FEV₁ におけるベースラインからの変化量 (EU 申請用) 投与 12 週目のトラフ FEV₁ におけるベースラインからの変化量 (米国申請用) (2) 副次評価項目 - 投与 24 週目のピーク FEV₁ におけるベースラインからの変化量 (EU 申請用) - 投与 12 週目のピーク FEV₁ におけるベースラインからの変化量 (米国申請用) - 投与 24 週目の TDI Focal スコアにおいて臨床的に意義のある改善(1 ユニット以上)を達成した被験者の割合(%) - 投与 24 週目の SGRQ の総スコアにおいてベースラインと比較して臨床的に意義のある改善(4 ユニット以上)を達成した被験者の割合(%) (3) その他の評価項目 - 呼吸機能検査(FEV₁、FVC、IC)のトラフ値、ピーク値、検査時期ごとの測定値、0～3 時間後の標準化した濃度曲線下面積(AUC₀₋₃) - TDI Focal スコア、SGRQ 総スコア、Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool-Patient Reported Outcome(EXACT-PRO)で評価される EXACT における通日の呼吸器症状(E-RS) - 夜間及び朝の COPD 症状、1 日の救済薬の使用回数、EQ-5D 質問票、Health Resource Utilisation(電子症例報告書 [eCRF])に基づく COPD 増悪、EXACT-PRO で評価される COPD 増悪 安全性： 有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査	
統計手法	主要評価項目については、アクリジニウム臭化物の 2 用量とプラセボとの群間比較に対して Hochberg 法を用いて多重性の調整を行った。主要評価項目がアクリジニウム臭化物 200 µg 群とプラセボ群との群間比較及び	

	400 μg 群とプラセボ群との群間比較のいずれも有意差が示された場合は、副次評価項目について、以下に示す逐次的方法により解析した。 (1) 投与 24 週目のピーク FEV₁ におけるベースラインからの変化量 (EU 申請用) 投与 12 週目のピーク FEV₁ におけるベースラインからの変化量 (米国申請用) (2) 投与 24 週目の TDI Focal スコアにおいて臨床的に意義のある改善(1 ユニット以上)を達成した被験者の割合(%) (3) 投与 24 週目の SGRQ の総スコアにおいてベースラインと比較して臨床的に意義のある改善(4 ユニット以上)を達成した被験者の割合(%) まず、ピーク FEV₁ について Hochberg の手法を適用し、有意水準 5% で検定した。逐次手法による移行プロセスは以下のとおりである。2 つの群間比較のうち少なくとも 1 つの帰無仮説が棄却された場合は次の変数にて検定を継続し、それ以外の場合は推論目的による逐次検定手法を終了とした。また、2 用量とも群間比較で有意差が示された場合は Hochberg の手法を用いて 2 群間の多重比較の補正を行った。それ以外の場合は多重比較の補正は行わず、有意差が示されなかった用量について、残りの副次評価項目に関する逐次検定は実施しなかった。 主要評価項目(トラフ FEV₁ におけるベースラインからの変化量)及び副次評価項目(ピーク FEV₁ におけるベースラインからの変化量)は、性別及び投与群を固定効果、ベースラインの FEV₁ 及び年齢を共変量とした共分散分析モデルを用いて解析した。残り 2 つの副次評価項目はベースライン、年齢、性別及び投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデルを用いて解析した。 投与群別に有害事象の発現被験者数及び発現率(%)を器官別大分類別、基本語別に集計した。臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図は投与群別にベースラインからの変化について集計した。
--	---

2.7.6.2.14.2 試験成績

2.7.6.2.14.2.1 被験者の内訳

本試験では、無作為に割り付けられた被験者 828 例のうち 819 例に治験薬が投与され、そのうち 737 例が治験薬投与を完了した(表 2.7.6.2-111)。

表 2.7.6.2-111 被験者の内訳

群	aclidinium bromide		プラセボ	合計
	200 μg BID	400 μg BID		
割付被験者数	280	272	276	828
治験薬投与被験者数	277	269	273	819
治験薬投与完了被験者数	253	252	232	737
中止被験者数	24	17	41	82
中止理由				
有害事象	8	4	6	18
プロトコル不遵守	0	1	1	2
被験者の来院なし	2	0	1	3
被験者の申し出	9	7	17	33
COPD 増悪	3	4	5	12
治療効果不十分	2	0	8	10
その他	0	1	3	4

(5.3.5.1-2 Table 6 より一部改変)

2.7.6.2.14.2.2 解析したデータセット

本試験の解析対象集団の内訳を表 2.7.6.2-112 に示した。

表 2.7.6.2-112 解析対象集団の内訳

	aclidinium bromide		プラセボ N = 276	合計 N = 828
	200 μg BID N = 280	400 μg BID N = 272		
	n	n	n	n
安全性解析対象集団	277	269	273	819
ITT	277	269	273	819
PPS	261	250	248	759

N : 無作為化された被験者数 ITT : Intent-to-Treat PPS : Per protocol set

(5.3.5.1-2 Table 8 より一部改変)

2.7.6.2.14.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2-113 に示した。

安全性解析対象集団 819 名の年齢(平均値 ± 標準偏差)は 62.4 ± 8.0 歳であり、うち 20.5%が 70 歳以上であった。うち男性が 67.4%を占めた。安全性解析対象被験者全体のうち、喫煙者は 52.8%であった。また COPD の重症度は Stage II(中等症)が 68.1%、Stage III(重症)が 31.9%であった。

人口統計学的特及び他の基準値の特性は各投与群間で同様であった。

表 2.7.6.2-113 人口統計学的及び他の基準値の特性(安全性解析対象集団)

項目 (単位) 要約統計/カテゴリー分類	AB 200 µg BID N = 277	AB 400 µg BID N = 269	プラセボ N = 273	合計 N = 819
年齢 (歳)				
平均値 (標準偏差)	62.3 (7.8)	62.9 (8.4)	62.0 (8.0)	62.4 (8.0)
最小値－最大値	41.0－84.0	41.0－82.0	41.0－84.0	41.0－84.0
性別, 被験者数 (%)				
男性	181 (65.3)	182 (67.7)	189 (69.2)	552 (67.4)
女性	96 (34.7)	87 (32.3)	84 (30.8)	267 (32.6)
人種, 被験者数 (%)				
白人	263 (95.0)	257 (95.5)	260 (95.2)	780 (95.2)
アジア人	2 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (0.4)
黒人	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
その他	10 (3.6)	12 (4.5)	12 (4.4)	34 (4.2)
身長 (cm)				
平均値 (標準偏差)	170.1 (8.3)	170.9 (9.2)	169.8 (8.2)	170.2 (8.6)
最小値－最大値	150.0－195.0	149.0－198.0	144.0－193.0	144.0－198.0
体重 (kg)				
平均値 (標準偏差)	76.9 (16.6)	79.4 (17.7)	76.8 (17.0)	77.7 (17.1)
最小値－最大値	42.0－125.0	45.0－145.0	39.0－129.0	39.0－145.0
BMI (kg/m ²)				
平均値 (標準偏差)	26.5 (4.7)	27.0 (4.8)	26.6 (5.2)	26.7 (4.9)
最小値－最大値	15.2－39.5	15.5－39.9	15.9－39.6	15.2－39.9
COPD 重症度*, 被験者数 (%)				
Stage II (中等症)	192 (69.6)	184 (68.7)	178 (65.9)	554 (68.1)
Stage III (重症)	84 (30.4)	84 (31.3)	92 (34.1)	260 (31.9)
不明	1	1	3	5
COPD 罹病期間 (年)				
平均値 (標準偏差)	7.0 (6.5)	7.2 (6.7)	6.4 (5.4)	6.8 (6.2)
過去 1 年間における COPD 増悪歴(自己申告), 被験者数 (%)				
なし	177 (64.6)	171 (63.8)	182 (67.4)	530 (65.3)
1 回以上	97 (35.4)	97 (36.2)	88 (32.6)	282 (34.7)
不明	3	1	3	7
過去 1 年間における平均 COPD 増悪回数(自己申告)				
被験者数	274	268	270	812
平均値 (標準偏差)	0.5 (0.7)	0.5 (0.7)	0.4 (0.9)	0.5 (0.8)
COPD 表現型, 被験者数 (%)				
慢性気管支炎	108 (39.1)	106 (39.4)	96 (35.2)	310 (37.9)
肺気腫	56 (20.3)	62 (23.1)	65 (23.8)	183 (22.4)
肺気腫及び慢性気管支炎	112 (40.6)	101 (37.6)	112 (41.0)	325 (39.7)
不明	1	0	0	1
現在の喫煙の有無, 被験者数 (%)				
あり	140 (50.5)	148 (55.0)	144 (52.8)	432 (52.8)
なし	137 (49.5)	121 (45.0)	129 (47.3)	387 (47.3)
喫煙期間 (年)				
平均値 (標準偏差)	38.3 (10.7)	39.8 (9.9)	38.3 (10.1)	38.8 (10.3)
最小値－最大値	12.0－67.0	12.0－63.8	6.1－65.3	6.1－67.0
喫煙指数 (pack years)				
平均値 (標準偏差)	40.0 (19.8)	41.7 (21.1)	38.9 (18.3)	40.2 (19.8)
最小値－最大値	10.0－114.0	10.5－153.0	10.0－132.0	10.0－153.0
呼吸機能検査(スクリーニング時、気管支拡張薬吸入後)				
被験者数	276	268	270	814
FEV ₁ % ^{*2} : 平均値 (標準偏差)	49.69 (9.91)	49.74 (10.24)	49.34 (10.73)	49.59 (10.28)
%FEV ₁ ^{*3} : 平均値 (標準偏差)	57.55 (13.22)	56.20 (12.19)	56.56 (12.82)	56.78 (12.75)
FEV ₁ (L): 平均値 (標準偏差)	1.648 (0.503)	1.630 (0.504)	1.616 (0.462)	1.631 (0.490)

N : 各投与群の安全性解析対象被験者数

*1 : Stage II : %FEV₁ が 50%以上 80%未満、かつ FEV₁/FVC が 70%未満

Stage III : %FEV₁ が 30% 以上 50%未満、かつ FEV₁/FVC が 70%未満

*2 : FEV₁% = FEV₁ 測定値(L) ÷ FVC 測定値(L) × 100

*3 : %FEV₁ = FEV₁ 測定値(L) ÷ FEV₁ 予測値(L) × 100

(5.3.5.1-2 Table 9～12 より一部改変)

2.7.6.2.14.2.4 有効性の結果

以下、主たる有効性解析対象集団である ITT での解析結果を示した。

2.7.6.2.14.2.4.1 主要評価項目

投与 12 週及び投与 24 週トラフ FEV₁ のベースラインからの変化量について、各投与群間で群間比較を行った結果を表 2.7.6.2-114 に示した。

12 週トラフ FEV₁ のベースラインからの変化量に対するプラセボ群との群間差(95%信頼区間)はアクリジニウム臭化物 200 μg 群で 0.077 L(0.038～0.116 L)、400 μg 群で 0.105 L(0.065～0.144 L)であり、共に有意に大きかった(それぞれ p = 0.0001、p < 0.0001)。また、24 週トラフ FEV₁ のベースラインからの変化量に対するプラセボ群との群間差(95%信頼区間)は 200 μg 群で 0.099 L(0.057～0.141 L)、400 μg 群で 0.128 L(0.085～0.170 L)であり、共に有意に大きかった(共に p < 0.0001)。

投与 12 週目及び 24 週目のトラフ FEV₁ のベースラインからの変化量は統計学的に有意ではないものの(それぞれ p = 0.1671、p = 0.1868)、アクリジニウム臭化物 400 μg 群で 200 μg 群と比較して大きかった。

表 2.7.6.2-114 投与 12 週及び 24 週トラフ FEV₁ のベースラインからの変化量及び群間比較
(ITT 解析対象集団)

	統計量	AB 200 μg BID N = 277	AB 400 μg BID N = 269	プラセボ N = 273
ベースラインからの変化量：12 週				
	被験者数	277	269	273
	最小二乗平均 (標準誤差)	0.030 (0.014)	0.058 (0.015)	-0.047 (0.015)
群間比較：12 週				
vs. プラセボ	最小二乗平均の群間差 (95%信頼区間)	0.077 (0.038, 0.116)	0.105 (0.065, 0.144)	---
	p 値	0.0001	< 0.0001	---
vs. AB 200 μg BID	最小二乗平均の群間差 (95%信頼区間)	---	0.028 (-0.012, 0.067)	---
	p 値	---	0.1671	---
ベースラインからの変化量：24 週				
	被験者数	277	269	273
	最小二乗平均 (標準誤差)	0.026 (0.016)	0.055 (0.016)	-0.073 (0.016)
群間比較：24 週				
vs. プラセボ	最小二乗平均の群間差 (95%信頼区間)	0.099 (0.057, 0.141)	0.128 (0.085, 0.170)	---
	p 値	< 0.0001	< 0.0001	---
vs. AB 200 μg BID	最小二乗平均の群間差 (95%信頼区間)	---	0.029 (-0.014, 0.071)	---
	p 値	---	0.1868	---

N : 各投与群の ITT 解析対象被験者数 ITT : Intent-to-Treat LOCF 実施

トラフ FEV₁ のベースラインからの変化量を目的変数、投与群及び性別を固定効果、ベースライン及び年齢を共変量とした共分散分析モデル (5.3.5.1-2 Table 18 より一部改変)

2.7.6.2.14.2.4.2 副次評価項目

(1) ピーク FEV₁ のベースラインからの変化量

投与 12 週及び投与 24 週ピーク FEV₁ のベースラインからの変化量について、各投与群間で群間比較を行った結果を表 2.7.6.2-115 に示した。

12 週ピーク FEV₁ のベースラインからの変化量に対するプラセボ群との群間差(95%信頼区間)はアクリジニウム臭化物 200 μg 群で 0.182 L(0.141~0.224 L)、400 μg 群で 0.191 L(0.149~0.233 L)であり、共に有意に大きかった(共に $p < 0.0001$)。また、24 週ピーク FEV₁ のベースラインからの変化量に対するプラセボ群との群間差(95%信頼区間)は 200 μg 群で 0.185 L(0.139~0.231 L)、400 μg 群で 0.209 L(0.163~0.256 L)であり、共に有意に大きかった(共に $p < 0.0001$)。

投与 24 週目のピーク FEV₁ ベースラインからの変化量は統計学的に有意ではないものの($p = 0.2919$)、アクリジニウム臭化物 400 μg 群で 200 μg 群と比較して大きかった。

表 2.7.6.2-115 投与 12 週及び 24 週ピーク FEV₁ のベースラインからの変化量及び群間比較
(ITT 解析対象集団)

	統計量	AB 200 μg BID N = 277	AB 400 μg BID N = 269	プラセボ N = 273
ベースラインからの変化量：12 週				
	被験者数	277	269	273
	最小二乗平均 (標準誤差)	0.219 (0.015)	0.227 (0.016)	0.037 (0.016)
群間比較：12 週				
vs. プラセボ	最小二乗平均の群間差 (95%信頼区間)	0.182 (0.141, 0.224)	0.191 (0.149, 0.233)	---
	p 値	< 0.0001	< 0.0001	---
vs. AB 200 μg BID	最小二乗平均の群間差 (95%信頼区間)	---	0.008 (-0.033, 0.050)	---
	p 値	---	0.6956	---
ベースラインからの変化量：24 週				
	被験者数	277	269	273
	最小二乗平均 (標準誤差)	0.206 (0.017)	0.231 (0.017)	0.022 (0.017)
群間比較：24 週				
vs. プラセボ	最小二乗平均の群間差 (95%信頼区間)	0.185 (0.139, 0.231)	0.209 (0.163, 0.256)	---
	p 値	< 0.0001	< 0.0001	---
vs. AB 200 μg BID	最小二乗平均の群間差 (95%信頼区間)	---	0.025 (-0.021, 0.071)	---
	p 値	---	0.2919	---

N：各投与群の ITT 解析対象被験者数 ITT：Intent-to-Treat LOCF 実施
ピーク FEV₁ のベースラインからの変化量を目的変数、投与群及び性別を固定効果、ベースライン及び年齢を共変量とした共分散分析モデル (5.3.5.1-2 Table 19 より一部改変)

(2) TDI Focal スコアが臨床的に意義のある改善を示した被験者の割合

投与 4 週、12 週及び 24 週 TDI focal スコアが臨床的に意義のある改善(1 ユニット以上)を示した被験者の割合について、プラセボ群との群間比較を行った結果を表 2.7.6.2-116 に示した。

投与 24 週の TDI focal スコアが 1 ユニット以上改善した被験者のオッズ比(95%信頼区間)はアクリジニウム臭化物 200 μg 群が 1.47(1.034~2.091)、400 μg 群が 1.68(1.183~2.399)であり、共にプラセボ群と比較して有意に高かった(共に $p < 0.05$)。これらの統計学的な有意差は投与 4 週、12

週でも認められた。また、いずれの Visit も 400 µg 群では 200 µg 群より TDI focal スコアが 1 ユニット以上改善した被験者の割合が高かった。

表 2.7.6.2-116 投与 4、12、24 週 TDI focal スコアが 1 ユニット以上改善した被験者の割合
(ITT 解析対象集団)

Visit	AB 200 µg BID N = 277	AB 400 µg BID N = 269	プラセボ N = 273
4 週			
改善あり、被験者数(%)	131 (49.6)	147 (56.8)	107 (42.0)
改善なし、被験者数(%)	133 (50.4)	112 (43.2)	148 (58.0)
プラセボとの群間比較			
オッズ比(95%信頼区間)	1.46 (1.022, 2.077)	1.89 (1.326, 2.699)	---
p 値	0.0373	0.0004	---
12 週			
改善あり、被験者数(%)	139 (51.5)	156 (59.5)	109 (42.4)
改善なし、被験者数(%)	131 (48.5)	106 (40.5)	148 (57.6)
プラセボとの群間比較			
オッズ比(両側 95%信頼区間)	1.53 (1.074, 2.169)	2.06 (1.444, 2.935)	---
p 値	0.0184	< 0.0001	---
24 週			
改善あり、被験者数(%)	144 (53.3)	149 (56.9)	117 (45.5)
改善なし、被験者数(%)	126 (46.7)	113 (43.1)	140 (54.5)
プラセボとの群間比較			
オッズ比(両側 95%信頼区間)	1.47 (1.034, 2.091)	1.68 (1.183, 2.399)	---
p 値	0.0317	0.0038	---

N : 各投与群の ITT 解析対象被験者数 ITT : Intent-to-Treat LOCF 実施

投与群及び性別を固定効果、BDI focal スコア及び年齢を共変量としたロジスティック回帰モデル
(5.3.5.1-2 Table 20 より一部改変)

(3) SGRQ 総スコアが臨床的に意義のある改善を示した被験者の割合

投与 4 週、12 週及び 24 週 SGRQ 総スコアが臨床的に意義のある改善(4 ユニット以上)を示した被験者の割合ついて、プラセボ群との群間比較を行った結果を表 2.7.6.2-117 に示した。

投与 24 週の SGRQ 総スコアが 4 ユニット以上改善した被験者のオッズ比(95%信頼区間)はアクリジニウム臭化物 200 µg 群が 1.83(1.295~2.594)、400 µg 群が 1.87(1.320~2.600)であり、共にプラセボ群と比較して有意に高かった(共に $p < 0.001$)。400 µg 群では投与 4 週より、200 µg 群では投与 12 週より統計学的な有意差が認められた。

表 2.7.6.2-117 投与 4、12、24 週 SGRQ 総スコアが 4 ユニット以上改善した被験者の割合
(ITT 解析対象集団)

Visit	AB 200 μg BID N = 277	AB 400 μg BID N = 269	プラセボ N = 273
4 週			
改善あり、被験者数(%)	129 (46.9)	139 (51.7)	106 (39.1)
改善なし、被験者数(%)	146 (53.1)	130 (48.3)	165 (60.9)
プラセボとの群間比較			
オッズ比(95%信頼区間)	1.35 (0.944, 1.925)	1.60 (1.117, 2.287)	---
p 値	0.0999	0.0104	---
12 週			
改善あり、被験者数(%)	143 (52.0)	153 (56.9)	107 (39.5)
改善なし、被験者数(%)	132 (48.0)	116 (43.1)	164 (60.5)
プラセボとの群間比較			
オッズ比(95%信頼区間)	1.64 (1.153, 2.331)	1.96 (1.375, 2.802)	---
p 値	0.0059	0.0002	---
24 週			
改善あり、被験者数(%)	154 (56.0)	154 (57.3)	111 (41.0)
改善なし、被験者数(%)	121 (44.0)	115 (42.8)	160 (59.0)
プラセボとの群間比較			
オッズ比(95%信頼区間)	1.83 (1.295, 2.594)	1.87 (1.320, 2.660)	---
p 値	0.0006	0.0004	---

N : 各投与群の ITT 解析対象被験者数 ITT : Intent-to-Treat LOCF 実施

投与群及び性別を固定効果、ベースライン及び年齢を共変量としたロジスティック回帰モデル
(5.3.5.1-2 Table 21 より一部改変)

2.7.6.2.14.2.4.3 その他の有効性評価項目

(1) 呼吸機能検査

すべての呼吸機能検査項目で、全評価時点(投与 1 日目(評価を実施した場合)、投与 1、4、8、12、18 及び 24 週目)での各評価項目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すべて有意であった(いずれも FEV₁: p ≤ 0.0001、FVC: p < 0.001、IC: p < 0.05)。また、アクリジニウム臭化物 400 μg 群では 200 μg 群と比較して、投与 12 週のピーク FVC を除き、すべての評価項目で数値が高い傾向が認められた(表 2.7.6.2-118)。

表 2.7.6.2-118 各呼吸機能検査項目のベースラインからの変化量のプラセボ群との群間差
(ITT 解析対象集団)

評価項目		AB 200 μg BID 群とプラセボ群との 群間差(最小二乗平均) (L)			AB 400 μg BID 群とプラセボ群との 群間差(最小二乗平均) (L)		
		投与 1～24 週*1	投与 12 週	投与 24 週	投与 1～24 週*1	投与 12 週	投与 24 週
FEV ₁	トラフ	0.077 - 0.105	0.077	0.099	0.105 - 0.140	0.105	0.128
	AUC ₀₋₃	0.155 - 0.183	0.170	0.183	0.180 - 0.210	0.187	0.210
	ピーク	0.161 - 0.185	0.182	0.185	0.187 - 0.211	0.191	0.209
FVC	トラフ	0.119 - 0.159	0.119	0.159	0.184 - 0.224	0.184	0.224
	ピーク	0.242 - 0.276	0.263	0.262	0.257 - 0.295	0.257	0.292
IC	トラフ	0.057 - 0.070	0.070	0.068	0.109 - 0.133	0.133	0.119

ITT : Intent-to-Treat AUC₀₋₃ : 朝の治験薬投与後 0～3 時間の濃度曲線下面積 LOCF 実施

*1 : 各評価時点(投与 1 日目(評価を実施した場合)、投与 1、4、8、12、18 及び 24 週目)を通じての呼吸機能検査項目の最小二乗平均の最小値及び最大値を示した。

(5.3.5.1-2 Table 22、Table 25～29 より一部改変)

(2) TDI focal スコア

24 週 TDI focal スコアに対するプラセボ群との群間差(95%信頼区間)はアクリジニウム臭化物 200 µg 群で 0.60 ユニット(0.03~1.17 ユニット)、400 µg 群で 1.00 ユニット(0.43~1.57 ユニット)であり、両群共にプラセボ群に対して統計学的に有意であった。また、いずれの Visit も 400 µg 群では 200 µg 群より TDI focal スコアに対するプラセボ群との群間差が大きかった(表 2.7.6.2-119)。

表 2.7.6.2-119 投与 4、12、24 週 TDI focal スコアのプラセボ群との群間比較(ITT 解析対象集団)

	統計量	AB 200 µg BID N = 277	AB 400 µg BID N = 269	プラセボ N = 273
4 週 TDI				
	被験者数	264	259	255
	最小二乗平均 (標準誤差)	1.27 (0.17)	1.54 (0.17)	0.62 (0.18)
	最小二乗平均の群間差 (95%信頼区間)	0.65 (0.18, 1.33)	0.92 (0.44, 1.39)	---
群間比較 vs. プラセボ	p 値	0.0073	0.0002	---
12 週 TDI				
	被験者数	270	262	257
	最小二乗平均 (標準誤差)	1.22 (0.19)	1.74 (0.19)	0.86 (0.20)
	最小二乗平均の群間差 (95%信頼区間)	0.36 (-0.17, 0.90)	0.88 (0.35, 1.41)	---
群間比較 vs. プラセボ	p 値	0.1807	0.0012	---
24 週 TDI				
	被験者数	270	262	257
	最小二乗平均 (標準誤差)	1.54 (0.21)	1.94 (0.21)	0.94 (0.21)
	最小二乗平均の群間差 (95%信頼区間)	0.60 (0.03, 1.17)	1.00 (0.43, 1.57)	---
群間比較 vs. プラセボ	p 値	0.0387	0.0006	---

N : 各投与群の ITT 解析対象被験者数 ITT : Intent-to-Treat LOCF 実施

TDI focal スコアを目的変数、投与群及び性別を固定効果、BDI 及び年齢を共変量とした共分散分析モデル
(5.3.5.1-2 Table 30 より一部改変)

(3) SGRQ 総スコア

24 週 SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量に対するプラセボ群との群間差(95%信頼区間)はアクリジニウム臭化物 200 µg 群で-3.82 ユニット(-6.01~-1.62 ユニット)、400 µg 群で-4.63 ユニット(-6.84~-2.42 ユニット)であり、両群共にプラセボ群に対して統計学的に有意であった。また、いずれの Visit も 400 µg 群では 200 µg 群より SGRQ 総スコアに対するプラセボ群との群間差が大きかった(表 2.7.6.2-120)。

表 2.7.6.2-120 投与 4、12、24 週 SGRQ 総スコアのプラセボ群との群間比較(ITT 解析対象集団)

	統計量	AB 200 μg BID N = 277	AB 400 μg BID N = 269	プラセボ N = 273
4 週 SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量				
	被験者数	275	269	271
	最小二乗平均 (標準誤差)	-3.35 (0.62)	-5.19 (0.63)	-2.60 (0.63)
	最小二乗平均の群間差 (95%信頼区間)	-0.75 (-2.44, 0.95)	-2.59 (-4.30, -0.89)	---
群間比較 vs. プラセボ	p 値	0.3869	0.0029	---
12 週 SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量				
	被験者数	275	269	271
	最小二乗平均 (標準誤差)	-5.52 (0.71)	-6.45 (0.72)	-2.36 (0.72)
	最小二乗平均の群間差 (95%信頼区間)	-3.17 (-5.12, -1.21)	-4.10 (-6.06, -2.13)	---
群間比較 vs. プラセボ	p 値	0.0015	< 0.0001	---
24 週 SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量				
	被験者数	275	269	271
	最小二乗平均 (標準誤差)	-6.61 (0.80)	-7.41 (0.82)	-2.79 (0.82)
	最小二乗平均の群間差 (95%信頼区間)	-3.82 (-6.01, -1.62)	-4.63 (-6.84, -2.42)	---
群間比較 vs. プラセボ	p 値	0.0007	< 0.0001	---

N : 各投与群の ITT 解析対象被験者数 ITT : Intent-to-Treat LOCF 実施

SGRQ スコア(総スコア及び各ドメインのスコア)のベースラインからの変化量を目的変数、投与群及び性別を固定効果、SGRQ スコアのベースライン及び年齢を共変量とした共分散分析モデル
(5.3.5.1-2 Table 31 より一部改変)

(4) 通日の COPD 症状(E-RS 総スコア、息切れスコア、胸部スコア、咳嗽及び痰スコア) :
EXACT-PRO 質問票による評価

試験期間を通じて評価した E-RS 総スコアのベースラインからの変化量に対するプラセボ群との群間差(95%信頼区間)はアクリジニウム臭化物 200 μg 群で-1.32 ユニット(-2.01~-0.63 ユニット)、400 μg 群で-2.02 ユニット(-2.72~-1.33 ユニット)であり、いずれもプラセボ群と比較して有意に低下した。また、200 μg 群及び 400 μg 群では、プラセボ群と比較して、「咳嗽及び痰スコア」がそれぞれ-0.21 ユニット(-0.40~-0.02 ユニット)及び-0.44 ユニット(-0.63~-0.25 ユニット)「息切れスコア」がそれぞれ-0.80 ユニット(-1.17~-0.43 ユニット)及び-1.05 ユニット(-1.43~-0.68 ユニット)、「胸部スコア」がそれぞれ-0.33 ユニット(-0.55~-0.11 ユニット)及び-0.52 ユニット(-0.74~-0.30 ユニット)といずれも有意に低下した(表 2.7.6.2-121)。

表 2.7.6.2-121 試験期間を通じての E-RS 総スコア、息切れスコア、胸部スコア、咳嗽及び痰スコアのベースラインからの変化量の群間比較(ITT 解析対象集団)

	統計量	AB 200 µg BID N = 277	AB 400 µg BID N = 269	プラセボ N = 273
ベースラインからの変化量				
E-RS 総スコア	被験者数	277	268	271
	最小二乗平均 (標準誤差)	-1.88 (0.25)	-2.58 (0.26)	-0.56 (0.26)
息切れ スコア	被験者数	277	268	271
	最小二乗平均 (標準誤差)	-0.88 (0.14)	-1.13 (0.14)	-0.08 (0.14)
胸部 スコア	被験者数	277	268	271
	最小二乗平均 (標準誤差)	-0.52 (0.08)	-0.70 (0.08)	-0.18 (0.08)
咳嗽及び痰 スコア	被験者数	277	268	271
	最小二乗平均 (標準誤差)	-0.50 (0.07)	-0.74 (0.07)	-0.30 (0.07)
ベースラインからの変化量に対するプラセボとの群間比較				
E-RS 総スコア	最小二乗平均の群間差 (95%信頼区間)	-1.32 (-2.01, -0.63)	-2.02 (-2.72, -1.33)	---
	p 値	0.0002	< 0.0001	---
息切れ スコア	最小二乗平均の群間差 (95%信頼区間)	-0.80 (-1.17, -0.43)	-1.05 (-1.43, -0.68)	---
	p 値	< 0.0001	< 0.0001	---
胸部 スコア	最小二乗平均の群間差 (95%信頼区間)	-0.33 (-0.55, -0.11)	-0.52 (-0.74, -0.30)	---
	p 値	0.0031	< 0.0001	---
咳嗽及び痰 スコア	最小二乗平均の群間差 (95%信頼区間)	-0.21 (-0.40, -0.02)	-0.44 (-0.63, -0.25)	---
	p 値	0.0322	< 0.0001	---

Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool-Patient Reported Outcome(EXACT-PRO)で評価された、EXACT における通日の呼吸器症状(E-RS)及び各項目(息切れ、胸部、咳嗽及び痰)のスコア

N : 各投与群の ITT 解析対象被験者数 ITT : Intent-to-Treat LOCF 実施

E-RS スコア(総スコア及び各項目のスコア)のベースラインからの変化量を目的変数、投与群及び性別を固定効果、E-RS スコア(総スコア及び各項目のスコア)のベースライン及び年齢を共変量とした共分散分析モデル

(5.3.5.1-2 Table 38 及び Table 14.4.20.3 より一部改変)

(5) 夜間及び朝の COPD 症状：電子症状日誌による評価

試験期間を通じて、朝に COPD 症状が発現する日数の割合に対するプラセボ群との群間差(95%信頼区間)はアクリジニウム臭化物 200 µg 群で-4.96%(-7.98~-1.94%)、400 µg 群で-5.81%(-8.55~-2.77%)とプラセボ群と比較して有意に低下した。夜間に COPD 症状が発現する日数の割合に対するプラセボ群との群間差は 200 µg 群で-4.03%(-8.08~0.03%)とプラセボ群と比較して有意でなかったものの、低下する傾向がみられた。400 µg 群では-7.21%(-11.28~-3.13%)であり、プラセボ群と比較して有意に低下した(表 2.7.6.2-122)。

夜間及び朝の肺の状態は、アクリジニウム臭化物 200 µg 群、400 µg 群共に、プラセボ群と比較して有意に改善した(いずれも $p < 0.05$)。COPD 症状による起床時の行動障害の程度は、400 µg 群でプラセボ群と比較して有意に低下した($p = 0.0011$)。200 µg 群では統計学的な有意差が認められなかったが($p = 0.0783$)、プラセボ群と比較して起床時の行動障害の程度を改善する傾向がみられた。一方、睡眠障害の程度についてはアクリジニウム臭化物のいずれの投与群でもプラセボ群に対し、統計学的な有意差は認められなかった(表 2.7.6.2-123)。

表 2.7.6.2-122 試験期間を通じて夜間及び朝に COPD 症状が発現した日数の割合の
プラセボ群との群間比較(ITT 解析対象集団)

COPD 症状	統計量	AB 200 µg BID N = 277	AB 400 µg BID N = 269	プラセボ N = 273
夜間				
すべての症状	被験者数	277	269	273
	最小二乗平均 (95%信頼区間)	75.9 (73.0, 78.8)	72.8 (69.8, 75.7)	80.0 (77.0, 82.9)
	プラセボとの群間比較 最小二乗平均の群間差 (95%信頼区間)	-4.03 (-8.08, 0.03)	-7.21 (-11.28, -3.13)	---
	p 値	0.0517	0.0005	---
息切れ	被験者数	277	269	273
	最小二乗平均 (95%信頼区間)	29.9 (26.7, 33.1)	28.6 (25.4, 31.9)	35.6 (32.3, 38.9)
	プラセボとの群間比較 最小二乗平均の群間差 (95%信頼区間)	-5.73 (-10.23, -1.24)	-6.97 (-11.50, -2.45)	---
	p 値	0.0125	0.0026	---
咳	被験者数	277	269	273
	最小二乗平均 (95%信頼区間)	55.8 (52.6, 59.0)	51.5 (48.2, 54.7)	58.5 (55.2, 61.7)
	プラセボとの群間比較 最小二乗平均の群間差 (95%信頼区間)	-2.68 (-7.14, 1.78)	-6.99 (-11.48, -2.50)	---
	p 値	0.2383	0.0023	---
痰・粘液	被験者数	277	269	273
	最小二乗平均 (95%信頼区間)	51.3 (47.8, 54.8)	44.0 (40.4, 47.6)	52.0 (48.4, 55.5)
	プラセボとの群間比較 最小二乗平均の群間差 (95%信頼区間)	-0.68 (-5.59, 4.23)	-7.96 (-12.90, -3.02)	---
	p 値	0.7864	0.0016	---
胸部圧迫感・うっ滞	被験者数	277	269	273
	最小二乗平均 (95%信頼区間)	21.7 (18.8, 24.6)	21.9 (19.0, 24.9)	26.5 (23.5, 29.4)
	プラセボとの群間比較 最小二乗平均の群間差 (95%信頼区間)	-4.79 (-8.84, -0.73)	-4.55 (-8.64, -0.47)	---
	p 値	0.0207	0.0291	---
喘鳴	被験者数	277	269	273
	最小二乗平均 (両側 95%信頼区間)	25.9 (22.8, 29.0)	24.9 (21.8, 28.0)	27.8 (24.6, 30.9)
	プラセボとの群間比較 最小二乗平均の群間差 (95%信頼区間)	-1.85 (-6.14, 2.43)	-2.88 (-7.20, 1.44)	---
	p 値	0.3961	0.1908	---
朝				
すべての症状	被験者数	277	269	273
	最小二乗平均 (95%信頼区間)	84.6 (82.4, 86.8)	83.8 (81.6, 86.0)	89.6 (87.4, 91.8)
	プラセボとの群間比較 最小二乗平均の群間差 (95%信頼区間)	-4.96 (-7.98, -1.94)	-5.81 (-8.85, -2.77)	---
	p 値	0.0013	0.0002	---

息切れ	被験者数	277	269	273
	最小二乗平均 (95%信頼区間)	36.0 (32.8, 39.3)	37.0 (33.7, 40.4)	44.0 (40.6, 47.3)
	プラセボとの群間比較 最小二乗平均の群間差 (95%信頼区間)	-7.94 (-12.50, -3.37)	-6.93 (-11.52, -2.33)	---
	p 値	0.0007	0.0032	---
咳	被験者数	277	269	273
	最小二乗平均 (95%信頼区間)	66.0 (63.2, 68.7)	63.0 (60.2, 65.8)	68.4 (65.6, 71.2)
	プラセボとの群間比較 最小二乗平均の群間差 (95%信頼区間)	-2.46 (-6.28, 1.37)	-5.39 (-9.25, -1.54)	---
	p 値	0.2075	0.0061	---
粘液・痰	被験者数	277	269	273
	最小二乗平均 (95%信頼区間)	62.4 (59.4, 65.4)	58.6 (55.5, 61.6)	67.2 (64.2, 70.3)
	プラセボとの群間比較 最小二乗平均の群間差 (95%信頼区間)	-4.86 (-9.07, -0.65)	-8.67 (-12.91, -4.43)	---
	p 値	0.0238	< 0.0001	---
胸部圧迫感・うっ滞	被験者数	277	269	273
	最小二乗平均 (95%信頼区間)	24.0 (21.0, 26.9)	24.4 (21.3, 27.4)	30.3 (27.3, 33.4)
	プラセボとの群間比較 最小二乗平均の群間差 (95%信頼区間)	-6.37 (-10.54, -2.20)	-5.94 (-10.15, -1.74)	---
	p 値	0.0028	0.0057	---
喘鳴	被験者数	277	269	273
	最小二乗平均 (95%信頼区間)	28.1 (25.0, 31.2)	27.6 (24.4, 30.7)	31.9 (28.7, 35.1)
	プラセボとの群間比較 最小二乗平均の群間差 (95%信頼区間)	-3.82 (-8.16, 0.53)	-4.34 (-8.72, 0.05)	---
	p 値	0.0849	0.0526	---

N : 各投与群の ITT 解析対象被験者数 ITT : Intent-to-Treat LOCF 実施

夜間及び朝に COPD 症状が発現した日数の割合を目的変数、投与及び性別を固定効果、ベースライン及び年齢を共変量とした共分散分析モデル

(5.3.5.1-2 Table 39 及び Table 40 より一部改変)

表 2.7.6.2-123 試験期間を通じての夜間の COPD 症状による睡眠障害及び起床時の行動抑制の程度、並びに夜間及び朝の肺の状態のベースラインからの変化及びプラセボ群との群間比較(ITT 解析対象集団)

	統計量	AB 200 µg BID N = 277 n = 275	AB 400 µg BID N = 269 n = 267	プラセボ N = 273 n = 270
夜間				
試験期間を通じてのベースラインからの変化量				
睡眠障害 ^{*1}	最小二乗平均(標準誤差)	-0.09 (0.03)	-0.14 (0.03)	-0.07 (0.03)
肺の状態 ^{*2}	最小二乗平均(標準誤差)	0.10 (0.02)	0.14 (0.03)	0.02 (0.03)
プラセボ群との群間比較				
睡眠障害 ^{*1}	最小二乗平均の群間差 (95%信頼区間)	-0.02 (-0.10, 0.06)	-0.06 (-0.14, 0.02)	---
	p 値	0.6930	0.1289	---

肺の状態 ^{*2}	最小二乗平均の群間差 (95%信頼区間)	0.08 (0.02, 0.15)	0.12 (0.05, 0.18)	---
	p 値	0.0135	0.0006	---
朝				
試験期間を通じてのベースラインからの変化量				
起床時の 行動障害 ^{*3}	最小二乗平均(標準誤差)	-0.06 (0.03)	-0.13 (0.03)	0.01 (0.03)
肺の状態 ^{*2}	最小二乗平均(標準誤差)	0.09 (0.02)	0.14 (0.02)	0.01 (0.02)
プラセボ群との群間比較				
起床時の 行動障害 ^{*3}	最小二乗平均の群間差 (95%信頼区間)	-0.08 (-0.16, 0.01)	-0.14 (-0.23, -0.06)	---
	p 値	0.0783	0.0011	---
肺の状態 ^{*2}	最小二乗平均の群間差 (95%信頼区間)	0.08 (0.02, 0.15)	0.13 (0.06, 0.20)	---
	p 値	0.0134	0.0001	---

N : 各投与群の ITT 解析対象被験者数 n : 本解析に用いられた症例数 ITT : Intent-to-Treat LOCF 実施
投与及び性別を固定効果、ベースライン及び年齢を共変量とした共分散分析モデル

*1 : 睡眠障害 : 0 = なし、1 = 夜間の COPD 症状によりわずかに睡眠が障害された、2 = 夜間の COPD 症状により中程度睡眠が障害されたが、時々眠ることができた、3 = 夜間の COPD 症状により高度に睡眠が障害された、4 = 夜間の COPD 症状により極度に睡眠が障害され、一晩中眠れなかった。

*2 : 肺の状態 : 1 = とても悪い、2 = 悪い、3 = まあまあ、4 = 良い、5 = とても良い

*3 : 起床時の行動障害 : 0 = 夜間の COPD 症状により起床時の行動に全く支障がなかった、1 = わずかに起床時の行動が障害された、2 = 起床時の行動が中程度障害された、3 = 起床時の行動が高度に障害された、4 = 起床時の行動が極度に障害され、何もできなかった。

(5.3.5.1-2 Table 41 より一部改変)

(6) 救済薬の使用

試験期間を通じて、救済薬の 1 日使用回数のベースラインからの変化量に対するプラセボ群との群間差(95%信頼区間)はアクリジニウム臭化物 400 μg 群で-0.95 回(-1.60~-0.30 回)とプラセボ群と比較して有意に減少した。200 μg 群では-0.61 回(-1.26~0.04 回)とプラセボ群と比較して統計学的に有意ではなかったものの、減少する傾向がみられた(表 2.7.6.2-124)。

試験期間を通じて、救済薬を使用しなかった日数の割合のベースラインからの変化量に対するプラセボ群との群間差はアクリジニウム臭化物 200 μg 群で 11.0%、400 μg 群で 11.1%であり、共にプラセボ群と比較して有意に増加した(いずれも $p < 0.01$)。

表 2.7.6.2-124 試験期間を通じての通日、日中及び夜間の救済薬の1日使用回数のベースラインからの変化量及びプラセボ群との群間比較(ITT 解析対象集団)

	統計量	AB 200 µg BID N = 277	AB 400 µg BID N = 269	プラセボ N = 273
試験期間を通じてのベースラインからの変化量				
通日	被験者数	277	269	271
	最小二乗平均(標準誤差)	-0.86 (0.237)	-1.20 (0.241)	-0.25 (0.242)
日中	被験者数	275	268	269
	最小二乗平均(標準誤差)	-0.67 (0.134)	-0.88 (0.137)	-0.23 (0.137)
夜間	被験者数	275	268	270
	最小二乗平均(標準誤差)	-0.19 (0.115)	-0.32 (0.117)	-0.03 (0.117)
プラセボ群との群間比較				
通日	最小二乗平均の群間差 (95%信頼区間)	-0.61 (-1.26, 0.04)	-0.95 (-1.60, -0.30)	---
	p 値	0.0663	0.0045	---
日中	最小二乗平均の群間差 (95%信頼区間)	-0.45 (-0.82, -0.08)	-0.65 (-1.02, -0.28)	---
	p 値	0.0171	0.0006	---
夜間	最小二乗平均の群間差 (95%信頼区間)	-0.16 (-0.47, 0.16)	-0.29 (-0.61, 0.03)	---
	p 値	0.3323	0.0709	---

N : 各投与群の ITT 解析対象被験者数 ITT : Intent-to-Treat LOCF 実施

投与及び性別を固定効果、ベースライン及び年齢を共変量とした共分散分析モデル
(5.3.5.1-2 Table 33 より一部改変)

(7) EQ-5D 質問票

アクリジニウム臭化物 400 µg 群では、投与 24 週目で European Quality of Life Scale-five dimension(EQ-5D)質問票の Weighted Score index 及び Visual Analogus Scale(VAS)score のベースラインからの変化量がプラセボ群と比較して有意に増加した(いずれも $p < 0.05$)(表 2.7.6.2-125)。

表 2.7.6.2-125 4 週、12 週、24 週 EQ-5D 質問票の各スコアのベースラインからの変化量に対するプラセボ群との群間比較(ITT 解析対象集団)

週	AB 200 µg BID		AB 400 µg BID	
	プラセボとの群間比較 最小二乗平均の群間差 (95%信頼区間)	p 値	プラセボとの群間比較 最小二乗平均の群間差 (95%信頼区間)	p 値
Weighted Score index				
4	0.00 (-0.02, 0.03)	0.9316	0.00 (-0.02, 0.03)	0.7477
12	0.03 (-0.00, 0.06)	0.0655	0.02 (-0.01, 0.05)	0.1368
24	0.03 (-0.00, 0.06)	0.0804	0.03 (0.00, 0.06)	0.0414
Visual Analogus Scale (VAS) score				
4	-0.66 (-2.66, 1.35)	0.5215	0.24 (-1.78, 2.25)	0.8187
12	2.08 (0.07, 4.09)	0.0425	3.30 (1.27, 5.32)	0.0014
24	1.28 (-0.87, 3.44)	0.2427	3.13 (0.96, 5.29)	0.0047

N : 各投与群の ITT 解析対象被験者数 ITT : Intent-to-Treat EQ-5D : European Quality of Life Scale-five dimension LOCF 実施

投与及び性別を固定効果、EQ-5D 質問票 index 及び VAS スコアのベースライン及び年齢を共変量とした共分散分析モデル (5.3.5.1-2 Table 32 より一部改変)

(8) Health Resource Utilisation(eCRF)による COPD 増悪の評価

COPD 増悪(軽度、中等度又は高度)が 1 回以上発現した被験者の割合はアクリジニウム臭化物 200 μg 群(15.9%)及び 400 μg 群(14.1%)でプラセボ群(20.5%)と比較して低かった(表 2.7.6.2-126)。200 μg 群及び 400 μg 群とプラセボ群間のオッズ比はそれぞれ 0.73(0.474~1.138)及び 0.64(0.405~1.003)であり、400 μg 群ではプラセボ群と比較して COPD 増悪の改善傾向が認められた。200 μg 群及び 400 μg 群のプラセボ群に対する COPD 増悪率比はそれぞれ 0.72(0.52~0.99)、0.67(0.48~0.94)であり、いずれの投与群もプラセボ群と比較して約 30%程度、有意に COPD 増悪率が低下した(表 2.7.6.2-127)。

表 2.7.6.2-126 試験期間中に COPD 増悪を 1 回以上経験した被験者の割合

: Health Resource Utilisation(eCRF)に基づく評価(ITT 解析対象集団)

	AB 200 μg BID N = 277	AB 400 μg BID N = 269	プラセボ N = 273
COPD 増悪を 1 回以上 経験した被験者数(%)	44 (15.9)	38 (14.1)	56 (20.5)
重症度別の被験者数(%)			
軽度	9 (3.3)	6 (2.2)	14 (5.1)
中等度	33 (11.9)	31 (11.5)	35 (12.8)
高度	3 (1.1)	2 (0.7)	10 (3.7)
中等度又は高度	36 (13.0)	33 (12.3)	44 (16.1)

N : 各投与群の ITT 解析対象被験者数 (5.3.5.1-2 Table 34 より一部改変)

表 2.7.6.2-127 1 年間における COPD 増悪率のプラセボ群に対する比

: Health Resource Utilisation(eCRF)に基づく評価(ITT 解析対象集団)

COPD 増悪の程度	AB 200 μg BID N = 277		AB 400 μg BID N = 269	
	増悪率比*1 (95%信頼区間)	p 値	増悪率比*2 (95%信頼区間)	p 値
すべての COPD 増悪	0.72 (0.52, 0.99)	0.0428	0.67 (0.48, 0.94)	0.0195
中等度又は高度	0.74 (0.53, 1.04)	0.0845	0.72 (0.51, 1.02)	0.0629

N : 各投与群の ITT 解析対象被験者数

*1 : アクリジニウム臭化物 200 μg 群のプラセボ群に対する増悪率比

*2 : アクリジニウム臭化物 400 μg 群のプラセボ群に対する増悪率比

(5.3.5.1-2 Table 35 より一部改変)

(9) EXACT-PRO 質問票による COPD 増悪の評価

COPD 増悪(軽度、中等度又は高度)が 1 回以上発現した被験者の割合はアクリジニウム臭化物 200 μg 群で 277 例中 83 例(30.0%)、400 μg 群で 269 例中 78 例(29.0%)であり、プラセボ群(273 例中 100 例(36.6%))と比較して低かった。200 μg 群及び 400 μg 群とプラセボ群間のオッズ比はそれぞれ 0.75(0.521~1.065)及び 0.71(0.495~1.021)であった。200 μg 群及び 400 μg 群のプラセボ群に対する COPD 増悪率比はそれぞれ 0.72(0.55~0.94)、0.71(0.54~0.93)であり、いずれの投与群もプラセボ群と比較して約 30%程度、有意に COPD 増悪率が低下した。

2.7.6.2.14.2.5 安全性の結果

2.7.6.2.14.2.5.1 治験薬曝露状況

本試験は、治験薬が投与された 819 例を安全性解析対象被験者とした。各投与群の治験薬投与期間(平均値)はそれぞれアクリジニウム臭化物 200 μg 群が 160.5 日、400 μg 群が 163.1 日、プラセボ群が 151.8 日であった(表 2.7.6.2-128)。

表 2.7.6.2-128 治験薬投与期間

	aclidinium bromide		プラセボ	合計
	200 μg BID	400 μg BID		
投与期間*1(日)				
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
1	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
2 ≤ 期間 ≤ 7	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.7)	5 (0.6)
8 ≤ 期間 ≤ 28	3 (1.1)	5 (1.9)	11 (4.0)	19 (2.3)
29 ≤ 期間 ≤ 56	4 (1.4)	1 (0.4)	12 (4.4)	17 (2.1)
57 ≤ 期間 ≤ 84	6 (2.2)	4 (1.5)	8 (2.9)	18 (2.2)
85 ≤ 期間 ≤ 126	7 (2.5)	2 (0.7)	4 (1.5)	13 (1.6)
127 ≤ 期間 ≤ 168	74 (26.7)	61 (22.7)	73 (26.7)	208 (25.4)
169 ≤ 期間	181 (65.3)	195 (72.5)	162 (59.3)	538 (65.7)
投与期間の要約統計量(日)				
被験者数	277	269	273	819
平均値	160.5	163.1	151.8	158.5
標準偏差	31.5	28.3	45.4	36.1
最小値	4.0	7.0	1.0	1.0
中央値	169.0	169.0	169.0	169.0
最大値	197.0	224.0	200.0	224.0

*1：投与期間(日) = (最終投与日 + 1) - 投与開始日
(5.3.5.1-2 Table 43 より一部改変)

2.7.6.2.14.2.5.2 有害事象

本試験で認められた有害事象の器官別大分類及び基本語別の集計結果を表 2.7.6.2-129 に示した。

本試験で最も多く発現した有害事象は慢性閉塞性肺疾患(COPD 増悪)であった。投与群別で比較的良好にみられた有害事象(いずれかの群で発現率が 2.0%以上)は、アクリジニウム臭化物 200 μg 群が慢性閉塞性肺疾患(COPD 増悪)(15.9%)、鼻咽頭炎(11.6%)、頭痛(11.2%)、背部痛(4.3%)、咳嗽(2.5%)、尿路感染(2.2%)であった。400 μg 群が慢性閉塞性肺疾患(COPD 増悪)(14.1%)、頭痛(12.3%)、鼻咽頭炎(11.2%)、鼻炎(3.3%)、下痢(3.0%)、気管支炎(2.6%)、咳嗽(2.6%)、高血圧(2.6%)、歯痛(2.2%)であった。プラセボ群が慢性閉塞性肺疾患(COPD 増悪)(20.5%)、鼻咽頭炎(8.4%)、頭痛(8.1%)、背部痛(3.7%)、高血圧(3.3%)、鼻炎(2.6%)、消化不良(2.2%)、気管支炎(2.2%)、インフルエンザ(2.2%)、関節痛(2.2%)であった。

表 2.7.6.2-129 有害事象の要約(器官別大分類/基本語) (1/16)

群	因果関係を問わない								
	acledinium bromide						プラセボ		
	200 μg bid			400 μg bid			(n=273)		
	(n=277)			(n=269)					
事象名	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	*2 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	*2 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	*2 発 現 率 (%)
合計	151	427	54.5	144	387	53.5	156	385	57.1
血液およびリンパ系障害	0	0	0.0	2	2	0.7	1	1	0.4
貧血	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
鉄欠乏性貧血	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
好中球減少症	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
心臓障害	12	13	4.3	11	14	4.1	5	6	1.8
狭心症	2	2	0.7	2	2	0.7	2	2	0.7
心房細動	2	2	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
房室ブロック	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
第一度房室ブロック	1	1	0.4	1	1	0.4	0	0	0.0
右脚ブロック	0	0	0.0	1	2	0.4	0	0	0.0
心不全	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
急性心不全	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
うっ血性心不全	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
心血管障害	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
冠動脈疾患	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
左室不全	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
心筋梗塞	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
心筋虚血	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4
動悸	1	1	0.4	1	1	0.4	0	0	0.0
洞不全症候群	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
洞性徐脈	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
洞性頻脈	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
上室性期外収縮	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
頻脈	1	1	0.4	1	1	0.4	0	0	0.0
徐脈性不整脈	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
心不快感	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
うっ血性心筋症	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
耳および迷路障害	4	4	1.4	6	8	2.2	6	6	2.2
耳痛	1	1	0.4	1	1	0.4	0	0	0.0
混合性難聴	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
耳鳴	0	0	0.0	2	2	0.7	2	2	0.7
回転性めまい	3	3	1.1	5	5	1.9	2	2	0.7
耳垢栓塞	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
内分泌障害	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
甲状腺機能亢進症	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
眼障害	4	4	1.4	4	4	1.5	5	6	1.8
乱視	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
眼瞼炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
白内障	0	0	0.0	1	1	0.4	2	2	0.7
脈絡膜出血	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0

表 2.7.6.2-129 有害事象の要約(器官別大分類/基本語) (2/16)

群	因果関係を問わない								
	aclidinium bromide						プラセボ		
	200 µg bid			400 µg bid			(n=273)		
	(n=277)			(n=269)					
事象名	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	*2 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	*2 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	*2 発 現 率 (%)
結膜炎	1	1	0.4	1	1	0.4	2	2	0.7
眼刺激	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
眼瞼下垂	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
開放隅角緑内障	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
霧視	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸障害	23	32	8.3	23	24	8.6	20	26	7.3
腹痛	1	1	0.4	1	1	0.4	1	1	0.4
上腹部痛	1	2	0.4	1	1	0.4	4	6	1.5
バレット食道	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
潰瘍性大腸炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	2	0.4
便秘	1	1	0.4	0	0	0.0	2	2	0.7
下痢	5	7	1.8	8	8	3.0	3	3	1.1
口内乾燥	2	3	0.7	1	1	0.4	1	1	0.4
消化不良	5	5	1.8	1	1	0.4	6	7	2.2
鼓腸	2	2	0.7	0	0	0.0	1	1	0.4
胃潰瘍	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
口唇乾燥	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
腰ヘルニア	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
悪心	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4
口腔内不快感	0	0	0.0	1	1	0.4	1	1	0.4
唾液腺結石	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
唾液腺痛	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
歯痛	3	4	1.1	6	6	2.2	1	1	0.4
嘔吐	1	1	0.4	1	1	0.4	0	0	0.0
亜イレウス	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
口の感覚鈍麻	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
口の錯感覚	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	10	11	3.6	11	11	4.1	12	13	4.4
適用部位発疹	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
無力症	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
胸部不快感	1	1	0.4	1	1	0.4	0	0	0.0
胸痛	1	1	0.4	1	1	0.4	2	2	0.7
疲労	1	1	0.4	1	1	0.4	1	1	0.4
冷感	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
ヘルニア	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
インフルエンザ様疾患	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
末梢性浮腫	1	1	0.4	2	2	0.7	3	3	1.1
疼痛	0	0	0.0	1	1	0.4	1	1	0.4
発熱	1	1	0.4	3	3	1.1	2	2	0.7
非心臓性胸痛	4	4	1.4	0	0	0.0	3	3	1.1
肝胆道系障害	1	2	0.4	2	2	0.7	0	0	0.0

表 2.7.6.2-129 有害事象の要約(器官別大分類/基本語) (3/16)

群	因果関係を問わない								
	aclidinium bromide						プラセボ		
	200 μg bid			400 μg bid			(n=273)		
	(n=277)			(n=269)					
事象名	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	*2 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	*2 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	*2 発 現 率 (%)
急性胆嚢炎	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
脂肪肝	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
アルコール性肝炎	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
肝障害	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
免疫系障害	1	1	0.4	2	2	0.7	0	0	0.0
季節性アレルギー	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
節足動物咬傷アレルギー	0	0	0.0	2	2	0.7	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	65	92	23.5	66	94	24.5	59	70	21.6
気管支炎	1	1	0.4	7	7	2.6	6	6	2.2
気管支肺炎	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
膀胱炎	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
丹毒	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
毛包炎	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
真菌感染	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
皮膚真菌感染	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
せつ	2	2	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸炎	4	4	1.4	3	3	1.1	1	1	0.4
带状疱疹	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
インフルエンザ	3	3	1.1	5	5	1.9	6	6	2.2
喉頭炎	1	1	0.4	0	0	0.0	2	2	0.7
乳腺炎	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
鼻咽頭炎	32	34	11.6	30	39	11.2	23	26	8.4
爪真菌症	2	2	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
口腔カンジダ症	1	1	0.4	1	1	0.4	1	1	0.4
外耳炎	1	1	0.4	2	2	0.7	0	0	0.0
中耳炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
爪囲炎	1	2	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
耳下腺炎	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
咽頭炎	5	5	1.8	1	1	0.4	3	3	1.1
肺炎	1	1	0.4	1	1	0.4	1	1	0.4
肺結核	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
歯髄炎	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.7
腎盂腎炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
鼻炎	4	5	1.4	9	10	3.3	7	7	2.6
副鼻腔炎	2	2	0.7	4	4	1.5	0	0	0.0
ダニ媒介熱	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
足部白癬	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
歯膿瘍	1	2	0.4	4	4	1.5	0	0	0.0
気管炎	0	0	0.0	1	1	0.4	1	1	0.4
上気道感染	5	6	1.8	4	5	1.5	3	3	1.1
尿路感染	6	6	2.2	2	2	0.7	2	2	0.7

表 2.7.6.2-129 有害事象の要約(器官別大分類/基本語) (4/16)

群	因果関係を問わない								
	aclidinium bromide						プラセボ		
	200 µg bid			400 µg bid			(n=273)		
	(n=277)			(n=269)					
事象名	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	*2 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	*2 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	*2 発 現 率 (%)
膣感染	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
ウイルス感染	1	1	0.4	1	1	0.4	0	0	0.0
ウイルス性上気道感染	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4
歯感染	2	2	0.7	0	0	0.0	2	2	0.7
爪感染	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
ウイルス性気道感染	1	1	0.4	2	2	0.7	0	0	0.0
軟部組織感染	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
気道感染	0	0	0.0	1	1	0.4	2	2	0.7
口腔ヘルペス	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	8	15	2.9	5	9	1.9	10	12	3.7
アルコール中毒	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
動物咬傷	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
眼の貫通性外傷	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
転倒	1	1	0.4	2	2	0.7	1	1	0.4
足骨折	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
手骨折	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
頭部損傷	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
裂傷	1	1	0.4	1	1	0.4	0	0	0.0
靱帯捻挫	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
橈骨骨折	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4
肋骨骨折	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
交通事故	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
軟部組織損傷	0	0	0.0	0	0	0.0	3	3	1.1
刺創	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
滑膜断裂	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
脛骨骨折	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4
尺骨骨折	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
手首関節骨折	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
挫傷	1	1	0.4	1	1	0.4	1	1	0.4
関節損傷	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
四肢損傷	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
処置による疼痛	1	1	0.4	1	1	0.4	0	0	0.0
靱帯断裂	1	1	0.4	1	1	0.4	0	0	0.0
処置によるめまい	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
臨床検査	12	16	4.3	7	7	2.6	6	6	2.2
関節鏡検査	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
血中ビリルビン増加	1	1	0.4	1	1	0.4	0	0	0.0
血中ブドウ糖増加	3	3	1.1	1	1	0.4	2	2	0.7
血圧上昇	2	2	0.7	0	0	0.0	1	1	0.4
血中トリグリセリド増加	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
膀胱鏡検査	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0

表 2.7.6.2-129 有害事象の要約(器官別大分類/基本語) (5/16)

群	因果関係を問わない								
	acledinium bromide						プラセボ		
	200 μg bid			400 μg bid			(n=273)		
	(n=277)			(n=269)					
事象名	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	*2 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	*2 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	*2 発 現 率 (%)
心電図 Q T 延長	0	0	0.0	2	2	0.7	1	1	0.4
γ-グルタミルトランスフェラーゼ 増加	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
心拍数不整	1	2	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
リンパ球数増加	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
好中球数増加	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
血小板数減少	1	1	0.4	1	1	0.4	0	0	0.0
体重増加	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
白血球数増加	2	2	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
心電図 P R 延長	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
リンパ球形態異常	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
代謝および栄養障害	9	11	3.2	11	14	4.1	9	11	3.3
糖尿病	1	1	0.4	5	5	1.9	0	0	0.0
耐糖能障害	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
痛風	1	2	0.4	3	5	1.1	2	2	0.7
高コレステロール血症	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4
高血糖	2	2	0.7	1	1	0.4	1	1	0.4
高カリウム血症	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
高トリグリセリド血症	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
高尿酸血症	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4
低カリウム血症	1	1	0.4	0	0	0.0	3	3	1.1
肥満	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
空腹時血中ブドウ糖不良	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
食欲減退	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
高脂血症	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
2 型糖尿病	1	1	0.4	1	1	0.4	0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	34	45	12.3	19	27	7.1	25	38	9.2
関節痛	5	7	1.8	3	3	1.1	6	6	2.2
背部痛	12	12	4.3	5	10	1.9	10	14	3.7
骨痛	5	5	1.8	2	2	0.7	4	5	1.5
滑液包炎	0	0	0.0	2	2	0.7	1	1	0.4
筋痙縮	4	4	1.4	1	2	0.4	0	0	0.0
筋骨格痛	1	1	0.4	1	1	0.4	2	8	0.7
筋肉痛	1	1	0.4	1	1	0.4	1	1	0.4
変形性関節症	5	7	1.8	1	1	0.4	0	0	0.0
骨粗鬆症	0	0	0.0	2	2	0.7	1	1	0.4
四肢痛	2	2	0.7	1	1	0.4	0	0	0.0
顎痛	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
関節周囲炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
変形性脊椎症	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
滑液嚢腫	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0

表 2.7.6.2-129 有害事象の要約(器官別大分類/基本語) (6/16)

群	因果関係を問わない								
	acledinium bromide						プラセボ		
	200 μg bid			400 μg bid			(n=273)		
	(n=277)			(n=269)					
事象名	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	*2 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	*2 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	*2 発 現 率 (%)
椎間板突出	1	1	0.4	1	1	0.4	0	0	0.0
筋骨格系胸痛	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
椎間板圧迫	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
脊椎障害	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
筋硬化症	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	5	5	1.8	2	2	0.7	2	3	0.7
肺の良性新生物	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
喉頭癌	0	0	0.0	0	0	0.0	1	2	0.4
メラノサイト性母斑	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
菌状息肉症	1	1	0.4	1	1	0.4	0	0	0.0
皮膚癌	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
口唇新生物	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
肺新生物	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
膵神経内分泌腫瘍	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	39	67	14.1	38	72	14.1	31	77	11.4
脳出血	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
浮動性めまい	3	3	1.1	1	1	0.4	2	2	0.7
体位性めまい	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
味覚異常	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
頭痛	31	56	11.2	33	62	12.3	22	66	8.1
運動低下	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
片頭痛	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
坐骨神経痛	1	2	0.4	0	0	0.0	3	3	1.1
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	0.0	1	5	0.4	0	0	0.0
傾眠	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
振戦	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4
三叉神経痛	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
肋間神経痛	1	1	0.4	2	2	0.7	2	2	0.7
脱髄性多発ニューロパチー	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
脳動脈硬化症	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
精神障害	2	2	0.7	4	4	1.5	5	5	1.8
不眠症	1	1	0.4	2	2	0.7	3	3	1.1
神経過敏	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
神経症	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
季節性感情障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
大うつ病	0	0	0.0	1	1	0.4	1	1	0.4
腎および尿路障害	5	8	1.8	3	4	1.1	3	3	1.1
高窒素血症	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
着色尿	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
排尿困難	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0

表 2.7.6.2-129 有害事象の要約(器官別大分類/基本語) (7/16)

群	因果関係を問わない								
	aclidinium bromide						プラセボ		
	200 μg bid			400 μg bid			(n=273)		
	(n=277)			(n=269)					
事象名	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	*2 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	*2 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	*2 発 現 率 (%)
血尿	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
尿意切迫	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
腎結石症	2	2	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
蛋白尿	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
膿尿	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
腎仙痛	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
腎不全	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
慢性腎不全	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
腎臓痛	0	0	0.0	1	1	0.4	1	1	0.4
尿路の炎症	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
生殖系および乳房障害	2	2	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
性機能不全	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
勃起不全	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	57	73	20.6	55	73	20.4	69	82	25.3
急性肺水腫	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
慢性閉塞性肺疾患	44	50	15.9	38	45	14.1	56	63	20.5
咳嗽	7	9	2.5	7	13	2.6	5	5	1.8
咽喉乾燥	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
発声障害	1	2	0.4	1	1	0.4	0	0	0.0
呼吸困難	1	1	0.4	2	2	0.7	1	1	0.4
鼻出血	1	1	0.4	3	3	1.1	1	1	0.4
喀血	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
鼻閉	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
気胸	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
湿性咳嗽	0	0	0.0	1	1	0.4	1	1	0.4
気道出血	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻漏	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
いびき	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
喀痰増加	1	1	0.4	1	1	0.4	0	0	0.0
咽喉刺激感	0	0	0.0	1	2	0.4	4	4	1.5
喉頭刺激感	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
アレルギー性呼吸器疾患	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
口腔咽頭痛	3	3	1.1	2	2	0.7	4	4	1.5
上気道咳症候群	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4
皮膚および皮下組織障害	10	11	3.6	3	3	1.1	10	10	3.7
脱毛症	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
アトピー性皮膚炎	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
接触性皮膚炎	1	1	0.4	0	0	0.0	1	1	0.4
皮膚乾燥	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
紅斑	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
結節性紅斑	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4

表 2.7.6.2-129 有害事象の要約(器官別大分類/基本語) (8/16)

群	因果関係を問わない								
	aclidinium bromide						プラセボ		
	200 μg bid			400 μg bid			(n=273)		
	(n=277)			(n=269)					
事象名	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	*2 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	*2 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	*2 発 現 率 (%)
多汗症	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
過角化	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
そう痒症	2	2	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
乾癬	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
発疹	1	1	0.4	2	2	0.7	2	2	0.7
酒さ	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
皮膚亀裂	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
皮膚肥厚	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
皮膚刺激	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
蕁麻疹	2	2	0.7	0	0	0.0	1	1	0.4
社会環境	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
アルコール摂取	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
血管障害	11	12	4.0	10	10	3.7	10	10	3.7
大動脈瘤	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
大動脈狭窄	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
動脈硬化症	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
高血圧	5	5	1.8	7	7	2.6	9	9	3.3
低血圧	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
表在性血栓性静脈炎	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
血栓性静脈瘤	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
静脈瘤	1	1	0.4	1	1	0.4	0	0	0.0
鎖骨下動脈狭窄	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
ほてり	2	2	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0

表 2.7.6.2-129 有害事象の要約(器官別大分類/基本語) (9/16)

群	因果関係が否定できない ^{*1}								
	acledinium bromide						プラセボ		
	200 μg bid			400 μg bid			(n=273)		
	(n=277)			(n=269)					
事象名	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	^{*2} 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	^{*2} 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	^{*2} 発 現 率 (%)
合計	22	31	7.9	12	20	4.5	15	21	5.5
血液およびリンパ系障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
貧血	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鉄欠乏性貧血	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
好中球減少症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
心臓障害	3	3	1.1	2	4	0.7	0	0	0.0
狭心症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
心房細動	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
房室ブロック	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
第一度房室ブロック	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
右脚ブロック	0	0	0.0	1	2	0.4	0	0	0.0
心不全	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
急性心不全	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
うっ血性心不全	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
心血管障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
冠動脈疾患	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
左室不全	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
心筋梗塞	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
心筋虚血	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
動悸	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
洞不全症候群	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
洞性徐脈	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
洞性頻脈	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
上室性期外収縮	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
頻脈	1	1	0.4	1	1	0.4	0	0	0.0
徐脈性不整脈	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
心不快感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
うっ血性心筋症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
耳および迷路障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
耳痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
混合性難聴	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
耳鳴	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
回転性めまい	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
耳垢栓塞	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
内分泌障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
甲状腺機能亢進症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
眼障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
乱視	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
眼瞼炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
白内障	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
脈絡膜出血	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

表 2.7.6.2-129 有害事象の要約(器官別大分類/基本語) (10/16)

群	因果関係が否定できない ^{*1}								
	aclidinium bromide						プラセボ		
	200 µg bid			400 µg bid			(n=273)		
	(n=277)			(n=269)					
事象名	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	^{*2} 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	^{*2} 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	^{*2} 発 現 率 (%)
結膜炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
眼刺激	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
眼瞼下垂	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
開放隅角緑内障	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
霧視	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸障害	5	7	1.8	2	2	0.7	6	6	2.2
腹痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
上腹部痛	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
バレット食道	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
潰瘍性大腸炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
便秘	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
下痢	2	2	0.7	0	0	0.0	1	1	0.4
口内乾燥	2	3	0.7	1	1	0.4	1	1	0.4
消化不良	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
鼓腸	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
胃潰瘍	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口唇乾燥	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
腰ヘルニア	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
悪心	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口腔内不快感	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
唾液腺結石	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
唾液腺痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
歯痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
嘔吐	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
亜イレウス	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口の感覚鈍麻	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
口の錯感覚	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0.0	1	1	0.4	1	1	0.4
適用部位発疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
無力症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胸部不快感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胸痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
疲労	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
冷感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
ヘルニア	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
インフルエンザ様疾患	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
末梢性浮腫	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
疼痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
発熱	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
非心臓性胸痛	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
肝胆道系障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

表 2.7.6.2-129 有害事象の要約(器官別大分類/基本語) (11/16)

群	因果関係が否定できない ^{*1}								
	aclidinium bromide						プラセボ		
	200 μg bid			400 μg bid			(n=273)		
	(n=277)			(n=269)					
事象名	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	^{*2} 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	^{*2} 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	^{*2} 発 現 率 (%)
急性胆嚢炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
脂肪肝	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
アルコール性肝炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
肝障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
免疫系障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
季節性アレルギー	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
節足動物咬傷アレルギー	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
感染症および寄生虫症	1	1	0.4	3	3	1.1	2	2	0.7
気管支炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
気管支肺炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
膀胱炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
丹毒	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
毛包炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
真菌感染	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚真菌感染	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
せつ	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
胃腸炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
带状疱疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
インフルエンザ	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
喉頭炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
乳腺炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻咽頭炎	0	0	0.0	2	2	0.7	0	0	0.0
爪真菌症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口腔カンジダ症	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
外耳炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
中耳炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
爪囲炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
耳下腺炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
咽頭炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
肺炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
肺結核	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
歯髄炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腎盂腎炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
副鼻腔炎	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
ダニ媒介熱	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
足部白癬	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
歯膿瘍	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
気管炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
上気道感染	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
尿路感染	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

表 2.7.6.2-129 有害事象の要約(器官別大分類/基本語) (12/16)

群	因果関係が否定できない ^{*1}								
	aclidinium bromide						プラセボ		
	200 µg bid			400 µg bid			(n=273)		
	(n=277)			(n=269)					
事象名	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	^{*2} 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	^{*2} 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	^{*2} 発 現 率 (%)
膣感染	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
ウイルス感染	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
ウイルス性上気道感染	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
歯感染	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
爪感染	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
ウイルス性気道感染	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
軟部組織感染	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
気道感染	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口腔ヘルペス	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
アルコール中毒	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
動物咬傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
眼の貫通性外傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
転倒	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
足骨折	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
手骨折	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
頭部損傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
裂傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
靱帯捻挫	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
橈骨骨折	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
肋骨骨折	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
交通事故	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
軟部組織損傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
刺創	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
滑膜断裂	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
脛骨骨折	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
尺骨骨折	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
手首関節骨折	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
挫傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
関節損傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
四肢損傷	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
処置による疼痛	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
靱帯断裂	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
処置によるめまい	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
臨床検査	2	2	0.7	1	1	0.4	0	0	0.0
関節鏡検査	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血中ビリルビン増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血中ブドウ糖増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血圧上昇	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
血中トリグリセリド増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
膀胱鏡検査	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

表 2.7.6.2-129 有害事象の要約(器官別大分類/基本語) (13/16)

群	因果関係が否定できない ^{*1}								
	acledinium bromide						プラセボ		
	200 µg bid			400 µg bid			(n=273)		
	(n=277)			(n=269)					
事象名	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	^{*2} 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	^{*2} 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	^{*2} 発 現 率 (%)
心電図 Q T 延長	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ 増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
心拍数不整	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
リンパ球数増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
好中球数増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血小板数減少	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
体重増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
白血球数増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
心電図 P R 延長	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
リンパ球形態異常	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
代謝および栄養障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
糖尿病	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
耐糖能障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
痛風	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
高コレステロール血症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
高血糖	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
高カリウム血症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
高トリグリセリド血症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
高尿酸血症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
低カリウム血症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
肥満	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
空腹時血中ブドウ糖不良	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
食欲減退	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
高脂血症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
2 型糖尿病	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	2	2	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
関節痛	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
背部痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
骨痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
滑液包炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
筋痙縮	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
筋骨格痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
筋肉痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
変形性関節症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
骨粗鬆症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
四肢痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
顎痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
関節周囲炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
変形性脊椎症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
滑液嚢腫	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

表 2.7.6.2-129 有害事象の要約(器官別大分類/基本語) (14/16)

群	因果関係が否定できない ^{*1}								
	aclidinium bromide						プラセボ		
	200 μg bid			400 μg bid			(n=273)		
	(n=277)			(n=269)					
事象名	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	^{*2} 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	^{*2} 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	^{*2} 発 現 率 (%)
椎間板突出	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
筋骨格系胸痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
椎間板圧迫	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
脊椎障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
筋硬化症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
肺の良性新生物	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
喉頭癌	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
メラノサイト性母斑	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
菌状息肉症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚癌	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口唇新生物	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
肺新生物	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
膵神経内分泌腫瘍	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
神経系障害	7	9	2.5	2	4	0.7	4	5	1.5
脳出血	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
浮動性めまい	1	1	0.4	0	0	0.0	2	2	0.7
体位性めまい	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
味覚異常	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
頭痛	4	6	1.4	2	4	0.7	3	3	1.1
運動低下	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
片頭痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
坐骨神経痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
傾眠	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
振戦	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
三叉神経痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
肋間神経痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
脱髄性多発ニューロパチー	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
脳動脈硬化症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
精神障害	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
不眠症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
神経過敏	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
神経症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
季節性感情障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
大うつ病	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腎および尿路障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
高窒素血症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
着色尿	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
排尿困難	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

表 2.7.6.2-129 有害事象の要約(器官別大分類/基本語) (15/16)

群	因果関係が否定できない ^{*1}								
	aclidinium bromide						プラセボ		
	200 μg bid			400 μg bid			(n=273)		
	(n=277)			(n=269)					
事象名	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	^{*2} 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	^{*2} 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	^{*2} 発 現 率 (%)
血尿	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
尿意切迫	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腎結石症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
蛋白尿	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
膿尿	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腎仙痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腎不全	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
慢性腎不全	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
腎臓痛	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
尿路の炎症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
生殖系および乳房障害	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
性機能不全	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
勃起不全	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	4	1.4	2	2	0.7	6	6	2.2
急性肺水腫	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
慢性閉塞性肺疾患	1	1	0.4	1	1	0.4	3	3	1.1
咳嗽	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
咽喉乾燥	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
発声障害	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
呼吸困難	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻出血	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
喀血	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻閉	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
気胸	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
湿性咳嗽	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
気道出血	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鼻漏	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
いびき	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
喀痰増加	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
咽喉刺激感	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	0.7
喉頭刺激感	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
アレルギー性呼吸器疾患	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
口腔咽頭痛	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
上気道咳症候群	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	1	1	0.4	1	1	0.4	0	0	0.0
脱毛症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
アトピー性皮膚炎	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
接触性皮膚炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚乾燥	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
紅斑	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
結節性紅斑	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0

表 2.7.6.2-129 有害事象の要約(器官別大分類/基本語) (16/16)

群	因果関係が否定できない ^{*1}								
	aclidinium bromide						プラセボ		
	200 µg bid (n=277)			400 µg bid (n=269)			(n=273)		
事象名	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	^{*2} 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	^{*2} 発 現 率 (%)	発 現 被 験 者 数	発 現 件 数	^{*2} 発 現 率 (%)
多汗症	0	0	0.0	1	1	0.4	0	0	0.0
過角化	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
そう痒症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
乾癬	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
発疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
酒さ	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚亀裂	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚肥厚	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
皮膚刺激	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
蕁麻疹	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
社会環境	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
アルコール摂取	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血管障害	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
大動脈瘤	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
大動脈狭窄	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
動脈硬化症	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
高血圧	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
低血圧	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
表在性血栓性静脈炎	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
血栓性静脈瘤	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
静脈瘤	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
鎖骨下動脈狭窄	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
ほてり	1	1	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0

MedDRA/J ver 15.1

*1: 因果関係が「Yes」(「Possible」又は「Probable」)、「No」(「Unlikely」又は「Not related」)のうち、「Yes」と判断された有害事象

*2: 発現率(%)=(発現被験者数 ÷ 各群の被験者数) × 100
(5.3.5.3-1 表 3.1.2.1-2 を一部改変)

2.7.6.2.14.2.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡、その他の重篤な有害事象の叙述は2.7.6.2.14.4に示した。

(1) 死亡

死亡例一覧を表 2.7.6.2-130 に示した。本試験では死亡例が5例(アクリジニウム臭化物 200 µg 群が2例、400 µg 群が2例、プラセボ群が1例)報告された。うち、200 µg 群1例及び400 µg 群1例は治験薬投与期間終了後30日以降の死亡であった。

被験者識別コード[]はアクリジニウム臭化物 400 µg の1日2回投与を受けた56歳の白人女性である。本剤投与91日後に急性心不全を発現し、同日に死亡した。治験責任医師等により本剤との因果関係はなしと判断された。

被験者識別コード[]はアクリジニウム臭化物 200 µg の1日2回投与を受けた71歳のア

ジア人男性である。本剤投与 105 日後に心筋梗塞を発現し、同日に死亡した。治験責任医師等により本剤との因果関係はなしと判断された。

被験者識別コード [REDACTED] はプラセボの 1 日 2 回投与を受けた 78 歳の白人男性である。本剤投与 33 日後に交通事故に遭い、同日に死亡した。治験責任医師等により本剤との因果関係はなしと判断された。

被験者識別コード [REDACTED] はアクリジニウム臭化物 200 μg の 1 日 2 回投与を受けた 52 歳の白人男性である。慢性閉塞性肺疾患(COPD 増悪)のために本剤投与 133 日後に本剤を中止し、本剤投与中止の 32 日後に自殺既遂のため死亡した。治験責任医師等により本剤との因果関係はなしと判断された。

被験者識別コード [REDACTED] はアクリジニウム臭化物 400 μg の 1 日 2 回投与を受けた 76 歳の白人男性である。本剤投与 170 日後に本剤の投与を終了した後、本剤投与終了の 34 日後に肺炎を発現し、その翌日に敗血症のために死亡した。治験責任医師等により本剤との因果関係はなしと判断された。

表 2.7.6.2-130 死亡例一覧

投与群	被験者識別コード	人種	1日投与量	性別	年齢(歳)	有害事象名 (MedDRA基本語)	経過日数	持続日数	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
aclidinium bromide 200 μg bid	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	400μg	男	52	自殺既遂	165	1	なし	高度	重篤	その他	死亡
	LAS34273.34. [REDACTED]	アジア人	400μg	男	71	心筋梗塞	105	1	なし	高度	重篤	中止	死亡
aclidinium bromide 400 μg bid	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	800μg	男	76	敗血症	204	2	なし	高度	重篤	その他	死亡
	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	800μg	女	56	急性心不全	91	1	なし	高度	重篤	中止	死亡
プラセボ	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	0μg	男	78	交通事故	33	1	なし	高度	重篤	中止	死亡

MedDRA/J ver15.1

経過日数 = (発現日 + 1) - 治験薬投与開始日 持続日数 = (転帰日 + 1) - 発現日
(5.3.5.1-2 Table 14.5.6.3 を一部改変)

(2) 重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.2-131 に示した。本試験で治験薬投与後に認められた重篤な有害事象は 41 例 58 件であった。内訳はアクリジニウム臭化物 200 μg 群が 12 例 19 件、400 μg 群が 14 例 21 件、プラセボ群が 15 例 18 件)であった。いずれの事象も治験責任医師等により治験薬との因果関係はなしと判断された。

表 2.7.6.2-131 重篤な有害事象の一覧 (1/4)

投与群	被験者識別コード	人種	1日投与量	性別	年齢(歳)	有害事象名 (MedDRA基本語)	経過日数	持続日数	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
aclidinium bromide 200 μg bid	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	400μg	男	56	脛骨骨折	46	50	なし	高度	重篤	処置なし	回復
		白人	400μg	男	56	靱帯断裂	46	50	なし	高度	重篤	処置なし	回復
	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	400μg	男	61	気管支肺炎	100	26	なし	中等度	重篤	休薬	回復
		白人	400μg	男	61	慢性閉塞性肺疾患	100	10	なし	高度	重篤	休薬	回復
		白人	400μg	男	61	慢性閉塞性肺疾患	151	22	なし	高度	重篤	休薬	回復
	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	400μg	男	62	亜イレウス	155	4	なし	高度	重篤	処置なし	回復
	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	400μg	男	63	鎖骨下動脈狭窄	109	2	なし	高度	重篤	処置なし	回復
	LAS34273.34. [REDACTED]	アジア人	400μg	女	63	急性肺水腫	155	9	なし	高度	重篤	休薬	回復
		アジア人	400μg	女	63	うっ血性心筋症	159	---	なし	高度	重篤	その他	軽快
	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	400μg	女	69	心筋虚血	79	22	なし	高度	重篤	処置なし	回復
	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	400μg	男	63	腎結石症	102	79	なし	中等度	重篤	処置なし	回復
	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	400μg	男	52	慢性閉塞性肺疾患	129	---	なし	高度	重篤	中止	回復
		白人	400μg	男	52	肺結核	134	---	なし	高度	重篤	その他	不変
		白人	400μg	男	52	自殺既遂	165	1	なし	高度	重篤	その他	死亡
	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	400μg	男	70	慢性閉塞性肺疾患	70	11	なし	高度	重篤	処置なし	回復

表 2.7.6.2-131 重篤な有害事象の一覧 (2/4)

投与群	被験者識別コード	人種	1日投与量	性別	年齢(歳)	有害事象名 (MedDRA基本語)	経過日数	持続日数	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
aclidinium bromide 200 μg bid	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	400μg	男	56	膵神経内分泌腫瘍	111	—	なし	高度	重篤	中止	不変
	LAS34273.34. [REDACTED]	アジア人	400μg	男	71	心筋梗塞	105	1	なし	高度	重篤	中止	死亡
	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	400μg	男	54	椎間板突出	70	37	なし	中等度	重篤	中止	回復
		白人	400μg	男	54	椎間板圧迫	70	37	なし	中等度	重篤	処置なし	回復
aclidinium bromide 400 μg bid	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	800μg	男	60	滑液包炎	175	14	なし	中等度	重篤	その他	回復
		白人	800μg	男	60	菌状息肉症	177	—	なし	軽度	重篤	その他	軽快
	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	800μg	女	64	うつ血性心不全	29	32	なし	軽度	重篤	処置なし	回復
		白人	800μg	女	64	鉄欠乏性貧血	49	64	なし	中等度	重篤	処置なし	回復
	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	800μg	男	59	脱髄性多発ニューロパチー	66	113	なし	中等度	重篤	中止	回復したが後遺症あり
	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	800μg	男	76	脳出血	174	26	なし	高度	重篤	その他	回復したが後遺症あり
		白人	800μg	男	76	肺炎	204	2	なし	高度	重篤	その他	不変
		白人	800μg	男	76	敗血症	204	2	なし	高度	重篤	その他	死亡
	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	800μg	女	77	狭心症	63	3	なし	高度	重篤	処置なし	回復
	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	800μg	男	76	洞不全症候群	187	4	なし	高度	重篤	その他	回復
	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	800μg	男	71	肺炎	72	11	なし	高度	重篤	処置なし	回復
		白人	800μg	男	71	慢性閉塞性肺疾患	133	6	なし	高度	重篤	中止	回復
	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	800μg	女	56	急性心不全	91	1	なし	高度	重篤	中止	死亡

表 2.7.6.2-131 重篤な有害事象の一覧 (3/4)

投与群	被験者識別コード	人種	1日投与量	性別	年齢(歳)	有害事象名 (MedDRA基本語)	経過日数	持続日数	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
aclidinium bromide 400 μg bid	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	800μg	男	48	急性胆嚢炎	47	45	なし	高度	重篤	処置なし	回復
	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	800μg	男	60	心不快感	78	1	なし	中等度	重篤	処置なし	回復
	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	800μg	男	81	動脈硬化症	93	17	なし	軽度	重篤	処置なし	回復
	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	800μg	男	76	慢性閉塞性肺疾患	50	5	なし	高度	重篤	処置なし	回復
	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	800μg	男	79	気胸	17	11	なし	中等度	重篤	中止	回復
		白人	800μg	男	79	肋骨骨折	17	41	なし	中等度	重篤	処置なし	回復
	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	800μg	女	53	筋骨格痛	72	75	なし	中等度	重篤	処置なし	回復
		白人	800μg	女	53	靱帯断裂	72	75	なし	中等度	重篤	処置なし	回復
プラセボ	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	0μg	男	70	慢性閉塞性肺疾患	162	20	なし	高度	重篤	中止	回復
	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	0μg	男	64	慢性閉塞性肺疾患	27	26	なし	高度	重篤	処置なし	回復
	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	0μg	男	64	慢性閉塞性肺疾患	2	20	なし	高度	重篤	中止	回復
	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	0μg	女	65	慢性閉塞性肺疾患	166	7	なし	高度	重篤	処置なし	回復
	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	0μg	男	78	交通事故	33	1	なし	高度	重篤	中止	死亡
	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	0μg	男	63	慢性閉塞性肺疾患	74	54	なし	高度	重篤	処置なし	回復
	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	0μg	男	74	肺炎	4	15	なし	高度	重篤	処置なし	回復
		白人	0μg	男	74	肺の良性新生物	22	---	なし	高度	重篤	処置なし	不変
	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	0μg	男	61	慢性閉塞性肺疾患	90	70	なし	高度	重篤	休薬	回復
	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	0μg	男	68	慢性閉塞性肺疾患	84	9	なし	高度	重篤	処置なし	回復

表 2.7.6.2-131 重篤な有害事象の一覧 (4/4)

投与群	被験者識別コード	人種	1日投与量	性別	年齢(歳)	有害事象名 (MedDRA基本語)	経過日数	持続日数	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
プラセボ	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	0μg	男	60	慢性閉塞性肺疾患	78	25	なし	高度	重篤	処置なし	回復
	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	0μg	女	58	大動脈狭窄	134	43	なし	高度	重篤	処置なし	回復
	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	0μg	男	70	慢性閉塞性肺疾患	18	13	なし	高度	重篤	処置なし	回復
	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	0μg	男	56	混合性難聴	154	78	なし	高度	重篤	処置なし	回復
	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	0μg	男	66	慢性閉塞性肺疾患	18	11	なし	高度	重篤	処置なし	回復
	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	0μg	男	64	結節性紅斑	35	31	なし	中等度	重篤	処置なし	回復
		白人	0μg	男	64	左室不全	71	57	なし	軽度	重篤	処置なし	回復
		白人	0μg	男	64	心筋虚血	71	57	なし	高度	重篤	処置なし	回復

MedDRA/J ver15.1

経過日数 = (発現日 + 1) - 治験薬投与開始日 持続日数 = (転帰日 + 1) - 発現日

(5.3.5.1-2 Table 14.5.6.1 を一部改変)

(3) 他の重要な有害事象

試験中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.2-132 に示した。本試験で中止に至った有害事象は 30 例(3.7%)認められた。内訳はアクリジニウム臭化物 200 μg 群が 11 例(4.0%)、400 μg 群が 8 例(3.0%)、プラセボ群が 11 例(4.0%)であり、投与群間で同程度であった。

最も多く報告された試験中止に至った有害事象は慢性閉塞性肺疾患(COPD 増悪)であり、アクリジニウム臭化物 200 μg 群が 3 例、400 μg 群が 4 例、プラセボ群が 5 例であった。その他の試験中止に至った有害事象は、呼吸困難が 2 例(200 μg 群 1 例、プラセボ群 1 例)の他は、いずれかの投与群で 1 例ずつ報告されたのみであった。

表 2.7.6.2-132 試験中止に至った有害事象の一覧 (1/2)

投与群	被験者識別コード	人種	1日投与量	性別	年齢(歳)	有害事象名 (MedDRA基本語)	経過日数	持続日数	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
aclidinium bromide 200 μg bid	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	400μg	女	67	呼吸困難	64	---	あり	中等度	非重篤	中止	不変
	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	400μg	女	45	頻脈	3	2	あり	高度	非重篤	中止	回復
	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	400μg	男	77	慢性閉塞性肺疾患	11	7	なし	中等度	非重篤	中止	回復
	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	400μg	男	52	慢性閉塞性肺疾患	129	---	なし	高度	重篤	中止	回復
	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	400μg	男	84	血圧上昇	4	11	あり	中等度	非重篤	中止	回復
	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	400μg	男	56	膵神経内分泌腫瘍	111	---	なし	高度	重篤	中止	不変
	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	400μg	男	62	白血球数増加	89	---	なし	高度	非重篤	中止	不変
	LAS34273.34. [REDACTED]	アジア人	400μg	男	71	心筋梗塞	105	1	なし	高度	重篤	中止	死亡
	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	400μg	男	66	慢性閉塞性肺疾患	72	14	なし	軽度	非重篤	中止	回復
	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	400μg	男	54	椎間板突出	70	37	なし	中等度	重篤	中止	回復
	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	400μg	男	61	第一度房室ブロック	86	7	あり	軽度	非重篤	中止	回復
aclidinium bromide 400 μg bid	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	800μg	男	74	慢性閉塞性肺疾患	82	31	なし	軽度	非重篤	中止	回復
	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	800μg	男	77	慢性閉塞性肺疾患	132	---	なし	中等度	非重篤	中止	回復
	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	800μg	男	59	脱髄性多発ニューロパチー	66	113	なし	中等度	重篤	中止	回復したが後遺症あり
	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	800μg	男	70	多汗症	11	6	あり	中等度	非重篤	中止	回復
	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	800μg	女	69	慢性閉塞性肺疾患	121	---	なし	中等度	非重篤	中止	回復
	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	800μg	男	71	慢性閉塞性肺疾患	133	6	なし	高度	重篤	中止	回復

表 2.7.6.2-132 試験中止に至った有害事象の一覧 (2/2)

投与群	被験者識別コード	人種	1日投与量	性別	年齢(歳)	有害事象名 (MedDRA基本語)	経過日数	持続日数	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬投与	転帰
acledinium bromide 400 µg bid	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	800µg	女	56	急性心不全	91	1	なし	高度	重篤	中止	死亡
	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	800µg	男	79	気胸	17	11	なし	中等度	重篤	中止	回復
プラセボ	LAS34273.34. [REDACTED]	その他	0µg	男	54	耳鳴	33	---	あり	中等度	非重篤	中止	不変
		その他	0µg	男	54	浮動性めまい	37	17	あり	中等度	非重篤	中止	回復
		その他	0µg	男	54	気管支炎	49	11	なし	高度	非重篤	中止	回復
	LAS34273.34. [REDACTED]	その他	0µg	女	67	慢性閉塞性肺疾患	1	1	なし	中等度	非重篤	中止	回復
	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	0µg	女	47	呼吸困難	64	23	なし	中等度	非重篤	中止	回復
	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	0µg	男	70	慢性閉塞性肺疾患	162	20	なし	高度	重篤	中止	回復
	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	0µg	男	64	慢性閉塞性肺疾患	2	20	なし	高度	重篤	中止	回復
	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	0µg	男	78	交通事故	33	1	なし	高度	重篤	中止	死亡
	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	0µg	男	76	非心臓性胸痛	29	61	あり	中等度	非重篤	中止	回復
	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	0µg	女	63	口腔内不快感	12	10	あり	軽度	非重篤	中止	回復
	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	0µg	男	75	上気道感染	19	18	なし	中等度	非重篤	中止	回復
	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	0µg	男	75	慢性閉塞性肺疾患	19	17	なし	中等度	非重篤	中止	回復
	LAS34273.34. [REDACTED]	白人	0µg	男	65	慢性閉塞性肺疾患	20	5	なし	軽度	非重篤	中止	回復

MedDRA/J ver15.1

経過日数 = (発現日 + 1) - 治験薬投与開始日 持続日数 = (転帰日 + 1) - 発現日

(5.3.5.1-2 Table 14.5.6.2 を一部改変)

2.7.6.2.14.2.5.4 特に注目すべき有害事象

(1) 心血管系に関する有害事象

本試験で報告された心血管系に関する有害事象は 28 例(3.4%)33 件(アクリジニウム臭化物 200 µg 群 12 例(4.3%)13 件、400 µg 群 11 例(4.1%)14 件、プラセボ群 5 例(1.8%)6 件)認められた。

実薬投与群ではプラセボ群と比較して心血管系に関する有害事象の発現頻度が高かったもの、ほとんどの事象は重症度が軽度であり、治験責任医師により治験薬との因果関係はなしと判断され、最終 Visit までに回復した。

心血管系に関する重篤な有害事象は9例(1.1%)10件(アクリジニウム臭化物 200 µg 群3例(1.1%)、400 µg 群5例(1.9%)、プラセボ群1例(0.4%))認められた。心血管系に関する有害事象により試験中止に至った被験者は、200 µg 群で3例(1.1%)、400 µg 群で1例(0.4%)のみであった。

(2) 脳血管系に関する有害事象

アクリジニウム臭化物 400 µg 投与群で1例(被験者識別コード ████████)が治験薬投与終了4日後に高度の脳出血を発現した。本症例の叙述は2.7.6.2.14.4に示した。治験責任医師等は本事象と治験薬との因果関係はなしと判断した。

(3) 抗コリン作用に関する有害事象

治験薬投与開始後に発現した抗コリン作用に関する有害事象の発現頻度はいずれの投与群でも2.5%未満と低かった。抗コリン作用に関する高度の有害事象は膀胱炎がアクリジニウム臭化物 400 µg 群で1例、口腔咽頭痛がプラセボ群で1例のみであった。抗コリン作用に関する有害事象のうち、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象はなかった。

2.7.6.2.14.2.5.5 臨床検査値

臨床検査値のベースラインからの変化量について、投与群間で顕著な違いは認められなかった。また、いずれの臨床検査項目も投与期間を通じて顕著な変化は認められなかった。

2.7.6.2.14.2.5.6 バイタルサイン及び12誘導心電図

バイタルサイン及び心電図パラメータについて、投与群間で顕著な違いは認められなかった。また、バイタルサイン及び心電図パラメータ共に、投与期間を通じて顕著な変化は認められなかった。

2.7.6.2.14.3 結論

中等症から重症のCOPD患者を対象として、アクリジニウム臭化物 200 µg 及び 400 µg 1日2回投与による呼吸機能改善に対する効果が示された。また、200 µg 及び 400 µg 1日2回投与により、疾患に関連する健康状態(SGRQ)、呼吸困難(TDI)、日中及び夜間におけるCOPD症状、救済薬の使用及びEXACT-PROによるCOPD増悪率を改善することが示された。400 µg 投与では、これらの有効性に対する効果は200 µg 投与と比較して、より顕著であった。

アクリジニウム臭化物 200 µg 及び 400 µg 投与における忍容性は良好であり、安全性プロファイルは類似していた。

2.7.6.2.14.4 死亡、その他の重篤な有害事象の叙述

2.7.6.2.14.4.1 死亡

(1) 交通事故(症例報告書記載名: Run over by motor vehicle)

重篤な有害事象、死亡、中止に至った有害事象

治験薬との因果関係: なし

被験者識別コード: [REDACTED]

投与群: プラセボ群、1日2回投与

性別: 男性、年齢: 78歳、人種: 白人

叙述:

被験者識別コード [REDACTED] 78歳白人男性の重篤な有害事象の交通事故について叙述する。患者の病歴は、(肺気腫を伴う)COPD(2004年2月から)及び年齢による視力障害(1983年から)であった。その他の病歴は、虫垂切除(1961年)、年齢によるインポテンス(1990年から)、膀胱頸部閉塞(2000年)、裂孔ヘルニア及び胃炎(2000年から)、高血圧(2005年)、冠動脈バイパス手術を要した虚血性心疾患(2006年)、高脂血症(2006年から)、下腿の間欠性筋痙攣(2008年から)、両眼の白内障手術(2008年及び2009年)及びアルカリホスファターゼ増加(2010年から)であった。患者は喫煙歴(1943~2004年)があり、年間61箱であった。

本事象は、患者がM/34273/34試験に参加し、2010年3月8日~4月9日までの33日間、二重盲検下でプラセボ1日2回を投与中に発現した。

プラセボ1日2回の投与を開始後33日目の2010年4月9日に、道路を横断中に自動車にひかれて死亡した。自動車にひかれた本事象は、重篤な有害事象(基本語: 交通事故)として報告された。本事象は、治験責任医師により高度であるが、プラセボ1日2回の投与との因果関係なしと判断された。死亡のため、プラセボ1日2回の投与は2010年4月9日に永続的に中止され、試験を終了した。

本事象発現時の併用薬は、pentoxifylline、ヒドロクロロチアジド、エナラプリル、アスピリン、シンバスタチン、アレルゲンエキス及びパントプラゾールであった。

CIOMSによると、患者には本事象の一因となった何らかの症状歴はなく、特に、低血圧、失神及び浮動性めまいの病歴はなく、比較的年齢相応の状態であった。患者は同日直ちに入院した。まず集中治療室に搬送され、その後外傷センターに移された。多数の外傷、鼻梁小裂傷、右大腿、骨盤、頸部、右胸部及び右膝に疼痛を呈した。右頬骨及び恥骨上にも圧痛を呈した。顕著な骨折の徴候はなかった。入院中、胸部及び左下腿部のX線検査を受けた。治験責任医師は検査結果を要求したが、入手できなかった。運動、知覚及び反射に関する神経学的検査から、グラスゴー昏睡尺度は15/15であることが示された。2010年4月9日に行った臨床検査では、炭酸ガス分圧は57 mmHg、酸素分圧は60 mmHg、入院直後の血糖値は6.3 mmol/L(基準値: 4.1~11.1 mmol/L)、事故後約10時間の血糖値は12.6 mmol/L、白血球数は $20.14 \times 10^9/L$ (基準値: $4.0 \sim 10.0 \times 10^9/L$)、ヘモグロビン量は15.3 g/dL(基準値: 14.3~18.3 g/dL)、好中球数は $17.30 \times 10^9/L$ (基準値: $2.0 \sim 7.5 \times 10^9/L$)であった。その他の血液学的検査、電解質検査、肝機能検査(LFT)、尿検査の結果及び上記以外の身体所見に異常は認められなかった。

本試験中は安全性評価の目的で定期的に心電図測定を実施しており、スクリーニング来院時の心電図では臨床的に重大な異常は認められなかった。Visit 2、3及び4の心電図では、心室期外収縮頻度の増加、第1度房室ブロック及び下壁心筋梗塞の徴候が認められ、虚血性心疾患及び冠動脈バイパス手術の既往と一致したが、急性虚血(ST上昇)の徴候はなかった。

40%の酸素療法、塩化カルシウム、トラマドール、モルヒネ、イプラトロピウム臭化物、フェノテロール臭化水素酸塩、ヒドロコルチゾン、スキサメトニウム塩化物及びエピネフリンが投与された(すべて2010年4月9日に投与)。

交通事故と同日の2010年4月9日、胸部への鈍的外傷のため22時0分に死亡した。剖検を行い、両胸腔に出血(左胸腔700 mL及び右胸腔500 mL)を伴う右側第9肋骨側部及び左第7肋骨前部の骨折、両肺にうっ血及び浮腫、以前の脾炎の徴候、両腎に澄明な液体で満たされた嚢胞が認められた。さらに、以前の冠動脈バイパス手術によるバイパス血管が開存していた。冠動脈は石灰化して閉塞し、大血管の動脈硬化も認められた。死体検案書では、胸部の鈍的外傷を死因とした。

(2) 心筋梗塞(症例報告書記載名: Possible myocardial infarction)

重篤な有害事象、死亡、中止に至った有害事象

治験薬との因果関係: なし

被験者識別コード: [REDACTED]

投与群: アクリジニウム臭化物 200 µg 群、1日2回投与

性別: 男性、年齢: 71歳、人種: アジア人

叙述:

被験者識別コード [REDACTED] 71歳アジア人男性の重篤な有害事象の心筋梗塞について叙述する。患者の病歴は、(肺気腫を伴う)COPD(2001年から)及び虚血性心疾患(1992年1月から)であった。患者は喫煙歴(1958年1月～2005年1月)があり、年間47箱であった。

本事象は、患者が M/34273/34 試験に参加し、2010年4月13日～7月26日までの105日間、二重盲検下でアクリジニウム臭化物 200 µg 1日2回を投与中に発現した。

アクリジニウム臭化物 200 µg 1日2回の投与開始後105日目の2010年7月26日に、患者はおそらく心筋梗塞を発現して死亡した。本事象は、重篤な有害事象として心筋梗塞(基本語: 心筋梗塞)と報告された。本事象は、治験責任医師により高度であるが、アクリジニウム臭化物 200 µg 1日2回の投与との因果関係なしと判断された。死亡のため、治験薬は2010年7月26日に永続的に中止され、試験を終了した。事象発現時の併用薬は、ブデソニド、ニトログリセリン及び硝酸イソソルビドであった。2010年7月26日、患者は妻を呼び、胸痛を訴えた。その後まもなく、おそらく心筋梗塞のため患者は虚脱状態となり、死亡した。本事象に対して治療は受けなかった。治験責任医師は心筋梗塞を死因として報告した。本事象に関するそれ以上の情報は入手不能であった。剖検は実施されなかった。

(3) 急性心不全(症例報告書記載名: Acute cardiac failure)

重篤な有害事象、中止に至った有害事象、死亡

治験薬との因果関係: なし

被験者識別コード: [REDACTED]

投与群: アクリジニウム臭化物 400 µg 群、1日2回投与

性別: 女性、年齢: 56歳、人種: 白人

叙述:

被験者識別コード [REDACTED] 56 歳白人女性の早期中止に至った重篤な有害事象の急性心不全について叙述する。患者の病歴は、(慢性気管支炎及び肺気腫を伴う)COPD(2007 年 11 月 19 日から)ならびに高コレステロール血症、虚血性心疾患及び高血圧(いずれも 2002 年から)であった。患者は心疾患のため 2002 年に入院したが、詳細な情報は入手不能であった。患者は感情障害、不安障害及びうつ病(いずれも 1998 年から)、椎間板症(2002 年)及び胃食道逆流(2002 年)の病歴もあった。患者は喫煙歴(1983 年～2008 年 12 月)があり、年間 25 箱であった。

本事象は、患者が M/34273/34 試験に参加し、2009 年 12 月 23 日～2010 年 3 月 23 日までの 91 日間、二重盲検下でアクリジニウム臭化物 400 μg 1 日 2 回を投与中に発現した。

2010 年 2 月 28 日、患者は非重篤な事象として糖尿病(基本語：糖尿病)を発現し、治験責任医師により軽度であるが、アクリジニウム臭化物 400 μg 1 日 2 回の投与との因果関係なしと判断された。血糖値は本事象発現時に入手不能であったが、2010 年 1 月 18 日に基準値を上回っていた(6.7 mmol/L、基準値 3.9～5.6 mmol/L)。

アクリジニウム臭化物 400 μg 1 日 2 回の投与開始後 91 日目の 2010 年 3 月 23 日に、患者は重篤な有害事象として急性心不全(基本語：急性心不全)を発現し、死亡した。本事象は、治験責任医師により高度であるが、アクリジニウム臭化物 400 μg 1 日 2 回の投与との因果関係なしと判断された。

死亡のため同日、アクリジニウム臭化物 400 μg 1 日 2 回は永続的に中止され、試験を中止した。事象発現時の併用薬は、サルブタモール、mirtazepine、elanapril、アムロジピン、アスピリン、ニトログリセリン、フルバスタチン、オメプラゾール、トラマドール、フルオキセチン、クロナゼパム及びカルバマゼピンであった。スクリーニング来院時の心電図検査の結果は、心拍数が 97 拍/分、RR 間隔が 618 msec、PR 間隔が 182 msec、QRS 間隔が 95 msec、QT 間隔が 371 msec、QTcB が 472 msec 及び QTcF が 435 msec であり、全般的な解釈として異常所見であった。ST は低下し、T 波は逆転していた。2010 年 3 月 16 日の投与前及び投与 2 時間後の心電図所見は全般的に正常と解釈された。CIOMS によると、患者は以前のコントロール不良の高血圧を来していなかった。血圧は、2009 年 12 月 7 日に 143/110 mmHg、12 月 23 日に 150/100 mmHg、2010 年 1 月 18 日に 140/85 mmHg、3 月 16 日に 140/90 mmHg であった。コレステロール値は、2009 年 12 月 7 日に 6.43 mmole/L(基準値：4.42～7.53 mmole/L)、2010 年 3 月 16 日に 4.04 mmole/L(基準値：4.42～7.53 mmole/L)であった。CIOMS によると、患者が試験のため最後に来院した 2010 年 3 月 16 日にも、心不全の症状はなく、親族によれば何らかの症状を訴えることもなかった。2010 年 3 月 23 日朝、患者は降圧剤を服用した。同日 18 時前に、患者は倦怠感を発現し、18 時 15 分に親族がかかりつけ医に連絡し、かかりつけ医は 18 時 45 分に到着し、血圧が 180/150 mmHg に上昇していること及び起座呼吸を認めた。起座呼吸発現時刻は不明である。心電図実施前に、患者は蒼白となり、虚脱状態に陥り、循環及び呼吸が停止した。蘇生法は成功しなかった。急性心不全を発現した 201 年 3 月 23 日に、患者はかかりつけ医立ち会いのもと 19 時 15 分に自宅で死亡した。治験責任医師は患者死亡の電話連絡を受けた。かかりつけ医は検死を行い、死因を急性心不全と判断した。治験責任医師は本事象に関するそれ以上の詳細を知らされなかった。治験責任医師は直接の死因を急性心不全と判断した。剖検は実施されず、死体検案書は入手できなかった。

(4) 慢性閉塞性肺疾患(症例報告書記載名：COPD exacerbation)

重篤な有害事象、中止に至った有害事象

治験薬との因果関係：なし

肺結核(症例報告書記載名：pulmonary tuberculosis)

重篤な有害事象

治験薬との因果関係：なし

自殺既遂(症例報告書記載名：completed suicide)

重篤な有害事象、死亡

治験薬との因果関係：なし

被験者識別コード：[REDACTED]

投与群：アクリジニウム臭化物 200 µg 群、1 日 2 回投与

性別：男性、年齢：52 歳、人種：白人

叙述：

被験者識別コード [REDACTED]、52 歳白人男性の重篤な有害事象である COPD 増悪、肺結核、及び自殺について叙述する。COPD 増悪は治験の早期中止にも関連性があった。既往歴は、2004 年 6 月 15 日からの慢性気管支炎を伴う COPD であった。CIOMS によれば、肺炎(1999 年から)の既往歴及び時期不明の精神疾患歴もあった。また、27 箱年の喫煙歴があった。

COPD の前治療薬は臭化水素酸フェノステロール及び臭化イプラトロピウムであった。

本事象は、M/34273/34 試験に参加し、2010 年 4 月 20 日～2010 年 8 月 30 日の 133 日間、二重盲検下でアクリジニウム臭化物 200 µg 1 日 2 回の投与中に発現した。

アクリジニウム臭化物 200 µg 1 日 2 回の投与開始から 129 日後の 2010 年 8 月 26 日、重篤な有害事象である COPD 増悪(基本語：慢性閉塞性肺疾患)が発現した。治験責任医師は本事象を高度であり、アクリジニウム臭化物 200 µg 1 日 2 回とは因果関係なしと判断した。2010 年 8 月 30 日、本事象が原因でアクリジニウム臭化物 200 µg 1 日 2 回投与が中止された。アクリジニウム臭化物 200 µg 1 日 2 回の投与開始から 134 日後かつアクリジニウム臭化物 200 µg 1 日 2 回の投与終了の 1 日後の 2010 年 8 月 31 日、重篤な有害事象である肺結核(基本語：肺結核)を発症した。治験責任医師により、本事象は高度であるが、アクリジニウム臭化物 200 µg 1 日 2 回とは因果関係なしと判断された。2010 年 10 月 1 日、アクリジニウム臭化物 200 µg 1 日 2 回の投与開始から 165 日後、治験薬中止から 33 日後に、被験者は自殺(基本語：自殺既遂)した。治験責任医師により、本事象は高度であるが、アクリジニウム臭化物 200 µg 1 日 2 回とは因果関係なしと判断された。

CIOMS によれば、2010 年 8 月 26 日、被験者は呼吸困難、咳嗽、体温上昇、及び痰の分泌増加が 2 週間続いていたことを訴えた。同日、頻呼吸を伴う呼吸不全、チアノーゼ、頻脈、及び SpO₂ が 82%により入院。重篤な COPD 増悪と診断された。2010 年 8 月 27 日、胸部 X 線により

破壊状態の浸潤が明らかとなった。同日、臨床検査の結果は白血球数 $18.6 \times 10^9/L$ (基準値： $4.0 \sim 9.0 \times 10^9/L$)、赤血球数 $4.13 \times 10^{12}/L$ (基準値： $4.0 \sim 5.0 \times 10^{12}/L$)、ヘモグロビン量 105 g/L (基準値：80～120 g/dL)、血糖 3.8 mmol/L (基準値：3.6～6.2 mmol/L)、血小板数 $369 \times 10^9/L$ (基準値： $180 \sim 400 \times 10^9/L$)、乳酸脱水素酵素 651.1 U/L (基準値：235～480 U/L)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ 57.7 mmol/L (基準値：5～45 mmol/L)であった。2010 年 8 月 31 日、12 誘導心電図により右心房の過負荷が判明。同日、痰の分析の結果、ヒト型結核菌及びカンジダ菌が検出され、肺結核と診断された。事象発現時の併用薬は、ベクロメタゾンジプロピオネートであった。

有害事象の治療薬は以下のとおりである：シプロフロキサシン静注(2010 年 8 月 26 日～9 月 1 日)、アミカシン筋注(2010 年 8 月 26 日～30 日)、デキサメタゾン静注(2010 年 8 月 28 日～31 日)、シプロフロキサシン静注(2010 年 8 月 26 日～9 月 1 日)、酸素療法(CIOMS 情報)、強心性配糖体静注、アンブロキソール塩酸塩静注、カルブシステイン(3 薬とも 2010 年 8 月 26 日～10 月 1 日)、ストレプトマイシン筋注(2010 年 8 月 27 日[CIOMS 情報]及び 2010 年 9 月 1 日～10 月 1 日)、エサンプトール(2010 年 8 月 27 日[CIOMS 情報]及び 2010 年 9 月 2 日～10 月 1 日)、イソニアジド静注

(2010年8月27日～29日[CIOMS 情報]及び2010年9月2日～10月1日)、リファンピシン(2010年8月27日～10月1日)、クラリスロマイシン(2010年8月30日～9月1日)、セフトジジム静注(2010年8月31日)、コリスチン静注(2010年8月31日～9月1日)、ナドロパリン皮下注(2010年8月31日～10月1日)、フルコナゾール静注(2010年9月1日～14日)、アスパラギン酸マグネシウム/アスパラギン酸カリウム静注(2010年9月2日～10日)、ピラジナミド及びピリドキシン静注(両剤とも2010年9月2日～10月1日)、メロペネム(2010年9月3日～12日)。2010年8月30日、アクリジニウム臭化物 200 µg 1日2回は中止され、2010年9月8日、抗生剤の使用が10日を超えたため治験が中止された。

9月3日及び4日、痰の分析により検出されたヒト型結核菌は依然として存在した。2010年9月2日の臨床検査結果は以下のとおりである：白血球数 $8.3 \times 10^9/L$ (基準値： $4.0 \sim 9.0 \times 10^9/L$)、ヘモグロビン量 110 g/L (基準値：80～120 g/L)、ヘマトクリット値 31% (基準値：41～53%)、血糖 9.1 mmol/L (基準値：3.6～6.2 mmol/L)、乳酸脱水素酵素 449.2 U/L (基準値：235～480 U/L)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ 50.7 mmol/L (基準値：5～45 mmol/L)、フィブリノーゲン 1038 mg (基準値：200～400 mg)、フィブリン 47 mg (基準値：10～20 mg)、及びカルシウム再加時間 125 秒 (基準値：60～120 秒)。2010年9月3日、胸部X線により思わしくない状況が明らかとなった。COPD増悪及び肺結核の事象は、治験薬の中止時に継続していた。

治験薬の中止から33日後の2010年10月1日、被験者は自殺(基本語:自殺既遂)。治験責任医師は本事象を高度と判断したが、アクリジニウム臭化物 200 µg 1日2回とは因果関係なしと判断した。自殺時点では入院中であつた。剖検が実施されたが、結果は入手されていない。事象発現時の併用薬を以下に示す：ベクロメタゾンジプロピオネート、強心性配糖体、アンブロキソール塩酸塩、ストレプトマイシン、エサンブトール、ピリドキシン、ピラジナミド、ナドロパリン、イソニアジド、リファンピシン、カルブシステイン、酸素(CIOMS 情報)、及びデキサメタゾン。COPD増悪及び肺結核の事象は、死亡時に継続していた。

(5) 脳出血(症例報告書記載名：Cerebral hemorrhage)、

重篤な有害事象

治験薬との因果関係：なし

肺炎(症例報告書記載名：Pneumonia)

重篤な有害事象

治験薬との因果関係：なし

敗血症(症例報告書記載名：Sepsis)

重篤な有害事象、死亡

治験薬との因果関係：なし

被験者識別コード：[REDACTED]

投与群：アクリジニウム臭化物 400 µg 群、1日2回投与

性別：男性、年齢：76歳、人種：白人

叙述：

被験者識別コード [REDACTED] 76歳白人男性の重篤な有害事象である脳出血について叙述する。既往歴は慢性気管支炎及び肺気腫を伴う COPD(2006年から)であつた。関連する既往歴には、心筋梗塞(1995年及び2001年)、高血圧(2004年から)、脳梗塞及び視床梗塞後の白質脳症(2005年)、及び心房細動(2007年から)。その他の既往歴には、胃部分切除(1961年)及び僧帽弁と大動脈弁閉

鎖不全症(開始日不明)があった。55 箱年の喫煙歴があり、現在も喫煙習慣があった(1954 年から)。

本事象は、M/34273/34 試験に参加し、2010 年 2 月 17 日～2010 年 8 月 5 日の 170 日間、二重盲検下でアクリジニウム臭化物 400 µg 1 日 2 回の投与中に発現した。

アクリジニウム臭化物 400 µg 1 日 2 回の投与開始から 174 日後及び投与終了から 4 日後の 2010 年 8 月 9 日、重篤な有害事象の脳出血(基本語：脳出血)を発症した。治験責任医師により、本事象は高度であり、アクリジニウム臭化物 400 µg 1 日 2 回投与とは因果関係なしと判断された。本事象を原因としてアクリジニウム臭化物 400 µg 1 日 2 回は中止されなかった。

本事象発現時の併用薬は、エナプリル、フロセミド、サルブタモール、インダカテロール、ビタミン B12、セフトリアキソン、シラスタチン、ヒドロクロロチアジド、メトプロロール及びフェンプロクモモンであった。

CIOMS によれば、2010 年 8 月 9 日、発話の困難及び右側の不全片麻痺が発現した。2010 年 8 月 10 日、症状の悪化と傾眠を訴えて救急病棟に来院した。頭部 CT スキャンにより、典型的な位置に脳室浸潤を伴う左側視床出血(サイズ：2.8 × 2.0 cm)、病巣周囲の浮腫、及び左側第 3 脳室のわずかな側面圧縮(真ん中から右へのわずかな移動)が判明した。同日入院。入院時、以前の胃切除が原因のダンピング症候群と診断された。内科検査には疑わしい点はみられなかった。脳神経の検査では、顕著な構語障害及び運動性失語症の疑いが示された。さらに、運動性検査により、右側に中等度から高度の不全片麻痺(左腕でより顕著)が明らかとなり、バビンスキー反射陽性も加わった。12 誘導心電図では病的左軸偏位が、心エコー検査では、十分な駆出率、グレード I の僧帽弁閉鎖不全症、グレード I の大動脈弁閉鎖不全症、及び中等度の左心不全症が認められた。国際標準化比(INR)は 3 を上回った(基準値：0.90～1.10)。このため、INR の低下(値の報告なし)につながる 1500 IU プロトンビン複合体及びビタミン K が静注で補給された。2010 年 8 月 11 日の臨床検査結果は、白血球 9.77/nL(基準値：4.00～9.40/nL)、赤血球 4.51/pL(基準値：4.60～6.20/pL)、好中球 6.87/nL(基準値：1.92～6.17/nL)、単球 1.11/nL(基準値：0.04～0.83/nL)、血糖 112 mg/dL(基準値：70～110 mg/dL)、CRP 26 mg/L(基準値：5.0 未満)、及び INR 1.23(基準値：0.90～1.10)であった。2010 年 8 月 12 日の臨床検査結果は、白血球 10.75/nL(基準値：4.00～9.40/nL)、好中球 6.37/nL(基準値：1.92～6.17/nL)、単球 1.57/nL(基準値：0.04～0.83/nL)、ナトリウム 134 mmol/L(基準値：135～145 mmol/L)、血糖 115 mg/dL(基準値：70～110 mg/dL)、CRP 33 mg/L(基準値：5.0 未満)、及び INR 1.15(基準値：0.90～1.10)であった。2010 年 8 月 13 日の臨床検査結果は、白血球 9.41/nL(基準値：4.00～9.40/nL)、赤血球 4.41/pL(基準値：4.60～6.20/pL)、単球 1.25/nL(基準値：0.04～0.83/nL)、ナトリウム 131 mmol/L(基準値：135～145 mmol/L)、カリウム 3.55 mmol/L(基準値：3.60～4.80 mmol/L)、CRP 32 mg/L(基準値：5.0 未満)、INR 1.19(基準値：0.90～1.10)、及び PPT 41.5 sec.(基準値：18.0～40.0 sec.)であった。他にもわずかに基準値外の検査値があったが、本事象の叙述とは関連性がなかった。2010 年 8 月 12 日の CT スキャンにより、大きさの変化はなく以前の所見が確定されたが、病巣周囲の浮腫の増加が認められた。2010 年 8 月 12 日及び 2010 年 8 月 17 日に実施された胸部 X 線では疑わしい点はみられなかった。2010 年 8 月 24 日の頭部 CT スキャン再実施により病巣拡大のわずかな減少が認められ、副次的な出血はみられなかった。

2010 年 8 月 14 日、非重篤な有害事象の丹毒(基本語：丹毒)(左腕)が報告された。本事象は中等度であり、アクリジニウム臭化物 400 µg 1 日 2 回と因果関係はなかった。防腐性の冷却ジェル(乳酸エタクリジン)が処方され、2010 年 8 月 24 日に本事象は消失した。また、気管支肺の病巣及び誤嚥の疑いがあったため、セフトリアキソン及びイミペネム/シラスタチンが投与された。

脳出血(基本語：脳出血)事象に処方された治療薬は以下のとおりである：1500 IU プロトンビン複合体、クロニジン、ビタミン K 及びウラビジル(すべて 2010 年 8 月 10 日)、非経口栄養、エノキサパリン、及びメトクロプラミド(すべて 2010 年 8 月 10 日から)、ピリトラミド(2010 年 8 月

10 日～2010 年 9 月 3 日)、フェンタニル経皮貼付剤(2010 年 8 月 11 日から)、ニトログリセリン(2010 年 8 月 12 日から)、グリセロール、及びロラパゼム(2010 年 8 月 13 日～2010 年 8 月 23 日)。

脳出血の発症から 26 日後の 2010 年 9 月 3 日、脳出血(基本語:脳出血)の事象から回復したが、以下の後遺症が残った:全身状態の低下、認識力の高度の大幅な限定、指示に対する最小反応、中等度の感覚性運動性失語症、構語障害、咳嗽時の不十分な喀痰とその後の嚥下困難、高グレードの右側不全片麻痺(腕で顕著)、栄養状態の低下。同日、退院し、上記後遺症を呈したためリハビリ施設に入院した。

治験薬投与終了から 31 日後の 2010 年 9 月 8 日、重篤な有害事象の肺炎(基本語:肺炎[CIOMS 報告書 DE-2010-1826 参照])を発症した。治験責任医師により、本事象は高度であるが、アクリジニウム臭化物 400 µg 1 日 2 回投与とは因果関係なしと判断された。2010 年 9 月 6 日の臨床検査結果は、白血球 12,050/µL、赤血球 $4.10 \times 10^6/\mu\text{L}$ 、ヘモグロビン量 12.6 g/dL、ヘマトクリット値 37%、CPR 86.4 mg/L、クイック試験 49%、クレアチニン 0.48 mg/dL であり、2010 年 9 月 8 日に体温が 39.9°C に上昇し、肺炎の聴診音があった。本事象発現時の併用薬は、サルブタモール、インダカテロール、ビタミン B12、非経口栄養、エノキサパリン、メトクロプラミド、ラミピリル、フェンタニル経皮貼付剤、ニトログリセリン、及びフェンプロクモモンであった。セフトリアキソンナトリウム静注、メトロニダゾール静注、代用液、及び解熱剤による治療が行われた。同日のうちに体温は低下した。同日の臨床検査結果は、白血球 22,820/µL、赤血球 $4.40 \times 10^6/\mu\text{L}$ 、ヘモグロビン量 13.7 g/dL、ヘマトクリット値 41%、CPR 70.4 mg/L であった。2010 年 9 月 8 日と 2010 年 9 月 9 日との夜間に、徐々に腎不全に陥り、乏尿になり、強制利尿が必要となった。さらに、集中的な抗閉塞性の手段と酸素により治療が行われた。しかし、呼吸状態は、急性敗血症の状況の中で酸素飽和度の低下及び血液循環の不安定につれて増悪した。

脳出血の事象の発症から 32 日後の 2010 年 9 月 9 日午前 2 時、重篤な有害事象の敗血症(基本語:敗血症[CIOMS 報告書 DE-2010-1826 参照])が原因で死亡。剖検は実施されなかった。治験責任医師により、本事象は高度、アクリジニウム臭化物 400 µg 1 日 2 回投与とは因果関係なしと判断された。2010 年 9 月 10 日、細菌試験により多数の MRSA、クロストリジウム毒素、及びグラム陰性菌による菌血症が判明した。

2.7.6.2.14.4.2 その他の重篤な有害事象

(1) 慢性閉塞性肺疾患(症例報告書記載名: COPD exacerbation)

重篤な有害事象、中止に至った有害事象

治験薬との因果関係: なし

被験者識別コード: [REDACTED]

投与群: プラセボ群、1 日 2 回投与

性別: 男性、年齢: 70 歳、人種: 白人

叙述:

被験者識別コード [REDACTED] 70 歳白人男性の重篤な有害事象の COPD 増悪について叙述する。患者の病歴は、(気管炎及び肺気腫を伴う)COPD(2000 年から)であった。その他の病歴は、高コレステロール血症、高血圧及び冠動脈性心疾患(いずれも 2002 年から)、冠動脈バイパス手術を要した後壁心筋梗塞(CIOMS によると、2002 年)、乾癬(発症年月日不明時から)であった。患者は喫煙歴があり(1967 年から)、年間 42 箱であった。

COPD の前治療薬は、イプラトロピウム臭化物(2000 年の不明月日から 2009 年 12 月 7 日)であっ

た。

本事象は、患者が M/34273/34 試験に参加し、2009 年 12 月 23 日～2010 年 6 月 4 日まで二重盲検下でプラセボ 1 日 2 回を 164 日間投与中に発現した。

プラセボ 1 日 2 回の投与開始後 162 日目の 2010 年 6 月 2 日に、患者は重篤な有害事象として COPD 増悪(基本語：慢性閉塞性肺疾患)を発現した。本事象は、治験責任医師により高度であるが、プラセボ 1 日 2 回の投与との因果関係なしと判断された。本事象のため、2010 年 6 月 4 日に治験薬は永続的に中止され、2010 年 6 月 8 日に試験を中止した。本事象発現時点の併用薬は、シンバスタチン、phenprocoumon、スピロノラクトン、トラセミド、ラミプリル、メトプロロール、フルバスタチンであった。入院日の 2010 年 6 月 15 日の心電図では、心拍数 88 拍/分の正常洞調律、左軸偏位ならびに肢第 III 誘導、aVF 誘導及び胸部誘導 V1-4 に陰性 T 波を認めた。同日に実施した心エコー検査では、心室の拡張期弛緩障害及び 50%とわずかな駆出率の低下を伴う後壁の壁無動が示されたが、同日の腹部超音波検査では重大な所見は認められなかった。さらに、治験責任医師は肺気腫を報告した。同日の関連する臨床検査結果では、血小板数は $87 \times 10^3/\mu\text{L}$ (基準値： $160 \sim 470 \times 10^3/\mu\text{L}$)、酸素分圧は 65 mmHg(基準値：75～85 mmHg)、炭酸ガス分圧は 36 mmHg(基準値：35～45 mmHg)、酸素飽和度は 93%(基準値：96～97%)、白血球数は $7.24 \times 10^3/\mu\text{L}$ (基準値： $3.98 \sim 10.04 \times 10^3/\mu\text{L}$)の軽度な良性血小板減少症が認められた。2010 年 6 月 16 日の臨床検査結果では、CRP は 0.4 mg/dL(基準値：1 mg/dL 以上)、血糖値は 10 時 30 分に 132 mg/dL、15 時 30 分に 104 mg/dL(基準値：60～100 mg/dL)であった。COPD 増悪は感染により引き起こされたと考えられたが、臨床検査結果からは確認できなかった。それにもかかわらず、患者は抗菌剤の投与を受けた。イプラトロピウム(2010 年 6 月 4 日から)、Foster(薬剤名不明)(2010 年 6 月 4 日～15 日)、プレドニゾン(2010 年 6 月 7 日～18 日)、セフロキシム(2010 年 6 月 15 日～21 日)、ホルモテロール、ブデソニド、チオトロピウム臭化物(いずれも 2010 年 6 月 15 日から継続中)が投与された。2010 年 6 月 18 日に、患者は禁煙の勧告を受け退院した。COPD 増悪を発現後 20 日目の 2010 年 6 月 21 日に、本事象は完全に解消した。

(2) 慢性閉塞性肺疾患(症例報告書記載名：COPD exacerbation)

重篤な有害事象

治験薬との因果関係：なし

被験者識別コード：[REDACTED]

投与群：プラセボ群、1 日 2 回投与

性別：男性、年齢：64 歳、人種：白人

叙述：

被験者識別コード [REDACTED]、64 歳白人男性の重篤な有害事象の COPD 増悪について叙述する。患者の病歴は、(慢性気管支炎を伴う)COPD(2003 年から)及びアレルギー性鼻炎(1990 年から)であった。患者は、高コレステロール血症及び高血圧(いずれも 1990 年から)、冠動脈疾患(2000 年から)、狭心症(2000 年)、ステント留置(2004 年)、ステント留置を要した虚血性心疾患(2007 年)及び周期的な頭痛(2007 年から)の病歴も有した。患者は喫煙歴(1961 年から)があり、年間 73 箱であった。

COPD に対する前治療薬は、ホルモテロールフマル酸塩(2009 年 10 月 15 日～2010 年 2 月 18 日)及びサルブタモール(2009 年 10 月 15 日～2010 年 2 月 19 日)であった。

COPD 増悪(基本語：慢性閉塞性肺疾患)は、患者が M/34273/34 試験に参加し、2010 年 3 月 4 日

～4月6日まで二重盲検下でプラセボ1日2回を33日間投与中に発現した。

2010年3月10日～13日及び26日に、患者はCOPDの悪化を発現した。プラセボ1日2回投与開始後27日目の2010年3月30日に、患者は重篤なCOPD増悪(基本語：慢性閉塞性肺疾患)を発現した。COPD増悪は、治験責任医師により、高度であるが、プラセボ1日2回の投与との因果関係なしと判断された。本事象のためにプラセボ1日2回の投与が中断されることはなかった。

本事象発現時点の併用薬は、ペリンドプリル・インダパミド、アトルバスタチンカルシウム、アセトアミノフェン、アスピリン及びブデソニドであった。2010年4月1日に予定した試験来院中、患者はCOPDの悪化を訴えた。患者は1日あたり8～10回のサルブタモールの救済的使用を時折必要とした。患者は当初、prednisone(2010年4月1日～11日)を投与されたが、治験責任医師はprednisoneが血糖高値とHbA1c高値の原因と判断した。2010年4月5日に、2010年2月20日のスクリーニング来院時に実施した心電図の報告(平均QTcB間隔延長が499 msecで正常と評価)に関してスクリーニング中には気づかなかった除外の警告に気づいた。したがって、患者は2010年4月6日に治験薬の投与を中止し、同日に来院の早期終了を求めた。2010年3月4日～6日のその他の心電図の全結果から、QTcB間隔が443～447 msecであることが明らかになった。患者にQTc延長の既往はなく、以前のQTcB判読結果(2009年4月3日に456 msec)及び以後の結果(2010年4月15日に459 msec)は正常であった。2010年4月6日に、患者が自ら降圧剤を中断した後の血圧は143/97 mmHg(スクリーニング来院時127/90 mmHg)であった。2010年4月6日の臨床検査結果は、白血球数が $17000 \times 10^3/\mu\text{L}$ と多く(基準値： $3800 \sim 10700 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、スクリーニング来院時 $11320 \times 10^3/\mu\text{L}$)、血糖値は10.4 mmol/L(基準値：3.9～5.6 mmol/L、スクリーニング来院時5.8 mmol/L)であった。

2010年4月18日～19日(2日間)に、患者は非重篤な有害事象として狭心症(基本語：狭心症)を発現し、治験責任医師により中等度であるが、治験薬の投与との因果関係なしと判断された。CIOMSによると、2010年4月20日に電話で追跡調査したとき、労作時の息切れが続くこと及び2010年4月18日と19日の芝刈り中に高度は胸痛の発現を報告した。胸痛はいずれも休息後10分で消失したため、胸痛のために受診はしなかった。治験責任医師は、入院を提案し、患者はCOPD増悪及び狭心症のおそれのため2010年4月21日に入院した。入院時の胸部X線と洞X線により病的所見は認められなかった。同日の呼吸機能検査では、FVCが2.32 L(47%)、FEV₁が1.40 L(37%)であった。治験責任医師は、狭心症はCOPD増悪に関連すると指摘した。2010年4月20日の血圧は132/92 mmHgであった。2010年4月21日の臨床検査結果では、CRP値は8 mg/L(基準値：5 mg/L未満)、カリウム値は3.2 mmol/L(基準値：3.5～5.1 mmol/L)、塩素値は96 mmol/L(基準値：98～107 mmol/L)、クレアチニン値は119 μmol/L(基準値：64～104 μmol/L)、HbA1c値は7.0%(基準値：4.0～6.0%)、白血球数は $10.87 \times 10^9/\text{L}$ (基準値： $3.92 \sim 9.88 \times 10^9/\text{L}$)及び赤血球沈降速度は25 mm/時(基準値：1～15 mm/時)であった。血糖高値も非重篤で、副腎皮質ホルモン剤の使用に関連すると判断された。

治験薬投与中止後のCOPD治療薬は、フルチカゾンプロピオン酸エステル・サルメテロール及びイプラトロピウム臭化物・サルブタモール硫酸塩(いずれも2010年4月6日から)、塩化アンモニウム・ジフェンヒドラミン塩酸塩・etofylline・クエン酸ナトリウム・テオフィリン及びベタメタゾン(いずれも2010年4月12日～20日)、シプロフロキサシン(2010年4月12日～17日)、乳酸菌・プロバイオティック補充(2010年4月12日～24日)であった。患者の治療は、テオフィリン・エチレンジアミン、メチルプレドニゾロン、モンテルカスト及びイプラトロピウム臭化物(いずれも2010年4月21日～24日)、フルコナゾール(2010年4月21日から)により強化された。狭心症予防のためジルチアゼム(2010年4月21日から)も投与された。患者は治療に良好に反応し、

症状は軽減した。2010 年 4 月 23 日の呼吸機能検査では、FVC が 2.03 L(58%)、FEV₁ が 1.63 L(43%) に増加したことが明らかになった。入院中には狭心症を再発しなかった。血糖値はステロイド中止後に追跡調査する予定であった。

COPD 増悪発現後 26 日目の 2010 年 4 月 24 日に、本事象が解消し、同日退院した。

(3) 慢性閉塞性肺疾患(症例報告書記載名：COPD exacerbation)

重篤な有害事象、中止に至った有害事象

治験薬との因果関係：なし

被験者識別コード：[REDACTED]

投与群：プラセボ群、1 日 2 回投与

性別：男性、年齢：64 歳、人種：白人

叙述：

被験者識別コード [REDACTED] 64 歳白人男性の重篤な有害事象の COPD 増悪について叙述する。患者の病歴は、(慢性気管支炎を伴う)COPD(2008 年から)であった。その他の病歴は、変形性関節症(2000 年から)、糖尿病及び脂質異常症(いずれも 2005 年から)、高血圧(2008 年 11 月から)であった。患者は喫煙歴(1962 年 8 月から)があり、年間 72 箱であった。

COPD の前治療として 2008 年 11 月 12 日～2010 年 3 月 15 日にサルブタモールが投与された。

本事象は、患者が M/34273/34 試験に参加し、2010 年 3 月 29 日～4 月 9 日まで二重盲検下でプラセボ 1 日 2 回を 12 日間投与中に発現した。

2010 年 3 月 27 日に、非重篤でプラセボ 1 日 2 回投与との因果関係のない中等度の咳嗽が報告された。本事象は、ブロムヘキシンで治療され(2010 年 3 月 27 日～28 日)、3 月 28 日に解消した。

CIOMS によると、プラセボ 1 日 2 回の投与開始後 2 日目の 2010 年 3 月 30 日に、呼吸困難症状、咳嗽、喘鳴及び喀痰量の増加を伴う COPD 増悪(基本語：慢性閉塞性肺疾患)を発現した。サルブタモール・ブロムヘキシンの投与(2010 年 3 月 30 日～4 月 1 日)にもかかわらず、2010 年 4 月 1 日に症状が悪化し、患者は治験実施医療機関に来診し、2010 年 4 月 3 日に入院した。本事象は、治験責任医師により高度であるが、プラセボ 1 日 2 回の投与との因果関係なしと判断された。本事象のため、治験薬は 2010 年 4 月 9 日に永続的に中止され、同日試験を中止した。事象発現時の併用薬は、メトホルミン、シンバスタチン、リシノプリル、アムロジピン、パントプラゾール、fraxiparin、アルプラゾラム及びグリクラジドであった。入院時の酸素飽和度は室内空気 88%、炭酸ガス分圧は正常であった。入院時にイプラトロピウム臭化物・サルブタモール硫酸塩吸入剤及び酸素療法で治療したのち、酸素飽和度は 97%に改善し、ラ音は減弱した。2010 年 4 月 3 日に実施した臨床検査では、ヘモグロビン量は 13.4 g/dL(基準値：14.3～18.3 g/dL)、赤血球数は $4.29 \times 10^{12}/L$ (基準値： $4.89 \sim 6.11 \times 10^{12}/L$)、ヘマトクリット値は 38.5%(基準値：43.0～55.0%)、ナトリウム値は 127 mmol/L であった。感染パラメータ、CRP 値及び白血球数は基準値内であった。2010 年 4 月 4 日に胸部 X 線検査を実施し、COPD に関連する画像の変化が認められたが、肺炎の徴候はなかった。同日の胸部 CT スキャンでは、過膨張を伴う COPD に関連する変化のみが認められた。2010 年 4 月 7 日の喀痰の微生物学的検査では、*Enterobacter cloacae* の増殖が明らかになった。ブロムヘキシン・オルシプレナリン、カルボシステイン及び静注メチルプレドニゾロン(いずれも 2010 年 4 月 3 日)、静注アミノフィリン(2010 年 4 月 3 日～4 日)、クラリスロマイシン、フルコナゾール、アセチルシステイン、イプラトロピウム臭化物、ベタメタゾン及びモンテルカストナトリウム(いずれも 2010 年 4 月 3 日～8 日)、テオフィリン及び静注メチルプレドニゾロン(い

れも 2010 年 4 月 4 日～6 日)、テオフィリン(2010 年 4 月 4 日～8 日)、シプロフロキサシン(2010 年 4 月 9 日～14 日)、スルファメトキサゾール・trimethoprim(2010 年 4 月 9 日～19 日)、サルブタモール(2010 年 4 月 9 日から継続中)が投与された。患者は、2010 年 4 月 8 日に退院した。2010 年 4 月 23 日の安全性の追跡調査中、血圧は 153/86mmHg、心拍数は 72 拍/分、酸素飽和度は室内空気で 94%であり、患者は湿性咳嗽と呼吸困難を報告したが、2010 年 4 月 18 日に完全に解消した。COPD 増悪発現後 20 日目の 2010 年 4 月 18 日に本事象は解消したと判断された。

(4) 慢性閉塞性肺疾患(症例報告書記載名：COPD exacerbation)

重篤な有害事象

治験薬との因果関係：なし

被験者識別コード：[REDACTED]

投与群：プラセボ群、1 日 2 回投与

性別：女性、年齢：65 歳、人種：白人

叙述：

被験者識別コード [REDACTED]、65 歳白人女性の重篤な有害事象の COPD 増悪について叙述する。患者の病歴は、(慢性気管支炎を伴う)COPD(1998 年から)及びアレルギー性鼻炎(1997 年から)であった。その他の病歴は、中等度の難聴(1996 年から)、裂孔ヘルニア(1997 年から)、高血圧(1998 年から)、耐糖能異常(2000 年から)、甲状腺機能亢進症(2001 年～2004 年)、結腸切除及び憩室炎(2004 年)、脂質異常症及び大うつ病(2007 年から)、骨減少症(2008 年から)、変形性関節症及び脛骨骨折(2009 年)、甲状腺機能低下症(2010 年から)、左肩の肩峰形成術(2010 年)であった。患者は喫煙歴(1959 年から)があり、年間 58 箱であった。呼吸器事象歴及び肺炎の病歴はなかった。

COPD に対する前治療薬は、2008 年 11 月 14 日～2010 年 3 月 18 日のイプラトロピウム臭化物・フェノテロールであった。

本事象は、患者が M/34273/34 試験に参加し、2010 年 4 月 1 日～9 月 16 日まで二重盲検下でプラセボ 1 日 2 回を 169 日間投与中に発現した。

プラセボ 1 日 2 回投与開始後 166 日目の 2010 年 9 月 13 日に、患者は、高度の気管支痙攣及び肺炎による呼吸困難症状を伴う COPD 増悪(基本語：慢性閉塞性肺疾患)を発現し、鉄欠乏性貧血が増悪し、同日入院した。本事象は、治験責任医師により高度であるが、プラセボ 1 日 2 回投与との因果関係なしと判断された。本事象のため、プラセボ 1 日 2 回の投与を中断した。非重篤な有害事象として、同日に始まった中等度の貧血(基本語：貧血)及び軽度の不眠症(基本語：不眠症)も報告された。いずれの事象もプラセボ 1 日 2 回の投与との因果関係はなかった。

これらの事象発現時の併用薬は、ヒドロクロロチアジド・ロサルタン、amitriptylline、メトホルミン、L- thyroxine、シンバスタチン、酸素療法、ブデソニド、含糖酸化鉄及び temazepam であった。

2010 年 9 月 13 日の重要な臨床検査異常結果は、ヘモグロビン量が 9.4 g/dL(基準値：12.4～16.7 g/dL)、ヘマトクリット値が 0.30 L/L(基準値：0.35～0.49 L/L)及び甲状腺刺激ホルモン値が 0.12 μIU/mL(基準値：0.27～4.20 μIU/mL)であった。重要な臨床検査正常結果は、赤血球数が $4.38 \times 10^{12}/L$ (基準値： $3.8 \sim 5.5 \times 10^{12}/L$)、血小板数が $402 \times 10^9/L$ (基準値： $150 \sim 450 \times 10^9/L$)、白血球数が $11.06 \times 10^9/L$ (基準値： $4.0 \sim 12.0 \times 10^9/L$)、好中球数が $6.88 \times 10^9/L$ (基準値： $2.0 \sim 7.5 \times 10^9/L$)であった。2010 年 9 月 14 日の臨床検査結果は、血清鉄値が 2.3 μmol/L(基準値：9.0～30.4 μmol/L)、トランスフェリン飽和度が 3.2%(基準値：20.0～55.0%)、フェリチン値が 5.8 ng/mL(基準値：11.0

～306.8 ng/mL)であった。2010年9月15日に、胃内視鏡検査により食道炎及び胃炎が認められた。同日に実施された結腸内視鏡検査では異常は認められなかった。2010年9月16日の喀痰の微生物学的検査では、混合細菌叢及び正常な気道細菌叢が認められた。治験責任医師は、肺炎は正式には診断されておらず、X線画像は入手不能であることを確認した。2010年10月21日に追跡調査のための来院中、気管支痙攣は解消し、それ以外の症状は示さなかった。2010年10月21日に実施した呼吸機能検査では、FEV₁は1.22 L(50%)、FVCは1.92 L(67%)、FEF₂₅₋₇₅は0.76 L/sec(27%)であった。同日に実施した臨床検査では、血糖値は5.3 mmol/L(基準値：3.3～7.8 mmol/L)であった。本事象発現後6日目の2010年9月18日に、不眠症は解消した。本事象の発現後39日目の2010年10月21日に、貧血は解消した。

レボフロキサシン(2010年9月13日～18日)、ブデソニド及びイプラトロピウム臭化物・サルブタモール硫酸塩(いずれも2010年9月13日～16日)、ヒドロコルチゾン(2010年9月13日～15日)、含糖酸化鉄(2010年9月14日～16日)、temazepam(2010年9月13日～18日)、フルコナゾール及びオメプラゾール(2010年9月15日～19日)が投与された。

COPD増悪発現後7日目の2010年9月19日に本事象が解消したと判断され、同日退院した。

(5) 慢性閉塞性肺疾患(症例報告書記載名：COPD exacerbation)

重篤な有害事象

治験薬との因果関係：なし

被験者識別コード：[REDACTED]

投与群：プラセボ群、1日2回投与

性別：男性、年齢：63歳、人種：白人

叙述：

被験者識別コード [REDACTED] 63歳白人男性の重篤な有害事象のCOPD増悪について叙述する。患者の病歴は、(慢性気管支炎及び肺気腫を伴う)COPD(2009年3月から)であり、過去12ヵ月間に1回増悪し、2010年3月に解消した。その他の病歴は、左足第5指切断(1968年2月)、右足第3指切断(1975年2月)、視力障害(1996年1月から)、高コレステロール血症、高血圧及び冠動脈バイパス手術(2000年10月)を施行された虚血性心疾患(2000年10月から)、頻尿(2006年3月から)、年齢によるインポテンス(2006年8月から)、肺炎(2009年5月)、間欠的な腰痛(2009年7月から)、間欠的な右腕尺骨神経の錯感覚(2010年2月から)、咽頭炎(2010年3月)であった。

本患者は喫煙歴(1962年7月から)があり、年間48箱であった。

本事象は、患者がM/34273/34試験に参加し、2010年3月25日～9月10日まで二重盲検下でプラセボ1日2回を170日間投与中に発現した。

2010年3月28日～4月4日に、患者は軽度の咽頭刺激感(基本語：咽頭刺激感)を発現した。2010年4月1日～4月4日に、軽度(併用薬の使用を基に評価)の非重篤なCOPD増悪(基本語：慢性閉塞性肺疾患)を発現し、事象発現後に不特定の救済薬を増量した。いずれの事象も、プラセボ1日2回の投与との因果関係なしと判断された。

プラセボ1日2回投与開始後74日目の2010年6月6日に、患者はCOPD増悪(基本語：慢性閉塞性肺疾患)を発現した。患者は、後鼻漏症状、粘液分泌過多を伴う咳嗽増加及びサルブタモールの使用増加にもかかわらず、増悪が進行する気管支痙攣を発現し、患者はCOPD急性増悪のため2010年6月8日に入院した。本事象は、治験責任医師により高度であるが、プラセボ1日2回の投与との因果関係なしと判断された。本事象のため、治験薬の投与は中断した。

本事象発現時の併用薬は、硝酸イソソルビド、ジルチアゼム、アスピリン、ロスバスタチン、ニトログリセリン、サルブタモール、aluminium hydroxide・magnesium trisilicate・alginic acid、*Lactobacillus reuteri*、ニフェジピン、パントプラゾール、オンダンセトロン塩酸塩、アセトアミノフェン・propoxyfene・無水カフェイン・ジフェンヒドラミンであった。

患者は COPD に対してサルブタモールを投与されていた(2010 年 3 月 11 日～31 日)。

CIOMS によると、入院時の胸部 X 線により、側面像で肋骨横隔膜角の鈍化を伴うわずかな浸潤影及び左肺底に肺炎性変化の改善が認められた。喀痰の顕微鏡検査では、中程度の白血球及び上皮細胞、軽度のグラム陽性球菌、桿菌及びグラム陰性桿菌が認められ、臨床検査では CRP 値が 9.6 mg/L(基準値：7.5 mg/L 未満)、白血球数が $10.7 \times 10^9/L$ (基準値： $4.0 \sim 11.0 \times 10^9/L$)、好中球数が $7.7 \times 10^9/L$ (基準値： $2.00 \sim 7.057 \times 10^9/L$)であった。2010 年 6 月 12 日の喀痰の顕微鏡検査では、グラム陰性桿菌の増加が認められ、細菌培養では酵母菌の軽度な増殖が認められたが、*candida albicans* は認められなかった。2010 年 6 月 12 日の CRP 値は基準値内であった。2010 年 6 月 13 日の喀痰の顕微鏡検査では、グラム陰性及びグラム陽性菌の減少が認められたが、細菌培養では *candida albicans* の増殖(++)が認められた。2010 年 6 月 17 日の臨床検査では、白血球数が $18.4 \times 10^9/L$ (基準値： $4.0 \sim 11.0 \times 10^9/L$)、好中球数が $17.11 \times 10^9/L$ (基準値： $2.00 \sim 7.50 \times 10^9/L$)、リンパ球数が $0.55 \times 10^9/L$ (基準値： $1.00 \sim 4.00 \times 10^9/L$)、血小板数が $89 \times 10^9/L$ (基準値： $140 \sim 420 \times 10^9/L$)であった。2010 年 6 月 20 日の臨床検査では、炭酸ガス値が 35.0 mmol/L(基準値： $22.0 \sim 30.0$ mmol/L)、尿素値が 10.2 mmol/L(基準値： $2.5 \sim 6.7$ mmol/L)、白血球数が $18.7 \times 10^9/L$ (基準値： $4.0 \sim 11.0 \times 10^9/L$)、好中球数が $17.60 \times 10^9/L$ (基準値： $2.00 \sim 7.50 \times 10^9/L$)、リンパ球数が $0.56 \times 10^9/L$ (基準値： $1.00 \sim 4.00 \times 10^9/L$)であった。入院中の血液学的検査、LFT、内分泌検査及び生化学検査の結果には異常は認められなかった。入院中に、患者は下痢(基本語：下痢)、高血圧(基本語：高血圧)、胸やけ(基本語：消化不良)、悪心(基本語：悪心)、発熱(基本語：発熱)、非心臓性の胸痛(基本語：非心臓性胸痛)を発現し、すべて中等度であるが、プラセボ 1 日 2 回の投与との因果関係なしと判断された。

アセチルシステイン(2010 年 6 月 8 日～7 月 24 日)、アセトアミノフェン及びモキシフロキサシン(いずれも 2010 年 6 月 8 日～16 日)、静脈内メチルプレドニゾロン及び aminophylline(2010 年 6 月 8 日～22 日)、アスコルビン酸、アセトアミノフェン・propoxyfene・無水カフェイン・ジフェンヒドラミン、イプラトロピウム臭化物・アルブテロール硫酸塩、ブデソニド及び酸素療法(いずれも 2010 年 6 月 8 日～24 日)、ヒドロキシジン(2010 年 6 月 10 日～16 日)、ブロムヘキシン(2010 年 6 月 20 日～23 日)、テオフィリン(2010 年 6 月 23 日)、prednisone(2010 年 6 月 23 日～7 月 29 日)、テオフィリン・etophylline・diphenylpyridine・塩化アンモニウム・クエン酸ナトリウム(2010 年 6 月 24 日～7 月 8 日)が投与された。患者は 2010 年 6 月 24 日に退院した。

COPD 増悪発現後 54 日目の 2010 年 7 月 29 日に、prednisone による治療完了後本事象は解消した。

(6) 肺炎(症例報告書記載名：Pneumonia)

重篤な有害事象

治験薬との因果関係：なし

肺の良性新生物(症例報告書記載名：Benign lung tumor)

重篤な有害事象

治験薬との因果関係：なし

被験者識別コード：[REDACTED]

投与群：プラセボ群、1日2回投与

性別：男性、年齢：74歳、人種：白人

叙述：

被験者識別コード [REDACTED] 74歳白人男性の重篤な有害事象の肺炎及び肺の良性新生物について叙述する。患者の病歴は、(肺気腫を伴う)COPD(2008年9月から)であった。その他の病歴は、虫垂切除(1959年)、左手第5指切断(1967)、年齢による視力障害(1972年から)、左耳から除去した非悪性腫瘍(1975年)、左眼の白内障除去(1980年)、左肩の疼痛を伴う靱帯損傷(1998年から)、裂孔ヘルニア(1999年から)、左手の乾燥性皮膚病変(2000年から)、前立腺摘除(2004年)、静脈瘤(2006年から)、間欠性の足首浮腫(2008年から)、不眠症及びインポテンス(2009年から)であった。患者は喫煙歴(1986年1月から)があり、年間11箱であった。

本事象は、患者がM/34273/34試験に参加し、2010年3月29日～9月10日まで二重盲検下でプラセボ1日2回を166日間投与中に発現した。

2010年3月31日～4月15日、患者は非重篤な有害事象として軽度であるが、プラセボ1日2回投与と因果関係のない咽頭刺激感(基本語：咽頭刺激感)を発現した。

プラセボ1日2回投与開始後4日目の2010年4月1日に、重篤な有害事象として、肺炎(基本語：肺炎)を発現した。本事象は、治験責任医師により高度であるが、プラセボ1日2回の投与との因果関係なしと判断された。プラセボ1日2回投与開始後22日目の2010年4月19日に、患者は重篤な有害事象として肺の良性腫瘍(基本語：肺の良性新生物)を発現した。本事象は、治験責任医師により高度であるが、プラセボ1日2回の投与との因果関係なしと判断された。本事象のため、プラセボ1日2回の投与は中断した。

本事象発現時に使用中の併用薬は、アスピリン、フロセミド、ブデソニド、サルブタモール硫酸塩、スピロノラクトン、テオフィリン、塩化マグネシウム・酸化亜鉛、プロバイオティクス補給、複合ビタミン剤とミネラルの補給、immune support、乳酸菌、ゾルビデム及び塩化カリウム補充であった。

CIOMSによると、2010年4月1日に、患者は右下胸部に軽度の疼痛及びインフルエンザ様症状を呈した。2010年4月3日に患者は熱感を感じ、2010年4月4日に治験実施医療機関を受診した、体温を測定すると37.1℃であった。同日、精密検査のため他の医療機関に移り、胸部X線では、両側性の過膨張、基礎疾患のCOPDと合致する気管支周囲の肥厚を伴う肺門周囲の肺紋理増強及び右下葉に区域性の浸潤が認められた。右中葉の区域性肺炎と診断され、2010年4月4日に入院した。入院時の臨床検査では、CRP値が171.6 mg/Lと顕著な増加(基準値：10 mg/L未満)、白血球数が $11.9 \times 10^9/L$ と軽度な増加(スクリーニング来院時： $11.5 \times 10^9/L$ 、基準値： $4 \sim 11 \times 10^9/L$)、好中球が $8.56 \times 10^9/L$ と軽度な増加(スクリーニング来院時： $7.77 \times 10^9/L$ 、基準値： $1.6 \sim 8.0 \times 10^9/L$)、好酸球数が $0.00 \times 10^9/L$ に減少(スクリーニング来院時： $0.11 \times 10^9/L$ 、基準値： $0.04 \sim 0.45 \times 10^9/L$)、ヘモグロビン量が13.4 g/dL(スクリーニング来院時：15.3 g/dL、基準値：14.5～18.5 g/dL)、赤血球数が $4.39 \times 10^{12}/L$ (スクリーニング来院時： $4.8 \times 10^{12}/L$ 、基準値： $4.8 \sim 6.4 \times 10^{12}/L$)であった。2010年4月5日の喀痰の顕微鏡検査では、膿細胞、グラム陽性球菌及びグラム陰性菌が認められた。好気培養では、病原菌の増殖は認められなかった。同日の尿検査では、蛋白陽性以外に異常は認められなかった。2010年4月6日の炭酸ガス値は30.6 mmol/L(基準値：23～29 mmol/L)であった。2010年4月6日、7日、10日及び11日のCRP値及び血球数の測定では、ゆるやかな改善が認められたが、正常には回復しなかった。2010年4月11日の最後のCRP値は54.9 mg/Lであり、赤血球数は $16.3 \times 10^9/L$ であった。2010年4月9日の喀痰の顕微鏡検査では、膿細胞の半定量的な減少及びグラム陰性菌の認められないことが明らかになった。プ

ロメタジン塩酸塩(2010年4月1日)、コデインリン酸塩及びアセトアミノフェン(2010年4月1日～4日)、イブプロフェン(2010年4月2日～4日)、ビタミン剤とミネラル、アセチルシステイン、静注アモキシシリン・クラブラン酸、ブデソニド、イプラトロピウム臭化物・アルブテロール硫酸塩及び prednisone(2010年4月4日～11日)、アジスロマイシン(2010年4月9日～14日)、アモキシシリン・クラブラン酸と prednisone(2010年4月11日～15日)が投与された。本事象の発現後 15 日目の 2010 年 4 月 15 日に、肺炎は解消したと判断された。

CIOMS によると、2010 年 4 月 19 日に、肺炎の追跡調査として胸部 X 線を実施した。肺炎と合致する右中葉の区域性浸潤は部分的に消失したが、14 × 22 mm のよりびまん性の有棘塊状物に置き換わっていた。画像は少し変化したものの、2010 年 4 月 4 日の X 線画像より程度は少ないが左小葉肺門部に強調が認められることが報告された。さらに、両側性の肺過膨張、肺門周囲の肺紋理増強、慢性気管支炎を疑う所見及び全身性の骨減少症が認められた。このため、患者は 2010 年 4 月 19 日に入院した。胸部 CT スキャンにより、気道閉塞の徴候及び左肺門部に肺腫瘍を疑う 20 × 22 mm の腫瘍が認められ、右肺下部に未解消の肺炎と考えられる小病変が認められた。腹部 X 線では特別な異常所見は認められなかった。本事象発現中に使用中であった併用薬は、フロセミド、塩化カリウム補給、ブデソニド、アスピリン、immune support、塩化マグネシウム・酸化亜鉛、スピロラク톤及びゾルピデムであった。

2010 年 4 月 20 日に実施した気管支鏡検査では異常は認められなかった。生検及び針穿刺吸引は成功しなかったため、最終的な組織診断はできていない。気管支肺胞洗浄液の微生物学的検査では、微量の白血球と上皮細胞が認められたが、それ以外の所見は得られなかった。追跡調査のための CT スキャンを 2 ヶ月後に予定した。気管支鏡検査後のバイタルサインの記録によると、血圧は 105/61 mmHg、脈拍数は 72 拍/分、体温は 38.8℃、呼吸数は 24 bpm、酸素飽和度は 40% 酸素療法下で 97% であった。2010 年 4 月 5 日に肺炎に対して実施した喀痰の細胞診では腫瘍細胞の検出は行わなかった。患者は 2007 年以来、体重が 6 kg 減少したが、本事象に関連した疼痛以外の症状はなかった。2010 年 4 月 22 日に、非重篤な有害事象として、中等度でプラセボ 1 日 2 回の投与との因果関係のない大うつ病(基本語：大うつ病)が報告された。

2010 年 6 月 21 日の 2 回目の CT スキャンでは、以前の CT スキャン(大きさ：20 mm × 20 mm)と比較して大きさに変化のない左肺門部の不規則な腫瘍が確認された。右中葉に小規模な浸潤が依然として認められたが、2010 年 4 月 19 日の CT スキャンと比較して顕著に改善していた。骨に転移病変とは異なる退行性変化が認められた。それ以外の所見は認められなかった。担当医及び放射線医の見解では、腫瘍は進行しておらず、悪性ではない可能性が高かった。3 ヶ月ごとの胸部 CT スキャンによる定期的な検査及び肺腫瘍の評価が勧告された。気管支鏡検査は予定しなかった。患者は 2010 年 4 月 22 日に退院した。2010 年 9 月 30 日の追跡調査のための胸部 CT スキャンでは、左肺門部の腫瘍の大きさに変化はなく、2010 年 6 月 21 日に実施した CT スキャンと比較して、それ以外の病変及び縦隔又は肺門リンパ節腫脹は認められなかったが、以前の画像と比較して顕著な、両肺野の小葉中心性肺気腫性変化が認められた。2010 年 10 月 15 日に得られた情報に基づき、治験責任医師は主治医と本事象について再度検討した。組織学的検査又は細胞診の結果が得られなかったため、より正確な診断は不可能であった。治験責任医師の見解として、数ヶ月にわたり腫瘍の大きさ(CT スキャンで追跡、上記参照)が増大しなかったため、本腫瘍は良性の可能性が高いと判断された。

患者は(肺の良性新生物に関連した処置及び臨床検査を含め)、アセトアミノフェン(2010 年 4 月 19 日～20 日)、アセチルシステイン(2010 年 4 月 19 日～22 日)、alfentanil、プロポフォール、mivacurium chloride、デキサメタゾン、グラニセトロン及びケトラクトロメタモール(いずれも 2010 年 4 月 20 日)、エスシタロプラム(2010 年 4 月 20 日～21 日)、ミルタザピン(2010 年 4 月 22

日～6月22日)、ミルタザピン(2010年6月23日より)を投与された。

2010年9月10日の最終来院時に、肺の良性新生物は解消していないと報告された。

(7) 慢性閉塞性肺疾患(症例報告書記載名：COPD exacerbation)

重篤な有害事象

治験薬との因果関係：なし

被験者識別コード：[REDACTED]

投与群：プラセボ群、1日2回投与

性別：男性、年齢：61歳、人種：白人

叙述：

被験者識別コード [REDACTED] 61歳白人男性の重篤な有害事象のCOPD増悪について叙述する。患者の病歴は、(慢性気管支炎及び肺気腫を伴う)COPD(1998年から)、胸膜炎(2007年)及びCOPD増悪(2009年3月)であった。2009年のX線検査では、両肺尖部に気泡、両肺底部に嚢胞性病変及び右胸膜にすりガラス状陰影の肥厚が認められた。患者は、腹部大動脈拡張(2009年から)、腰椎間板ヘルニア(1987年)、胃炎(年月日不明)及び外傷後の下肢骨折(年月日不明)の病歴もあった。患者は、喫煙歴(1970年から)があり、年間40箱であった。

COPDに対する前治療薬はチオトロピウム臭化物(2008年10月23日～11月24日)であった。

本事象は、患者がM/34273/34試験に参加し、2009年12月11日～2010年5月27日まで二重盲検下でプラセボ1日2回を168日間投与中に発現した。

2010年3月5日に、非重篤な座骨神経痛(基本語：座骨神経痛)を発現し、治験責任医師により軽度であるが、プラセボ1日2回との因果関係なしと判断された。ケトプロフェンが投与された。

プラセボ1日2回の投与を開始後90日目の2010年3月10日に、患者は重篤な有害事象としてCOPD増悪(基本語：慢性閉塞性肺疾患)を発現し、治験責任医師により高度であるが、プラセボ1日2回の投与との因果関係なしと判断された。本事象のため、プラセボ1日2回の投与は2010年3月10日～17日の7日間一時的に中断した。

本事象発現時の併用薬は、ケトプロフェン、酸素療法及びサルブタモールであった。CIOMSによると、本事象は咳嗽、喀出及び中等度のラ音を伴った。

患者は、おそらく重複感染によるCOPD急性増悪に合併した呼吸困難、39℃の体温及び頻脈(126拍/分)のため2010年3月10日に入院した。外気呼吸時の酸素飽和度は87%であった。呼吸逼迫症候群の徴候は示さなかった。同日の関連する臨床検査では、白血球数が28 G/L(基準値：4～10 G/L)、好中球百分率が90%(基準値：40～70%)、リンパ球百分率が3%(基準値：20～45%)及びCRP値が327.2 mg/L(基準値：0～7.5 mg/L)であった。血液ガス分析では、炭酸ガス分圧が4.49 kPa(基準値：4.67～6 kPa)、酸素分圧が7.46 kPa(基準値：10.7～13.2 kPa)、酸素飽和度が89.2%(基準値：94～98%)であった。2010年3月10日に実施した胸部X線検査では、胸水貯留が疑われた。2010年3月15日にさらに胸部X線検査を実施し、肺気腫の徴候、右肺下葉に軽度な反応性胸水を伴う移動性の肺胞性融合影及び左肺葉に反応性胸水を伴わない軽度な肺胞性融合影が認められた。右肺下葉の透過性にわずかな改善が認められた。胸腔穿刺は実施しなかった。

静注アモキシシリン・クラブラン酸、アセトアミノフェン及びメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム(いずれも2010年3月10日～12日)、オメプラゾール(2010年3月10日～18日)、イプラトロピウム吸入剤(2010年3月11日～19日)、トラマドール・アセトアミノフェン(2010年3月12日～日付不明)、プレドニゾロン(2010年3月12日～21日)、アモキシシリン・クラブラン酸

(2010年3月12日～22日)、エソメプラゾール(2010年3月19日～22日)が投与された。さらに、持続的な酸素療法を受けた。

3月19日に患者は退院し、呼吸器センターに移った。退院時の呼吸器検査では、呼吸困難重症度はステージ3で咳嗽あり喀痰なし、右肺野の1/3未満に捻髪様ラ音及び非酸素療法下で酸素飽和度が90%であった。呼吸機能検査では、全肺気量が65.2%で拘束性障害が示された。血液ガス分析では、酸素分圧は70.3 mmHgであった。QOL評価では、4/28の呼吸不快感が示された。2L酸素補給による歩行試験では、歩行終了時に酸素飽和度は96/77 D5であった。2010年3月19日の心血管検査では、心拍数が90拍/分、血圧が120/70 mmHgであった。心臓聴診では異常は認められなかったが、肝頸静脈逆流が認められた。2010年3月20日の心血管検査では、血圧は130/80 mmHgであり、機機能回復リハビリテーションの心臓に関する禁忌は確認されなかった。

2010年5月1日、患者は非重篤な気管支の重複感染(CIOMSによる)を発現し、そのためセフトリアキソンの静脈内投与を受けた。

患者は、人工呼吸、ドレナージ、うっ血除去、体操及び筋力強化訓練の教育を受けたが、禁煙の動機付けはほとんどできなかった。2010年5月18日の臨床検査では、酸素分圧は2 Lの酸素で75.4 mmHg、炭酸ガス分圧は38.2 mmHg、酸素飽和度は95.5%、吸気肺活量は76.4%、FEV₁は63.2%であった。2 Lの酸素補給による400 mを超える歩行試験では、理論上の距離の76%で、94%から68%の顕著な脱飽和が認められた。

COPD増悪発現後70日目の2010年5月18日に、本事象は解消し、患者は退院した。

(8) 慢性閉塞性肺疾患(症例報告書記載名：COPD exacerbation)

重篤な有害事象

治験薬との因果関係：なし

被験者識別コード：[REDACTED]

投与群：プラセボ群、1日2回投与

性別：男性、年齢：68歳、人種：白人

叙述：

被験者識別コード [REDACTED] 68歳白人男性の重篤な有害事象のCOPD増悪について叙述する。患者の病歴は、(慢性気管支炎と肺気腫を伴う)COPD(1995年から)であり、過去12ヵ月間にCOPD増悪を1回発現し、2009年8月に解消した。その他の病歴は、顔面神経麻痺(2009年12月から)であった。患者は喫煙歴(1954年～2009年8月)があり、年間50箱であった。

COPDに対する前治療はサルブタモールであった(2009年12月4日～2010年1月24日)。

本事象は、患者がM/34273/34試験に参加し、2010年2月9日～7月22日まで二重盲検下でプラセボ1日2回を164日間投与中に発現した。

2010年2月23日～3月3日に、患者は非重篤な有害事象として気管炎(基本語：気管炎)を発現した。本事象は軽度であるが、プラセボ1日2回の投与との因果関係はなく、テリスロマイシン、アセチルシステイン・tuaminoheptane・ベンザルコニウム塩化物及びhelicidineが投与された。2010年3月26日～3月31日に、患者は非重篤なCOPD増悪(基本語：慢性閉塞性肺疾患)を発現したが、軽度(併用薬の使用を基に評価)であり、治験責任医師によりプラセボ1日2回の投与との因果関係なしと判断され、oxomemazine及びプレドニゾロン(いずれも2010年3月26日～3月31日)、beclomethasone(2010年3月26日～4月9日)の投与を受けた。

プラセボ1日2回投与開始後84日目の2010年5月3日に、患者は高度の咳嗽を発現し、COPD

増悪(基本語：慢性閉塞性肺疾患)のため同日に入院した。本事象は、治験責任医師により高度であるが、プラセボ 1 日 2 回の投与との因果関係なしと判断された。入院中に患者は治験薬を自宅に忘れたため、プラセボ 1 日 2 回の投与を 2 日間一時的に中断した(2010 年 5 月 3 日の夜の投与及び 5 月 4 日の朝の投与)。5 月 4 日夜に治験薬の投与を再開した。

併用薬は報告されなかった。2010 年 5 月 3 日の臨床検査では、CRP 値は 15.2 mg/L(基準値：0～7.5 mg/L)、血糖値は 6.17 mmol/L(基準値：4.1～5.8 mmol/L、ベースライン 5.7 mmol/L)であった。5 月 18 日(Visit 6)の血糖値は 6.3 mmol/L(基準値：3.9～5.6 mmol/L)であった。治験責任医師は、患者が採血前に絶食していなかったため、血糖値上昇から糖尿病を疑う必要はないと判断した。生化学検査及び血液学的検査のその他の値に異常はなかった。血液ガス分析では、炭酸ガス分圧が 5.67 kPa(基準値：4.67～6 kPa)、酸素分圧が 8.39 kPa(基準値：10.7～13.2 kPa)、酸素飽和度は室内空気中で 92.9%(基準値：94～98%)であった。2010 年 5 月 3 日の胸部 X 線では、左肺底部にわずかな肺泡性融合影の及び左肺尖部に移動性浸潤影が認められたが、胸水及び肺陰影異常は認められず、肺炎は診断されなかった。チオトロピウム臭化物(2010 年 5 月 3 日～6 日)、酸素療法(2010 年 5 月 3 日～10 日)、イプラトロピウム吸入剤(2010 年 5 月 3 日～5 月の不明日)、経口プレドニゾン及びエノキサパリンナトリウム(いずれも 2010 年 5 月 3 日～11 日)、静注アモキシリン・クラブラン酸(2010 年 5 月 3 日～8 日)、経口アモキシリン・クラブラン(2010 年 5 月 8 日～5 月の不明日)、サルブタモール(2010 年 5 月 3 日～11 日)が投与された。本事象を発現後 9 日目の 2010 年 5 月 11 日に、COPD 増悪が解消し、同日に退院した。

(9) 慢性閉塞性肺疾患(症例報告書記載名：COPD exacerbation)

重篤な有害事象

治験薬との因果関係：なし

被験者識別コード：[REDACTED]

投与群：プラセボ群、1 日 2 回投与

性別：男性、年齢：60 歳、人種：白人

叙述：

被験者識別コード [REDACTED] 60 歳白人男性の重篤な有害事象の COPD 増悪について叙述する。患者の病歴は、(慢性気管支炎及び肺気腫を伴う)COPD(2004 年 7 月 1 日から)であり、過去 12 ヶ月間に COPD 増悪が 1 回あり、2009 年 12 月 30 日に解消した。その他の病歴は、高血圧(2004 年 1 月から)であった。患者は喫煙歴(1967 年 2 月から)があり、年間 64.5 箱であった。

COPD に対する前治療薬は報告されていない。

本事象は、患者が M/34273/34 試験に参加し、2010 年 4 月 20 日～7 月 27 日まで二重盲検下でプラセボ 1 日 2 回を 99 日間投与中に発現した。

プラセボ 1 日 2 回投与後 78 日目の 2010 年 7 月 6 日に、患者は COPD 増悪(基本語：慢性閉塞性肺疾患)を発現した。本事象は、治験責任医師により高度であるが、プラセボ 1 日 2 回の投与との因果関係なしと判断された。本事象のため、プラセボ 1 日 2 回の投与は中断した。患者の要望により、2010 年 7 月 27 日にプラセボ 1 日 2 回の投与は永続的に中止された。

2010 年 7 月 6 日に、患者は喀痰増加を伴う呼吸困難及び咳嗽を発現し、体温は 37.2℃であり、COPD 増悪と診断されたが、薬剤は投与されなかった。2010 年 7 月 14 日(Visit 6)に、心電図測定後(結果は正常)に患者の状態が悪化し、患者はサルブタモールの投与を要求し、Visit 6 でのそれ以上の評価は中止した。ブロムヘキシシン及びイプラトロピウム臭化物・フェノテロール臭化水素

酸(いずれも 2010 年 7 月 14 日～30 日)、amoxicillin(2010 年 7 月 14 日～18 日)、静注テオフィリン(2010 年 7 月 17 日～30 日)、静注プレドニゾロン 60 mg(2010 年 7 月 17 日～21 日)、経口プレドニゾロン(2010 年 7 月 21 日～26 日)、静注セフォタキシムナトリウム(2010 年 7 月 19 日～28 日)が投与された。プラセボ 1 日 2 回の投与開始後 89 日目の 2010 年 7 月 17 日に、患者の状態は再度悪化し、重篤な COPD 増悪のため同日に入院した。本事象発現時の併用薬は、ベラパミルであった。入院時の臨床検査では、ヘモグロビン量(133 g/L、基準値：130～165 g/L)及び赤血球数($4.3 \times 10^{12}/L$ 、基準値： $4.0 \sim 5.2 \times 10^{12}/L$)は正常、白血球数は基準値下限をやや下回り($3.8 \times 10^9/L$ 、基準値： $4.0 \sim 9.0 \times 10^9/L$)、胸部 X 線では肺気腫及び肺線維症の徴候が認められたが、浸潤性変化は認められず、心電図の結果は正常であった。2010 年 7 月 19 日の尿検査では以上はなかった。2010 年 7 月 28 日の再度の臨床検査は正常であった。

COPD 増悪発現後 25 日目の 2010 年 7 月 30 日に、本事象が解消したと判断され、退院した。

(10) 大動脈狭窄(症例報告書記載名：Aortal stenosis)

重篤な有害事象

治験薬との因果関係：なし

被験者識別コード：[REDACTED]

投与群：プラセボ群、1 日 2 回投与

性別：女性、年齢：58 歳、人種：白人

叙述：

被験者識別コード [REDACTED]、58 歳白人女性の重篤な有害事象の大動脈狭窄について叙述する。患者の病歴は、(慢性気管支炎を伴う)COPD(2009 年から)、高コレステロール血症及び糖尿病(いずれも 2009 年)、最近の心代償不全であった。その他の病歴は、静脈瘤(1976 年)、不正子宮出血(1994 年)、脳振盪(1998 年)、膣脱(2008 年)であった。CIOMS によると、患者の家族歴は、父親の心虚血及び心筋梗塞であった。

本事象は、患者が M/34273/34 試験に参加し、2010 年 4 月 12 日～10 月 8 日まで二重盲検下でプラセボ 1 日 2 回を 180 日間投与中に発現した。

プラセボ 1 日 2 回の投与開始後 134 日目の 2010 年 8 月 23 日に、患者は重篤な有害事象として、大動脈狭窄(基本語：大動脈狭窄)を発現した。大動脈狭窄は、治験責任医師により高度であるが、プラセボ 1 日 2 回投与との因果関係なしと判断された。本事象のためにプラセボ 1 日 2 回の投与が中断されることはなかった。

本事象発現時の併用薬は、オキシブチニン塩酸塩、アトロバスタチン、静注ヒトインスリン、テオフィリン、フルチカゾンプロピオン酸エステル、オメプラゾール及び povidonum iodinum であった。

CIOMS によると、2010 年 8 月 23 日に、数日前に始まった進行性の胸部不快感及び絞扼感のため、患者はかかりつけ医により循環器内科に移された。患者は、両心不全症状及び閉塞性換気障害悪化を発現した。急性大動脈狭窄が疑われ、同日に入院した。入院時には、正常な安静時呼吸数を示したが、横臥位に耐えられず、口唇チアノーゼを呈し、脈拍数は 110 bpm、血圧は 120/70 mmHg(スクリーニング来院時：120/85 mmHg)、呼吸数は 25 bpm であった。心エコー検査では、収縮機能が維持された大動脈狭窄及び駆出率がほぼ 30%に低下した高度な左室収縮機能障害が明らかになった。胸部 X 線では、両肺に液体成分及び左肺底部に浸潤が認められた。入院時及びスクリーニング来院時の臨床検査結果は基準値内であった。入院中に胸痛を伴う上室性頻拍

を発現し、アミオダロン塩酸塩が投与された。経食道心エコー検査(TEE)で上室性頻拍が確認された。2010年8月25日の大動脈造影及び冠動脈造影では大動脈石灰化を除き、正常であった。2010年9月7日の呼吸機能検査で閉塞性換気障害が確認されたが、FEV₁が56.7%のやや高度の換気障害に病態は改善した。2010年9月8日の副鼻腔X線検査では病的所見は認められなかった。2010年9月18日に、患者は心臓外科診療所に移され、同日の心電図では心拍数80 bpmの正常洞調律及び軸偏位が認められた。

2010年9月20日、患者はbioprothesisを用いた大動脈弁置換術を施行された。術後、胸腔ドレナージにより多量の血液を喪失したが、その後の手術により出血は抑えられた。2010年9月21日、患者は心不全を発現し、levosimendan、lypressin、大動脈内バルーン誘導搏動法(IABC)及び尿量減少に対して持続的静脈血液濾過(CVVH)による治療を受けた。循環パラメータは徐々に改善した。2010年9月23日に補助循環を取り外し、抜管した。同日の胸部X線では、左側の低換気が認められ、心臓は肥大していた。2010年9月30日の心電図では虚血のない洞調律が示された。炎症パラメータ上昇のため、抗菌剤を投与した。患者の状態は徐々に正常化し、リハビリテーションを開始することができた。2010年9月30日の心エコー検査では左室の非拡張、境界の肥厚、駆出率が約30%の高度な左室収縮機能障害及び両心房の拡張が示された。置換した大動脈弁に機能不全の徴候はなく、タンポナーデの徴候もなかった。2010年10月1日の臨床検査では、白血球数が $9.3 \times 10^9/L$ (スクリーニング来院時: 7.02 GI/L、基準値: 4.0~10.0 GI/L)、赤血球数が $3.73 \times 10^{12}/L$ (スクリーニング来院時: 4.6 TI/L、基準値: 4.0~5.0 TI/L)、ヘモグロビン量が11.4 g/dL(スクリーニング来院時: 14.8 g/dL、基準値: 12.0~16.0 g/dL)、ヘマトクリット値が0.341(スクリーニング来院時: 0.47、基準値: 0.07~0.47)、赤血球分布幅が14.6%、血小板数が $265 \times 10^9/L$ (スクリーニング来院時: 286 GI/L、基準値: 140~440 GI/L)、CRP値が34.2 mg/L(基準値: 5 mg/L未満)であった。2010年10月4日の心エコー検査では異常はなく、心電図では心拍数80 bpmの正常洞調律が示され、新しい虚血の徴候はなかった。

カルベジロール(2010年9月から)、フロセミド(2010年8月23日から)、スピロノラクトン(2010年8月23日から)、アスピリン(2010年9月から)、prednisone(2010年9月~10月7日)、静注 protamine hydrochloride、塩化カリウム、アミオダロン、ニトログリセリン、ノルエピネフリン、バソプレシン及び levosimendan(いずれも2010年9月)が投与された。

大動脈狭窄発現後43日目の2010年10月4日に患者は回復し、全般的な状態が良好で、プライマリケア医及び心臓医による定期的な健診及び感染性心内膜炎の徹底的な予防の勧告を受けて退院した。

(11) 慢性閉塞性肺疾患(症例報告書記載名: COPD exacerbation)

重篤な有害事象

治験薬との因果関係: なし

被験者識別コード: [REDACTED]

投与群: プラセボ群、1日2回投与

性別: 男性、年齢: 70歳、人種: 白人

叙述:

被験者識別コード [REDACTED]、70歳白人男性の重篤な有害事象のCOPD増悪について叙述する。患者の病歴は、(肺気腫を伴う)COPD(2002年2月13日から)であった。患者は動脈性高血圧の病歴もあった。患者は喫煙歴(1972年~2002年)があり、年間30箱であった。

COPD に対する前治療薬は、サルブタモール及びサルメテロール(2009 年 7 月 16 日～11 月 10 日)、イプラトロピウム臭化物(2009 年 7 月 16 日～11 月 12 日)であった。

本事象は、患者が M/34273/34 試験に参加し、2009 年 11 月 24 日～2010 年 5 月 11 日まで二重盲検下でプラセボ 1 日 2 回を 169 日間投与中に発現した。

2009 年 12 月 7 日に患者は非重篤な感冒(基本語：鼻咽頭炎)を発現し、治験責任医師により中等度であるが、プラセボ 1 日 2 回の投与との因果関係なしと判断された。2010 年 12 月 7 日～10 日にアモキシリン・クラブラン酸を投与され、本事象は 2009 年 12 月 23 日に解消した。

プラセボ 1 日 2 回投与開始後 18 日目の 2009 年 12 月 11 日に、患者は重篤な有害事象として、COPD 増悪(基本語：慢性閉塞性肺疾患)を発現し、入院した。COPD 増悪は、治験責任医師により高度であるが、プラセボ 1 日 2 回の投与との因果関係なしと判断された。本事象のためにプラセボ 1 日 2 回の投与が中断されることはなかった。本事象発現時の併用薬は、エナラプリル、ケトプロフェン及びオメプラゾールであった。CIOMS によると、2009 年 12 月 11 日の胸部 X 線では肺気腫が認められ、呼吸機能検査により気道閉塞が確認された。同日に実施した心電図検査結果は正常であった。2009 年 12 月 14 日の血液学的検査、生化学検査及び尿検査は正常であった。2009 年 12 月 18 日の胸椎 X 線では、胸椎の退行変性が認められた。2009 年 12 月 11 日～20 日にアモキシリン・クラブラン酸、pefloxacin 及びアンブロキシソール、12 月 11 日～22 日にテオフィリンが投与された。COPD 増悪発現後 13 日目の 2009 年 12 月 23 日に本事象は解消し、退院した。

(12) 混合性難聴(症例報告書記載名：Mixed conductive deafness and sensorineural hearing loss unilateral)

重篤な有害事象

治験薬との因果関係：なし

被験者識別コード：[REDACTED]

投与群：プラセボ群、1 日 2 回投与

性別：男性、年齢：56 歳、人種：白人

叙述：

被験者識別コード [REDACTED]、56 歳白人男性の重篤な有害事象の混合性難聴について叙述する。患者の病歴は、(慢性気管支炎を伴う)COPD(2003 年 12 月から)、アレルギー性鼻炎及びアレルギー性結膜炎(2006 年 6 月から)であった。患者は喫煙歴(1971 年～2007 年 5 月)があり、年間 36 箱であった。

本事象は、患者が M/34273/34 試験に参加し、2010 年 1 月 22 日～2010 年 7 月 8 日まで二重盲検下でプラセボ 1 日 2 回を 168 日間投与中に発現した。

プラセボの投与開始後 154 日目の 2010 年 6 月 24 日に、患者は重篤な有害事象として、片側性で原因不明の伝音難聴と感音難聴の混合性難聴(基本語：混合性難聴)を発現した。混合性難聴は、治験責任医師により高度であるが、プラセボ 1 日 2 回の投与との因果関係なしと判断された。本事象のために治験薬の投与が中断されることはなかった。

CIOMS によると、2010 年 6 月 24 日に、患者は片側性で原因不明の伝音難聴と感音難聴の混合性難聴症状を初発したが、アレルギー性鼻炎及び結膜炎との関連はなかった。患者はそれ以外の症状は発現せず、同日に入院した。本事象発現時の併用薬は、フルチカゾン、テオフィリン、サルメテロール、サルブタモール及びイプラトロピウム臭化物であった。CIOMS によると、聴力検査で、右耳の伝音難聴と感音難聴の混合性難聴が明らかになり、右耳の最高聴覚閾値は 30～50 dB

及び感音聴覚は 20～40 dB であり、左耳の軽度の感音難聴は高周波音最高 50 dB であった。臨床検査結果は正常であった。治験責任医師の見解では、アレルギー性鼻炎及び結膜炎と本事象との関連は除外されるが、耳垢が関連する可能性があった。片側性の伝音性難聴と感音性難聴の混合性難聴と診断された。血液学的検査及び血液生化学検査では、血糖値が 140 mg/dL(基準値: 74～100 mg/dL)であることを除き、異常はなかった。本事象に対する治療薬は、静注デキサメタゾン(2010 年 6 月 24 日～26 日)、静注ビタミン B12、ピラセタム、ペントキシフィリン、セフロキシム(いずれも 2010 年 6 月 24 日～7 月 29 日)、betahistine dihydrochloride 及びピラセタム(いずれも 2010 年 7 月 9 日から)であった。2010 年 6 月 29 日に患者は全般的に良好な状態で退院した。2010 年 8 月 9 日の聴力検査では事象の発現はなかった。本事象発現後 78 日目の 2010 年 9 月 9 日に混合性難聴は解消した。

(13) 慢性閉塞性肺疾患(症例報告書記載名: COPD exacerbation)

重篤な有害事象

治験薬との因果関係: なし

被験者識別コード: [REDACTED]

投与群: プラセボ群、1 日 2 回投与

性別: 男性、年齢: 66 歳、人種: 白人

叙述:

被験者識別コード [REDACTED]、66 歳白人男性の重篤な有害事象の COPD 増悪について叙述する。患者の病歴は、(慢性気管支炎及び肺気腫を伴う)COPD(2006 年 9 月 14 日から)であった。患者は、動脈性高血圧及び狭心症を伴う虚血性心疾患(CIOMS による)(1995 年 1 月から)、冠動脈バイパス手術(2006 年 6 月 20 日)、浮動性めまい(2009 年 9 月から)の病歴もあった。患者は喫煙歴(1996 年 6 月～2006 年 6 月)があり、年間 40 箱であった。患者は過去 12 ヶ月間に COPD 増悪を 3 回発現し、直近では 2009 年 5 月 19 日に解消した。

COPD 増悪は、患者が M/34273/34 試験に参加し、2010 年 2 月 2 日～2010 年 7 月 19 日まで二重盲検下でプラセボ 1 日 2 回を 168 日間投与中に発現した。

2010 年 2 月 10 日、患者は非重篤な低カリウム血症を発現し、治験責任医師により軽度であるが、プラセボ 1 日 2 回の投与との因果関係なしと判断され、最終来院時に解消しつつあった。

プラセボ 1 日 2 回の投与開始後 18 日目の 2010 年 2 月 19 日に、患者は重篤な有害事象として、COPD 増悪(基本語: 慢性閉塞性肺疾患)を発現した。本事象は治験責任医師により高度であるが、プラセボ 1 日 2 回の投与との因果関係なしと判断された。本事象のために治験薬の投与が中断されることはなかった。本事象発現時の併用薬は、サルブタモール、verapamil、ロサルタン、シンバスタチン、ドキサゾシン、フロセミド、チクロピジン、ビソプロロール、ビンポセチン、アスピリン及びカリウム剤であった。

CIOMS によると、2010 年 2 月 20 日に、サルブタモール投与にもかかわらず、労作時呼吸困難、息切れ、発熱、咳嗽及び緑がかった喀痰を伴う咳嗽の増加を併発する COPD のため入院した。入院時の血液ガス分析では、酸素分圧が 52 mmHg、炭酸ガス分圧が 37 mmHg の I 型呼吸不全を示していた。聴診では、ブーン音及びコツコツ音が肺葉上方に認められた。血圧は 160/90 mmHg から 130/80 mmHg の間であった。臨床検査では、ヘモグロビン量及び白血球数が正常で、好中球百分率が 88.2%(基準値: 40～70%)、CRP が 65.8 mg/L(基準値: 0～5 mg/L)であった。心電図検査では、100 拍/分の正常洞調律、第 III 誘導の Q 波が 1.5 mm、第 II、IV 誘導に QRS 群、肢誘導に平

滑化された波形及びT波が認められた。2010年2月22日に実施した呼吸機能検査では、FEV₁が29%、FVCが48%、FEV₁/FVC比が63%であった。サルブタモール、プレドニゾロン及びアモキシシリン・クラブラン酸の投与(2010年2月20日～3月1日)と酸素療法を受けた。2010年3月1日の臨床検査では、CRPが11.8 mg/L(基準値: 0～5 mg/L)、ヘモグロビン量が12.2 g/dL(基準値: 13～17 g/dL)、白血球数が7.9 GI/L(基準値: 4～10 GI/L)、好中球百分率が48.5%(基準値: 40～70%)であった。血液学的検査、電解質検査、肝機能検査及び尿検査の結果には異常がなかった。同日の血液ガス分析では、酸素分圧が53.3 mmHg、炭酸ガス分圧が45.5 mmHgであった。COPD増悪発現後11日目の2010年3月1日に本事象は解消し、患者は退院した。

(14) 結節性紅斑(症例報告書記載名: Erythema nodosum)

重篤な有害事象

治験薬との因果関係: なし

左室不全(症例報告書記載名: left heart failure)

重篤な有害事象

治験薬との因果関係: なし

心筋虚血(症例報告書記載名: ischemic heart disease)

重篤な有害事象

治験薬との因果関係: なし

被験者識別コード: [REDACTED]

投与群: プラセボ群、1日2回投与

性別: 男性、年齢: 64歳、人種: 白人

叙述:

被験者識別コード [REDACTED] 64歳白人男性の重篤な有害事象の結節性紅斑、左室不全及び心筋虚血について叙述する。患者の病歴は、(慢性気管支炎を伴う)COPD(2009年5月27日から)及び2008年8月と2009年5月の胸痛であった。家族歴は、糖尿病(母親)及び虚血性心疾患(父親)であった。患者は喫煙歴(1969年～2009年6月)があり、年間40箱であった。

本事象は、患者がM/34273/34試験に参加し、2009年12月8日～2010年5月24日まで二重盲検下でプラセボ1日2回を168日間投与中に発現した。

プラセボ1日2回投与後35日目の2010年1月11日に、患者は重篤な有害事象として、結節性紅斑(基本語: 結節性紅斑)を発現した。本事象は、治験責任医師により中等度であるが、プラセボ1日2回の投与との因果関係なしと判断された。プラセボ1日2回投与後71日目の2010年2月16日に、患者は重篤な有害事象として、左室不全(基本語: 左室不全)及び虚血性心疾患(基本語: 心筋虚血)を発現した。治験責任医師により、左室不全は軽度であり、虚血性心疾患は高度と判断されたが、いずれもプラセボ1日2回の投与との因果関係はなかった。これらの事象のためにプラセボ1日2回の投与が中断されることはなかった。

CIOMSによると、2010年1月11日、患者は塩の洞穴訪問後に悪寒及び両手に発疹の緩徐な発現を訴えた。患者は呼吸器科医を受診し、医師はアレルギー反応と考え、levocetirizine dihydrochloride(2010年1月11日～18日)、アモキシシリン・クラブラン酸(2010年1月18日～26日)を投与した。併用薬はブデソニドであった。治療中に局所病変は進行し、上下肢に結節及び色素沈着増加が発現し、疼痛、病変部のそう痒症及び不眠症を訴えた。2010年1月27日、結節性紅斑治療のため入院した。CIOMSによると、入院時の身体的診察では、指から腕にかけて肘前窩に

至る、両手背部で最大のやや硬い腫脹、足首周囲で最大の上下肢の色素沈着増加、皮下結節及び結節ならびに青藍色の紅斑が認められた。さらに、ふくらはぎで最大の色素沈着増加及び皮下結節が認められた。ケトプロフェン、外用抗炎症薬の投与及び局所治療(抗炎症軟膏及び弾性ストッキング)が投与された。臨床検査では、白血球数減少($19.1 \times 10^9/L$ から $11.9 \times 10^9/L$)、貧血、赤血球大小不同症、CRP 高値(67 mg/dL)が認められた。癌胎児性抗原(CEA)は正常(1.4 μg/L)であり、潜血は陰性であった。微生物学的検査では、扁桃腺拭い液の *Enterobacter cloacae*、鼻腔拭い液の *Staphylococcus epidermidis*、双方のメチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* は陰性であった。梅毒血清検査及び ASLO は陰性であった。皮膚生検が実施されたが(日付不明)、結果は入手できなかった。腹部超音波検査では、肝臓、胆嚢及び胆管は正常であった。胸部 X 線では、サルコイドーシスの可能性はないことが確認された。高解像度 CT スキャンで本所見が確認され、疑われた細気管支炎及び両側性の重大ではない胸水が認められた。入院中に局所病変は改善した。2010 年 2 月 9 日に、四肢の軽度な色素沈着増加は持続していた。結節性紅斑発現後 31 日目の 2010 年 2 月 10 日に、本事象は解消したと判断された。

結節性紅斑による入院中、患者は 2008 年 8 月及び 2009 年 5 月に胸痛の発現を報告し、身体的診察又は自発的に鎮静した情動ストレスに起因する、胸部に対する 5~10 分間の圧迫感として記録された。患者は(小高い丘に登った 10 分後に)息切れの悪化及び著しい労作性動悸を訴え、非定型狭心症と診断された。2010 年 1 月に、患者は浴室で前兆となる脱力感及び短時間の意識喪失も報告したが、これに対する検査は行われなかった。

患者は肥満であったが、虚血性心疾患などの動脈硬化性心血管疾患、トルサード・ド・ポアント/QTc 延長の既往及びその他の心臓の危険因子はなかった。2010 年 2 月 16 日の心エコー検査で、無動部分に血栓の残存と僧帽弁不全の徴候を伴う陳旧性心筋梗塞の可能性が高い、左心室の心尖部及び外側の無動による高度の左室機能不全が明らかになり、患者は左室不全(基本語: 左室不全)と診断された。2010 年 3 月 5 日に、患者は非重篤な高血圧(基本語: 高血圧)及び高リポ蛋白血症(基本語: 高脂血症)を発現し、軽度であるが、治験薬との因果関係なしと判断された。

2010 年 3 月 21 日、患者は精密検査のため入院した。2010 年 3 月 22 日の冠動脈造影で、左冠動脈の 50%の狭窄及び右冠動脈近位部の部分閉塞(心室造影: 拡張末期容積 287 mL、拡張末期容積係数 141 mL/m^2 、駆出率 25%)が明らかになった。心臓の精密検査では、二次的な左室の血栓形成を伴う高度の左室収縮機能障害、やや高度(2~3/4)の僧帽弁閉鎖不全、下壁の無動及び他の部位に高度の運動低下が認められた。左前下行枝の中隔枝分岐部より先の中間部起始部に閉塞、側副血行路の発達及び回旋枝に重大な境界的狭窄が認められた。大動脈の心エコー検査及び超音波検査から、以前の所見が確認された。さらに、下行大動脈及び大動脈弓に動脈硬化性安定プラークも診断された。バイタルサインは、血圧が 135/85 mmHg、脈拍数が 76 拍/分であった。身体的診察では、両くるぶし周辺の腫脹及び僧帽弁上方に収縮期雑音が認められた。心電図では重大な所見は認められなかった。中性脂肪値はスクリーニング来院時の 1.37 mmol/L から Visit 8(2010 年 5 月 24 日)の 2.48 mmol/L に変化した。いずれも正常と評価された。

ペリンドプリル・インダパミド(2010 年 3 月 5 日から)、メトプロロール(2010 年 3 月 5 日~22 日)、clopidogrel 及びサルブタモール(いずれも 2010 年 3 月 17 日から)、メトプロロール(2010 年 3 月 23 日から)が投与された。2010 年 3 月 22 日に、経皮的冠インターベンション術(PCI)が実施され、その間患者はヘパリン及び trimecaine hydrochloride・carbaethopendecinium bromide を投与されたが、いずれも 2010 年 3 月 23 日に中止された。2010 年 3 月 23 日に患者は全般的な状態が安定して退院した。2010 年 3 月 24 日~4 月 13 日に、非重篤なくるぶし周囲の浮腫(基本語: 末梢性浮腫)を発現し、治験責任医師により軽度であるが、プラセボ 1 日 2 回の投与との因果関係なしと判断された。2010 年 3 月 24 日から、アスピリン、アトロバスタチン、フロセミド、スピロノラク

トン及びワルファリンが投与された。左室不全及び心筋梗塞発現後57日目の2010年4月13日に、両事象は解消した。

(15) 脛骨骨折(症例報告書記載名：Right medial tibial plateau fracture)

重篤な有害事象

治験薬との因果関係：なし

靱帯断裂(症例報告書記載名：Torn ligaments right knee)

重篤な有害事象

治験薬との因果関係：なし

被験者識別コード：[REDACTED]

投与群：アクリジニウム臭化物 200 µg 群、1日2回投与

性別：男性、年齢：57歳、人種：白人

叙述：

被験者識別コード [REDACTED]、57歳白人男性患者の2件の重篤な有害事象の脛骨骨折及び靱帯断裂について叙述する。患者の病歴は(肺気腫を伴う)COPD(2005年から)及び肺炎(2006年)、間欠性アレルギー性鼻炎(2001年から)であった。患者は、精管切除(1991年)、両下肢の湿疹(1998年から)及び高血圧(2009年9月から)の病歴もあった。患者は喫煙歴(1997年から)があり、年間33箱であった。

本事象は、患者がM/34273/34試験に参加し、2010年3月12日～2010年8月30日まで二重盲検下でアクリジニウム臭化物 200 µg 1日2回を171日間投与中に発現した。

アクリジニウム臭化物 200 µg 1日2回の投与開始後46日目の2010年4月26日に、患者は2件の重篤な有害事象として脛骨右内顆骨折(基本語：脛骨骨折)及び右膝靱帯損傷(基本語：靱帯断裂)を発現した。両事象は、治験責任医師により高度であるが、アクリジニウム臭化物 200 µg 1日2回の投与との因果関係なしと判断された。本事象のためにアクリジニウム臭化物 200 µg 1日2回の投与が中断されることはなかった。本事象発現時の併用薬は、フルチカゾン、エナラプリルマレイン酸塩、ビタミン剤補充、エン麦抽出物・カモミール・ハコベ・マツヨイグサ油・カレンジュラ油、クロルフェニラミンマレイン酸であった。患者は、トラックで作業中に機械に足をはさまれ、右膝の過伸展と回転を被り、同日に入院した。治験責任医師は事故と判断した。入院時の膝関節X線検査では脛骨骨折及び靱帯断裂が認められた。同日に、デブリードマンと内固定を伴う右膝関節の関節鏡下手術が施行された。脛骨骨折に対して、ブピバカイン、リドカイン及び静注ミダゾラム(いずれも2010年4月26日)、ジクロフェナク(2010年4月26日～28日)、アセトアミノフェン・アスピリン・カフェイン・コデインリン酸塩及びオンダンセトロン(いずれも2010年4月27日～28日)、モルヒネ・パパベリン・コデイン(2010年4月27日～28日)イブプロフェン・コデイン・アセトアミノフェン(2010年4月28日～6月10日)が投与された。2010年4月28日に患者は退院した。2010年6月2日に焼石膏が除去された。脛骨骨折及び靱帯断裂を発現後50日目の2010年6月14日のX線検査により、骨折は治癒し、靱帯断裂は回復し、治験責任医師は両事象が解消したと判断した。

(16) 気管支肺炎(症例報告書記載名：Bronchial pneumonia)

重篤な有害事象

治験薬との因果関係：なし

慢性閉塞性肺疾患(症例報告書記載名：COPD exacerbation)

重篤な有害事象

治験薬との因果関係：なし

慢性閉塞性肺疾患(症例報告書記載名：COPD exacerbation)

重篤な有害事象

治験薬との因果関係：なし

被験者識別コード：[REDACTED]

投与群：アクリジニウム臭化物 200 µg 群、1 日 2 回投与

性別：男性、年齢：61 歳、人種：白人

叙述：

被験者識別コード [REDACTED]、61 歳白人男性の 2 件の重篤な有害事象の気管支肺炎及び COPD 増悪について叙述する。患者の病歴は、(慢性気管支炎及び肺気腫を伴う)COPD(1996 年から)であり、本試験前 12 ヶ月間に COPD 増悪が 1 回あり、2009 年 8 月に解消した。その他の病歴は、消化不良(1970 年から)、右股関節置換術(1990 年)、右第 5 中手骨修復術(2002 年)、裂孔ヘルニア修復術(2002 年 8 月)、視力障害(2006 年 6 月から)、頸部痛及び C2 頸部骨折修復術(2009 年 5 月)、左頭部帯状疱疹(2010 年 4 月、11 月)、下肢前部の湿疹及び右足背動脈拍動減少(いずれも 2010 年 2 月から)であった。

本事象は、患者が M/34273/34 試験に参加し、2010 年 3 月 9 日～2010 年 8 月 26 日まで二重盲検下でアクリジニウム臭化物 200 µg を 171 日間投与中に発現した。

アクリジニウム臭化物 200 µg を 1 日 2 回投与後 100 日目の 2010 年 6 月 16 日に、患者は重篤な有害事象として、COPD 増悪(基本語：慢性閉塞性肺疾患)及び気管支肺炎(基本語：気管支肺炎)を発現した。治験責任医師により、COPD 増悪は高度、気管支肺炎は中等度であるが、いずれもアクリジニウム臭化物 200 µg の 1 日 2 回投与との因果関係なしと判断された。アクリジニウム臭化物 200 µg の 1 日 2 回投与開始後 151 日目の 2010 年 8 月 6 日に、患者は COPD 増悪(基本語：慢性閉塞性肺疾患)を発現した。本事象は、治験責任医師により高度であるが、アクリジニウム臭化物 200 µg の 1 日 2 回投与との因果関係なしと判断された。自宅に治験薬を忘れたため、入院中はアクリジニウム臭化物 200 µg 1 日 2 回の投与を一時的に中断した(2010 年 6 月 21 日～25 日及び 8 月 11 日～17 日)。

本事象発現時の併用薬は、サルブタモール、amoxicillin sodium・クラブラン酸カリウム、プロポフォール、静注ミダゾラム、吸着破傷風ワクチン、コデイン・カフェイン・アセトアミノフェン・メプロバメート、スクラルファートシロップ剤、電解質(輸液 5%)、esomeprazole sodium、ジクロフェナクナトリウム、カフェイン・コデイン硫酸塩・doxylamine succinate・アセトアミノフェン、硫酸マグネシウム、ジアゼパム、チアミン、ニコチンアミド、パントテン酸カルシウム・ニコチンアミド・ピリドキシン塩酸塩・Thiamine hydrochloride(複合ビタミン B 剤)であった。

CIOMS によると、2010 年 6 月 16 日、患者は発熱、咳嗽増加、COPD 増悪及び気管支肺炎を発現した。2010 年 6 月 21 日、咳嗽の増加及び全身脱力感を発現したため入院した。2010 年 6 月 22 日に実施した胸部 X 線では、気管支肺炎の徴候として気管支壁肥厚が認められた。さらに、右肋骨横隔膜角の鈍化が明らかになった。心臓は肥大しておらず、動脈は石灰化し、蛇行しており、胸椎に骨減少が認められ、上部胸椎の 1 つにくさび状の圧壊が認められた。2010 年 6 月 24 日の喀痰顕微鏡検査では、膿細胞、LPF(低倍率視野)あたり 25 個以上の扁平上皮細胞及びわずかなグラム陽性球菌が認められた。嫌気性培養では *candida albicans* のわずかな増殖が認められた。2010

年6月21日の臨床検査では、CRP 値が 5 mg/dL(基準値: 5 mg/dL 未満)、赤血球数が $4.32 \times 10^{12}/L$ (スクリーニング来院時: 4.5 $10^{12}/L$ 、基準値: $4.89 \sim 5.11 \times 10^{12}/L$)、ヘマトクリット値が 42.0%(スクリーニング来院時: 40%、基準値: 43.0~55.0%)、平均赤血球色素量が 34.2 pg(基準値: 27.0~32.0 pg)、白血球数が $10.40 \times 10^9/L$ (スクリーニング来院時: $6.72 \times 10^9/L$ 、基準値: $3.92 \sim 9.88 \times 10^9/L$)、好中球数が $8.30 \times 10^9/L$ (スクリーニング来院時: $4.65 \times 10^9/L$ 、基準値: $2.00 \sim 7.50 \times 10^9/L$)、クレアチニン値が 49 μmol/L(スクリーニング来院時: 57 μmol/L、基準値: 64~104 μmol/L)であった。小球性貧血及び長期にわたる消化不良のため、2010年6月24日に実施した胃内視鏡検査では、約30 cmの食道の中部 1/3 に潰瘍を伴うバレット食道が認められた。報告を受けた治験責任医師は、潰瘍を伴うバレット食道は非重篤な有害事象であるが、治験薬との因果関係はなく、逆流症との関連性が高いと判断した。内視鏡下生検2回の切片の顕微鏡検査では、潰瘍を示す多量のフィブリンを含む膿性滲出液が認められた。真菌類のPAS(Periodic Acid Schiff)染色は陰性であった。ウイルスの混在は立証されなかった。粘膜検査では、正常な食道粘膜は認められなかったが、バレット食道と合致する特有の腸上皮が認められた。異形成も悪性腫瘍も認められなかった。入院中の血圧及び体温は正常であった。脈拍数は、入院時に 126 拍/分、2010年6月22日に 112 拍/分と頻脈であったが、2010年6月25日の退院時は 93 拍/分と正常であった。40%酸素療法(2010年6月21日~22日)、レボフロキサシン及びイプラトロピウム臭化物(いずれも2010年6月21日~25日)、ブデソニド(2010年6月18日~8月24日)、prednisone(2010年6月16日~22日)が投与された。本事象発現後10日目の2010年6月25日に、COPD 増悪は解消したと判断され、退院した。気管支肺炎発現後26日目の2010年7月11日に、患者は回復した。

2010年8月6日、患者は呼吸困難の増加、胸痛及び頭痛を発現した。2010年8月11日に COPD 増悪のため再度入院した。CIOMS によると、入院時の臨床検査では、白血球数が $9.79 \times 10^9/L$ (スクリーニング来院時: $6.72 \times 10^9/L$ 、基準値: $4.0 \sim 11.0 \times 10^9/L$)、カリウム値が 3.4 mmol/L(スクリーニング来院時: 4.7 mmol/L、基準値: 3.5~5.1 mmol/L)、尿素値が 1.4 mmol/L(スクリーニング来院時: 6.8 mmol/L、基準値: 2.9~8.2 mmol/L)、クレアチニン値が 41 μmol/L(スクリーニング来院時: 57 μmol/L、基準値: 80~115 μmol/L)であった。胸部 X 線検査では、右肺下部に線維性的変化が認められた。右水平裂は非特異的な間質性陰影の増加を伴ってやや下方に移動した。滲出液、リンパ節肥大及びその他の異常の徴候は認められなかった。要約すると、気流閉塞の程度、急性の肺の不透明化の徴候がないこと及び線維性変化を伴う右胸膜癒着は、陳旧性疾患による可能性があり、基礎疾患である気管支炎は除外できない。2010年8月12日の臨床検査では、赤血球数が $4.43 \times 10^{12}/L$ (基準値: $4.5 \sim 5.9 \times 10^{12}/L$)、白血球数が $5.7 \times 10^9/L$ (基準値: $4.0 \sim 11.0 \times 10^9/L$)、リンパ球数が $0.44 \times 10^9/L$ (基準値: $1.00 \sim 4.00 \times 10^9/L$)であった。その他の検査値(生化学、内分泌及び血液学的検査)に異常はなく、胸部 X 線検査ではほとんど画像に変化が認められず、喀痰の顕微鏡検査では膿細胞(+)、グラム陽性球菌が認められた。2010年8月17日に、患者は退院した。本事象に対して、メチルプレドニゾロン及びアミノフィリン水和物(いずれも2010年8月11日~15日)、ビタミン C 及び temazepam(いずれも2010年8月11日~16日)、アセチルシステイン、ブデソニド、イプラトロピウム臭化物・サルブタモール硫酸塩、hydroxycine、モキシフロキサシン塩酸塩(いずれも2010年8月11日~17日)、テオフィリン(2010年8月16日)、prednisone(2010年8月23日~27日)が投与された。COPD 増悪発現後22日目の2010年8月27日に、副腎皮質ホルモンのコースを完了し、患者は回復したと判断された。

(17) 亜イレウス(症例報告書記載名: Subileus)

重篤な有害事象

治験薬との因果関係: なし

被験者識別コード：[REDACTED]

投与群：アクリジニウム臭化物 200 µg 群、1 日 2 回投与

性別：男性、年齢：62 歳、人種：白人

叙述：

被験者識別コード [REDACTED]、62 歳白人男性の重篤な有害事象の亜イレウスについて叙述する。既往歴は、(慢性気管支炎及び肺気腫を伴う)慢性閉塞性肺疾患(COPD)(2001 年 2 月 22 日から)、結腸閉塞(2000 年)、及びポリープ切除を伴う結腸内視鏡検査と閉塞(2009 年)であった。さらに、腰椎椎間板ヘルニア(1971 年)、下肢の閉塞性動脈症及びアテローム性動脈硬化症(共に 1997 年から)、高コレステロール血症(2000 年から)、及び動脈性高血圧(2001 年から)もあった。また、50 箱年の喫煙歴があった(1959 年から)。

本事象は、M/34273/34 試験に参加し、2009 年 12 月 4 日～2010 年 5 月 21 日の 169 日間、二重盲検下でアクリジニウム臭化物 200 µg 1 日 2 回投与中に発現した。

2009 年 12 月 4 日～2010 年 6 月 20 日、非重篤な事象である中等度の傾眠(基本語：傾眠)を訴えたが、アクリジニウム臭化物 200 µg 1 日 2 回との関連性はなかった。2010 年 5 月 7 日、アクリジニウム臭化物 200 µg 1 日 2 回の投与開始 155 日後に、結腸の大きな拡張を伴う腹痛を発症し、同日入院した。これは、亜イレウス(基本語：亜イレウス)の重篤な有害事象として報告された。本事象は、治験責任医師により高度であるが、アクリジニウム臭化物 200 µg 1 日 2 回とは因果関係なしと判断された。本事象が原因で、アクリジニウム臭化物 200 µg 1 日 2 回の投与が中断されることはなかった。本事象発現時の併用薬は、クロピドグレル、ナフチドロフリル、ロスバスタチン、及びエスメプラゾールであった。CIOMS によれば、2010 年 5 月 7 日の腹部 CT スキャンにより憩室症が判明した。憩室症に伴う腸間膜腺炎の合併症の徴候及び共存性はみられなかった。臨床検査では、リパーゼの有意でない上昇がみられただけで、病理学的所見はなかった。アラヤゴム(直腸内)及びマクロゴール(共に 2010 年 5 月 7～10 日まで)ならびにトリメブチン(2010 年 5 月 8 日)による治療を受けた。2010 年 5 月 10 日、亜イレウスの事象の発症から 4 日後に症状は改善したが、軽い拡張は持続した。

(18) 鎖骨下動脈狭窄(症例報告書記載名：Left subclavian artery stenosis)

重篤な有害事象

治験薬との因果関係：なし

被験者識別コード：[REDACTED]

投与群：アクリジニウム臭化物 200 µg 群、1 日 2 回投与

性別：男性、年齢：63 歳、人種：白人

叙述：

被験者識別コード [REDACTED]、63 歳白人男性の重篤な有害事象の鎖骨下動脈狭窄について叙述する。既往歴は、(慢性気管支炎及び肺気腫を伴う)COPD(2001 年から)、動脈性高血圧(1995 年から)、冠状ステント装着と冠動脈造影(2003 年)、心筋梗塞(2003 年 5 月)、糖尿病(2008 年から)、及び眼内高血圧(2009 年 4 月から)であった。また、22.5 箱年の喫煙歴があった(1965 年～1995 年)。

本事象は、M/34273/34 試験に参加し、2010 年 2 月 9 日～2010 年 7 月 23 日の 164 日間、二重盲検下でアクリジニウム臭化物 200 µg 1 日 2 回投与中に発現した。

2010 年 4 月 20 日、非重篤な有害事象である動脈性高血圧(基本語：高血圧)の上昇が発現した。

治験責任医師は本事象を中等度、アクリジニウム臭化物 200 µg 1 日 2 回との因果関係なしと判断した。血圧は、2010 年 1 月 25 日(スクリーニング時)に 146/96 mmHg、2010 年 2 月 9 日(Visit 2 の治験薬吸入前)に 139/95 mmHg、及び 2010 年 5 月 20 日に 145/95 mmHg であった。2010 年 5 月 20 日、血糖値は基準値を上回っていた(7.1~8.1 mmol/L；基準値：3.9~5.6 mmol/L)。高血圧の治療にテルミサルタン、スピロノラクトン、及びニトレンジピン(2010 年 5 月 5 日から)が処方された。

アクリジニウム臭化物 200 µg 1 日 2 回の投与開始 109 日後の 2010 年 5 月 28 日、重篤な有害事象である左鎖骨下動脈狭窄(基本語：鎖骨下動脈狭窄)が発現した。本事象は、治験責任医師により高度であるが、アクリジニウム臭化物 200 µg 1 日 2 回との因果関係なしと判断された。本事象が原因で、アクリジニウム臭化物 200 µg 1 日 2 回の投与が中断されることはなかった。本事象発現時に継続中の併用薬は、ベクロメタゾン、グリメピリド、メトホルミン、アセチルサリチル酸、イバブラジン、ラタノプロスト、及びラミプリルであった。CIOMS によれば、2010 年 5 月 28 日、左上腕の血圧が高いために生じた左右上腕間の血圧差及び動脈血圧の上昇が原因で入院。その他の症状はみられなかった。2010 年 5 月 28 日に実施された大動脈造影により、鎖骨下の腋窩との連結部の端に 30%の左鎖骨下動脈狭窄(基本語：鎖骨下動脈狭窄)及び上腕骨との連結部の腋窩の端に、血液循環の遅れは伴わないものの、90%の極めて狭い糸状の狭窄が判明した。同大動脈造影中に、ステントを挿入して鎖骨下動脈狭窄の治療が行われた。右鎖骨下動脈、右椎骨、右頸動脈及び左頸動脈に疑わしい所見はみられなかった。高血圧事象の発現から 40 日後、鎖骨下動脈狭窄の発症から 2 日後の 2010 年 5 月 29 日、両事象から回復し良好な全身状態で退院した。

(19) 急性肺水腫(症例報告書記載名：Acute pulmonary oedema)

重篤な有害事象

治験薬との因果関係：なし

うつ血性心筋症(症例報告書記載名：worsening of dilated cardiomyopathy)

重篤な有害事象

治験薬との因果関係：なし

被験者識別コード：[REDACTED]

投与群：アクリジニウム臭化物 200 µg 群、1 日 2 回投与

性別：女性、年齢：63 歳、人種：アジア人

叙述：

被験者識別コード [REDACTED] 63 歳アジア/東洋系女性の重篤な有害事象の急性肺水腫及びうつ血性心筋症について叙述する。既往歴は、(慢性気管支炎及び肺気腫を伴う)COPD(2007 年から)、高コレステロール血症(2008 年から)、及び拡張型心筋症(2009 年から)であった(2009 年の冠状動脈造影では正常であったが、左心室の収縮機能に最近変化がみられた(CIOMS によると 2010 年 2 月の超音波は左心室駆出率(LVEF)45%であった)。その他の既往歴は、子宮摘出(1985 年 7 月)、うつ病(2001 年から)、及び胃食道逆流症(2005 年から)であった。また、40 箱年の喫煙歴があった(1963 年~2008 年)。

本事象は、M/34273/34 試験に参加し、2010 年 3 月 18 日~2010 年 8 月 23 日の 159 日間、二重盲検下でアクリジニウム臭化物 200 µg 1 日 2 回投与中に発現した。

2010 年 3 月 26 日、中等度の動脈性高血圧(基本語：高血圧)を訴えた。アクリジニウム臭化物

200 μg 1 日 2 回との因果関係はなく、最終来院時に継続と報告された。

アクリジニウム臭化物 200 μg 1 日 2 回の投与開始から 155 日後の 2010 年 8 月 19 日、重篤な有害事象である深刻な呼吸困難を伴う急性肺水腫(基本語：急性肺水腫)を発症した。治験責任医師は本事象を高度、アクリジニウム臭化物 200 μg 1 日 2 回投与との因果関係なしと判断した。2010 年 8 月 23 日、アクリジニウム臭化物 200 μg 1 日 2 回の投与開始 159 日後に、重篤な有害事象である拡張型心筋症(基本語：うっ血性心筋症)の増悪により救急病棟に入院した。治験責任医師は本事象を高度と判断し、アクリジニウム臭化物 200 μg 1 日 2 回投与との因果関係なしと判断した。

うっ血性心筋症の事象後の衰弱が原因で、被験者の要望により 2010 年 8 月 23 日を最後に治験薬投与を中止した。2010 年 8 月 30 日、被験者は本試験への参加を中止した。

併用薬は、チアネブチンナトリウム、パントプラゾール及びビラロキシフェン塩酸塩、エストリオール/好酸性乳酸桿菌/プロゲステロン及びプロメストリエン、シスチン/ピリドキシン塩酸塩、ロスバスタチンカルシウム、及び炭(活性)/酸化マグネシウム/シメシコン、フェノフィブラート、カンデサルタン、シアノコバラミン、及び塩酸メトクロプラミドであった。

CIOMS によれば、入院時、ニューヨーク心臓協会(New York Heart Association : NIHA)による心機能分類クラス IV の重症の呼吸困難を呈し、脈拍数 100 bpm、血圧 120/70 mmHg であった。疼痛はなく、失神や動悸もなかった。心音は正常で、右心不全の徴候は認められなかったが、真ん中の左右に呻軋音があった。12 誘導心電図により、心拍数(HT)100 bpm の洞調律及び完全左脚ブロックが認められた。CT スキャンにより、発作性の心房頻脈、基本的に近位の気管支症候群を伴う小葉中心性の広範囲な肺気腫、ガラスが粉々になったような 2 つの結節部分、及び右肺上葉の非特異的先端の小結節が明らかとなった。胸部 X 線では間隙性肺胞疾患が判明した。重症の拡張型心筋症に加え、急性肺水腫も診断された。心エコー検査により、全体的な運動低下を伴う LVEF 25%の高度の左室機能不全、充満圧の上昇、拡張末期容積 99 mL/m² 及び収縮末期容積 76 mL/m² の拡張型左心室、僧帽弁及び中心大動脈の中等度の機能不全、房室及び左橈骨、心室内空間の非同時性、健康な冠状動脈、右心室の機能保持、心嚢液貯留なしが判明した。血液ガス分析の結果は、pH 7.486、炭酸ガス分圧 40.8 mmHg、酸素分圧 53.3 mmHg、重炭酸塩 30 mmol/L 及び酸素飽和度 85.5%であった。臨床検査により、脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)1240 pg/mL(基準値 100 pg/mL 未満)及びクレアチニン値 89 μmol/L(基準値 62~88 μmol/L)が明らかとなったが、炎症の徴候はみられなかった。

スクリーニング時の平均 QT、QTcB 及び QTcF 値はそれぞれ、423 msec、480 msec、460 msec であった(12 誘導心電図の総合評価は異常)。治験薬を中止するまですべての来院で平均 QT、QTcB 及び QTcF 値は基準値を上回っており、Visit 2(2010 年 3 月 18 日)の投与前に QTc 延長が最大となり、ベースラインと比較して QTcB(QTcF)が 43 msec(45 msec)延長した。どの時点でも、投与前に比べ投与後の QTc 間隔の延長はみられなかった。Visit 2 では投与前 12 誘導心電図に断続的な左脚ブロックが認められた。

急性肺水腫(基本語：急性肺水腫)に対してプレドニゾロンを経口投与(2010 年 8 月 19 日~2010 年 8 月 20 日)、利尿剤を静注し、さらに、アンギオテンシン I 型受容体遮断薬を増量した。

急性肺水腫の発症から 9 日後の 2010 年 8 月 27 日、患者は回復し退院した。うっ血性心筋症の事象は、被験者の治験終了(2010 年 8 月 30 日)時点で回復しつつあると報告された。

退院後、塩化カリウム、フロセミド、フルチカゾン、サルメテロール、臭化チオトロピウム、スピロノラクトン、炭酸カルシウム/ナトリウム/マグネシウム(すべて 2010 年 8 月 27 日から)が処方された。心臓専門医及び呼吸器専門医が被験者を追跡治療する予定であった。しかし、最近の心筋症歴の心機能増悪と併せて、Visit 2 の投与前の 12 誘導心電図で初めてみられた断続的な左脚ブロック所見により、心臓再同期療法のためのマルチサイト植え込み式自動除細動器の使用に適

格と判断された。

(20) 心筋虚血(症例報告書記載名 : Ischemic heart disease)

重篤な有害事象

治験薬との因果関係 : なし

被験者識別コード : [REDACTED]

投与群 : アクリジニウム臭化物 200 µg 群、1 日 2 回投与

性別 : 女性、年齢 : 69 歳、人種 : 白人

叙述 :

被験者識別コード [REDACTED]、69 歳白人女性の重篤な有害事象の心筋虚血について叙述する。既往歴は、1987 年 4 月 1 日からの(肺気腫を伴う)COPD であり、最近 12 ヶ月の間に COPD 増悪はみられなかった。関連する既往歴は、安定狭心症(1991 年 11 月 2 日から)、血栓症(2003 年 4 月)、頻脈(2008 年)、糖尿病(2008 年から)、及び高血圧(開始時不明)であった。その他の既往症は、虫垂切除(日付不明)、脊椎症(開始時不明)、胆石症(2000 年 8 月から)、骨粗鬆症、うつ病、及び不眠症(すべて 2007 年から)であった。21 箱年の喫煙歴があり(1968 年から)、現在も喫煙習慣があった。

本事象は、M/34273/34 試験に参加し、2010 年 4 月 7 日～2010 年 9 月 21 日の 168 日間、二重盲検下でアクリジニウム臭化物 200 µg 1 日 2 回投与中に発現した。

アクリジニウム臭化物 200 µg 1 日 2 回の投与開始から 79 日後の 2010 年 6 月 24 日、重篤な有害事象の虚血性心疾患(基本語 : 心筋虚血)を発症した。治験責任医師は本事象を高度、アクリジニウム臭化物 200 µg 1 日 2 回とは因果関係なしと判断した。本事象が原因で、アクリジニウム臭化物 200 µg 1 日 2 回の投与が中断されることはなかった。

本事象発現時の併用薬は、アレンドロン酸、メトホルミン、トリメタジジン、ビソプロロール、メトプロロール、イノシプレックス、ラミプリル、テオフィリン、アルプラゾラム、ブデソニド、及び塩化カリウムであった。

2010 年 4 月 20 日、中等度の非心臓性胸痛を訴えた。本事象は治験責任医師によりアクリジニウム臭化物 200 µg 1 日 2 回とは因果関係なしと判断された。メトプロロールが投与され、同日回復した。CIOMS によれば、2010 年 6 月 24 日、胸骨の下縁部に高度の胸痛が発現したが、身体的ストレスとは関係がなく、メトプロロール投与後徐々に収まった。2010 年 7 月 7 日、胸痛が持続したため入院。虚血性心疾患(基本語 : 心筋虚血)と診断された。

2010 年 6 月 28 日の Visit 6 の時点で、血圧は 130/60 mmHg(スクリーニング来院時 170/90 mmHg)、12 誘導心電図は正常であった。CIOMS によれば、2010 年 7 月 7 日の入院時、臨床検査結果は国際標準比(INR)2.88(基準値 : 0.85～1.20)、白血球数 9.0 G/L(基準値 : 3.0～9.0 G/L [スクリーニング時 7.32 G/L、基準値 3.80～10.70 G/L])、赤血球数 5.11 T/L(スクリーニング時 5.1 T/L、基準値 4.0～5.20 T/L)、ヘモグロビン量 145 g/L(スクリーニング時 146 g/L、基準値 120～160 g/L)、ヘマトクリット値 0.44 l/l(スクリーニング時 0.44 l/l、基準値 0.360～0.460 l/l)であった。検査では律動的な心音で心雑音は認められず、血圧は 130/80 mmHg であった。2010 年 7 月 12 日、胸郭 CT スキャンにより、中等度の肺気腫及び両腎臓のカルシウム沈着が明らかとなった。12 誘導心電図に異常は認められなかった。心エコー検査により、駆出率 65%、壁運動障害なし、軽度の左室肥大、心房及び右心室正常が示された。慢性心疾患に対してネビボロール、胃疼痛の予防にパントプラゾール、高血圧にアムロジピン及びフロセミド(すべて 2010 年 7 月 7 日から)、及び虚血性心疾患進行に対してアセチルサリチル酸が投与された(CIOMS による)。

心筋虚血の発症から22日後の2010年7月15日、被験者は回復し、良好な全身状態で退院した。退院時の推奨薬剤は、アムロジピン、ネビボロール、パントプラゾール、アセチルサリチル酸(すべて2010年7月7日から)、及び臭化イプラトロピウム/フェノテロールであった。推奨にもかかわらず、被験者は臭化イプラトロピウム/フェノテロールを吸入しなかった。2010年8月31日、追跡診察の間に、負荷心筋シンチグラム(単一光子放射断層撮影：SPECT)及び12誘導心電図により、最終診断(前外側領域に最小の血流欠損が確定した一過性虚血、良好な全体的収縮機能、及び中等度の心室肥大)として虚血性心疾患が確定した。

(21) 腎結石症(症例報告書記載名：Renal Stone)

重篤な有害事象

治験薬との因果関係：なし

被験者識別コード：[REDACTED]

投与群：アクリジニウム臭化物 200 µg 群、1日2回投与

性別：男性、年齢：63歳、人種：白人

叙述：

被験者識別コード [REDACTED]、63歳白人男性の重篤な有害事象の腎結石症について叙述する。既往歴は、(慢性気管支炎を伴う)COPD(2003年4月7日から)、高血圧(2008年)、及び腎結石(CIOMSによると腎石切り術を実施)(2009年1月)であった。22箱年の喫煙歴があった(1964年～1986年3月)。

本事象は、M/34273/34試験に参加し、2010年4月22日～2010年10月6日の168日間、二重盲検下でアクリジニウム臭化物 200 µg 1日2回投与中に発現した。

アクリジニウム臭化物 200 µg 1日2回の投与開始から102日後の2010年8月1日、重篤な有害事象である腎結石(基本語：腎結石症)が発現した。治験責任医師により、本事象は中等度であり、アクリジニウム臭化物 200 µg 1日2回とは因果関係なしと判断された。同日、非重篤な有害事象の着色尿(基本語：着色尿)も発現したが、同日消失した。本事象は中等度であり、アクリジニウム臭化物 200 µg 1日2回とは因果関係なしと判断された。いずれかの事象が原因でアクリジニウム臭化物 200 µg 1日2回の投与が中止されることはなかった。

本事象発現時に継続中の併用薬は、キナプリル塩酸塩/ヒドロクロチアジドであった。

腎結石(基本語：腎結石症)及び着色尿(基本語：着色尿)の事象の発現前に、被験者は尿の色の変化に気が付いた。腎結石の既往歴があったため、2010年8月1日～2010年8月27日まで、外来で泌尿器科医が観察した。外来での検査期間に臨床検査により血尿が認められ、CT スキャンにより腎結石が確定した。さらに、尿検査及び超音波検査が実施されたと考えられるが、追加データ又は詳細な検査結果は入手されていない。2010年10月6日、リスク可能因子として高尿酸血漿が検出された。尿試験紙検査の結果、血液は陽性(2+；正常高値)、血糖(正常)、顕微鏡(陽性；正常)、蛋白(極微量；正常高値)、赤血球塊(あり；正常)、赤血球/高倍率視野(> 150細胞；高)。尿試験紙検査はスクリーニング時には陰性であった。中等度の血尿(基本語：血尿)、軽度の蛋白尿(基本語：蛋白尿)及び軽度の高尿酸血症(基本語：高尿酸血症)が、2010年10月6日に発現した非重篤な有害事象として報告された。3件の事象はすべてアクリジニウム臭化物 200 µg 1日2回とは因果関係なしと判断された。その後、被験者は2010年10月11日に入院した。

2010年10月13日、腎切石術が首尾よく実施された。上記有害事象のいずれに対してもその他の治療は行われなかった。

2010 年 10 月 18 日、重篤な事象である腎結石症の発症から 79 日後に退院し、すべての事象から回復したと報告された。

(22) 慢性閉塞性肺疾患(症例報告書記載名：COPD exacerbation)

重篤な有害事象

治験薬との因果関係：なし

被験者識別コード：[REDACTED]

投与群：アクリジニウム臭化物 200 μg 群、1 日 2 回投与

性別：男性、年齢：70 歳、人種：白人

叙述：

被験者識別コード [REDACTED] 70 歳白人男性の重篤な有害事象の COPD 増悪について叙述する。既往歴は、肺気腫を伴う COPD(2008 年 11 月 20 日から)であった。また、心房細動の既往歴もあった(1994 年から)。20 箱年の喫煙歴(1984 年～2004 年)があった。

COPD に対する前治療薬は、ホルモテロール(2008 年 11 月 28 日～2009 年 11 月 14 日)、臭化イプラトロピウム及びサルブタモール(2008 年 11 月 28 日～2009 年 11 月 16 日)であった。

本事象は、M/34273/34 試験に参加し、2009 年 11 月 28 日～2010 年 5 月 14 日の 168 日間、二重盲検下でアクリジニウム臭化物 200 μg 1 日 2 回の投与中に発現した。

アクリジニウム臭化物 200 μg 1 日 2 回の投与開始から 70 日後の 2010 年 2 月 5 日、重篤な有害事象である COPD 増悪(基本語：慢性閉塞性肺疾患)が発現し入院。治験責任医師により、本事象は高度であるが、アクリジニウム臭化物 200 μg 1 日 2 回とは因果関係なしと判断された。事象発現時の併用薬は、メトプロロール及びアセチルサリチル酸であった。本事象が原因で、アクリジニウム臭化物 200 μg 1 日 2 回の投与が中断されることはなかった。2010 年 2 月 5 日に実施された臨床検査では、血液検査値、生化学検査値、及び尿検査値は正常であった。同日、胸部 X 線により肺気腫が判明し、12 誘導心電図により心房細動が明らかとなった。2010 年 2 月 11 日、腹部超音波検査は正常であった。入院期間中、非重篤な事象である便秘(基本語：便秘)及び時折の咳嗽(基本語：咳嗽)を訴えた(2010 年 2 月 12 日～14 日)。治験責任医師により両方の事象とも軽度と評価され、アクリジニウム臭化物 200 μg 1 日 2 回とは因果関係なしと判断された。便秘にはビサコジルが、咳嗽にはコデイン 3%が処方された。COPD 増悪については、ペフロキサシン(2010 年 2 月 5 日～14 日)及びテオフィリン(2010 年 2 月 5 日～12 日)が投与された。2010 年 2 月 15 日、COPD 増悪の発症から 11 日後、事象から回復し退院した。

(23) 膵神経内分泌腫瘍(症例報告書記載名：Neuroendocrine pancreas tumour)

重篤な有害事象、中止に至った有害事象

治験薬との因果関係：なし

被験者識別コード：[REDACTED]

投与群：アクリジニウム臭化物 200 μg 群、1 日 2 回投与

性別：男性、年齢：56 歳、人種：白人

叙述：

被験者識別コード [REDACTED] 56 歳白人男性の重篤な有害事象の膵神経内分泌腫瘍について叙述

する。既往歴は(慢性気管支炎及び肺気腫を伴う)COPD(2003 年 1 月から)であり、最近の 12 ヶ月に COPD 増悪が 1 度あったが、2010 年 1 月 8 日に消失した。その他の既往歴には、脊椎円板ヘルニア(発症時不明)、動脈性高血圧(1996 年から)、及び慢性胃十二指腸炎(2006 年)がある。44 箱年の喫煙歴があり(1985 年から)、現在も喫煙習慣がある。

本事象は、M/34273/34 試験に参加し、2010 年 4 月 21 日～2010 年 8 月 23 日の 125 日間、二重盲検下でアクリジニウム臭化物 200 μg 1 日 2 回の投与中に発現した。

アクリジニウム臭化物 200 μg 1 日 2 回の投与開始から 111 日後の 2010 年 8 月 9 日から、重篤な有害事象である膵腫瘍(基本語：膵神経内分泌腫瘍)が発現した。治験責任医師は本事象を高度と判断し、アクリジニウム臭化物 200 μg 1 日 2 回とは因果関係なしと判断した。2010 年 8 月 23 日、本事象が原因で治験薬投与は中止され、被験者は本治験への参加を中止した。

事象発現時の併用薬は、アムロジピン、イプラトロピウム、シラザプリル、ペリンドプリウム、静注及び経口デキサメタゾン、オメプラゾール、及び静注臭化フェンビベリン/メタミゾールナトリウム/ピトフェノン塩酸塩であった。

CIOMS によれば、2010 年 8 月 9 日、腰部に非定型の腹痛、食欲低下及び不振、過去 6 ヶ月で 5 kg の体重減少を訴えた。2010 年 8 月 18 日、外来での腹部超音波検査により、膵臓頭部に腹腔動脈領域のリンパ節が腫脹した局所性病変が明らかとなり、翌日入院。2010 年 8 月 19 日及び 20 日、臨床検査の結果はすべて基準値内であった。しかし、腹部 CT スキャンにより、腹部超音波の結果 24 × 24 mm の多嚢胞帯が確定し、腰椎部の椎間板変性症が判明した。2010 年 8 月 23 日に治験薬の投与は中止され、同日、治験参加が中止された。2010 年 8 月 25 日、腹部の磁気共鳴画像(MRI)検査により、膵臓乳頭部にリンパ節の腫脹のない局所性病変が認められた。2010 年 8 月 30 日、腰椎 CT スキャンにより、非重篤な L1/L2 脊椎円板ヘルニア及び L2 椎体のアテローム性動脈硬化症の病巣が明らかとなった。被験者は膵臓生検のため外科手術棟に移されたが、生検結果は入手されていない。2010 年 9 月 8 日退院。2010 年 9 月 27 日、内視鏡的逆行性胆道膵管撮影(ERCP)により、胆管の膨大周囲部の狭窄、膵頭部及び領域の膵管の狭窄、場所によってはそれを上回る嚢胞性の狭窄、膵体部及び膵尾の拡張(石は認められなかった)が判明した。フーター膨大部の乳頭切開術が行われ、胆管にステントが装着された結果、胆汁の流れが正常になり、膵頭十二指腸切除術に適合となった。

2010 年 10 月 13 日、手術のため入院。機械的黄疸は呈していなかった。2010 年 10 月 14 日、ホウィップルの膵頭十二指腸切除術が合併症もなく実施された。手術により、膵臓頭部の広範な腫瘍が判明したが、後腹膜腔の大血管の浸潤の徴候及び 2 cm の十二指腸壁内の腫瘍は認められなかった。

2010 年 10 月 14 日の臨床検査結果は、INR 1.02 であった。2010 年 10 月 18 日の臨床検査結果は、赤血球 3520 K/μL、白血球 7.7 K/μL、ヘモグロビン量 9.7 g/dL、ヘマトクリット値 29.3%、血小板 270 K/μL、血糖 5.6 mmol/L、クレアチニン 41 μmol/L であった。2010 年 10 月 20 日、全体的及び局所的に良好な状態で退院した。退院時、糖尿病かつ低脂肪の治療食、ケトプロフェン、オメプラゾール、エノキサパリンナトリウム、ラクツロースシロップ、及び以前の残りの薬剤の投与が推奨された。2010 年 11 月 12 日、膵頭陽性腫瘍、十二指腸陽性腫瘍、胃遠位部、小腸近接部、及び胆嚢の病理組織学的検査が実施された。その結果、以下が明らかになった：高分化型神経内分泌癌、膵腫瘍の右フラグメントの癌性浸潤、及び膵周囲組織全体の小病巣。組織塞栓症。膵臓及び膵周囲組織の血管 1 カ所及び筋繊維に組織の塞栓症が存在すること。膵周囲のリンパ節 10 個及び胃の大きな湾曲部分のリンパ節 1 つに癌性の転移が目に見えること。十二指腸壁及び胃、小腸、膵臓の切開線に腫瘍性の浸潤は認められないこと。さらに、病理組織学的検査により、慢性頭部膵炎、中等度の部分的に委縮した非活性慢性胃炎、軽度の慢性胆嚢炎、胆嚢水症も認められた。

最終来院時点の 2010 年 8 月 23 日、未だ事象から回復していなかった。

(24) 椎間板突出(症例報告書記載名 : Prolapse of vertebral disc L4/L5)

重篤な有害事象、中止に至った有害事象

治験薬との因果関係 : なし

椎間板圧迫(症例報告書記載名 : compression syndrome of vertebral disc)

重篤な有害事象

治験薬との因果関係 : なし

被験者識別コード : [REDACTED]

投与群 : アクリジニウム臭化物 200 µg 群、1 日 2 回投与

性別 : 男性、年齢 : 54 歳、人種 : 白人

叙述 :

被験者識別コード [REDACTED]、54 歳白人男性の重篤な有害事象の椎間板突出及び椎間板圧迫について叙述する。L4/L5 椎間板の脱出(基本語 : 椎間板突出)は治験の早期中止にも関連があった。既往歴は(慢性気管支炎を伴う)COPD(2006 年から)、石灰沈着性の肩腱炎(1999 年から)、項部の脂肪腫(2004 年から)、腰椎症候群及び頸椎症候群(2006 年から)であり、椎間板ヘルニアの手術歴(2006 年)があった。また、胸やけ(1999 年から)の症状もあった。さらに、60 箱年の喫煙歴があった(1968 年から)。

本事象は、M/34273/34 試験に参加し、2010 年 3 月 18 日～2010 年 6 月 2 日の 77 日間、二重盲検下でアクリジニウム臭化物 200 µg 1 日 2 回の投与中に発現した。

2010 年 4 月 20 日、軽度の頭痛(基本語 : 頭痛)を訴え、同日消失した。2010 年 4 月 24 日～2010 年 4 月 28 日、軽度の背部痛を訴えた。どちらの事象に対しても治療は行われなかった。治験責任医師により、本事象はアクリジニウム臭化物 200 µg 1 日 2 回とは因果関係なしと判断された。

アクリジニウム臭化物 200 µg 1 日 2 回の投与開始から 70 日後の 2010 年 5 月 26 日、背部痛を訴え、動くことが困難になった。2010 年 6 月 16 日、磁気共鳴断層撮影(MRT)により、L4/L5 椎間板の脱出、L4 椎間板の圧迫症候群、及び L2/3 椎間板の突出が判明した(CIOMS 情報)。L4/L5 椎間板の脱出(基本語 : 椎間板突出)及び椎間板の圧迫症候群(基本語 : 椎間板圧迫)は重篤な有害事象と報告された。治験責任医師により、両事象とも中等度かつアクリジニウム臭化物 200 µg 1 日 2 回とは因果関係なしと判断された。L3/L3 突出(基本語 : 腰ヘルニア)は、非重篤かつ治験薬と関連がない軽度の有害事象であり、最終来院時に継続と報告された。2010 年 6 月 2 日、椎間板突出の事象が原因でアクリジニウム臭化物 200 µg 1 日 2 回の投与は中止され、2010 年 6 月 3 日、治験は中止された。

事象発現時の併用薬はハイドロタルサイトであった。椎間板の脱出に対してはジクロフェナク(2010 年 5 月 26 日～2010 年 5 月 29 日)、メタミゾール及びイブプロフェン(2010 年 5 月 26 日から)が投与された。CIOMS によれば 2010 年 6 月 30 日、脱出及び圧迫症候群の選択的な外科的治療のため入院。2010 年 7 月 1 日、腰椎椎間板の腰椎分節 L4/5 が除去された。合併症はみられなかった。2010 年 7 月 2 日、疼痛及び神経障害が大幅に緩和され、理学療法士による観察のもとで動きは支障なく回復した。2010 年 7 月 1 日、事象の発症から 37 日後に椎間板突出及び椎間板圧迫の事象は消失し、2010 年 7 月 7 日に退院した。

(25) 滑液包炎(症例報告書記載名 : Bursitis of injured right elbow)

重篤な有害事象

治験薬との因果関係：なし

菌状息肉症(症例報告書記載名：mycosis fungoides)

重篤な有害事象

治験薬との因果関係：なし

被験者識別コード：[REDACTED]

投与群：アクリジニウム臭化物 400 µg 群、1 日 2 回投与

性別：男性、年齢：60 歳、人種：白人

叙述：

被験者識別コード [REDACTED]、60 歳白人男性の重篤な有害事象の滑液包炎及び菌状息肉症について叙述する。主な既往歴は、(慢性気管支炎を伴う)COPD(1998 年から)及び菌状息肉症(2009 年 8 月から)であった。その他の既往歴には、肥満(1969 年から)、扁桃摘出(1969 年)、動脈性高血圧(1985 年から)、左右の膝関節炎(1998 年から)、睡眠時無呼吸症(2004 年から)、糖尿病(2005 年から)、及び鼻中隔矯正(2005 年)があった。また、50 箱年の喫煙歴があった(1968～1998 年)。

本事象は、M/34273/34 試験に参加し、2010 年 2 月 17 日～2010 年 8 月 4 日の 169 日間、二重盲検下でアクリジニウム臭化物 400 µg 1 日 2 回の投与中に発現した。

2010 年 4 月 7 日～2010 年 7 月 1 日の間に、両足に軽度の浮腫(基本語：末梢性浮腫)(継続)、軽度の鼻出血(基本語：鼻出血)、及び中等度の糖尿病増悪(基本語：糖尿病)(継続)が報告されたが、いずれもアクリジニウム臭化物 400 µg 1 日 2 回の投与と因果関係はなかった。

アクリジニウム臭化物 400 µg 1 日 2 回の投与終了 7 日後の 2010 年 8 月 10 日、損傷を受けた右肘に重篤な有害事象の滑液包炎(基本語：滑液包炎)が発現した。治験責任医師により、本事象は中等度であり、アクリジニウム臭化物 400 µg 1 日 2 回とは因果関係なしと判断された。2010 年 8 月 12 日、アクリジニウム臭化物 400 µg 1 日 2 回の投与終了 9 日後に、菌状息肉症(基本語：菌状息肉症)が発現した。治験責任医師は本事象を軽度で、アクリジニウム臭化物 400 µg 1 日 2 回とは因果関係なしと判断した。治験薬は治験実施計画書にしたがって終了していたため、治験薬に対して処置が講じられることはなかった。

上記事象発現時の併用薬は次のとおりである：ヒドロクロチアジド、ラミブリル、フェロジピン、ウラピジル、ドキサゾシン、メトホルミン、サルブタモール噴霧剤、パラセタモール。

CIOMS によれば、2010 年 8 月 10 日、被験者は階段から偶然転落し、右肘に損傷を負った。同日、傷口感染症に対する治療が行われた。同日の胸部 X 線では、肘、膝、及び手の関節の骨折や脱臼は認められなかった。損傷した右肘の滑液包炎(基本語：滑液包炎)と診断され、さらに、右手根骨の中等度の損傷(基本語：手首関節骨折)、右肘の中等度の損傷(基本語：関節損傷)、及び右膝の軽度の挫傷(基本語：挫傷)と報告された。後ろの 3 事象はアクリジニウム臭化物 400 µg 1 日 2 回の投与と因果関係はなかった。

CIOMS によれば、2010 年 8 月 12 日、臨床的に安定した既存の菌状息肉症(基本語：菌状息肉症)の診断のため入院し、治療が開始された。同日の臨床検査結果を次に示す：血糖 194 mg/dL(基準値：55～110 mg/dL)、尿酸 7.2 mg/dL(基準値：3.0～6.9 mg/dL)、ヘモグロビン量 12.7 g/dL(基準値：14.0～17.5 g/dL)、ヘマトクリット値 0.38 L/L(基準値：0.40～0.52 L/L)、赤血球 4.18/pL(基準値：4.6～6.2/pL)、白血球 9.46/nL。2010 年 8 月 13 日の腹部 CT スキャン及び超音波検査の結果、疑わしい点はみられなかった。臨床検査結果は、血糖関連の検査値に疑わしい点はみられなかったが、CPR 1.94 mg/dL(基準値：0.5 mg/dL 未満)及び赤血球 4.57/pL であった。

損傷した右肘の滑液包炎(基本語：滑液包炎)の事象発現後の 2010 年 8 月 14 日、滑液包切除が行われ、そのため入院が長期化した。カルバミド/ポリドカノール(局所適用)(2010 年 8 月 12 日～2010 年 9 月 1 日)、アンピシリン/スルバクタム静注(2010 年 8 月 15 日～2010 年 8 月 23 日)、インターフェロンアルファ(2010 年 8 月 21 日から)、及びソラレン/UVA 療法(2010 年 8 月 23 日から)により治療が行われた。

2010 年 8 月 23 日、滑液包炎の発症から 14 日後、本事象から回復した。2010 年 9 月 1 日、手首関節骨折、挫傷、及び関節損傷の事象から回復したと判断され、退院。最終来院時に菌状息肉症は回復段階であった。

(26) うっ血性心不全(症例報告書記載名：Diastolic cardiac failure)

重篤な有害事象

治験薬との因果関係：なし

鉄欠乏性貧血(症例報告書記載名：Worsening of iron deficiency anemia)

重篤な有害事象

治験薬との因果関係：なし

被験者識別コード：[REDACTED]

投与群：アクリジニウム臭化物 400 µg 群、1 日 2 回投与

性別：女性、年齢：64 歳、人種：白人

叙述：

被験者識別コード [REDACTED]、64 歳白人女性の重篤な有害事象であるうっ血性心不全及び鉄欠乏性貧血について叙述する。既往歴は、慢性気管支炎及び肺気腫を伴う COPD(2000 年から)、軽度の弁機能障害を伴うリウマチ熱(詳細情報なし)(1954 年及び 1956 年)、高血圧(1995 年から)、脳卒中(1996 年)、心房性期外収縮(2009 年 11 月から)、及び鉄欠乏性貧血(2010 年 2 月から)であった。さらに、枯草熱(1998 年から)、消化性潰瘍(2004 年から)、下肢の浮腫及び慢性頭痛(共に 1990 年から)、軽度の不安(1995 年から)、変形性関節症(2001 年から)、骨粗鬆症(2002 年から)、L4/L5 神経損傷(2004 年)、軽度の便秘(2007 年から)、湿疹(2008 年 12 月から)、及び右大腿骨骨折(2009 年 12 月)の既往歴もあった。また、44 箱年の喫煙歴があり(1966 年から)、現在も喫煙習慣があった。

両事象は、M/34273/34 試験に参加し、2010 年 2 月 26 日～2010 年 8 月 13 日の 168 日間、二重盲検下でアクリジニウム臭化物 400 µg 1 日 2 回の投与中に発現した。

2010 年 3 月 26 日、アクリジニウム臭化物 400 µg 1 日 2 回の投与開始から 29 日後、重篤な有害事象の期外心不全が発現した(基本語：うっ血性心不全)。治験責任医師により、本事象は軽度であり、アクリジニウム臭化物 400 µg 1 日 2 回とは因果関係なしと判断された。2010 年 4 月 15 日、アクリジニウム臭化物 400 µg 1 日 2 回の投与開始から 49 日後かつうっ血性心不全のため入院中に、重篤な有害事象の鉄欠乏性貧血(基本語：鉄欠乏性貧血)の増悪を訴えた。治験責任医師により、本事象は中等度であり、アクリジニウム臭化物 400 µg 1 日 2 回とは因果関係なしと判断された。

これらの事象が原因でアクリジニウム臭化物 400 µg 1 日 2 回の投与は中止されなかった。

CIOMS によれば、2010 年 3 月 26 日、呼吸困難の症状を発症し、治験責任医師は軽度の心不全が原因であると判断した。事象発現時の併用薬は、エナラプリルマレイン酸塩、オメプラゾール、アミトリプチリン、マルチビタミン複合剤、及びパラセタモール/ドキシラミン/カフェイン/コデインであった。呼吸困難の発現時又は発現前には、呼吸困難を誘引する症状も、その他の感染性

の心臓又は呼吸器の症状の報告もなかった。血圧は 101/62 mmHg、心拍数は 1 分間に 72 拍(bpm)であった(スクリーニング時は 130/70 mmHg と 69 bpm)。12 誘導心電図は正常であった。治験責任医師は、外部の診察を受けさせるため心臓専門医に紹介し、2010 年 4 月 15 日に心臓の精密検査及び骨粗鬆症の詳細な検査のために入院させることを決定した。事象発現前、被験者はリウマチ熱発症後の軽症の心臓弁膜障害に対して心臓専門医による治療を受けていなかった。また、心房期外収縮の治療も骨粗鬆症の治療もを受けていなかった。心房期外収縮が心臓弁膜疾患によるものか否かは不明である。2010 年 4 月 15 日に実施された 12 誘導心電図では、安静時血圧 120/70 mmHg、心拍数 83 bpm であった。負荷心電図実施中に不整脈、ST、又は T 波の異常は発生せず、最大血圧 150/70 mmHg かつ心拍数 124 bpm の運動下で血圧反応は正常であった。運動負荷後段階で不整脈は発生しなかったが、下外側に極めて軽症の非特異性の ST 部分の変化が生じた。狭心症の症状は認められず、負荷試験は正常と判断された。2010 年 4 月 16 日に実施された心エコー検査により以下が明らかとなった。肺高血圧症、左右心室の大きさ及び機能正常、左室後壁の動き正常、駆出率 69%及び縮小率 35%、大動脈弁に中等度の機能不全を伴う硬化、僧帽弁に大動脈機能不全(AI)が原因の明らかな輪部石灰化及び前尖の粗動、最大右室収縮期圧(RVPSP)49 mmHg の上昇を伴う三尖弁の極めて軽症の三尖弁機能不全(TI)。2010 年 4 月 17 日のホルター心電図の結果は、複数の心房異所性拍動あり、平均心拍数 83 bpm(最小～最大 51～115 bpm)、及び不整脈なしであった。心エコー検査、12 誘導心電図、及び X 線検査のその他の結果に疑わしい点はみられなかった。2010 年 4 月 16 日実施の X 線検査により、腰椎と大腿骨頸部の骨密度は骨減少の参照範囲内であることが示された。1999 年の前回の試験と比較して骨密度は約 11%低下した。2010 年 4 月 20 日退院。

うつ血性心不全の治療は行われなかったが、COPD に対してテオフィリン及びブデゾニドによる治療が行われた。うつ血性心不全の事象発症から 32 日後の 2010 年 4 月 26 日、うつ血性心不全の徴候が認められなかったため、同日、治験責任医師により本事象から回復したと判断された。

CIOMS によれば、うつ血性心不全により入院中であった 2010 年 4 月 15 日、鉄欠乏性貧血(基本語：鉄欠乏性貧血)増悪と診断された。本事象発現時に継続中の併用薬は、エナラプリル及びエソメプラゾールであった(胃潰瘍の治療詳細は以下に示す)。

スクリーニング来院時の 2010 年 2 月 11 日、ヘモグロビン量が 10.5 g/dL(基準値：12.0～16.0 g/dL)であり、貧血と診断された。2010 年 4 月 15 日に行われた血液検査では、ヘモグロビン量 9.7 g/dL(基準値：12.0～16.0 g/dL)、赤血球数 $3.67 \times 10^{12}/L$ (基準値： $4.2 \sim 5.8 \times 10^{12}/L$ 、スクリーニング時 3.8 TI/L)、ヘマトクリット値 0.31 L/L(基準値：0.37～0.49 L/L、スクリーニング時 0.33 L/L)、平均赤血球ヘモグロビン(MCH)26 pg(基準値：27～33 pg)、赤血球分布幅(RDW)20.3 fL(基準値：11.6～14.0 fL)、及び血小板 $458 \times 10^9/L$ (基準値： $150 \sim 400 \times 10^9/L$)であった。形態は小球性低色素成分をもつ細胞集団が 2 倍、血小板の大きさと概観は大部分が正常と叙述された。

同日の鉄関連の臨床検査結果は、全鉄 4.6 μ mol/L(基準値：9.0～30.4 μ mol/L)、トランスフェリン 3.30 g/L(基準値：1.90～3.75 g/L)、フェリチン 5.4 ng/mL(基準値：10～291 ng/mL)、及びトランスフェリン飽和度 6.2%(基準値：20～55%)であった。血液関連のその他の臨床検査結果、電解質、及び LFT には疑わしいものはみられなかった。2010 年 4 月 18 日～2010 年 6 月 1 日(45 日間)、非重篤な有害事象の胃潰瘍(基本語：胃潰瘍)を発症した。治験責任医師は本事象を中等度、アクリジニウム臭化物 400 μ g 1 日 2 回とは因果関係なしと判断した。被験者は消化性潰瘍治療薬エソメプラゾール(2010 年 3 月 26 日～2010 年 6 月 25 日)による治療を受けた。胃カメラ検査(実施日不明)により、鉄欠乏性貧血の原因となり得る出血性消化性潰瘍が判明した。胃カメラ検査報告書が入手できなかったため、治験責任医師は出血性消化性潰瘍と鉄欠乏性貧血増悪との因果関係を確定できなかった。

2010年5月10日の再度入院し、鉄欠乏性貧血の治療に低分子鉄デキストランを10アンブル静注(2010年5月10日～2010年5月11日)、中等度の疼痛(基本語：疼痛)の治療にプラセタモール/プロポキシフェン/無水カフェイン/ジフェンヒドラミン(2010年5月11日)の投与を受けた。2010年5月11日に退院(退院証明書は入手できず)。

2010年5月20日の臨床検査結果は、ヘモグロビン量 109 g/L(基準値：115～158 g/L、スクリーニング時 107 g/L)、赤血球数 3.9 TI/L(基準値：3.9～5.5 TI/L、スクリーニング時 3.8 TI/L)、白血球数 5.19 GI/L(基準値：3.80～10.70 GI/L、スクリーニング時)、5.53 GI/L)であった。CIOMS によれば、2010年6月17日、臨床検査値は正常であった：全鉄 11.1 µmol/L(基準値：9.0～30.4 µmol/L)、トランスフェリン 2.72 g/L(基準値：1.90～3.75 g/L)、フェリチン 217.5 ng/mL(基準値：10～291 ng/mL)、及びトランスフェリン飽和度 18.2%(基準値：20～50%)、ヘモグロビン量 12.9 g/dL(基準値：12.5～16.5 g/dL)、赤血球数 $4.33 \times 10^{12}/L$ (基準値： $4.2 \sim 5.8 \times 10^{12}/L$)、ヘマトクリット値 0.40 L/L(基準値：0.37～0.49 L/L)、MCH 30 pg(基準値：27～33 pg)、RDW 17.1 fL(基準値：11.6～14.0 fL)、白血球数 $8.07 \times 10^9/L$ (基準値： $4.0 \sim 11.0 \times 10^9/L$)、好中球 $4.92 \times 10^9/L$ (基準値： $1.6 \sim 8.0 \times 10^9/L$)、血小板 $396 \times 10^9/L$ (基準値： $150 \sim 400 \times 10^9/L$)。形態は小球性低色素成分をもつ細胞集団が2倍と叙述された。

鉄欠乏性貧血の事象発症から64日後の2010年6月17日、本事象から回復した。

(27) 脱髄性多発ニューロパチー(症例報告書記載名：Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy(CIDP))

重篤な有害事象、中止に至った有害事象

治験薬との因果関係：なし

被験者識別コード：[REDACTED]

投与群：アクリジニウム臭化物 400 µg 群、1日2回投与

性別：男性、年齢：59歳、人種：白人

叙述：

被験者識別コード [REDACTED]、59歳白人男性の重篤な有害事象の脱髄性多発ニューロパチーについて叙述する。既往歴には、肺気腫を伴うCOPD(2007年12月から)があった。その他の既往歴は、黄疸(1994年)、間欠性頭痛(2000年から)、腎臓結石(2004年)、及び下腿の腫脹(2010年3月から)であった。42箱年の喫煙歴があり、現在も喫煙習慣があった(1968年4月から)。

本事象は、M/34273/34試験に参加し、2010年3月27日～2010年6月7日の73日間、二重盲検下でアクリジニウム臭化物 400 µg 1日2回の投与中に発現した。

2010年5月31日、アクリジニウム臭化物 400 µg 1日2回の投与開始から66日後、炎症性の慢性脱髄性多発ニューロパチー(CIDP)(基本語：脱髄性多発ニューロパチー)を発症した。治験責任医師により、本事象は中等度であり、アクリジニウム臭化物 400 µg 1日2回とは因果関係なしと判断された。2010年6月7日、本事象が原因で治験薬投与は中止され、2010年6月22日、治験参加が中止された。

併用薬は次のとおりである：アセトアミノフェン/無水カフェイン/コデインリン酸塩水和物、マルチビタミン補給、アセチルシステイン、ブプロピオン塩酸塩、ミネラル補給、サルブタモール、及びブデソニド/ホルモテロール。

CIOMSによれば、2010年5月31日、被験者は足、下腿、手のまひ感と平衡感覚障害の症状を訴えた。詳細に評価するために精神科医の紹介を受けたが、特定な原因は認められず、軽度の末

梢性ニューロパチーと診断された。2010年6月2日入院。2010年6月3日、心エコー検査及びストレス負荷12誘導心電図が実施されたが、いずれも臨床的に意義のある結果はみられなかった。2010年6月4日、胸部X線も実施されたが同様の結果であった。担当医により、平衡感覚障害及び慢性低酸素症に関連する呼吸困難の症状は、根本的なステージIIのCOPD(COPD増悪なし)が原因であると判断された。2010年6月4日退院。2010年6月7日の夜、誤って治験薬の1回用量を服用した。翌2010年6月8日、予定外来院期間に未使用の治験薬をすべて返却した。2010年6月8日、中等度の呼吸困難と平衡感覚障害の症状に持続を訴え、同日入院。入院時の神経学的調査により、手袋靴下型感覚消失及び指先とつま先による位置感覚の喪失が明らかとなった。同日、神経伝導検査により、潜時と伝達速度遅延の組み合わせ、振幅低下、分散と伝導ブロックが明らかになった。2010年6月9日、心エコー検査と脳MRIのいずれでも、臨床的に意義のある結果は示されなかった。2010年6月15日に実施された全身の骨格X線でも疑わしい点はみられなかった。2010年6月2日及び2010年6月15日の血液検査結果は次のとおりである：酸素分圧(63 mmHg(基準値：80～100 mmHg)、炭酸ガス分圧正常、ヘモグロビン量18.2 g/dL(基準値：14.2～17.6 g/dL)、白血球数 $11.19 \times 10^9/L$ (基準値： $3.96 \sim 10.25 \times 10^9/L$)、血小板 $301 \times 10^9/L$ (基準値： $158 \sim 337 \times 10^9/L$)、CRP 20 mg/L(基準値：0～5 mg/L)、フェリチン 363 ng/mL(基準値：10～291 ng/mL)は上昇、トランスフェリン飽和度15.6%(基準値：20～55%)は低下していた。タンパク質電気泳動により単クローン性ピークが示され、ベンス・ジョーンズ蛋白は陽性であった。骨髄穿刺及び骨髄生検はプラズマ細胞疾患を示唆した。腰椎穿刺は、正常な開口圧力を示した。肝機能検査に疑わしい点はなかった。その他の臨床検査結果にも疑わしい点はなく、事象を説明するような臨床的に有意な結果はみられなかった。以上に基づき、意味未確定の単クローン性免疫グロブリン血症に関連するCIDPと診断された。2010年6月10日、非重篤な事象である軽度の高血圧が報告されたが、アクリジニウム臭化物400 µg 1日2回とは因果関係なしと判断された。最終来院時にも高血圧は継続していた。

治療薬は次のとおりである：メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム静注(2010年6月8日～2010年6月17日の5日)、プレドニゾン、ビタミンB複合体、マルチビタミン補給剤(すべて2010年6月17日から)、4%酸素(2010年6月8日～2010年6月17日)、及びニフェジピン(2010年6月17日から)。2010年6月17日退院。退院時、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムの投与を、数週間は週1回、その後月1回、最終的にはさらに少ない頻度にと段階的に減らすことが推奨された。

CIOMSによれば、2010年7月12日の追跡来院では、被験者の症状は顕著に改善しており、被験者の精神状態を考慮するとほとんど正常な歩行であった。2010年9月20日、脱髄性多発ニューロパチーの発症から113日後、後遺症を伴う消失と判断された。最終来院時には、ごく軽症ながら依然として多発ニューロパチーの症状が数週間継続しており、軽減する見込みはなかった。

(28) 狭心症(症例報告書記載名：Angina pectoris)

重篤な有害事象

治験薬との因果関係：なし

被験者識別コード：[REDACTED]

投与群：アクリジニウム臭化物400 µg 群、1日2回投与

性別：女性、年齢：77歳、人種：白人

叙述：

被験者識別コード [REDACTED] 77 歳閉経後白人女性の重篤な有害事象の狭心症について叙述する。

既往歴は次のとおりである：慢性気管支炎及び肺気腫を伴う COPD(1996 年 1 月から)、鼓腸(1990 年から)、冠動脈性心疾患及び動脈性高血圧(1995 年からであるが、現在は狭心症の関連症状もなく安定している)、腓腹筋痙攣(1998 年から)、心不全、高コレステロール血症、及び高脂血症(すべて 2000 年から)、腎機能不全及び逆流性胃食道炎(共に 2004 年から)、白内障(2007 年)、慢性胃炎(2009 年から)、肥満(開始日不明)。また、34 箱年の喫煙歴があった(1956 年～1990 年)。

本事象は、M/34273/34 試験に参加し、2009 年 12 月 15 日～2010 年 5 月 31 日の 168 日間、二重盲検下でアクリジニウム臭化物 400 µg 1 日 2 回の投与中に発現した。

2009 年 12 月 17 日、非重篤な有害事象の中等度の転落(基本語：転倒)が生じ、2009 年 12 月 17 日～2009 年 12 月 20 日、中等度の転落後の頭痛(基本語：頭痛)を訴え、イビプロフェンが処方された。2009 年 12 月 28 日～2010 年 1 月 10 日、非重篤な有害事象である中等度の転落後背部痛(基本語：背部痛)を訴え、再びイビプロフェンが処方された。2010 年 1 月 28 日～2010 年 1 月 31、軽度の脱力(基本語：無力症)を訴えた。以上の事象はすべて、治験責任医師によりアクリジニウム臭化物 400 µg 1 日 2 回とは因果関係なしと判断された。

CIOMS によれば、アクリジニウム臭化物 400 µg 1 日 2 回の投与開始から 63 日後の 2010 年 2 月 15 日、左腕の疼痛に関連した重篤な有害事象の狭心症(基本語：狭心症)を発症し入院。治験責任医師により本事象は高度であり、アクリジニウム臭化物 400 µg 1 日 2 回の投与とは因果関係なしと判断された。本事象の狭心症が原因で、2010 年 2 月 15 日から 2010 年 2 月 18 日までアクリジニウム臭化物 400 µg 1 日 2 回は一時的に中止された。本事象発現時の併用薬は、ネビゴロール、フロセミド、アセチルサリチル酸、プレドニゾロン、アムロジピン、塩酸メトクロプラミド、シメチコン、ニトログリセリン、ビオチン、オメプラゾール、シンバスタチン、テオフィリン、及びマグネシウムであった。胸痛を除いて、その他の症状の訴えはなかった。CIOMS によれば、アクリジニウム臭化物 400 µg 1 日 2 回が一時的に中止された後も、事象は軽減しなかった。血圧は 196/87 mmHg、心拍数は 71 bpm であった。2010 年 2 月 15 日に追加実施された診断検査において、12 誘導心電図に目立つ結果はみられず、胸郭の X 線は正常、血液検査ではトロポニン T は陰性(0.03 ng/mL 未満)であった。

2010 年 2 月 15 日、狭心症の事象(狭心症)の治療にニトログリセリン、クロピドグレル、及びヘパリン(静注)が処方された。さらに、経皮経管冠動脈形成術が行われ、ステントを装着した。ステント装着直後、狭心症の症状は消失した。2010 年 2 月 16 日の呼吸機能検査では、FEV₁ は 50% であった。狭心症の事象発症から 2 日後の 2010 年 2 月 17 日、事象は消失し、同日退院した。2010 年 2 月 18 日にアクリジニウム臭化物 400 µg 1 日 2 回が再開された後も、事象は再現しなかった。Visit 6(2010 年 3 月 10 日)に実施された 12 誘導心電図は異常を示し、頻度の高い期外収縮を伴った。

(29) 膀胱移行上皮癌第 3 期(症例報告書記載名：Papillary transitional (urothelial) cell carcinoma, grade III)

重篤な有害事象

治験薬との因果関係：なし

被験者識別コード：[REDACTED]

投与群：アクリジニウム臭化物 400 µg 群、1 日 2 回投与

性別：男性、年齢：77 歳、人種：白人

叙述：

被験者識別コード[REDACTED]、77歳白人男性の重篤な有害事象の膀胱移行上皮癌第3期について叙述する。既往歴は、肺気腫を伴うCOPD(2006年3月から)(最近12ヵ月にCOPD増悪が1度発現したが2009年8月に消失した)、尿路感染及び低カリウム血症(2010年3月から)であった。その他の既往歴は以下のとおりである：扁桃摘出(1950年7月)、虫垂切除(1970年7月)、視力障害(2005年1月から)、左目の白内障手術(2005年7月)、右目の白内障手術(2007年)、くるぶし浮腫(2002年2月から)、変形性関節症(特に右股関節部)(2007年3月から)、良性前立腺肥大(コントロール良好)及び両側性難聴(2008年1月から)、尋常性白斑(2009年6月から)。

被験者には、26箱年の喫煙歴があった(1955年1月～2008年12月)。

本被験者はM/34273/34試験に参加し、2010年3月24日～2010年9月10日の171日間、二重盲検下でアクリジニウム臭化物400µg 1日2回投与を受けた。

アクリジニウム臭化物400µg 1日2回の投与開始15日前の2010年3月10日、重篤な有害事象である乳頭状の移行性(尿路)上皮癌第III期(基本語：膀胱移行上皮癌第3期)を発症した。本事象は、治験責任医師により中等度であり、アクリジニウム臭化物400µg 1日2回の投与とは因果関係なしと判断された。本事象により、治験薬投与を中止することはなかった。

乳頭状の移行性(尿路)上皮癌第III期(基本語：膀胱移行上皮癌第3期)の事象発症時の併用薬は次のとおりである：テラゾシン、カリウム・ヒドロクロロチアジド、塩化カリウム、テオフィリン、マルチビタミン/ミネラル、アセチルシステイン、パラセタモール/コデインリン酸塩水和物/コハク酸ドキシラミン/無水カフェイン、イブプロフェン、アセトアミノフェン、塩化アンモニウム、アセチルサリチル酸/サリチルアミド/無水カフェイン/白糖/エタノール 12.34%/クロロホルム酒精剤 3%。

CIOMSによれば、2010年3月10日、顕微鏡的血尿を呈し、2010年3月10日～2010年3月14日シプロフロキサシンを投与した。さらに、スクリーニング日に白血球尿を呈した。シプロフロキサシンの効果がみられた血尿及び白血球尿の存在により、尿路感染(UTI)を完全に除外することはできなかった。治験責任医師によると、血尿はほぼ確実に乳頭状の移行性(尿路)上皮癌第III期の初期症状であり、尿路感染の可能性により確実性がさらに高まった。2010年3月24日、尿試験紙検査では血尿も白血球尿も陰性であった。2010年4月12日～2010年4月18日に非重篤な軽度の風邪(基本語：鼻咽頭炎)及び2010年4月21日～2010年4月22日に非重篤な軽度の排尿困難(基本語：排尿困難)が報告された。両事象ともアクリジニウム臭化物400µg 1日2回との因果関係はなく、併用薬の投与により消失した。2010年6月14日(Visit 6)、再び血尿が陽性となった。非重篤な有害事象である中等度の尿路感染(基本語：尿路感染)であり、アクリジニウム臭化物400µg 1日2回と因果関係なしと報告された。2010年6月15日から本事象に対してシプロフロキサシンが処方された。2010年6月23日に実施された尿試験紙検査は陰性であった。

2010年7月9日、血尿のエピソードが繰り返すため泌尿器科医の紹介を受け、入院。臨床検査により前立腺のわずかな肥大が認められた。同日行われた細胞検査により乳頭状の移行性(尿路)上皮癌、すなわち組織検査により診断された粘膜固有層へ浸潤した高グレードの乳頭状の移行性(尿路)上皮癌第III期と判明した。同日、経尿道的切除術(TUR)が実施され、癌は完全に除去された。手術中、マイトマイシンが膀胱鏡を介して膀胱に投与された。2010年7月10日～2010年7月15日、膀胱鏡検査に続く中等度の尿意切迫の有害事象が報告された。プラセボ1日2回とは因果関係はなく、ソリフェナシンが処方された。

手術中、フェンタニル、ブピバカイン、40%酸素、ゾルピデム、及び塩化ナトリウム/乳酸ナトリウム/塩化カリウムも投与された。さらに、アセトアミノフェン(2010年7月9日から)、臭化ブチルヒオスシン(2010年7月9日～2010年7月10日)、及びセフロキシム(2010年7月9日～2010

年 7 月 13 日)が処方された。

膀胱移行上皮癌第 3 期の発症から 122 日後の 2010 年 7 月 9 日、本事象から回復したと判断され、3 ヶ月毎に膀胱鏡検査(放射線療法及び化学療法又はそのいずれかが完全に除外されたわけではなかった)を実施する予定で 2010 年 7 月 10 日退院した。

(30) 洞不全症候群(症例報告書記載名：Sinus node dysfunction)

重篤な有害事象

治験薬との因果関係：なし

被験者識別コード：[REDACTED]

投与群：アクリジニウム臭化物 400 µg 群、1 日 2 回投与

性別：男性、年齢：76 歳、人種：白人

叙述：

被験者識別コード [REDACTED]、76 歳白人男性の重篤な有害事象である洞不全症候群について叙述する。既往歴は、慢性気管支炎及び肺気腫を伴う COPD(1989 年から)、心房細動(1987 年から)(二度の電氣的除細動は不成功)、及び心筋機能のわずかな低下を伴う心筋梗塞(1987 年)(2008 年冠動脈造影)であった。スクリーニング時及び無作為化前の 12 誘導心電図は異常であり、総合的に心房細動と解釈された。また、結腸閉塞(2000 年)、前立腺腺腫の切除(2005 年)、及び痔核(2005 年)の既往歴もあった。30 箱年の喫煙歴があった(1967 年～1987 年)。

本事象は、M/34273/34 試験に参加し、2009 年 12 月 11 日～2010 年 6 月 3 日の 175 日間、二重盲検下でアクリジニウム臭化物 400 µg 1 日 2 回の投与中に発現した。

2010 年 6 月 15 日、アクリジニウム臭化物 400 µg 1 日 2 回の投与終了から 12 日後、重篤な有害事象の洞房結節の機能障害(基本語：洞不全症候群)を発症し、入院。本事象は、治験責任医師により高度、アクリジニウム臭化物 400 µg 1 日 2 回とは因果関係なしと判断された。本事象は治験薬の最終投与後に生じたため、アクリジニウム臭化物 400 µg 1 日 2 回投与に処置が講じられることはなかった。

事象発現時の併用薬は、フルインジオン、一硝酸イソソルビド、オメプラゾール、メトホルミン、臭化チオトロピウム、及びレパグリニドであった。

治験薬投与前に実施された 12 誘導心電図(2009 年 11 月 26 日及び 2009 年 12 月 11 日)では、心房細動の所見がある異常が報告された。2010 年 6 月 3 日の事象発現前に実施された最終の 12 誘導心電図(投与 2 時間後)でも異常が認められ、総合的に心房細動と解釈された。心拍数 73 bpm、RR 間隔 821 msec、QRS 間隔 91 msec、QT 間隔 369 msec、QTcB 間隔 410 msec 及び QTcF 間隔 395 msec であった。

CIOMS によれば、心臓超音波スキャン(正確な実施日は不明)により駆出率 55%、極めて小さな心筋梗塞が認められたが、肺動脈性肺高血圧はみられなかった。ホルター心電図(正確な実施日は不明)では、6 拍の心室性頻拍の発作を伴う反復性心室期外収縮及び夜間の 2 秒を上回る有意な停止がみられた。2010 年 6 月 15 日、心拍数制御の治療開始前に、予防的に心臓ペースメーカーを留置するために入院。翌 2010 年 6 月 16 日、単腔心臓ペースメーカーが合併症を起こすことなく挿入され、アミオダロンが投与された。さらに、フルインジオン及びトランドラプリル(2010 年 6 月 17 日から)、2010 年 6 月 18 日からエノキサパリン、塩化カリウム、ロスバスタチン、フロセミド、及びエソメプラゾールが投与された。2010 年 6 月 18 日、洞不全症候群の事象発症から 4 日後、事象は消失し退院した。

(31) 肺炎(症例報告書記載名 : Pneumonia)

重篤な有害事象

治験薬との因果関係 : なし

慢性閉塞性肺疾患(症例報告書記載名 : COPD exacerbation)

重篤な有害事象、中止に至った有害事象

治験薬との因果関係 : なし

被験者識別コード : [REDACTED]

投与群 : アクリジニウム臭化物 400 µg 群、1 日 2 回投与

性別 : 男性、年齢 : 71 歳、人種 : 白人

叙述 :

被験者識別コード [REDACTED]、71 歳白人男性の重篤な有害事象の肺炎及び COPD 増悪について叙述する。既往歴は、慢性気管支炎及び肺気腫を伴う COPD(2004 年から)ならびに COPD 増悪(2007 年 2 月)であった。また、食道逆流(発現日不明)、左側大動脈 - 大腿動脈バイパス術(1989 年)及び高血圧(2006 年 6 月から)の既往歴もあった。さらに、13 箱年の喫煙歴があった(1959 年 7 月 1 日から)。

COPD の前治療薬は、臭化チオトロピウム、ブデソニド/ホルモテロール、及び臭化イプラトロピウム(2004 年～2009 年 12 月 2 日)ならびにブデソニド(2009 年 12 月 2 日～2010 年 5 月 1 日)であった。

本事象は、M/34273/34 試験に参加し、2009 年 12 月 21 日～2010 年 5 月 3 日の 134 日間、二重盲検下でアクリジニウム臭化物 400 µg 1 日 2 回の投与中に発現した。

2010 年 3 月 2 日、アクリジニウム臭化物 400 µg 1 日 2 回の投与から 72 日後、重篤な有害事象である肺炎(基本語 : 肺炎)を発症した。本事象は、治験責任医師により高度、アクリジニウム臭化物 400 µg 1 日 2 回とは因果関係なしと判断された。本事象が原因でアクリジニウム臭化物 400 µg 1 日 2 回の投与が中止されることはなかった。アクリジニウム臭化物 400 µg 1 日 2 回の投与から 133 日後の 2010 年 5 月 2 日、重篤な有害事象の COPD 増悪(基本語 : 慢性閉塞性肺疾患)が発現した。本事象は高度であり(使用した併用薬から評価)、治験医師によりアクリジニウム臭化物 400 µg 1 日 2 回とは因果関係なしと判断された。2010 年 5 月 3 日、本事象が原因でアクリジニウム臭化物 400 µg 1 日 2 回投与は中止され、翌 2010 年 5 月 4 日、治験参加が中止された。

CIOMS によれば、2010 年 3 月 2 日、急な発熱と呼吸困難を訴え、高度の COPD 増悪を予防するために入院した。同日、X 線検査の結果、高度の肺炎と診断された。同日実施された 12 誘導心電図では異常は認められなかったが、呼吸機能検査により梗塞が判明し、臨床検査では CRP の上昇(89 mg/L[基準値 : 0～5.0 mg/L])が認められた。2010 年 3 月 10 日の詳細な臨床検査の結果は次のとおりである : SGOT 20 U/L(基準値 : 10～35 U/L)、SGPT 117 U/L(基準値 : 10～40 U/L)、GGT 65 U/L(基準値 : 7～47 U/L)、アルカリホスファターゼ 156 U/L(基準値 : 98～275 U/L)、LDH 373 U/L(基準値 : 200～400 U/L)及び総ビリルビン 7 µmol/L(基準値 : 3.4～17.1 µmol/L)。本事象発現時の併用薬は、ペリンドプリル、アムロジピンベジル酸塩、アセチルサリチル酸、及びランソプラゾールであった。治療薬にレボフロキサシン(2010 年 3 月 1 日～7 日)、ファモチジン及びメチルプレドニゾロン静注(2010 年 3 月 2 日～12 日)、クラリスロマイシン(2010 年 3 月 7 日～12 日)、及び塩化カリウム(2010 年 3 月 12 日)が投与された。2010 年 3 月 12 日、肺炎の発症から 11 日後、事象は消失し退院した。

CIOMS によれば、2010 年 5 月 2 日、高度の呼吸困難、咳嗽、及び白い痰の増殖の症状が発現し、同日入院した。入院時、身体的診察により肺に広範性の喘鳴及び気管支のラ音が認められた。橈骨動脈拍は 90 bpm、血圧は 150/80 mmHg であった。2010 年 5 月 2 日及び 3 日の臨床検査を次に示す：CRP 2.03 mg/L(基準値：0～5.0 mg/L)、白血球数 $13.41 \times 10^9/L$ (基準値： $4.0 \sim 10.0 \times 10^9/L$)、好中球 92.5%(基準値：45.0～70.0%)、リンパ球 5.6%(基準値：22.0～45.0%)、ヘマトクリット値 93.1%(基準値：35～50%)、血小板数 $372 \times 10^9/L$ (基準値： $150 \sim 400 \times 10^9/L$)、ヘモグロビン量 129 g/L(基準値：136～177 g/L)、血糖 7.3 mmol/L(基準値：3.5～6.1 mmol/L)、炭酸ガス分圧 31 mmHg、酸素分圧 63 mmHg、酸素飽和度 92.8%。その他の検査値もわずかに範囲外であったが、本事象に関連性はなかった。2010 年 5 月 3 日に実施された 12 誘導心電図により、心拍数 85 bpm の洞調律が認められた。同じく 2010 年 5 月 3 日の胸部 X 線では浸潤はみられなかった。呼吸機能検査は、2010 年 5 月 3 日が FVC 2.84 L(75%)及び FEV₁ 1.21 L(42%)、

2010 年 5 月 6 日が FVC 3.10 L(82%)及び FEV₁ 1.36 L(47%)であった。12 誘導心電図、胸部 X 線、及び呼吸機能検査によるその他の診断結果に特筆すべきものはなかった。塩化カリウム(2010 年 5 月 2 日から)、シプロフロキサシン(2010 年 5 月 2 日～4 日)、メチルプレドニゾロン(2010 年 5 月 3 日～4 日)、臭化チオトロピウム、ブデゾニド、臭化イプラトロピウム、及びドキシサイクリン(すべて 2010 年 5 月 3 日から)、酸素による治療が行われた。2010 年 5 月 7 日、COPD 増悪の発症から 6 日後、患者は回復し、同日退院した。

(32) 急性胆嚢炎(症例報告書記載名：Acute cholecystitis)

重篤な有害事象

治験薬との因果関係：なし

被験者識別コード：[REDACTED]

投与群：アクリジニウム臭化物 400 µg 群、1 日 2 回投与

性別：男性、年齢：48 歳、人種：白人

叙述：

被験者識別コード [REDACTED]、48 歳白人男性の重篤な有害事象である急性胆嚢炎について叙述する。既往例は、慢性気管支炎及び肺気腫を伴う COPD(2006 年 6 月 8 日から)で、最近 12 ヶ月間に COPD 増悪はみられなかった。その他の既往歴はなかった。28 箱年の喫煙歴があった(1980 年 6 月～2008 年 7 月)。

本事象は、M/34273/34 試験に参加し、2010 年 4 月 24 日～2010 年 10 月 12 日の 172 日間、二重盲検下でアクリジニウム臭化物 400 µg 1 日 2 回の投与中に発現した。

2010 年 6 月 9 日、アクリジニウム臭化物 400 µg 1 日 2 回の投与開始から 47 日後、右肋部及び上腹部に疼痛を訴え、同日入院。急性胆嚢炎(基本語：急性胆嚢炎)と診断された。本事象は、治験責任医師により高度であり、アクリジニウム臭化物 400 µg 1 日 2 回とは因果関係なしと判断された。本事象が原因でアクリジニウム臭化物 400 µg 1 日 2 回の投与が中止されることはなかった。

本事象発現時の併用薬は報告されていない。入院時に、超音波検査により胆石が判明した。被験者に胆石又は胆嚢炎の既往歴はなく、さらに詳細な検査は行われなかった。治療薬は次のとおりである：ドロタベリン(2010 年 6 月 9 日～2010 年 6 月 15 日)、ケトロラック(2010 年 6 月 9 日)、乾燥サッカロミセスブラウディ(2010 年 6 月 16 日～2010 年 6 月 30 日及び 2010 年 7 月 16 日～2010 年 7 月 23 日)、カラクサケマン/マリアアザミ薬草及びパンクレアチン(両剤とも 2010 年 6 月 16 日～7 月 23 日)。急性胆嚢炎の発症から 45 日後の 2010 年 6 月 23 日、退院し、回復した。

(33) 心不快感(症例報告書記載名 : Precordial discomfort)

重篤な有害事象

治験薬との因果関係 : なし

被験者識別コード : [REDACTED]

投与群 : アクリジニウム臭化物 400 µg 群、1 日 2 回投与

性別 : 男性、年齢 : 60 歳、人種 : 白人

叙述 :

被験者識別コード [REDACTED]、60 歳白人男性の重篤な有害事象の心不快感について叙述する。既往歴は、慢性気管支炎を伴う COPD(2003 年 7 月 3 日から)(過去 12 ヶ月間に COPD 増悪が 1 件あったが、2009 年 10 月 15 日に消失)及び動脈性高血圧(2002 年から)であった。また、32 箱年の喫煙歴(1968 年～2000 年)があった。

本事象は、M/34273/34 試験に参加し、2010 年 4 月 20 日～2010 年 10 月 7 日の 171 日間、二重盲検下でアクリジニウム臭化物 400 µg 1 日 2 回の投与中に発現した。

2010 年 7 月 6 日、アクリジニウム臭化物 400 µg 1 日 2 回の投与開始から 78 日後、心不快感を訴え、中等度の前胸部疼痛が 2 時間続いたため入院。その後、心不快感(基本語 : 心不快感)と診断された。本事象は、治験責任医師により中等度であり、アクリジニウム臭化物 400 µg 1 日 2 回とは因果関係なしと判断された。本事象が原因でアクリジニウム臭化物 400 µg 1 日 2 回の投与が中止されることはなかった。本事象発現時の併用薬はエナラプリル及びフルチカゾンプロピオン酸であった。被験者は、過去に心不快感や心臓が原因の他の症状は報告していなかった。2010 年 7 月 6 日のベースラインの血圧は、140/85 mmHg、2010 年 7 月 7 日は 135/75 mmHg であった。入院時、12 誘導心電図及び心エコー検査が実施されたが、いずれも病理所見はなかった。全来院を通して 12 誘導心電図は正常であった。異常を捉えることが難しい運動負荷心電図検査の結果、心筋虚血は陰性であることが示された。胃・食道痛が疑われたため、治験薬の既知の副作用であることは疑問視された。入院中の臨床検査値は、クレアチニンキナーゼ(CPK)148 U/L(基準値 : 38～174 U/L)、トロポニン 0.02 ng/mL(基準値 1 未満)、及びカリウム 4.1 mg/dL(基準値 : 3.5～5.2 mg/dL)を含め、すべて正常であった。本事象を対象とした治療は行われなかった。心不快感の事象が発現した同日の 2010 年 7 月 6 日に回復し、2010 年 7 月 8 日退院した。

(34) 動脈硬化症(症例報告書記載名 : Hospitalisation due to arteriosclerosis of lower limbs)

重篤な有害事象

治験薬との因果関係 : なし

被験者識別コード : [REDACTED]

投与群 : アクリジニウム臭化物 400 µg 群、1 日 2 回投与

性別 : 男性、年齢 : 81 歳、人種 : 白人

叙述 :

被験者識別コード [REDACTED]、81 歳白人男性の重篤な有害事象である動脈硬化症について叙述する。

既往歴は、慢性気管支炎及び肺気腫を伴う COPD(2009 年 6 月 3 日から)、下肢のアテローム硬

化症(2003年6月3日から)、循環不全による心不全(2008年12月7日から)、及び腎嚢胞(2009年から)であった。51箱年の喫煙歴があった(1943年～1994年)。

本事象は、M/34273/34試験に参加し、2009年12月7日～2010年5月26日の171日間、二重盲検下でアクリジニウム臭化物 400 µg 1日2回の投与中に発現した。

2010年3月9日、アクリジニウム臭化物 400 µg 1日2回の投与開始から93日後、重篤な有害事象である下肢のアテローム硬化症(基本語：動脈硬化症)を発症した。本事象は、治験責任医師により軽度であり、アクリジニウム臭化物 400 µg 1日2回とは因果関係なしと判断された。本事象が原因でアクリジニウム臭化物 400 µg 1日2回の投与が中止されることはなかった。本事象発現時の併用薬はシクレソニド及びテオフィリンであった。CIOMSによれば、動脈硬化症の事象は安静時疼痛及び間欠性跛行の症状と因果関係があった。2010年3月9日入院。2010年3月10日実施された血液検査及び生化学検査では有意な異常は認められなかった。入院期間中の2010年3月に行われた血管造影により、下肢動脈のアテローム硬化症の増悪が確定し、手術介入が適用されることとなった(血管造影報告書は入手されていない)。2010年3月19日、左腸骨動脈の血栓内膜摘除術が実施された。治験責任医師により、入院中に循環障害の増悪はみられなかったことが確認された。投与された薬剤は、アテローム硬化症に低用量のアセチルサリチル酸、循環障害にアミロライド/ヒドロクロロチアジド、保険適用薬としてパントプラゾール(すべて2010年3月23日から)及びアテローム硬化症にペントキシフィリン(2010年6月3日から)であった。2010年3月25日、動脈硬化症の発症から17日後事象は消失し、同日退院した。

(35) 慢性閉塞性肺疾患(症例報告書記載名：COPD exacerbation)

重篤な有害事象

治験薬との因果関係：なし

被験者識別コード：[REDACTED]

投与群：アクリジニウム臭化物 400 µg 群、1日2回投与

性別：男性、年齢：76歳、人種：白人

叙述：

被験者識別コード [REDACTED] 76歳白人男性の重篤な有害事象のCOPD増悪について叙述する。既往歴は肺気腫を伴うCOPD(2001年から)であった。突発性低カルシウム血症(2008年6月から)の既往歴もあった。さらに、25箱年の喫煙歴(1951年1月～1976年1月)があった。

COPDの前治療薬はサルブタモール(2010年1月～2010年3月10日)であった。

本事象は、M/34273/34試験に参加し、2010年3月29～2010年9月15日の171日間、二重盲検下でアクリジニウム臭化物 400 µg 1日2回の投与中に発現した。

2010年5月17日、アクリジニウム臭化物 400 µg 1日2回の投与開始から50日後、呼吸困難を伴う胸部絞扼感が発現し、COPD増悪の有害事象と報告された(基本語：慢性閉塞性肺疾患)。本事象は、治験責任医師により高度であるが、アクリジニウム臭化物 400 µg 1日2回とは因果関係なしと判断された。本事象が原因でアクリジニウム臭化物 400 µg 1日2回の投与が中止されることはなかった。

同日入院。本事象発現時に報告された併用薬はなかった。治験責任医師により、入院中診断検査が実施されなかったことが確認された。治療薬は、セフトリアキソン静注、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム静注、臭化イبراتロピウム吸入(2010年5月17日～2010年5月20日)ならびにプレドニゾン及びセフロキシム経口(2010年5月20日～2010年5月24日)であっ

た。2010年5月20日に退院。翌2010年5月21日、COPD増悪の発症から5日後、回復した。

(36) 肋骨骨折(症例報告書記載名：rib fracture)

重篤な有害事象

治験薬との因果関係：なし

気胸(症例報告書記載名：pneumothorax)

重篤な有害事象、中止に至った有害事象

治験薬との因果関係：なし

被験者識別コード：[REDACTED]

投与群：アクリジニウム臭化物 400 µg 群、1日2回投与

性別：男性、年齢：79歳、人種：白人

叙述：

被験者識別コード [REDACTED]、79歳白人男性の重篤な有害事象の肋骨骨折及び気胸について叙述する。気胸の事象は、治験を早期中止する原因にもなった。既往歴は、慢性気管支炎及び肺気腫を伴うCOPD(2005年から)であった。また、脂質異常症(2002年から)、軽症の高血圧(2007年から)、胆石症、及び冠動脈性心疾患(2008年11月ステント留置)(2008年11月から)の既往歴もあった。さらに、51箱年の喫煙歴があった(1946年～1999年)。

本事象は、M/34273/34試験に参加し、2010年1月21～2010年2月6日の17日間、二重盲検下でアクリジニウム臭化物 400 µg 1日2回の投与中に発現した。

CIOMSによれば、2010年2月6日、アクリジニウム臭化物 400 µg 1日2回の投与開始から17日後、被験者は凍った地面で激しく転倒(基本語：転倒)した(非重篤な事象)。本事象は、治験責任医師により、中等度かつ治験薬との因果関係なしと評価された。本事象は同日消失した。同日実施されたX線により右側の肋骨骨折が判明し、重篤な有害事象の肋骨骨折(基本語：肋骨骨折)が報告され、入院。CTスキャンにより、重篤な有害事象の気胸(基本語：気胸)が認められた。治験責任医師により、両事象とも中等度であり、アクリジニウム臭化物 400 µg 1日2回とは因果関係なしと判断された。2010年2月6日、本事象の気胸が原因でアクリジニウム臭化物 400 µg 1日2回の投与は中止され、2010年2月26日、治験は中止された。本事象発現時の併用薬は、アセチルサリチル酸及びシンバスタチンであった。2010年2月6日、Buelau法に基づき、右側に閉鎖式胸腔ドレナージが挿入された。さらに、スルタミシリン、ナドロパリンカルシウム、パントプラゾール、アセチルシステイン、ラミプリル、オキシコドン/ナロキソン、及びイブプロフェンが投与された。2010年2月10日、一般病棟に移され、同日、Buelauドレナージは除去された。CIOMSによれば、入院中に胸腔の制御X線が数回実施されたが、いずれでも問題は認められなかった。2010年2月16日、臨床検査結果は、白血球 $8.3 \times 10^3 \mu\text{L}$ 、ヘモグロビン量 12.3 g/dL、CRP 21 mg/L、及びPT 94%であった。2010年2月16日、気胸の発症から11日後、事象は消失し、皮膚縫合糸の置換及び呼吸療法の長期継続を薦められて、同日退院した。2010年3月18日、肋骨骨折の事象発現から41日後、X線により肋骨骨折の治癒が確認され、本事象から回復したと判断された。

(37) 筋骨格痛(症例報告書記載名：Pain worsening right shoulder)

重篤な有害事象

治験薬との因果関係：なし

靱帯断裂(症例報告書記載名：degenerative Bankart lesion)

重篤な有害事象

治験薬との因果関係：なし

被験者識別コード：[REDACTED]

投与群：アクリジニウム臭化物 400 µg 群、1 日 2 回投与

性別：女性、年齢：53 歳、人種：白人

叙述：

被験者識別コード [REDACTED]、53 歳白人女性の重篤な有害事象である筋骨格痛及び靱帯断裂について叙述する。既往歴は、慢性気管支炎を伴う COPD(2000 年から)、脱出椎間板及び椎間板手術(2003 年)、腰椎症候群(2007 年から)、右肩手術(2009 年 10 月)(結果的に 2009 年 10 月からの右肩の疼痛症候群を招いた)であった。さらに、虫垂切除(1976 年)、円錐切除(1981 年)、両肘の手術(1986 年)、高血圧(1993 年から)、及びメタミゾールアレルギー(2003 年から)の既往歴があった。37 箱年の喫煙歴があり、現在も喫煙習慣があった(1971 年から)。

本事象は、M/34273/34 試験に参加し、2010 年 3 月 25～2010 年 9 月 6 日の 166 日間、二重盲検下でアクリジニウム臭化物 400 µg 1 日 2 回の投与中に発現した。

2010 年 6 月 4 日、アクリジニウム臭化物 400 µg 1 日 2 回の投与開始から 72 日後、重篤な有害事象である右肩の疼痛増悪(基本語：筋骨格痛)及び変性バンカート病変(基本語：靱帯断裂)、及び非重篤な事象の肩峰下滑液包炎(基本語：滑液包炎)を訴えた。治験責任医師により、これらの有害事象はすべて中等度であり、アクリジニウム臭化物 400 µg 1 日 2 回とは因果関係なしと判断された。アクリジニウム臭化物 400 µg 1 日 2 回の投与は変更されなかった。事象発現時の併用薬は、エナラプリル及びトリウムテレン/ヒドロクロロチアジドであった。治療にはテトラゼパムが投与された(2010 年 6 月 4 日～2010 年 6 月 7 日)。右肩の持病の疼痛により 2010 年 4 月 19 日に実施された右肩の CT スキャンはカルシウム沈着を示した。CIOMS によれば、2010 年 8 月 17 日、右肩の待機的手術のために入院。同日、手術は首尾よく成功し、回施筋腱板の遊離体、嚢、及びカルシウム沈着の除去により右肩の腔が拡大された。手術後、非重篤な有害事象である軽度の術後疼痛及び処置に関連する疼痛(基本語：処置による疼痛)が右肩に報告された。さらに、CIOMS によれば、投与された薬剤は次のとおりである：エノキサパリン(2010 年 8 月 16 日～2010 年 8 月 20 日)、イブプロフェン(2010 年 8 月 17 日から)、セフロキシム(2010 年 8 月 17 日)、及び術後 5 日間へパリン(予防)(2010 年 8 月 18 日～2010 年 8 月 22 日)。2010 年 8 月 17 日、事象発現から 75 日後、重篤な有害事象の筋骨格痛及び靱帯断裂ならびに非重篤な事象の滑液包炎から回復した。しかし、非重篤な有害事象である処置による疼痛は、最終来院時に回復に向かっていると報告された。2010 年 8 月 18 日に退院した。

以上に加え、施設コード 1221 において、アクリジニウム臭化物 200 µg 1 日 2 回を投与した被験者 1 例が SAE を発症した。本被験者は、データモニタリング委員会報告書に記述されており(治験総括報告書 5.3.5.1-2)、解析に含まれなかった。

被験者識別コード：[REDACTED]

被験者識別コード [REDACTED]、47 歳白人男性。45 箱年の喫煙歴があり、現在も喫煙習慣があった。既往歴は、肺気腫を伴う COPD(2008 年 3 月から)及びインフルエンザ(2009 年 11 月)であった。被験者は、アクリジニウム臭化物 200 µg 1 日 2 回の投与中止から 27 日後、重篤な有害事象である COPD 増悪を発症した。本事象はアクリジニウム臭化物 200 µg 1 日 2 回の投与とは因果関係なし

と判断された。有効性がみられないという理由から、治験薬投与は被験者の希望によりすでに中止されていたため、本事象が原因で治験薬に処置が講じられることはなかった。入院及び薬剤による治療が行われ、10 日後、被験者は COPD 増悪の事象から回復した。