

審議結果報告書

平成 27 年 1 月 26 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] エクリラ400 μ gジェヌエア30吸入用、同400 μ gジェヌエア
60吸入用
[一 般 名] アクリジニウム臭化物
[申 請 者 名] 杏林製薬株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 3 月 25 日

[審 議 結 果]

平成 27 年 1 月 21 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

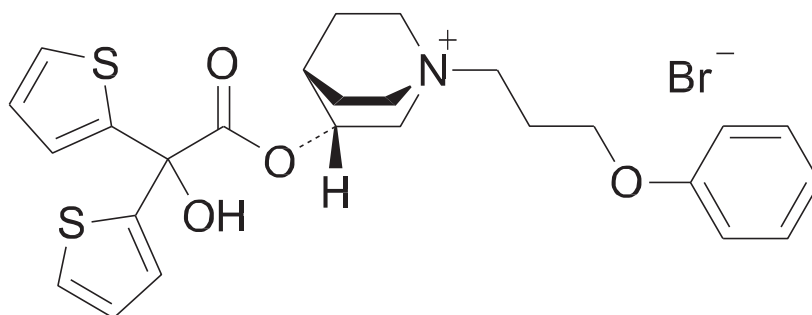
平成 27 年 1 月 9 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名]	エクリラ 400 µg ジェヌエア 30 吸入用、同 400 µg ジェヌエア 60 吸入用
[一 般 名]	アクリジニウム臭化物
[申 請 者 名]	杏林製薬株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 3 月 25 日
[剤形・含量]	1 回吸入量中にアクリジニウム臭化物 400 µg を含有する定量式吸入用散剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]	



分子式： $C_{26}H_{30}BrNO_4S_2$

分子量： 564.56

化学名：

(日 本 名) 臭化(3R)-3-[2-ヒドロキシ-2,2-ジ(チオフェン-2-イル)アセチルオキシ]-1-(3-フェニルオキシプロピル)-1-アゾニアビスクロ[2.2.2]オクタン

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

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第四部

審査結果

平成 27 年 1 月 9 日

[販 売 名] エクリラ 400 μ g ジェヌエア 30 吸入用、同 400 μ g ジェヌエア 60 吸入用
[一 般 名] アクリジニウム臭化物
[申 請 者 名] 杏林製薬株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 3 月 25 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の慢性閉塞性肺疾患（COPD）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、長期投与例や高齢者における安全性、心血管系有害事象の発現状況等については、製造販売後調査において更に検討する必要があると考える。

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

[効能・効果] 慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解
[用法・用量] 通常、成人には 1 回 1 吸入（アクリジニウム臭化物として 400 μ g）を 1 日 2 回吸入投与する。
[承 認 条 件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 26 年 12 月 2 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	エクリラ 400 µg ジェヌエア 30 吸入用、同 400 µg ジェヌエア 60 吸入用
〔一 般 名〕	アクリジニウム臭化物
〔申 請 者 名〕	杏林製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 26 年 3 月 25 日
〔剤形・含量〕	1 回吸入量中にアクリジニウム臭化物 400 µg を含有する定量式吸入用散剤
〔申請時効能・効果〕	慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解
〔申請時用法・用量〕	通常、成人には 1 回 1 吸入（アクリジニウム臭化物として 400 µg）を 1 日 2 回吸入投与する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

「エクリラ 400 µg ジェヌエア 30 吸入用、同 400 µg ジェヌエア 60 吸入用」（以下、「本剤」）は、Almirall, S.A.社（スペイン）により開発された長時間作用性の競合的ムスカリン性アセチルコリン受容体遮断薬（以下、「LAMA」）であるアクリジニウム臭化物を有効成分とした定量式吸入用散剤であり、慢性閉塞性肺疾患（以下、「COPD」）に対する開発が行われた。

COPD はタバコ煙を主とする有害物質を長期に暴露することで生じる肺の炎症性疾患であり、進行性の気流閉塞を呈し、症状として労作時の息切れと慢性の咳、痰を特徴とする。安定期の COPD の薬物治療の中心は気管支拡張薬であり、長時間作用性気管支拡張薬は、主に中等症以上の COPD に対して定期的な使用が推奨されている（日本呼吸器学会、COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン第 4 版 2013、以下「JRS ガイドライン」、Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, updated 2014、以下「GOLD ガイドライン 2014」）。本邦では、単独成分の長時間作用性気管支拡張薬の吸入剤として、LAMA であるチオトロピウム臭化物水和物及びグリコピロニウム臭化物、長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）であるサルメテロールキシナホ酸塩、インダカテロールマレイン酸塩及びホルモテロールフマル酸塩水和物が COPD に係る効能・効果で承認されている。本剤は、新規の LAMA として COPD 治療の選択肢を増やすことを目的に開発された。

海外において、本剤は、欧州及び米国において 2012 年 7 月に COPD の効能・効果で承認されており、2014 年 10 月時点において、世界 42 カ国で COPD の治療薬として承認されている。

本邦においては、本剤の COPD に対する臨床開発は 年 月より開始され、今般、ICH E5 ガイドライン（平成 10 年 8 月 11 日付 医薬審第 672 号）に基づき、海外臨床試験成績も活用した上で、製造販売承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬のアクリジニウム臭化物は、[redacted]により MF 登録番号 [redacted]として原薬等登録原簿に登録されている。

1) 特性

別添のとおりである。

2) 製造方法

別添のとおりである。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（定性反応、赤外吸収スペクトル）、融点、純度試験（[redacted]、類縁物質<液体クロマトグラフィー（以下、HPLC）、[redacted]>、残留溶媒<ガスクロマトグラフィー>）、乾燥減量、強熱残分、粒子径及び定量法（HPLC）が設定されている。

4) 原薬の安定性

別添のとおりである。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、原薬であるアクリジニウム臭化物 [redacted] mg を含む吸入粉末¹を定量式ドライパウダー吸入器に充填した吸入剤である。患者が吸入器のボタンを押すことにより、カートリッジに充填された吸入粉末から、アクリジニウム臭化物 400 µg を含む 1 回吸入量が量り取られてパウダーチャンネル内に充填され、患者の吸入動作により吸入される。なお、30 吸入用製剤と 60 吸入用製剤の違いは、吸入表示回数を示すカウンターリングのみであり、処方、充填量及び製剤特性は同一である。

吸入粉末には乳糖水和物が添加剤として含まれ、[redacted]、[redacted]、気管支に到達するよう設計されている。

2) 製造方法

製剤は [redacted]、[redacted]、表示及び包装工程からなる工程により製造される。これらの工程のうち、[redacted]と [redacted]工程が重要工程とされ、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観<容器及び内容物>）、確認試験（HPLC）、純度試験（類縁物質 [redacted]）、[redacted]

¹ 乳糖を賦形剤とし、アクリジニウム臭化物 [redacted] %を含有する。

送達量均一性 (HPLC)、微粒子量 ()、
、定量法 (HPLC) が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 1 のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 1 製剤の安定性試験

試験名	製剤	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	60 吸入用	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	吸入器+アルミラ ミネート袋 ()	36 ヶ月
		実生産 3 ロット				
	30 吸入用 a)	実生産 1 ロット				24 ヶ月
		パイロット 1 ロット				
加速試験	60 吸入用	実生産 3 ロット	40℃	75%RH	()	6 ヶ月
		実生産 3 ロット				
	30 吸入用 a)	実生産 1 ロット				6 ヶ月
		パイロット 1 ロット				

a) 30 吸入用製剤と 60 吸入用製剤は、吸入表示回数を示すカウンターリングを設定する位置が異なるのみであり、充填量及びその他はすべて同一である。

以上より、製剤の有効期間は、アルミラミネート袋 ()
() に包装し、室温保存するとき、36 ヶ月と設定された。

<審査の概略>

機構は、提出された資料から、製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

アクリジニウム臭化物 (以下、「本薬」) の効力を裏付ける試験として、ムスカリン受容体に対する結合親和性及び結合動態が *in vitro* において検討され、気道収縮抑制作用が *in vitro* 及び *in vivo* において検討された。副次的薬理試験として、各種の受容体、酵素及びトランスポーターに対する作用が検討された。安全性薬理試験として、中枢神経系、呼吸器系、心血管系、腎・泌尿器系及び消化器系に対する影響が検討された。また、薬力学的薬物相互作用試験として、本薬及びホルモテロールフマル酸塩水和物 (以下、「ホルモテロール」) 併用時の心血管系に対する影響が検討された。なお、本薬、LAS35040 (本薬の(S)-エナンチオマー) 及び LAS34823 (本薬のアルコール代謝物) の投与量及び血中濃度は臭化物換算量で、LAS34850 (本薬のカルボン酸代謝物) は遊離体換算量で示している。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *in vitro* 薬理試験

①ヒトムスカリン受容体サブタイプに対する親和性及び結合動態 (4.2.1.1-1、2 及び 4～7)

遺伝子組換えヒトムスカリン $M_1 \sim M_4$ 受容体をそれぞれ発現させたチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) -K1 細胞の膜標本を用いて、 3H 標識メチルスコポラミン (以下、「NMS」) の各受容体への特異的結合に対する本薬及び類薬の阻害活性 (K_i) が検討された。 M_1 、 M_2 、 M_3 及び M_4 受容体に対する K_i (平均値) は、本薬ではそれぞれ 0.09、0.1、0.12 及び 0.25 nmol/L、チオトロピウム臭化物 (以下、「チオトロピウム」) ではそれぞれ 0.13、0.09、0.14 及び 0.38 nmol/L、イプラトロピウム臭化物 (以下、「イプラトロピウム」) ではそれぞれ 1.29、1.01、1.25 及び 2.11 nmol/L であった。 M_2 及び M_3 受容体からの解離半減期 (平均値) は、本薬ではそれぞれ 1.14 及び 15.24 時間、チオトロピウムではそれぞれ 2.14 及び 34.73 時間、イプラトロピウムではそれぞれ 0.03 及び 0.18 時間であり、チオトロピウムと同様に、本薬の M_2 受容体からの解離は M_3 受容体と比べ速やかであった。

遺伝子組換えヒトムスカリン M_5 受容体を発現させた CHO-K1 細胞の膜標本を用いて、本薬、チオトロピウム及びイプラトロピウムの阻害活性が検討され、 K_i はそれぞれ 0.16、0.18 及び 3.22 nmol/L であった。

遺伝子組換えヒトムスカリン $M_1 \sim M_3$ 受容体をそれぞれ発現させた CHO-K1 細胞を用いて、各受容体に対する本薬及び類薬の 3H 標識体を用いて解離定数 (K_d) が検討された。 M_1 、 M_2 及び M_3 受容体に対する K_d (平均値) は本薬ではそれぞれ 0.21、0.34 及び 0.32 nmol/L、チオトロピウムではそれぞれ 0.25、0.38 及び 0.41 nmol/L、イプラトロピウムではそれぞれ 1.46、1.60 及び 1.34 nmol/L、NMS ではそれぞれ 0.34、0.81 及び 0.21 nmol/L であり、各受容体サブタイプに対する本薬の結合親和性は同程度であった。また、アトロピン (10 μ mol/L) を添加した際の M_1 、 M_2 及び M_3 受容体からの解離半減期は本薬ではそれぞれ 7.05、4.69 及び 29.24 時間、チオトロピウムではそれぞれ 50.44、15.11 及び 62.19 時間、イプラトロピウムではそれぞれ 0.20、0.08 及び 0.47 時間、NMS ではそれぞれ 1.29、0.88 及び 2.52 時間であり、チオトロピウムと同様に、本薬の M_2 受容体からの解離は M_3 受容体と比べ速やかであった。

遺伝子組換えヒトムスカリン M_5 受容体を発現させた CHO-K1 細胞の膜標本を用いて、本薬、チオトロピウム及びイプラトロピウムの 3H 標識体を用いて結合親和性及び結合動態が検討され、 K_d はそれぞれ 0.43、0.75 及び 2.69 nmol/L、解離半減期はそれぞれ 11.76、55.27 及び 0.79 時間であった。

遺伝子組換えヒトムスカリン $M_1 \sim M_3$ 受容体をそれぞれ発現させた CHO-K1 細胞の膜標本を用いて、各受容体に対する本薬及び LAS35040 (本薬の(S)-エナンチオマー) の 50%阻害濃度 (IC_{50}) が検討された。 3H 標識 NMS の M_1 、 M_2 及び M_3 受容体への特異的結合に対する IC_{50} (平均値) は本薬ではそれぞれ 0.14、0.17 及び 0.17 nmol/L、LAS35040 ではそれぞれ 45.5、16.0 及び 154.8 nmol/L であり、本薬と比べ LAS35040 の $M_1 \sim M_3$ 受容体に対する親和性は低かった。

遺伝子組換えヒトムスカリン $M_1 \sim M_5$ 受容体をそれぞれ発現させた CHO-K1 細胞の膜標本を用いて、各受容体に対する 3H 標識 NMS の特異的結合に対する LAS34850 (本薬のカルボン酸代謝物) 及び LAS34823 (本薬のアルコール代謝物) の結合阻害活性が検討された。NMS の $M_1 \sim M_5$ 受容体への結合に対する代謝物 (10 μ mol/L) の阻害率は、LAS34850 では -0.4～9.3%、LAS34823 では -0.2～10.6% であり、いずれの代謝物も 10 μ mol/L の濃度において NMS のヒトムスカリン受容体への特異的結合を阻害しなかった。

②摘出気管の各種刺激収縮に対する作用 (4.2.1.1-8~11)

モルモット摘出気管を用いて、アセチルコリン (10 nmol/L~3 mmol/L) 誘発収縮に対する本薬及び類薬の抑制作用が検討された。本薬、チオトロピウム及びイプラトロピウムの pA_2 ²はそれぞれ 9.5、10.3 及び 9.9 であった。また、アセチルコリン (10 μ mol/L) 誘発収縮に対する本薬、チオトロピウム及びイプラトロピウムの抑制作用の持続性が検討された。被験物質 (いずれも 10 nmol/L) を含む灌流液からアセチルコリンを含む灌流液に変更した後、収縮作用が最大時の 50%に回復するまでの時間 (平均値、以下、「作用持続時間」) は、本薬、チオトロピウム及びイプラトロピウムでそれぞれ 234、263 及び 63 分であった。

モルモット摘出気管を用いて、カルバコール (0.1 nmol/L~1 mmol/L) 誘発収縮に対する本薬及び類薬の抑制作用が検討された。本薬、チオトロピウム及びイプラトロピウムの pA_2 はそれぞれ 9.86、9.63 及び 9.59 であった。また、カルバコール (10 μ mol/L) 誘発収縮に対する本薬及び類薬の抑制作用の発現時間及び持続性が検討された。被験物質を添加した後、収縮作用が 50%阻害されるまでの時間 (平均値、以下、「作用発現時間」) は本薬 (2 nmol/L)、チオトロピウム (6 nmol/L) 及びイプラトロピウム (3 nmol/L) でそれぞれ 6.8、13.6 及び 5.1 分であった。本薬及びイプラトロピウムの作用持続時間はそれぞれ 139.8 及び 24.1 分であり、チオトロピウムではウォッシュアウト後最終観察時間である 18 時間まで収縮作用の回復は認められなかった。

モルモット摘出気管を用いて、電気刺激誘発収縮に対する本薬及び類薬の抑制作用が検討された。電気刺激誘発収縮に対する本薬、チオトロピウム及びイプラトロピウムの 50%阻害濃度 (IC_{50}) はそれぞれ 5.3、3.0 及び 3.0 nmol/L であった。また、添加 45 分後の収縮抑制率が 82~94%となる被験物質の濃度における作用持続時間は、本薬 (10 nmol/L) 及びチオトロピウム (3 nmol/L) では 8 時間超、イプラトロピウム (10 nmol/L) では 42 分であった。

ヒト摘出気管を用いて、アセチルコリン (0.1 nmol/L~10 mmol/L) 又は電気刺激誘発収縮に対する本薬及び類薬の抑制作用が検討された。アセチルコリン誘発収縮に対する本薬、チオトロピウム及びイプラトロピウムの pA_2 はそれぞれ 9.57、9.55 及び 9.46 であった。また、10 nmol/L の濃度における本薬、チオトロピウム及びイプラトロピウムの電気刺激誘発収縮抑制率はそれぞれ 74.9、76.6 及び 71.1%であり、作用発現時間はそれぞれ 4.4、7.4 及び 3.3 分、作用持続時間はそれぞれ 334 分、10 時間超及び 76 分であった。

③モルモット摘出左心房のカルバコール誘発収縮抑制に対する作用 (4.2.1.1-12)

電気刺激により収縮させたモルモット摘出左心房を用いて、カルバコール (1 μ mol/L) の収縮抑制に対する本薬及び類薬 (いずれも 0.01~1000 nmol/L) の収縮回復作用が検討された。カルバコール誘発収縮抑制に対する本薬、チオトロピウム及びイプラトロピウムの 50%有効濃度 (EC_{50}) はそれぞれ 17.4、11.8 及び 19.9 nmol/L であった。また、カルバコール収縮抑制の後に EC_{80} 相当の濃度の本薬 (70 nmol/L)、チオトロピウム (50 nmol/L) 又はイプラトロピウム (80 nmol/L) 処置により左心房の収縮を回復させ、摘出標本をカルバコール (10 μ mol/L) で処置した後、収縮作用が 50%に低下するまでの時間 (平均値) はそれぞれ 102、184 及び 4 分であった。

² アセチルコリンの濃度反応曲線を高濃度側に 2 倍移動させる拮抗薬濃度の負の対数。

④ウサギ摘出虹彩のカルバコール誘発収縮に対する作用 (4.2.1.1-13)

ウサギ摘出虹彩を用いて、カルバコール (10 nmol/L～3 mmol/L) 誘発収縮に対する本薬及び類薬 (いずれも 3～30 nmol/L) の抑制作用が検討された。本薬、チオトロピウム及びイプラトロピウムの pA_2 はそれぞれ 9.2、9.3 及び 9.1 であった。また、本薬 (30 nmol/L)、チオトロピウム (10 nmol/L) 又はイプラトロピウム (10 nmol/L) を含む灌流液からカルバコールを含む灌流液に変更した後、収縮作用が最大時の 50%に回復するまでの時間 (平均値) はそれぞれ 80 分、210 分超、17 分であった。

2) *in vivo* 薬理試験

①モルモットのアセチルコリン誘発気管支収縮に対する作用 (4.2.1.1-14、15、17 及び 18)

雄性モルモット (各群 4～10 例) に本薬 100、300、1000 $\mu\text{g/mL}$ 、チオトロピウム 30、100、300 $\mu\text{g/mL}$ 又はイプラトロピウム 30、100、300 $\mu\text{g/mL}$ を単回吸入投与し、投与 5～120 分後にアセチルコリン³ 10～60 $\mu\text{g/kg}$ を静脈内投与したときの肺内圧 (intrapulmonary pressure) を測定することにより、アセチルコリン誘発気管支収縮に対する被験物質の抑制作用が検討された。本薬、チオトロピウム及びイプラトロピウム投与により、アセチルコリン誘発気管支収縮は用量依存的に抑制され、最高用量を投与したときの気管支収縮抑制作用 (抑制率) はそれぞれ 88、94 及び 83%であった。それぞれ 30 分、80 分及び 30 分に最大収縮抑制作用が認められ、当該時点における IC_{50} はそれぞれ 140、45 及び 68 $\mu\text{g/mL}$ であった。

雄性モルモット (各群 4～9 例) に本薬 0.1～1000 $\mu\text{g/mL}$ 、チオトロピウム 0.1～300 $\mu\text{g/mL}$ 又はイプラトロピウム 1～3000 $\mu\text{g/mL}$ を単回吸入投与 (3 L/min の流速で 1 分間を 2 回) し、投与 1、2、4、18、24 及び 48 時間後にアセチルコリン 30 $\mu\text{g/kg}$ を静脈内投与したときの気道抵抗を測定することにより、アセチルコリン誘発気管支収縮に対する被験物質の抑制作用が検討された。本薬、チオトロピウム及びイプラトロピウム投与により、アセチルコリン誘発気管支収縮は用量依存的に抑制され、それぞれ投与 2、4 及び 2 時間後に最大収縮抑制作用が認められ、当該時点における IC_{50} はそれぞれ 2.5、1.4 及び 3.4 $\mu\text{g/mL}$ であった。また、本薬 100 $\mu\text{g/mL}$ 、チオトロピウム 10 $\mu\text{g/mL}$ 、イプラトロピウム 30 $\mu\text{g/mL}$ を投与したとき、被験物質投与 1 時間後における気管支収縮抑制作用が 50%低下するまでの時間はそれぞれ 29、64 及び 8 時間であった。

雄性モルモット (各群 4～5 例) に LAS35040 100、300 又は 1000 $\mu\text{g/mL}$ を単回吸入投与 (3 L/min の流速で 1 分間を 2 回) し、投与 4 時間後にアセチルコリン 30 $\mu\text{g/kg}$ を静脈内投与したときの気道抵抗を測定することにより、アセチルコリン誘発気管支収縮に対する被験物質の抑制作用が検討された。LAS35040 100、300 及び 1000 $\mu\text{g/mL}$ は、アセチルコリン誘発気管支収縮をそれぞれ 10、21 及び 37%抑制し、 IC_{50} は 1000 $\mu\text{g/mL}$ 超であった。また、雄性モルモット (各群 4 又は 6 例) を用い同様の方法で実施された別試験において、本薬 0.1、1、3、10 及び 100 $\mu\text{g/mL}$ は、投与 4 時間後のアセチルコリン誘発気管支収縮をそれぞれ 9、31、52、70 及び 96%抑制し、 IC_{50} は 2.9 $\mu\text{g/mL}$ であった。

雄性モルモット (各群 3～4 例) に LAS34850 1000 $\mu\text{g/mL}$ 又は LAS34823 1000 $\mu\text{g/mL}$ を単回吸入投与し、投与 5、10、15、20、25、30、60 及び 120 分後にアセチルコリン⁴ 10～60 $\mu\text{g/kg}$ を静脈内投与したときの肺内圧 (intrapulmonary pressure) を測定することにより、アセチルコリン誘発気管支収縮に対する被験物質の抑制作用が検討された。LAS34850 及び LAS34823 により、それぞれ投与 10 及び 25 分後に最大気管支収縮抑制作用 (28.9 及び 13.6%) が認められたが、投与 120 分後以降では 11.5 及び 4.4%以下であった。

³ ベースラインにおける肺内圧を 2 倍にする用量が投与された。

⁴ ベースラインにおける肺内圧を 2 倍にする用量が投与された。

②イヌのアセチルコリン誘発気管支収縮及び心拍数増加に対する作用 (4.2.1.1-16)

雄性イヌ（各群 3 例）に本薬 5 µg/kg 又はチオトロピウム 0.25 µg/kg を単回吸入投与し、投与 0.17、0.33、3 及び 6 時間後にアセチルコリン 5 µg/kg を静脈内投与したときの肺抵抗を測定することによりアセチルコリン誘発気管支収縮に対する被験物質の抑制作用が検討された。本薬及びチオトロピウムはいずれも投与 3 時間後において最大収縮抑制作用を示し、当該時点における収縮抑制率（平均値）はそれぞれ 87 及び 99%であった。また、雄性イヌ（4 例）に本薬 500 µg/kg 又はチオトロピウム 25 µg/kg を単回吸入投与したときの投与 6 時間後までの心拍数が測定され、投与前値に対する心拍数増加率（平均値）はそれぞれ最大で 55%（投与 1 時間後）及び 99%（投与 2 時間後）であった。

(2) 副次的薬理試験

1) 各種酵素活性に対する作用 (4.2.1.2-1)

24 種類の各種酵素活性に対する本薬 10 µmol/L 又はチオトロピウム 10 µmol/L 添加時の影響が *in vitro* において検討され、本薬及びチオトロピウムはいずれの酵素に対しても阻害作用を示さなかった。

2) 各種受容体に対する作用 (4.2.1.2-2～3)

30 種類の各種受容体及びトランスポーターに対する本薬 10 µmol/L 添加時の影響並びに 8 種類の各種受容体に対する本薬 0.1、1 又は 10 µmol/L 添加時の影響が *in vitro* において検討された。本薬 10 µmol/L で 70%以上のリガンド結合阻害作用を示し、IC₅₀ が約 1 µmol/L であった受容体及びトランスポーターは、α_{1A} 受容体、α_{1B} 受容体、ヒスタミン H₁ 受容体、ニューロキニン NK₁ 受容体及びセロトニン取り込み部位であった。当該受容体における本薬の IC₅₀ は、日本人 COPD 患者（本剤 400 µg 1 日 2 回投与）における本薬の C_{max} (0.397 µmol/L、以下同様) の約 2500 倍であった。

3) 各種酵素活性及び受容体に対する本薬代謝物の作用 (4.2.1.2-4)

85 種類の各種酵素活性及び受容体に対する LAS34850 10 µmol/L 又は LAS34823 10 µmol/L 添加時の影響が *in vitro* において検討された。LAS34823 が 50%以上の阻害作用を示したのは、ムスカリン受容体を除き、シグマ受容体のみであった。また、LAS34850 はいずれの受容体、酵素活性等に対しても 50%以上の阻害作用を示さなかった。本試験における検討濃度は、日本人 COPD 患者（本剤 400 µg 1 日 2 回投与）における LAS34850 及び LAS34823 の C_{max} (19.2 及び 0.879 nmol/L) のそれぞれ約 520 倍及び約 11000 倍であった。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に対する影響 (4.2.1.3-1)

雄性マウス（各群 6 例）に本薬 30、100 又は 300 mg/kg を単回経口投与したときの行動及び自律神経系への影響が検討された。30 mg/kg 群の 3 例、100 mg/kg 群の 3 例及び 300 mg/kg 群の 4 例において咬創の軽度な減少が認められ、100 mg/kg 群の 1 例において瞳孔散大が認められたが、他の所見は認められなかった。

2) 心血管系に対する影響

① *in vivo* 試験 (4.2.1.3-5、8 及び 14)

雄性イヌ (4 例) に本薬 100 µg/kg 又はイプラトロピウム 100 µg/kg を単回静脈内投与したときの心血管系に対する影響が検討された。本薬及びイプラトロピウム投与により、平均血圧及び拡張期血圧の中等度の上昇が認められ、投与前値に対する増加率 (平均値) は、本薬ではそれぞれ最大 25 及び 39%、イプラトロピウムではそれぞれ最大 28 及び 51%であった。また、本薬及びイプラトロピウム投与により、投与 15 分後までに心拍数の増加が認められ、投与前値に対する増加率 (平均値) はそれぞれ 178 及び 228%であった。本薬では投与 2 時間後、イプラトロピウムでは投与 24 時間後に投与前値まで回復した。

雄性ラット (各群 4~5 例) に本薬、LAS34850、LAS34823、チオトロピウム又はイプラトロピウムをいずれも 10、100 又は 1000 µg/kg の用量で単回静脈内投与したときの心血管系に対する影響が検討された。本薬 1000 µg/kg 投与により右室収縮期圧の一過性の上昇 (32%) が認められ、心拍数の減少 (-14%)、平均血圧、収縮期血圧及び拡張期血圧の低下 (-25~-26%) が認められた。LAS34823 1000 µg/kg 投与により右室収縮期圧の上昇は認められなかったが、本薬と同様に心拍数の減少 (-21%)、平均血圧、収縮期血圧及び拡張期血圧の低下 (-19~-22%) が認められた。なお、LAS34850、チオトロピウム及びイプラトロピウム群において血行動態パラメータに対する影響は認められなかった。

雄性イヌ (3 例) に本薬 1、10、100 µg/kg 又はチオトロピウム 1、10 µg/kg を単回静脈内投与したときの心血管系に対する影響が検討された。本薬 100 µg/kg 及びチオトロピウム 10 µg/kg 投与により、投与 15 分後までに心拍数の増加が認められ、投与前値に対する増加率 (平均値) はそれぞれ 113 及び 170%であった。本薬では投与 3 時間後に投与前値まで回復し、チオトロピウムでは投与 6 時間後においても投与前値まで回復しなかった。本薬 100 µg/kg の用量でのみ収縮期血圧の低下 (-9%) が認められたが、本薬及びチオトロピウム投与による平均血圧及び拡張期血圧に対する影響は認められなかった。

② hERG 電流に対する作用 (参考 4.2.1.3-3~4)

hERG 遺伝子を発現させた HEK-293 細胞を用いて、hERG イオンチャネル電流に対する本薬及びチオトロピウムの影響がホールセルパッチクランプ法により検討された。本薬 0.1、0.3、1、3、10 及び 30 µmol/L は hERG 電流をそれぞれ 5.3、10.8、16.1、24.5、38.8 及び 58.5%阻害し、IC₅₀ は 19.7 µmol/L であった。また、チオトロピウム 0.1、0.3、1、3、10 及び 30 µmol/L は hERG 電流をそれぞれ 3.4、4.8、6.4、9.3、12.9 及び 19.6%阻害し、IC₅₀ は算出できなかった。

hERG 遺伝子を発現させた HEK-293 細胞を用いて、hERG イオンチャネル電流に対する LAS34850、LAS34823 及びイプラトロピウムの影響がホールセルパッチクランプ法により検討された。hERG 電流の阻害率は、LAS34850 0.1、0.3、1、3、10 及び 30 µmol/L でそれぞれ 1.1、1.5、2.3、3.3、5.1 及び 17.3%、LAS34823 0.1、0.3、1、3、10 及び 30 µmol/L でそれぞれ 3.5、9.8、17.6、27.7、35.0 及び 50.8%、イプラトロピウム 0.1、0.3、1、3、10 及び 30 µmol/L でそれぞれ 1.0、0.6、1.9、3.3、4.8 及び 11.6%であった。LAS34850 及び LAS34823 の IC₅₀ はそれぞれ 30 µmol/L 超及び 30 µmol/L であった。

③ ブタ単離プルキンエ線維の活動電位に対する作用 (4.2.1.3-2)

ブタ単離プルキンエ線維を用いて、心筋活動電位に対する本薬、LAS34850、LAS34823 及びチオトロピウムの影響が、0.1、0.3、1、3 及び 10 µmol/L の濃度において検討された。本薬は 3 µmol/L 以上の濃

度で脱分極時の活動電位最大立ち上がり速度(MRD)を減少させ、10 $\mu\text{mol/L}$ の濃度で活動電位振幅(AMP)及び60%再分極時の活動電位持続時間(APD₆₀)を減少させた。また、LAS34850は10 $\mu\text{mol/L}$ の濃度でMRDを減少させた。LAS34823及びチオトロピウムによる活動電位パラメータへの影響は認められなかった。

3) 呼吸器系に対する影響 (4.2.1.3-6)

雄性モルモット (各群 6 例) に本薬 1000 $\mu\text{g/mL}$ 又はチオトロピウム 1000 $\mu\text{g/mL}$ を単回吸入投与したときの呼吸器系に対する影響が検討された。本薬及びチオトロピウムのいずれにおいても、比肺抵抗、一回換気量及び呼吸数に対する影響は認められなかった。

4) 腎・泌尿器系に対する影響 (参考 4.2.1.3-18~20)

雄性ラット (各群 10 例) に飲水 40 mL/kg を経口投与後に、本薬 10、100、1000 $\mu\text{g/kg}$ 又はチオトロピウム 1、10、100 $\mu\text{g/kg}$ を単回皮下投与したときの尿排出量及び尿中電解質に対する影響が検討された。本薬群、並びにチオトロピウム 1 及び 10 $\mu\text{g/kg}$ 群では投与 1 及び 6 時間後までの尿排泄量、並びに尿中電解質に対する影響は認められなかった。チオトロピウム 100 $\mu\text{g/kg}$ 群において、投与 1 時間後までの尿排泄量は 0.70 mL であり、溶媒群の尿排泄量 (2.17 mL) と比較して減少が認められたが、投与 6 時間後までの尿排泄量及び尿中電解質に対する影響は認められなかった。

雌性モルモット (各群 6 例) に本薬、チオトロピウム又はイプラトロピウムをいずれも 3、10、30 又は 100 $\mu\text{g/kg}$ の用量で単回気管内投与したときの膀胱内圧に対する影響が検討された。本薬群では最大排尿圧、尿排泄量及び残尿量に対する影響は認められなかった。チオトロピウム 100 $\mu\text{g/kg}$ 群及びイプラトロピウム 100 $\mu\text{g/kg}$ 群で最大排尿圧の低下 (投与前値からの変化率<平均値>はそれぞれ-59 及び-57%) 及び残尿量の増加 (溶媒群 0.8 mL に対し、チオトロピウム及びイプラトロピウム群ではそれぞれ 6.6 及び 4.4 mL) が認められ、チオトロピウム及びイプラトロピウムのいずれの用量においても尿排泄量に対する影響は認められなかった。

雄性イヌ (各群 4 例) に本薬 1000 $\mu\text{g/kg}$ 又はチオトロピウム 1000 $\mu\text{g/kg}$ を単回静脈内投与したときの腎機能に対する影響が検討された。本薬群では腎血流量、腎血管抵抗、糸球体ろ過率、尿流量、Na⁺排泄量及び K⁺排泄量に対する影響は認められなかった。一方、チオトロピウム群では、投与前値と比較し、腎血流量の中等度の低下 (最大-18%)、腎血管抵抗の上昇 (最大 18%) 及び尿流量の中等度の増加 (最大 62%) が認められた。

5) 消化器系に対する影響 (参考 4.2.1.3-21 及び 23)

雄性マウス (各群 4~8 例) に本薬、チオトロピウム又はイプラトロピウムをいずれも 10~3000 $\mu\text{g/mL}$ の用量で単回吸入投与 (2.5 mL/min の流速で 5 分間) し、その 30 分後にピロカルピン 1000 $\mu\text{g/kg}$ を皮下投与したときの唾液分泌に対する影響が検討された。本薬、チオトロピウム及びイプラトロピウムはいずれもピロカルピン誘発性唾液分泌を抑制し、IC₅₀ はそれぞれ 711、104 及び 369 $\mu\text{g/mL}$ であった。

雄性ラット (各群 5 例) に本薬又はチオトロピウムをいずれも 10、100 及び 1000 $\mu\text{g/kg}$ の用量で単回皮下投与したときの 24 時間糞排泄量に対する影響が検討された。本薬 10、100 及び 1000 $\mu\text{g/kg}$ は、溶媒群と比較し 24 時間糞排泄量がそれぞれ 0、27 及び 60%減少し、ED₅₀ は 501 $\mu\text{g/kg}$ であった。チオトロピウム 10、100 及び 1000 $\mu\text{g/kg}$ 群では、溶媒群と比較し 24 時間糞排泄量がそれぞれ 41、57 及び 85%減

少し、ED₅₀は32 µg/kgであった。

(4) 薬力学的薬物相互作用試験 (4.2.1.4-1)

雄性イヌ (4 例) に本薬 50、167 µg/kg、ホルモテロール 1、3、10 µg/kg、又は本薬/ホルモテロール 17/1、50/3、167/10 µg/kg を単回静脈内投与したときの心血管系に対する影響が検討された。本薬単独投与により、投与 24 時間後までに心室性頻拍の発現は認められなかったが、ホルモテロール 3 及び 10 µg/kg 投与ではそれぞれ 1 及び 4 例、本薬/ホルモテロール 50/3 及び 167/10 µg/kg 投与ではそれぞれ 2 及び 3 例に心室性頻拍が認められた。本薬及びホルモテロール投与により心拍数の増加が認められ、投与前値に対する増加率 (平均値) は、投与 3 分後までに本薬 50 及び 167 µg/kg ではそれぞれ 221 及び 211%、ホルモテロール 1、3 及び 10 µg/kg ではそれぞれ 192、187 及び 168%に達し、いずれの被験物質においても投与 24 時間後にはほぼ投与前値まで回復した。また、本薬/ホルモテロールの併用投与においても心拍数の増加が認められ、投与前値に対する増加率は、投与 3 分後までに本薬/ホルモテロール 17/1、50/3 及び 167/10 µg/kg でそれぞれ 140、151 及び 234%に達し、投与 24 時間後にはほぼ投与前値まで回復した。以上より、申請者は本薬とホルモテロールの併用投与により、心室性頻拍の発現及び心拍数増加を増強させる可能性は低い旨を説明している。

<審査の概略>

(1) 心血管系に対する影響について

機構は、薬理試験成績等を踏まえて、臨床使用時の心血管系に係る安全性に本薬及び代謝物が及ぼす影響について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

安全性薬理試験において、イヌに本薬 100 µg/kg を単回静脈内投与したとき、心拍数の増加 (+13%) 及び血圧の低下 (-9%) が認められたが、投与 15 分後における未変化体、LAS34850 及び LAS34823 の血漿中濃度は 3.21、217.50 及び 11.50 ng/mL であり、日本人 COPD 患者 (400 µg 1 日 2 回) における C_{max} (0.224、4.61 及び 0.301 ng/mL) の約 14 倍、約 47 倍及び約 38 倍であった。また、イヌを用いた 39 週間反復吸入投与毒性試験においても、本薬 0.225 mg/kg/日以上用量で心拍数増加及び心電図の変動が認められたが、一過性の所見であり、本薬 0.225 mg/kg/日投与時の未変化体、LAS34850 及び LAS34823 の C_{max} は、日本人 COPD 患者 (400 µg 1 日 2 回) における C_{max} と比較し、それぞれ約 16 倍、約 21 倍及び約 19 倍であった (「(iii) 毒性試験成績の概要」の項参照)。

また、本薬は、α_{1A} 受容体、α_{1B} 受容体、ヒスタミン H₁ 受容体、ニューロキニン NK₁ 受容体及びセロトニン取り込み部位に対して 10 µmol/L で 70%以上のリガンド結合阻害作用を示し、IC₅₀ は約 1 µmol/L であり、ブタ単離プルキンエ線維を用いた検討において 3 µmol/L の濃度で活動電位への影響が認められ、30 µmol/L の濃度で hERG 電流を 19.6%阻害した。一方、85 種類の受容体及び酵素活性に対して、LAS34850 は 10 µmol/L の濃度で阻害活性を示さなかったものの、ブタ単離プルキンエ線維を用いた検討において 10 µmol/L の濃度で MRD を減少させ、30 µmol/L 以上の濃度では hERG 電流を 17.3%阻害した。LAS34823 は 10 µmol/L の濃度でシグマ受容体へのリガンド結合を 68%阻害し、30 µmol/L の濃度では hERG 電流を 50.8%阻害した。したがって、未変化体及び主要代謝物がヒトでの心血管系に係る安全性に影響を及ぼす可能性は完全には否定できないものの、日本人 COPD 患者 (400 µg 1 日 2 回) における未変化体、LAS34850 及び LAS34823 の C_{max} (0.397、19.2 及び 0.879 nmol/L) と比較して、hERG 電流

に対する IC₅₀ は、それぞれ約 50000 倍、約 1600 倍超及び約 34000 倍、ブタ単離プルキンエ線維の活動電位に対する影響が認められた濃度は、それぞれ約 7600 倍、約 520 倍及び該当せず（LAS34823 では影響なし）であり、いずれも 500 倍以上であった。

以上より、本薬の臨床使用時に、臨床問題となる心血管系に対する作用が発現する可能性は低いと考える。

機構は、非臨床試験成績からは、臨床使用時における本薬と代謝物の心血管系への影響について特段の懸念は示唆されていないと考えるが、本薬のクラス効果として心臓への影響は予想されるリスクであり、COPD 患者は心血管系のリスク因子等を有する場合が多いことから、本薬の心血管系への影響については、臨床試験成績等を踏まえ慎重に判断する必要があると考える（4.（iii）有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞「(2) 安全性について」の項参照）。

また、提出された資料より、本薬の気管支拡張作用は示されており、COPD に対する本薬の効果は期待できると考える。

（ii）薬物動態試験成績の概要 ＜提出された資料の概略＞

吸収、分布、代謝、排泄及び薬物相互作用に関する資料として、マウス、ラット、ウサギ及びイヌにおける気管内、吸入、経口及び静脈内投与時の試験成績が提出された。薬物動態の検討には、本薬及び本薬の ¹⁴C 標識体（[phenyl-U-¹⁴C]標識体及び[glycolyl-U-¹⁴C]標識体⁵）が用いられ、血漿中の未変化体及び代謝物はクロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）（定量下限：未変化体 0.2 ng/mL＜マウス、ラット＞、0.1 ng/mL＜ウサギ、イヌ＞、LAS34823 [アルコール代謝物] 0.5 ng/mL＜マウス＞、0.2 ng/mL＜ラット＞、0.1 ng/mL＜ウサギ、イヌ＞、LAS34850 [カルボン酸代謝物] 5 ng/mL＜マウス、イヌ＞、2 ng/mL＜ラット＞、1 ng/mL＜ウサギ＞）により、組織中放射能は定量的全身オートラジオグラフィにより測定された。放射能濃度は液体シンチレーションカウンターにより測定された。

なお、特に記載のない限り、本薬及び LAS34823（本薬のアルコール代謝物）は臭化物換算量で、LAS34850（本薬のカルボン酸代謝物）は遊離体換算量で示しており、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示している。

（1）吸収

1) 単回投与試験（4.2.2.3-1、4.2.2.5-1、4.2.3.1-6、4.2.3.3.2-2）

マウス、ラット及びイヌに本薬（非標識体又は ¹⁴C 標識体）を単回投与したときの、血漿中本薬未変化体、LAS34823 及び LAS34850 の薬物動態パラメータは表 2～4 のとおりであった。

⁵ [phenyl-U-¹⁴C]標識体及び[glycolyl-U-¹⁴C]標識体は、それぞれ主要代謝物である LAS34823（アルコール代謝物）及び LAS34850（カルボン酸代謝物）側に ¹⁴C が残存する。

表2 マウス、ラット及びイヌに本薬又は¹⁴C 標識体を単回投与したときの未変化体の薬物動態パラメータ

動物種	投与量 (mg/kg)	例数	雌雄	投与経路	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	AUC _{inf} (ng・h/mL)
マウス ^a	500	3	雄	p.o.	28	4	—	206	—
		3	雌		52.6	24	—	624	—
	1000	3	雄		6.33	2	—	53.3	—
		3	雌		10.4	0.5	—	168	—
	2000	3	雄		229	24	—	1991	—
		3	雌		146	24	—	1562	—
ラット	0.2	3	雄	i.h.	2.38	0.17	—	2.90 ^c	—
	2	3	雄		18.0	0.17	6.8	24.0 ^c	86.9
	1 ^b	3	雄	i.v.	89.2	0.083	2.6	61.4	62.5
		3	雌		103.5	0.083	—	61.9	—
イヌ	1 ^b	2	雄	i.v.	25.4	0.08	—	4.0 ^d	—
		2	雌		33.7	0.08	—	3.95 ^d	—
	0.3 ^b	2	雄	i.t.	0.99	3	—	36.1 ^d	—
		2	雌		—	—	—	—	—

平均値、—：データなし。C_{max}：最高濃度、T_{max}：最高濃度到達時間、t_{1/2}：消失半減期、AUC：濃度－時間曲線下面積、p.o.：経口投与、i.h.：吸入投与、i.v.：静脈内投与、i.t.：気管内投与。a：値は幾何平均、b：本薬[phenyl-U-¹⁴C]標識体投与、c：AUC₀₋₂、d：AUC_t

表3 マウス、ラット及びイヌに本薬又は¹⁴C 標識体を単回投与したときの LAS34823 の薬物動態パラメータ

動物種	投与量 (mg/kg)	例数	雌雄	投与経路	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	AUC _{inf} (ng・h/mL)
マウス ^a	500	3	雄	p.o.	13.4	4	—	108	—
		3	雌		20.1	24	—	252	—
	1000	3	雄		14.2	0.5	—	103	—
		3	雌		11.1	8	—	180	—
	2000	3	雄		94.7	24	—	869	—
		3	雌		57.6	24	—	699	—
ラット	0.2	3	雄	i.h.	0.90	0.17	1.8	1.29 ^c	—
	2	3	雄		5.87	0.17	8.6	9.51 ^c	48.9
	1 ^b	3	雄	i.v.	75.8	0.083	2.4	62.0	63.4
		3	雌		89.9	0.083	2.0	82.6	83.5
イヌ	1 ^b	2	雄	i.v.	412.7	0.08	10.6	147.7 ^d	149.0
		2	雌		397.6	0.08	3.41	127.7 ^d	134.0
	0.3 ^b	2	雄	i.t.	0.68	2	—	3.71 ^d	—
		2	雌		—	—	—	—	—

平均値、—：データなし。C_{max}：最高濃度、T_{max}：最高濃度到達時間、t_{1/2}：消失半減期、AUC：濃度－時間曲線下面積、p.o.：経口投与、i.h.：吸入投与、i.v.：静脈内投与、i.t.：気管内投与。a：値は幾何平均、b：本薬[phenyl-U-¹⁴C]標識体投与、c：AUC₀₋₂、d：AUC_t

表4 マウス、ラット及びイヌに本薬又は¹⁴C 標識体を単回投与したときの LAS34850 の薬物動態パラメータ

動物種	投与量 (mg/kg)	例数	雌雄	投与経路	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	AUC _{inf} (ng・h/mL)
マウス ^a	500	3	雄	p.o.	21792	4	—	240991	—
		3	雌		24280	4	—	258810	—
	1000	3	雄		38795	4	—	360678	—
		3	雌		43528	4	—	396058	—
	2000	3	雄		41578	4	—	452929	—
		3	雌		20421	8	—	217880	—
ラット	0.2	3	雄	i.h.	17.1	2	—	35.1 ^c	—
	2	3	雄		101	1	7.7	176 ^c	1486
	1 ^b	3	雄	i.v.	222.4	0.167	—	346	—
		3	雌		221.3	0.083	—	291	—
イヌ	1 ^b	2	雄	i.v.	2088.5	0.08	1.88	3421.6 ^d	3460.0
		2	雌		1797.0	0.08	1.98	3420.3 ^d	3470.0
	0.3 ^b	2	雄	i.t.	240.3	2	2.26	1043.2 ^d	1087.0
		2	雌		171.2	2	3.05	677.9 ^d	733.0

平均値、—：データなし。C_{max}：最高濃度、T_{max}：最高濃度到達時間、t_{1/2}：消失半減期、AUC：濃度－時間曲線下面積、p.o.：経口投与、i.h.：吸入投与、i.v.：静脈内投与、i.t.：気管内投与。a：値は幾何平均、b：本薬[phenyl-U-¹⁴C]標識体投与、c：AUC₀₋₂、d：AUC_t

2) 反復投与試験 (4.2.3.2-1、4.2.3.2-7、4.2.3.2-33)

マウス、ラット及びイヌに本薬を反復吸入投与したときの血漿中未変化体、LAS34823 及び LAS34850 の薬物動態パラメータは表 5～7 のとおりであった。

表5 マウス、ラット及びイヌに本薬を反復吸入投与したときの未変化体の薬物動態パラメータ

動物種	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	例数	測定 時点	雄		雌	
					C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)
マウス	13週間	0.2	2	1日目	1.22	11.4	1.73	13.7
			2	92日目	1.28	15.3	2.71	49.0
		0.6	2	1日目	4.56	21.0	6.48	12.5
			2	92日目	8.22	73.0	5.81	92.6
		2	2	1日目	4.63	14.1	11.2	23.2
			2	92日目	8.17	116	8.14	91.1
ラット	6ヵ月	0.1	2～3	1日目	1.56	1.63	2.10	5.64
			2～3	6ヵ月目	2.35	12.4	2.06	7.01
		0.45	2～3	1日目	6.71	19.2	7.97	20.6
			2～3	6ヵ月目	11.2	28.5	8.25	30.7
		2	2～3	1日目	45.6	84.6	28.8	69.8
			2～3	6ヵ月目	42.5	115.3	30.3	120.6
イヌ	39週間	0.03	4	1日目	0.792	1.39	1.33	1.54
			4	39週	0.666	0.474	0.479	0.229
		0.22	6	1日目	4.12	8.80	3.33	9.63
			6	39週	4.66	11.1	4.45	7.44
		0.8 ^a	雄4、雌6	43日目	6.79	22.9	29.3	52.3
			雄2、雌6	39週	9.60	18.9	6.34	9.86

平均値。C_{max}：最高濃度、AUC：濃度－時間曲線下面積。a：投与34日目までは1.6 mg/kg/日、9日間の休薬後、投与43日目以降0.8 mg/kg/日。

表6 マウス、ラット及びイヌに本薬を反復吸入投与したときの LAS34823 の薬物動態パラメータ

動物種	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	例数	測定 時点	雄		雌	
					C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)
マウス	13週間	0.2	2	1日目	1.01	0.758	1.12	0.840
			2	92日目	BLQ	—	1.69	8.48
		0.6	2	1日目	3.06	3.84	3.07	5.09
			2	92日目	1.71	4.03	3.87	21.6
		2	2	1日目	3.41	13.4	7.36	26.2
			2	92日目	4.10	23.4	4.83	27.2
ラット	6ヵ月	0.1	2～3	1日目	0.331	0.347	0.339	0.378
			2～3	6ヵ月目	0.416	4.15	0.402	0.592
		0.45	2～3	1日目	1.39	7.73	1.51	8.30
			2～3	6ヵ月目	1.48	12.6	1.32	11.7
		2	2～3	1日目	5.68	36.8	4.67	30.9
			2～3	6ヵ月目	7.90	57.5	7.23	67.7
イヌ	39週間	0.03	4	1日目	0.529	0.883	0.564	0.329
			4	39週	0.635	1.11	0.695	0.608
		0.22	6	1日目	5.69	13.7	4.82	11.3
			6	39週	6.43	21.6	7.75	16.5
		0.8 ^a	雄4、雌6	43日目	11.8	42.1	44.1	116
			雄2、雌6	39週	13.6	51.7	5.11	17.5

平均値、—：データなし、BLQ：定量下限値未満。C_{max}：最高濃度、AUC：濃度－時間曲線下面積。a：投与34日目までは1.6 mg/kg/日、9日間の休薬後、投与43日目以降0.8 mg/kg/日。

表7 マウス、ラット及びイヌに本薬を反復吸入投与したときの LAS34850 の薬物動態パラメータ

動物種	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	例数	測定 時点	雄		雌	
					C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)
マウス	13 週間	0.2	2	1 日目	48.0	301.2	83.7	628.4
			2	92 日目	32.4	488.9	83.9	744.1
		0.6	2	1 日目	90.8	1069	163	2119
			2	92 日目	161	1295	132	1689
		2	2	1 日目	265	1733	253	1828
			2	92 日目	603	6615	705	9202
ラット	6 ヶ月	0.1	2～3	1 日目	6.16	84.2	15.9	70.5
			2～3	6 ヶ月目	6.39	52.7	14.2	102.2
		0.45	2～3	1 日目	43.1	587	54.6	452
			2～3	6 ヶ月目	32.1	402.4	40.4	423.3
		2	2～3	1 日目	112.8	1697	101.9	1517
			2～3	6 ヶ月目	180.0	1906	282.5	3868
イヌ	39 週間	0.03	4	1 日目	29.3	165	43.9	228
			4	39 週	BLQ	15.7	7.86	19.6
		0.22	6	1 日目	137	912	135	847
			6	39 週	95.2	836	84.7	639
		0.8 ^a	雄 4、雌 6	43 日目	212	1908	443	5574
			雄 2、雌 6	39 週	151	1882	68.0	797

平均値、BLQ：定量下限値未満。C_{max}：最高濃度、AUC：濃度－時間曲線下面積。a：投与 34 日目までは 1.6 mg/kg/日、9 日間の休薬後、投与 43 日目以降 0.8 mg/kg/日。

(2) 分布

1) 組織内分布 (4.2.2.3-1～4)

雌雄ラット（各時点 1 例）に本薬[phenyl-U-¹⁴C]標識体（1 mg/kg）を単回静脈内投与したとき、投与 15 分後には放射能は全身に分布し、特に膀胱、腎臓、脾臓、小腸、肝臓、胃、盲腸、前立腺及び甲状腺において高い放射能が検出された。多くの組織では投与 15 分後において放射能は最高値を示したが、リンパ節及び前立腺では投与 1 時間後に、骨格筋では投与 2 時間後に、盲腸では投与 4 時間後に最高値を示した。投与 168 時間後にはすべての組織で放射能は検出限界付近か、検出限界未満であった。また、雌雄ラット（各時点 1 例）に本薬[phenyl-U-¹⁴C]標識体（1 mg/kg）を単回気管内投与したとき、肺に高い放射能が認められたが、肺以外の組織の放射能は低く、投与 72 時間後にはすべての組織で検出限界付近か、検出限界未満であった。

雌雄ラット（各時点 1 例）に本薬[glycolyl-U-¹⁴C]標識体（1 mg/kg）を単回静脈内投与したとき、投与 15 分後には全身に分布し、特に膀胱、腎臓、脾臓、小腸、胃、前立腺、肝臓、甲状腺及び盲腸において高い放射能が検出された。多くの組織では投与 15 分後において放射能は最高値を示したが、脾臓では投与 1 時間後に、小腸では投与 2 時間後に最高値を示した。投与 168 時間後にはすべての組織で放射能は検出限界付近か、検出限界未満であった。また、雌雄ラット（各時点 1 例）に本薬[glycolyl-U-¹⁴C]標識体（1 mg/kg）を単回気管内投与したとき、肺に高い放射能が認められた以外は全身の放射能は低く、投与 72 時間後にはすべての組織で検出限界付近か、検出限界未満であった。

雄性の有色ラット（各時点 1 例）に本薬[phenyl-U-¹⁴C]標識体又は本薬[glycolyl-U-¹⁴C]標識体（それぞれ 1 mg/kg）を単回静脈内投与したときの、メラニン含有組織（眼、有色皮膚）における放射能分布が検討された。いずれの組織においても投与 1 時間後に放射能は最高値を示したが、投与 168 時間後には各組織の放射能濃度は低下したことから、未変化体及び代謝物のメラニン含有組織への結合は可逆的であることが示唆された。

2) 血漿タンパク結合 (4.2.2.3-4)

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの血漿に本薬[phenyl-U-¹⁴C]標識体又は本薬[glycolyl-U-¹⁴C]標識体を 0.05～25 µg/mL の濃度で添加したときのタンパク結合率が測定された。本薬[phenyl-U-¹⁴C]標識

体及び本薬[glycolyl-U-¹⁴C]標識体の血漿タンパクへの結合率は、マウスでは11.5～27.6及び78.7～82.0%、ラットでは21.9～29.6及び85.2～87.7%、ウサギでは10.4～15.4及び85.2～87.1%、イヌでは11.9～19.7及び63.7～68.1%、ヒトでは11.0～20.9及び80.2～88.8%であった。ヒト血清アルブミン（40 mg/mL）又は α_1 -酸性糖タンパク質（2 mg/mL）に本薬[phenyl-U-¹⁴C]標識体又は本薬[glycolyl-U-¹⁴C]標識体を0.1及び1.0 μ g/mLの濃度で添加したときのタンパク結合率は、ヒト血清アルブミンではそれぞれ7.3～12.0及び89.2～90.3%、 α_1 -酸性糖タンパク質ではそれぞれ81.1～84.0及び82.5～85.1%であった。なお、添加3時間後の血漿サンプル中には、未変化体は検出されず、LAS34850及びLAS34823が検出された。

3) 胎児移行 (4.2.2.3-1, 2)

妊娠 17 日目の雌性ラット（各時点 1 例）に本薬[phenyl-U-¹⁴C]標識体又は本薬[glycolyl-U-¹⁴C]標識体（それぞれ 1 mg/kg）を単回静脈内投与したとき、それぞれ投与 2 時間後（血漿中濃度：0.051 μ g/mL、胎盤濃度：2.18 μ g/g wet weight tissue）及び 15 分後（血漿中濃度：0.52 μ g/mL、胎盤濃度：1.65 μ g/g wet weight tissue）に最高値の放射能が検出され、未変化体及び代謝物が胎児へ移行する可能性が示唆された。

(3) 代謝

1) *in vitro* 試験 (4.2.2.4-1～10)

マウス、ラット、ウサギ、イヌ又はヒトの肝ミクロソームに本薬[phenyl-U-¹⁴C]標識体、本薬[glycolyl-U-¹⁴C]標識体又は本薬[oxalyl-U-¹⁴C]標識体⁶（それぞれ 5～50 μ mol/L）を添加しインキュベーションしたとき、いずれの種においても M1、M2（LAS34823）、M4、m2、m3（LAS34850）、ma 及び未変化体が検出され、マウス、ウサギ及びヒトでは M3 及び m1、マウス、ラット及びヒトでは M5 が検出された。マウス、ラット、ウサギ、イヌ又はヒトの肝細胞に本薬[phenyl-U-¹⁴C]標識体又は本薬[glycolyl-U-¹⁴C]標識体（それぞれ 20 μ mol/L）を添加しインキュベーションしたとき、いずれの種においても M1、M2、m3 及び未変化体が検出され、マウス、ラット及びイヌでは m2 が検出された。また、ラット及びヒト肝 S9 画分に本薬[phenyl-U-¹⁴C]標識体又は本薬[oxalyl-U-¹⁴C]標識体（それぞれ 50 又は 500 μ mol/L）を添加したとき、いずれの種においても M1、M2（LAS34823）、M3、M4、m1、m2、m3（LAS34850）、ma 及び未変化体が検出された。さらに、チトクロム P450（以下、「CYP」）阻害剤及び遺伝子組み換え CYP アイソフォームを用いて本薬の代謝に関与する CYP（CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4、3A5、4A11、4F2、4F3A 及び 4F3B）が検討され、M3 への代謝には CYP3A4、M4 への代謝には CYP2D6 及び CYP1A1 が関与していることが示唆された。

ヒト肝ミクロソームに本薬[phenyl-U-¹⁴C]標識体、本薬[glycolyl-U-¹⁴C]標識体、^[14C]LAS34823 又は ^[14C]LAS34850（それぞれ 20 μ M）を添加しインキュベーションしたとき、^[14C]LAS34823 を除き、NADPH 存在下のみで肝ミクロソームとの結合が認められ、本薬[glycolyl-U-¹⁴C]標識体、本薬[phenyl-U-¹⁴C]標識体、^[14C]LAS34850 の順に高かった。これらの結合は、グルタチオン（5 mmol/L）の添加により、それぞれ 83、75 及び 95%低下した。また、本薬[glycolyl-U-¹⁴C]標識体のヒト肝ミクロソームへの結合に対する、CYP アイソフォームに特異的阻害作用を示す α -ナフトフラボン（1 μ mol/L、CYP1A2 阻害）、キニジン（10 μ mol/L、CYP2D6 阻害）、スルファフェナゾール（10 μ mol/L、CYP2C9 阻害）、オメプラゾール（10 μ mol/L、CYP2C19 阻害）及びケトコナゾール（2 μ mol/L、CYP3A4 阻害）の影響が検討され、キニジン及びケトコナゾールにより結合はそれぞれ 52.1%及び 73.2%阻害されたことから、ヒト肝ミクロソームにおける本薬の結合には、CYP2D6 及び CYP3A4 が関与することが示唆された。

⁶ 本薬[glycolyl-U-¹⁴C]標識体と同様の炭素への標識を含む複数炭素の標識体。

ヒトの血漿、肝ミクロソーム又は肝 S9 画分に本薬 50 $\mu\text{mol/L}$ を添加しインキュベーションしたとき、血漿中には LAS34823 及び LAS34850 が多く検出され、その反応は選択的アセチルコリンエステラーゼ (AChE) 阻害剤である 1,5-Bis(4-allyldimethylammoniumphenyl)pentan-3-one (BW284c51) 100 $\mu\text{mol/L}$ の処置により 50% 阻害され、選択的ブチルコリンエステラーゼ (BuChE) 阻害剤である tetra-isopropylpyrophosphoramidate (iso-OMPA) 10 $\mu\text{mol/L}$ 及び 100 $\mu\text{mol/L}$ の処置により、それぞれ 40% 及び 100% 阻害された。さらに遺伝子組み換えヒト AChE 又はヒト精製 BuChE に本薬 5 $\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、ヒト精製 BuChE のみで LAS34850 の生成が認められた。遺伝子組み換え CYP アイソフォーム (CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4、3A5、4A11、4F2、4F3A 及び 4F3B) に本薬 20 $\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、未添加時と比較して LAS34823 及び LAS34850 の生成は増加しなかった。

ラット及びヒトの肺、小腸及び腎臓の細胞画分に本薬 5 $\mu\text{mol/L}$ を添加しインキュベーションしたとき、いずれの細胞画分においても本薬の加水分解物が認められたが、肺及び腎臓の細胞画分における本薬の消失率は NADPH 添加の影響がなかったことから、肺及び腎臓において酵素的な加水分解は進行しないことが示唆された。ヒト小腸画分においては、CYP3A4/5 及び CYP2D6 による代謝と考えられる NADPH 依存下での代謝が認められた。

なお、本薬は酸性水溶液中 (pH 4 以下) では安定であったが、50 mmol/L リン酸緩衝液中 (pH 7.4、37°C) では本薬 (50 $\mu\text{mol/L}$) の濃度は経時的に減少し (半減期 1.2 時間)、本薬の加水分解は非酵素的にも進行することが示唆された。

2) *in vivo* 試験 (4.2.2.3-1、2、4.2.2.5-1~4)

マウス (各群雌雄各 3 例) に本薬 [phenyl- U - ^{14}C] 標識体又は本薬 [glycolyl- U - ^{14}C] 標識体 (それぞれ 1 mg/kg) を単回静脈内投与したとき、本薬 [phenyl- U - ^{14}C] 標識体では、投与 168 時間後までの尿中に、未変化体、M1、M2、M1 のグルクロン酸抱合体、M2 に由来した代謝物のグルクロン酸抱合体及び 2 種類の未同定放射能成分、糞中に、未変化体、M2 及び 9 種類の未同定放射能成分が検出され、本薬 [glycolyl- U - ^{14}C] 標識体では、投与 168 時間後までの尿中に、未変化体、m2、m3 及び 9 種類の未同定放射能成分、糞中に、m3 及び 5 種類の未同定放射能成分が検出された。

ラット (各群雌雄各 3 例) に本薬 [phenyl- U - ^{14}C] 標識体又は本薬 [glycolyl- U - ^{14}C] 標識体 (それぞれ 1 mg/kg) を単回静脈投与したとき、本薬 [phenyl- U - ^{14}C] 標識体では、投与 168 時間後までの尿中に、未変化体、M2、M2 の水酸化体及び M2 の水酸化体のグルクロン酸抱合体、糞中に、未変化体、M2 が検出され、本薬 [glycolyl- U - ^{14}C] 標識体では、投与 168 時間後までの尿中及び糞中に m3 が検出された。

妊娠雌ウサギ (各 3 例) に本薬 [phenyl- U - ^{14}C] 標識体又は本薬 [glycolyl- U - ^{14}C] 標識体 (それぞれ 1 mg/kg) を単回静脈内投与したとき、本薬 [phenyl- U - ^{14}C] 標識体では、投与 168 時間後までの尿中に、M1、M2、M1 のグルクロン酸抱合体及び M2 に由来した代謝物のグルクロン酸抱合体、糞中に、未変化体、M2 及び 2 種類の未同定放射能成分が検出され、本薬 [glycolyl- U - ^{14}C] 標識体では、投与 168 時間後までの尿中に、m1、m2、m3 及び 7 種類の未同定放射能成分、糞中に、未変化体、m3 及び 1 種類の未同定放射能成分が検出された。

イヌ (各群雌雄各 2 例) に本薬 [phenyl- U - ^{14}C] 標識体又は本薬 [glycolyl- U - ^{14}C] 標識体を単回静脈内投与 (それぞれ 1 mg/kg) 又は気管内投与 (それぞれ 0.3 mg/kg) したとき、本薬 [phenyl- U - ^{14}C] 標識体では、静脈内及び気管内投与のいずれにおいても投与 168 時間後までの尿中に、M2、M2 の水酸化体及び M2 の水酸化体のグルクロン酸抱合体、糞中に、M2 及び M2 の水酸化体が検出され、本薬 [glycolyl- U - ^{14}C] 標

識体では、静脈内及び気管内投与のいずれにおいても投与 168 時間後までの尿中に m3 が検出された。

以上の代謝試験の検討より、本薬の主代謝物は、血漿中でのブチルコリンエステラーゼによる加水分解により生じるアルコール代謝物 (M2) 及びカルボン酸代謝物 (m3) であり、これらに派生して、M1、M3、M4、M5、m1、m2 及び ma が生じると推察されている (図 1)。

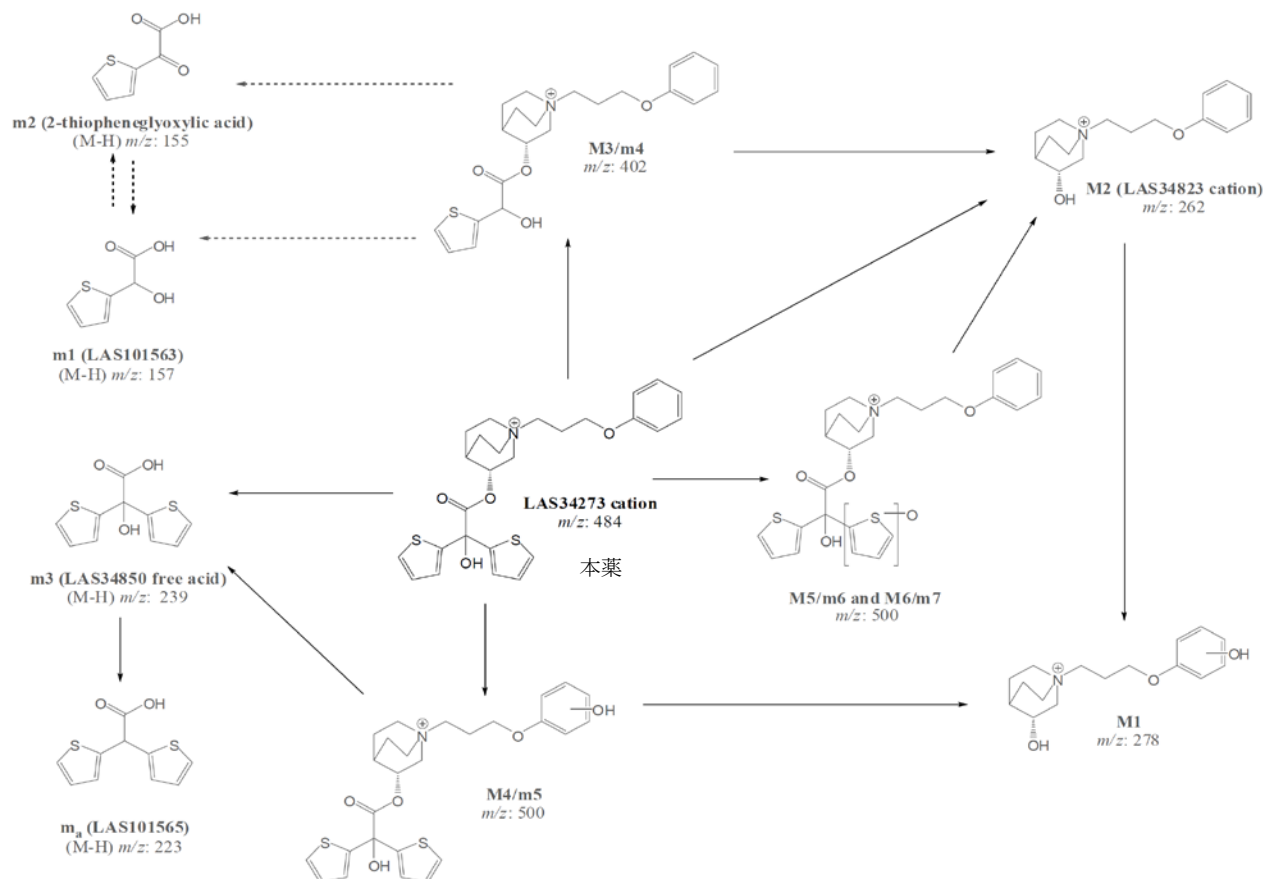


図 1 本薬の主な推定代謝経路

(4) 排泄

1) 尿中及び糞中排泄 (4.2.2.3-1、2、4.2.2.5-1～4)

マウス (各群雌雄各 3 例) に本薬[phenyl-U-¹⁴C]標識体又は本薬[glycolyl-U-¹⁴C]標識体 (それぞれ 1 mg/kg) を単回静脈内投与したときの投与 168 時間後までの尿中及び糞中排泄率 (投与量に対する放射能の割合、以下同様) は、本薬[phenyl-U-¹⁴C]標識体では雄でそれぞれ 62.0 及び 30.5%、雌でそれぞれ 47.3 及び 33.6% であり、本薬[glycolyl-U-¹⁴C]標識体では雄でそれぞれ 60.3 及び 23.9%、雌でそれぞれ 36.3 及び 39.2% であった。

ラット (各群雌雄各 3 例) に本薬[phenyl-U-¹⁴C]標識体又は本薬[glycolyl-U-¹⁴C]標識体 (それぞれ 1 mg/kg) を単回静脈内投与したとき、投与 168 時間後までの尿中及び糞中排泄率は、本薬[phenyl-U-¹⁴C]標識体では雄でそれぞれ 33.4 及び 68.1%、雌でそれぞれ 24.9 及び 70.2% であり、本薬[glycolyl-U-¹⁴C]標識体では雄でそれぞれ 53.0 及び 34.0%、雌でそれぞれ 57.5 及び 31.8% であった。

雄性ラット (各群 3 例) に本薬[phenyl-U-¹⁴C]標識体又は本薬[glycolyl-U-¹⁴C]標識体 (それぞれ 1 mg/kg) を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までの尿中及び糞中排泄率は、本薬[phenyl-U-¹⁴C]標識体ではそれぞれ 4.9 及び 95.4% であり、本薬[glycolyl-U-¹⁴C]標識体ではそれぞれ 42.8 及び 49.4% であった。

妊娠雌ウサギ(各群3例)に本薬[phenyl-U-¹⁴C]標識体又は本薬[glycolyl-U-¹⁴C]標識体(それぞれ1 mg/kg)を単回静脈内投与したとき、投与168時間後までの尿中及び糞中排泄率は、本薬[phenyl-U-¹⁴C]標識体ではそれぞれ32.9及び35.5%であり、本薬[glycolyl-U-¹⁴C]標識体ではそれぞれ49.4及び7.0%であった。

イヌ(各群雌雄各2例)に本薬[phenyl-U-¹⁴C]標識体又は本薬[glycolyl-U-¹⁴C]標識体(それぞれ1 mg/kg)を単回静脈内投与したとき、投与168時間後までの尿中及び糞中排泄率は、本薬[phenyl-U-¹⁴C]標識体では雄でそれぞれ77.8及び8.6%、雌でそれぞれ80.7及び11.3%であり、本薬[glycolyl-U-¹⁴C]標識体では雄でそれぞれ70.0及び3.7%、雌でそれぞれ69.4及び8.0%であった。

イヌ(各群雌雄各2例)に本薬[phenyl-U-¹⁴C]標識体又は本薬[glycolyl-U-¹⁴C]標識体(それぞれ0.3 mg/kg)を単回気管内投与したとき、投与168時間後までの尿中及び糞中排泄率は、本薬[phenyl-U-¹⁴C]標識体では雄でそれぞれ17.4及び64.6%、雌でそれぞれ11.0及び54.8%であり、本薬[glycolyl-U-¹⁴C]標識体では雄でそれぞれ72.7及び7.8%、雌でそれぞれ55.5及び13.6%であった。

2) 乳汁中排泄 (4.2.2.3-1、2)

分娩後約14日後の雌性ラット(各群15例)に本薬[phenyl-U-¹⁴C]標識体又は本薬[glycolyl-U-¹⁴C]標識体(それぞれ1 mg/kg)を単回静脈内投与したとき、いずれの投与時にも母乳中放射能濃度は投与6時間後に最高値(それぞれ 161.3 ± 25.9 及び 222.5 ± 45.1 ng/g)を示し、未変化体及び代謝物が乳汁中へ移行する可能性が示唆された。

(5) 薬物動態学的薬物間相互作用

1) 酵素阻害及び酵素誘導 (4.2.2.4-12～14)

ヒト血漿を用いて、本薬、LAS34823及びLAS34850(それぞれ0～100 µmol/L)によるヒトエステラーゼ(AChE、BuChE、パラオキシナーゼ、カルボキシエステラーゼ(以下、「CbE」)及びアシルエステラーゼ)に対する阻害作用が検討され、本薬のAChE、BuChE及びCbEに対するIC₅₀は、それぞれ7.5、9.5及び43.6 µmol/Lであり、パラオキシナーゼ及びアシルエステラーゼ活性には阻害作用を示さなかった。LAS34823のAChE及びBuChEに対するIC₅₀は約100 µmol/Lであり、パラオキシナーゼ、CbE及びアシルエステラーゼ活性には阻害作用を示さず、LAS34850はいずれの酵素活性に対する阻害作用も示さなかった。

ヒト肝ミクロソームを用いて、本薬、LAS34823及びLAS34850(それぞれ0～100 µmol/L)による各CYPアイソザイム(CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5及びCYP4A9/11)に対する阻害作用が検討され、本薬のCYP2D6に対するIC₅₀値は2.4 µmol/L、CYP3A4/5に対するIC₅₀値は88.1 µmol/L(プローブ基質:テストステロン)及び91.8 µmol/L(プローブ基質:ニフェジピン)であり、LAS34823のCYP2D6に対するIC₅₀値は20.6 µmol/Lであった。LAS34850はいずれのCYPアイソフォームに対しても阻害作用を示さなかった。また、ヒト肝ミクロソームに本薬、LAS34823及びLAS34850(それぞれ100 µmol/L)を添加した30分後に、各CYPアイソザイムに対する阻害作用が検討され、本薬、LAS34823及びLAS34850は、いずれのCYPアイソフォームに対してもほとんど阻害作用を示さなかったことから、本薬、LAS34823及びLAS34850は、CYPに対する非競合的な阻害作用を有さないことが示唆された。

ヒト肝細胞を用いて、本薬(13～1300 pg/mL)、LAS34823(13～1300 pg/mL)及びLAS34850(412.2～41220 pg/mL)のCYP(CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19及びCYP3A4/5)に対する誘導作用が検討され、いずれにおいても誘導作用はほとんど認められなかった。

2) トランスポーター (4.2.2.4-15、16)

Caco-2 細胞を用いて、本薬 (0.34~32.23 µg/mL)、LAS34823 (0.18~18.82 µg/mL) 及び LAS34850 (1.32 及び 13.19 µg/mL) の P-糖タンパク質 (P-gp) による輸送が検討された。見かけの透過係数比⁷⁾は、本薬 0.34、2.97 及び 32.23 µg/mL でそれぞれ 2.28 ± 0.43 、 1.77 ± 0.57 及び 2.42 ± 0.70 、LAS34823 0.18、1.96 及び 18.82 µg/mL でそれぞれ 0.73 ± 0.13 、 2.64 ± 0.76 及び 3.81 ± 1.14 、LAS34850 1.32 及び 13.19 µg/mL でそれぞれ 1.14 ± 0.43 及び 0.94 ± 0.22 であり、P-gp 阻害作用を有するシクロスポリン (25 µmol/L) 存在下では本薬及び LAS34823 の見かけの透過係数比は約 1 であったことから、本薬及び LAS34823 は P-gp の基質であることが示唆された。

また、本薬、LAS34823 及び LAS34850 による Caco-2 細胞における [³H]-ジゴキシン輸送に対する阻害作用が検討され、いずれにおいても阻害作用は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績について、特段の問題はないものと判断した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

毒性に関する資料として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験 (皮膚感作性試験、不純物の毒性試験) の成績が提出された。なお、毒性試験は、吸入、経口、皮下又は静脈内投与により実施され、吸入及び経口投与の場合には、微粉末化したアクリジニウム臭化物が使用されている。

(1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.1-1~4)

雌雄 CD-1 マウスを用いた本薬の単回経口投与毒性試験では、高用量 (2000 mg/kg) で死亡は認められなかったが、低・中用量 (500 及び 1000 mg/kg) の雌で原因不明の死亡が認められたため、雌の非致死量は不明とされている。高用量群では、眼瞼下垂、鎮静及び異常姿勢が認められている。雌雄 SD ラットを用いた単回吸入投与毒性試験では、3.7~3.8 mg/kg の 1 時間吸入投与で死亡例、一般状態及び体重への影響、剖検での影響は認められなかった。雌雄 SD ラットを用いた単回経口投与毒性試験では、最高用量の 2000 mg/kg まで死亡例は認められなかったが、散瞳、色素涙、眼瞼下垂が認められた。概略の致死量は 2000 mg/kg 超と判断されている。雌性 Wistar ラットを用いた単回静脈内投与毒性試験では、最高用量の 1.2 mg/kg まで死亡例は認められず、概略の致死量は 1.2 mg/kg 超と判断されている。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験として、マウス (13 週間)、ラット (2 週間、4 週間及び 6 ヶ月間) 及びイヌ (2 週間、4 週間及び 39 週間) を用いた吸入投与毒性試験、ラット及びイヌを用いた 2 及び 4 週間経口投与毒性試験、ラット及びイヌを用いた 14 日間静脈内投与毒性試験、並びに、ラット 26 週間皮下投与毒性試験が実施された。また、ラット 6 ヶ月間反復吸入投与毒性試験において認められた死亡及び肺病変の発現機序並びに異なるロットの毒性を比較検討するラット 26 週間吸入投与毒性試験も実施された。

⁷⁾ apical 側 (A) から basolateral 側 (B) への見かけの透過係数 ($P_{appA \rightarrow B}$) と B から A への見かけの透過係数 ($P_{appB \rightarrow A}$) との比 ($P_{appB \rightarrow A} / P_{appA \rightarrow B}$)。

本薬の吸入投与による毒性所見として、鼻腔、上気道への刺激性変化、薬理作用に起因する唾液分泌減少及び耳下腺における巣状から多巣性の腺房細胞好塩基性巣の発現、心拍数の一過性の増加、肺泡マクロファージ集簇、血管周囲炎等が認められた。ラット 6 ヶ月間吸入投与毒性試験の無毒性量は 0.035 mg/kg/日、イヌ 39 週間吸入投与毒性試験の無毒性量は 0.225 mg/kg/日と判断されており、当該用量での暴露量は、本剤の予定臨床用量（アクリジニウム臭化物として 1 回 400 µg、1 日 2 回）を日本人 COPD 患者に投与したときの暴露量⁸と比較して、ラットでは C_{max} で約 5 倍、AUC で約 7 倍、イヌでは C_{max} で約 16 倍、AUC で約 7.9 倍であった。また、ヒト主要代謝物である LAS34823 については、ラットでは C_{max} で約 1.2 倍、AUC で約 0.1 倍、イヌでは C_{max} で約 19 倍、AUC で約 4.1 倍であり、同じくヒト主要代謝物である LAS34850 については、ラットでは C_{max} で約 1.1 倍、AUC で約 0.2 倍、イヌでは C_{max} で約 21 倍、AUC で約 8.4 倍であった。当該毒性試験の無毒性量における肺到達量は、ヒトの肺到達量と比較して、ラットで約 36～45 倍、イヌで約 119～128 倍と推定されている⁹。

1) マウス 13 週間吸入投与毒性試験 (4.2.3.2-1)

雌雄 B6C3F1 マウスに、本薬 0（空気又は乳糖）、0.20、0.61 又は 2.5 mg/kg/日が、13 週間鼻部より吸入投与された。空気対照群の雄 1/12 例、乳糖対照群の雌 1/12 例、0.61 mg/kg/日の雌 1/12 例及び 2.5 mg/kg/日の雌雄各 2/12 例が死亡した。死因は不明であったが、一部の個体では活動性の低下及び消瘦が認められた。2.5 mg/kg/日で体重増加率の低値、0.20 mg/kg/日以上で摂餌量の高値が認められた。2.5 mg/kg/日の雄で相対及び絶対リンパ球数の低値が認められた。血液生化学的検査において、0.20 mg/kg/日以上で雄で血糖値の高値、2.5 mg/kg/日の雌雄でクレアチニン及びナトリウムの低値、雌でグロブリンの高値が認められた。2.5 mg/kg/日で相対肝重量の高値が認められ、雄では用量依存性が認められた。剖検所見及び病理組織学的所見に毒性学的に意義のある変化は認められなかった。0.20 及び 0.61 mg/kg/日で認められた血糖値及び肝重量への影響は、摂餌量の増加に起因する毒性学的意義の低い所見と考察されている。死亡例数及び体重増加率の所見から、無毒性量は 0.61 mg/kg/日と判断されている。

2) ラット 14 日間吸入投与毒性試験 (4.2.3.2-3)

SD ラットに、本薬 0（空気又は乳糖）、0.413¹⁰、2.039 又は 4.129 mg/kg/日が、14 日間鼻部より吸入投与された。死亡例はなく、一般状態及び眼科学的検査所見に異常は認められなかった。投与 1 週目に、すべての群で摂餌量の低値、両対照群の雄を除くすべての群で体重増加率の低値が認められた。血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び器官重量において毒性学的に意義のある変化は認められなかった。下顎リンパ節の腫大が、雄では空気対照群及び 2.039 mg/kg/日各 1/10 例に認められ、雌では乳糖対照群 2/10 例、0.413 mg/kg/日 6/10 例、2.039 mg/kg/日 1/10 例及び 4.129 mg/kg/日 5/10 例に認められ、形質細胞の増加、リンパ濾胞過形成の発現率の上昇又は程度の重症化を伴っていた。0.413 mg/kg/日以上で鼻腔において、杯細胞の過形成発現率の上昇又は程度の重症化が認められ、軽微から軽度の炎症が認められる個体もあった。4.129 mg/kg/日では、腭外分泌腺の腺房細胞に残余小体を伴う空胞化が認められ、特に雄において発現率が高く、程度も重症であった。本薬投与による軽微な刺激性が示唆されたが、0.413

⁸ 本薬： C_{max} ＝0.224 ng/mL、AUC＝0.964 ng・h/mL、代謝物 LAS34823： C_{max} ＝0.301 ng/mL、AUC＝3.96 ng・h/mL、代謝物 LAS34850： C_{max} ＝4.61 ng/mL、AUC＝79.0 ng・h/mL。AUC は、 AUC_{0-8} を一日投与量（800 µg）に換算。

⁹ 肺到達量（肺中濃度）＝〔投与量（体重あたり投与量）×投与終了時剖検前最終体重〕／剖検時の平均肺重量。ヒト肺到達量（µg/g）＝200 µg×2（臨床用量 400 µg）×2（BID）×0.3011（肺到達率）／1100 g（ヒト肺重量）＝0.219 µg/g。肺到達量比＝動物の肺中濃度／ヒトの肺中濃度。

¹⁰ 0.413 mg/kg/日は、乳糖を賦形剤とする 0.75%本薬製剤が用いられた。

mg/kg/日の所見は軽度であることから、無毒性量は 0.413 mg/kg/日と判断されている。

3) ラット 28 日間吸入投与毒性試験 (4.2.3.2-5)

SD ラットに、本薬 0 (空気又は乳糖)、0.16、2.1 又は 4.0 mg/kg/日¹¹が、28 日間鼻部より吸入投与された。死亡例はなく、一般状態及び眼科学的検査所見に異常は認められなかった。4.0 mg/kg/日の雄で、本薬投与に起因すると考えられる体重増加率の低値が認められた。0.16 mg/kg/日以上で摂餌量の低値が認められ、特に投与 1 週目で顕著であった。2.1 mg/kg/日以上で、グロブリン値、尿検査値への影響が特に雄で認められたが、毒性学的意義の低い所見と判断されている。2.1 mg/kg/日以上雄及び 4.0 mg/kg/日の雌でハーダー腺の腺房拡張が腺房肥大及びポルフィリン沈着を伴って認められ、特に雄において発現率の上昇又は程度の重症化が認められた。0.16mg/kg/日以上では、鼻腔及び鼻咽頭管における杯細胞の増殖、並びに肺泡マクロファージ (0.16mg/kg/日の雄を除く) の発現率の上昇又は程度の重症化が認められた。杯細胞の増殖はラットの吸入投与試験で一般的に認められる可逆性の変化であり、肺泡マクロファージは炎症を伴わない変化であったことから、毒性学意義は低いと判断されている。ヒトにはハーダー腺は存在しないことから、ハーダー腺の所見はヒトへの外挿性はないと考察されているが、当該所見に基づき、本試験における無毒性量は 0.16 mg/kg/日と判断されている。

4) ラット 6 ヶ月間吸入投与毒性試験 (I) (4.2.3.2-7)

Wistar ラットに、本薬 0 (空気又は乳糖)、0.09、0.46 又は 2.4¹² mg/kg/日が、6 ヶ月間鼻部より吸入投与された。0.09 mg/kg/日の雌 1/20 例、0.46 mg/kg/日の雄 5/20 例及び雌 1/20 例、2.4 mg/kg/日の雌 1/20 例が死亡した。0.09 及び 0.46 mg/kg/日において耳下腺のごく軽度から中等度の肥大、好塩基性腺房の増加及びごく軽度の腺房萎縮が認められ、喉頭及び食道の飼料残留¹³並びに肺出血も認められたことから、死因は乾燥飼料の摂取後に咽頭反射による喉頭痙攣が惹起されたことによる可能性が高く、本薬の薬理作用による唾液分泌減少に関係する可能性があると考えられている。0.09 mg/kg/日以上雄及び 0.46 mg/kg/日以上雄で投与初期に体重の減少が認められ、6 ヶ月間の投与期間をとおして雌雄の体重及び体重増加率の低値が用量依存的に認められた。一部の投与群では投与初期に摂餌量も減少した。0.46 mg/kg/日以上雄で総白血球数の高値、2.4 mg/kg/日ではリンパ球数の高値が認められ、白血球数及びリンパ球数の高値は最終投与後 6 週間の休薬後も持続した。血液生化学的検査では、0.46 mg/kg/日以上で投与 3 ヶ月後から血中ナトリウム濃度の高値、2.4 mg/kg/日で尿酸の高値が認められ、休薬後も持続していた。2.4 mg/kg/日で乳酸脱水素酵素及びクレアチニンキナーゼの高値が認められ、2.4 mg/kg/日の雄で尿検査値では比重及び浸透圧の低値が認められた。0.46 mg/kg/日以上雄で胸腺重量の低値が認められた。2.4 mg/kg/日の雄で肺重量の高値が認められ、病理組織学的変化 (下記) を伴っていたことから、本薬投与に関連する所見と考察されている。0.46 mg/kg/日以上で肺の変色又は変色巣の発現率の高値が認められた。0.09 mg/kg/日以上で肺の大小血管の外膜、気管支関連リンパ系組織 (Bronchial-associated lymphoid tissue、以下「BALT」) 及び肺泡マクロファージへのヘモジデリン沈着が用量依存的に、また、休薬後にも認められ、0.46 mg/kg/日以上では、特に、肺泡マクロファージの集簇、肺胞壁圧迫、肺胞壁過形成、肺の細動脈及び動脈の血管周囲炎等が認められた。2.4 mg/kg/日の雌で、腎臓尿細管のリポフス

¹¹ 0.16 mg/kg/日は、乳糖を賦形剤とする 0.75%本薬製剤が用いられた。

¹² 各投与群で乳糖を賦形剤とする 10%本薬製剤が用いられた。

¹³ ラット反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.2-23及び4.2.3.2-24) において、本薬投与により嚥下障害が認められている。

チン沈着及び石灰化の発現率がわずかに増加した。0.46 mg/kg/日以上でハーダー腺のポルフィリン沈着が、個体によっては肥大を伴って認められ、雌では休薬後にも認められた。このポルフィリン¹⁴は金属を含んでいなかったことから、肺でのヘモジデリン沈着との関連はないと考察されている。また、ハーダー腺は発生上唾液腺に属することから、これらの所見は、M₃受容体の阻害による唾液腺分泌抑制作用に関係する (Iwai H et al. *J Tox Sci*. 25: 151-159, 2000) と考察されている。2.4 mg/kg/日の雄及び 0.46 mg/kg/日以上での雌で、鼻腔の杯細胞増殖の発現率の高値が認められた。以上より、本試験では無毒性量は見出されていない。

5) ラット 6 ヶ月間吸入投与毒性試験 (II) (4.2.3.2-9)

Wistar ラットに、本薬 0 (乳糖)、0.010、0.035、0.082 又は 0.20 mg/kg/日¹⁵が、6 ヶ月間鼻部より吸入投与された。0.082 mg/kg/日の雄 3/20 例及び雌 3/20 例、0.20 mg/kg/日の雌雄各 1/20 例が死亡し、観察された所見等より、上記のラット 6 ヶ月間吸入投与毒性試験 (I) における原因と同様の機序で死亡したと考察されている。0.035 mg/kg/日以上で体重増加率の低値が用量依存的に認められたが、休薬期には補填的に体重増加率の高値が認められた。0.082 mg/kg/日以上では投与初期に摂餌量の減少が認められた。0.035 mg/kg/日以上で α 1 グロブリンの低値及び β グロブリンの高値が認められた。0.010 mg/kg/日以上での雌及び 0.082 mg/kg/日以上での雄で血中ナトリウム濃度の高値が投与 13 週目に認められたが、投与 26 週目では 0.20 mg/kg/日の雄でのみ認められた。0.20 mg/kg/日の雌でアルブミン及びアルブミン/グロブリン比の低値が認められた。0.010 mg/kg/日以上での雌で尿量の増加が認められ、比重及び浸透圧の低値を伴っていたが、休薬により回復した。0.20 mg/kg/日の雌で病理組織学的変化を伴う相対肺重量の高値、0.20 mg/kg/日の雄では胸腺重量の低値が認められ、本薬投与に関連する所見と考察されている。0.082 mg/kg/日以上で肺泡マクロファージへのヘモジデリン沈着が認められたが、休薬により回復した。0.010 mg/kg/日以上で鼻腔内の嗅粘膜にヒアリン封入体が認められ、休薬後も認められた。0.082 mg/kg/日以上でハーダー腺のポルフィリン沈着が認められ、0.035 mg/kg/日以上での雌及び 0.082 mg/kg/日以上での雄でハーダー腺肥大の発現率の上昇又は程度の重症化が認められた。ハーダー腺に認められた所見のヒトへの外挿性は、上記のラット 6 ヶ月間吸入投与毒性試験 (I) と同様に考察されている。0.010 mg/kg/日以上で耳下腺に巣状から多巣性の腺房細胞好塩基性巣の発現率が上昇し、それとともにびまん性腺房細胞肥大の発現率も上昇したが、休薬により回復性が認められている。耳下腺への作用は本薬の薬理作用に起因すると考察されており、毒性とは判断されていない。0.082 mg/kg/日以上で軽度な肝細胞肥大の発現が認められ、薬物代謝に関連する適応性反応と考察されている。0.010 mg/kg/日以上の一部の個体では、喉頭に、回復性のあるごく軽度の扁平上皮化生が認められ、刺激性に対する適応性反応と考察されている。0.20 mg/kg/日の雌雄で胸腺萎縮の発現率の上昇が認められたが軽微であった。0.082 mg/kg/日で認められた肺の病理組織学的所見に基づき、無毒性量は 0.035 mg/kg/日と判断されている。

6) ラット 6 ヶ月間吸入投与毒性試験 (III) (4.2.3.2-11)

ラット 6 ヶ月間吸入投与毒性試験 (I) 及び (II) において認められた死亡及び肺病変の発現機序を検討するため、ラット 6 ヶ月間吸入投与毒性試験 (III) が実施された。

¹⁴ プロトポルフィリン及びハーダーポルフィリン、あるいはコプロポルフィリンが含まれると考えられている。

¹⁵ 各投与群で乳糖を賦形剤とする 10%本薬製剤が用いられた。

Wistar ラットに、本薬 0 (乳糖) 又は 2.00¹⁶ mg/kg/日が、6 ヶ月間鼻部より吸入投与された。ラット 6 ヶ月間吸入投与毒性試験 (I) で得られた所見に基づいて 2.00 mg/kg/日の用量が設定されている。当該試験と同様の毒性所見 (体重増加率の低値等) 及び死亡例 (2.00 mg/kg/日雄 5/50 例、雌 2/50 例) が本試験においても認められた。6 ヶ月間の投与後、2.00 mg/kg/日で相対肺重量及び肝重量の高値が認められ、一部の個体では肺に黄色又は赤色を帯びた変色又は変色巣、色素含有肺泡マクロファージ又は肺泡マクロファージの集簇が認められた。気管支肺泡洗浄液 (以下、「BALF」) 検査では、アルブミンの増加傾向が認められたが、IL-6 及びヒスタミン濃度に変化はなく、腫瘍壊死因子- α は検出されなかった。2.00 mg/kg/日の一部の個体で BALF に含まれる多核マクロファージが投与 2 ヶ月後以降に増加したが、ED1+ 陽性細胞の発現率及び程度に明らかな変動は認められなかった。病理組織学的検査では、2.00 mg/kg/日の投与 1 ヶ月後に肺泡マクロファージにヘモジデリン沈着が認められ、投与期間に伴う発現率の上昇及び程度の重症化が認められ、投与 4 ヶ月でラット 6 ヶ月間吸入投与毒性試験 (I) において認められた程度に到達したが、当該毒性試験で認められた肺泡壁圧迫を伴うマクロファージの巨大集簇及び肺泡壁過形成、並びに細い動脈や細動脈の炎症は、本試験では認められなかった。2.00 mg/kg/日の投与 1 ヶ月後にはハーダー腺にボルフィリン沈着の程度の重症化、それに伴う腺房肥大が認められ、投与 3 ヶ月後以降には腺房過形成も認められた。その他、ラット 6 ヶ月間吸入投与毒性試験 (I) 及び (II) で認められた、喉頭における扁平上皮化生、耳下腺、鼻粘膜における所見は本試験でも認められた。

以上より、ハーダー腺及び耳下腺での所見は本薬の抗コリン作用によるものであり、死因は他の毒性試験同様、薬理作用に起因する唾液産生量の著明な減少、喉頭痙攣等によるものと判断されている。また、肺における所見は、BALF 中インターロイキン-6 及びヒスタミン濃度に本薬の影響が認められず、類薬のチオトロピウム吸入投与後のラットにも認められる変化であったことから、薬理作用ではなく、軽度な刺激性によるものと判断されている。

7) ラット 6 ヶ月間反復吸入投与毒性試験 (IV) (4.2.3.2-13)

不純物含量が異なるロット間の毒性の異同を検討するため、ラット 6 ヶ月間反復吸入投与毒性試験 (IV) が実施された。

Wistar ラットに、本薬 0 (乳糖)、2.0 (ロット番号 : S001R1M1) 又は 1.9¹⁷ (ロット番号 : R001) mg/kg/日が、1 及び 6 ヶ月間鼻部より吸入投与された。ロット番号 S001R1M1 投与 2/40 例、ロット番号 R001 投与 1/40 例が死亡し、死因はラット 6 ヶ月間吸入投与毒性試験 (I) 等と同様であると考察されている。両ロット群の雌雄で、投与後に著明な散瞳、並びに、体重増加率、体重及び投与 1 週目の摂餌量の低値が認められた。両ロット群の雄で相対及び絶対網状赤血球数の低値、クロール、ナトリウム及び尿素窒素の高値、両ロット群の雌雄でアルブミン及び $\alpha 1$ グロブリンの低値、両ロット群の雌で尿比重及び尿浸透圧の低値等が認められた。両ロット群の雌雄で相対肺重量の高値が認められ、肺に赤色がかつた変色又は変色巣を伴う個体も認められ、本薬投与に関連する所見と考察されている。その他、肺、耳下腺及びハーダー腺にラット 6 ヶ月間吸入投与毒性試験 (I) 等と同様の所見が両ロット群で認められた。また、上気道で認められた刺激性所見は、両ロット群間において、投与期間によらず類似していた。以上より、2 ロット (ロット番号 S001R1M1 及び R001) 間で毒性学的意義のある差は認められなかった。

¹⁶ 2.00 mg/kg/日为目标投与量として乳糖を賦形剤とする 10%本薬製剤を用いて投与され、平均投与量は、雄で 1.95 mg/kg/日、雌で 2.05 mg/kg/日であった。

¹⁷ 2.00 mg/kg/日为目标投与量として乳糖を賦形剤とする 10%本薬製剤を用いて投与され、平均投与量は、ロット番号 S001R1M1 で 2.0 mg/kg/日、ロット番号 R001 で 1.9 mg/kg/日であった。

と判断されている。

8) ラット 2 週間経口投与毒性試験 (4.2.3.2-15)

SD ラットに、本薬 0 (1%メチルセルロース)、10、40、160 又は 640 mg/kg/日が、2 週間経口投与された。本薬投与との関連が示唆される死亡例は認められなかった。160 mg/kg/日以上で散瞳、眼瞼下垂、活動性低下及び色素涙が認められた。40 mg/kg/日以上での雌及び 160 mg/kg/日以上での雄で体重増加率及び摂餌量の軽度の低値が認められた。血液生化学検査において、160 mg/kg/日以上での雄で無機リンの低値が認められ、640 mg/kg/日の雌で総タンパク、アルブミン及びグロブリンの高値が認められた。640 mg/kg/日の雌で認められた所見は脱水に起因する可能性があると考えられている。640 mg/kg/日で尿量の高値が認められ、40 mg/kg/日以上で用量依存的に結腸及び直腸の宿便の発現率の上昇が認められた。以上より、本薬の薬理作用に関連する所見が認められたが、その変化は軽微であったため、無毒性量は 640 mg/kg/日と判断されている。

9) ラット 4 週間経口投与毒性試験 (4.2.3.2-17)

SD ラットに、本薬 0 (1%メチルセルロース)、50、150 又は 450 mg/kg/日が、4 週間経口投与された。本薬投与との関連が示唆される死亡例は認められなかった。150 mg/kg/日以上で散瞳、450 mg/kg/日で眼瞼下垂が認められた。450 mg/kg/日で摂水量の軽微な増加が認められた。450 mg/kg/日の雄で、プロトンポンプ時間及び部分トロンボプラスチン時間の軽微な延長、並びに中性脂肪の低値が認められた。150 mg/kg/日以上で胸腺重量の低値及び小型化が認められ、450 mg/kg/日の雄で脾臓重量の軽微な高値が認められた。50 mg/kg/日以上で、結腸及び直腸の宿便の発現率の上昇が認められた。450 mg/kg/日で肝臓に巣状単核球浸潤の発現率の軽微な上昇が認められた。以上より、本薬の薬理作用に関連する所見が認められたが、過度の影響は認められず、また薬理作用以外の所見も軽微であったことから、無毒性量は 450 mg/kg/日と判断されている。

10) ラット 14 日間静脈内投与毒性試験 (4.2.3.2-21)

Wistar ラットに、本薬 0 (5%マンニトール)、0.06、0.2 又は 0.6 mg/kg/日が、14 日間静脈内投与された。死亡例は認められず、対照群と比較して本薬群の注射部位反応に差は認められなかった。0.06 mg/kg/日以上で散瞳が認められた。0.06 mg/kg/日以上で、投与 1 週間における摂餌量の軽度の減少が認められ、また、0.06 mg/kg/日以上での雄で体重増加率の低値が認められたが、雌には当該影響は認められなかったことから体重増加率の低値は毒性とは判断されていない。以上より、無毒性量は 0.6 mg/kg/日と判断されている。

11) ラット 26 週間皮下投与毒性試験 (4.2.3.2-25)

Wistar ラットに、本薬 0 (PBS) 又は 1 mg/kg/日が、26 週間皮下投与された。1 mg/kg/日の雌雄各 1/10 例の死亡がそれぞれ投与 146 日目及び 165 日目に認められた。肺には出血並びに肺血管外膜又は肺胞へのヘモジデリン色素沈着が認められ、観察された所見等より、ラット 6 ヶ月間吸入投与毒性試験 (I) 等と同様の原因で死亡したと考察されている。1 mg/kg/日の投与 2 時間後に散瞳が認められたが、次回投与前には回復していた。1 mg/kg/日で体重増加率及び体重の低値が認められた。1 mg/kg/日で摂餌量の軽微な低値及び摂水量の軽微な高値が認められた。1 mg/kg/日の雄で投与 5 週目に赤血球数、ヘマトク

リット及びヘモグロビン濃度の軽度な高値が認められ、1 mg/kg/日の雌で投与 26 週目に好酸性顆粒球及びリンパ球の軽度な高値が認められた。血液生化学的検査において、1 mg/kg/日の雌に投与 5 週目以降、雄では投与 26 週目にナトリウム濃度の軽度な高値、雄の投与 26 週目に塩化物濃度の軽度な高値、雌の投与 26 週目に中性脂肪の軽度な高値、雄の投与 5 週目以降及び雌の投与 26 週目にアラニンアミノトランスフェラーゼの軽度な高値が認められた。1 mg/kg/日の投与 5 週目以降に尿浸透圧及び尿中ケトン中等度の低値、尿比重の軽度な低値（26 週目の雌を除く）が認められた。1 mg/kg/日の投与 26 週目に相対肝重量及び相対肺重量の軽微な高値が認められた。1 mg/kg/日の投与 26 週目に肺胞マクロファージの発現率の上昇及び程度の重症化、並びに肺の血管の外膜、BALT 及び肺胞マクロファージへのヘモジデリン沈着が認められた。1 mg/kg/日の投与 28 日以降でハーダー腺の腺房肥大がポルフィリン沈着の程度の重症化を伴って認められ、投与 26 週目に複数の個体において耳下腺にびまん性腺房肥大等が認められ、本薬の薬理作用である唾液腺分泌抑制に関連すると考察されている。

12) イヌ 2 週間吸入投与毒性試験 (4.2.3.2-29)

ビーグル犬に、本薬 0 (空気)、0.077¹⁸、1.0 又は 2.0 mg/kg/日が、2 週間吸入投与された。2.0 mg/kg/日で心拍数の増加が認められた。1.0 mg/kg/日以上雌及び 2.0 mg/kg/日の雄で投与 1 週目に摂餌量及び体重の低値が認められた。投与 2 日目の投与 2 時間後に、1.0 mg/kg/日以上で心拍数の増加、PQ 間隔及び QT 間隔の短縮が認められ、投与 2 週目の投与 2 時間後に、0.077 mg/kg/日以上で同様の変化が認められたが、いずれも投与 24 時間後までに回復した。2.0 mg/kg/日の雌で赤血球数、ヘマトクリット及びヘモグロビン濃度の軽度な高値が認められたが、雄では認められなかった。1 mg/kg/日以上で唾液腺の絶対重量及び相対重量の高値が認められた。以上より、本試験で認められた所見は、病理組織学的検査に基づく形態学的変化を伴わなかったことから、無毒性量は 2.0 mg/kg/日と判断されている。

13) イヌ 4 週間吸入投与毒性試験 (4.2.3.2-31)

ビーグル犬に、本薬 0 (空気)、0.152¹⁹、1.01 又は 1.99 mg/kg/日が、4 週間吸入投与された。0.152 mg/kg/日の雄 1/3 例が一般状態の悪化により死亡したが、既患の慢性気管支炎に関連すると考察されている。1.99 mg/kg/日で投与 1 週目に摂餌量の低値、1.01 mg/kg/日以上で体重増加率の軽微な低値が認められた。投与 3 日目の投与 2 時間後に、1.01 mg/kg/日以上で本薬の薬理作用に起因すると考えられる心拍数の増加、P 波の増高、PQ 間隔及び QT 間隔の短縮が認められ、投与 4 週目においても同様の変化が認められたが投与 3 日目と比較して顕著ではなく、いずれも投与 24 時間後までに回復した。これら以外に心電図変化は認められず、1 回換気量、分時換気量等の呼吸指標に影響は認められなかった。1.01 mg/kg/日以上雌及び 1.99 mg/kg/日の雄で唾液腺の絶対重量及び相対重量の高値が認められた。以上より、本試験で認められた所見は、病理組織学的検査に基づく形態学的変化を伴わなかったことから、無毒性量は 1.99 mg/kg/日と判断されている。

14) イヌ 39 週間吸入投与毒性試験 (4.2.3.2-33)

ビーグル犬に、本薬 0 (乳糖)、0.031、0.225 又は 1.662/0.810 mg/kg/日²⁰が、39 週間吸入投与された。高用量の 1.662 mg/kg/日は、雄で一般状態の悪化及び死亡例が認められたことから、投与 34 日目に投与

¹⁸ 0.077 mg/kg/日は、乳糖を賦形剤とする 0.76%本薬製剤が用いられた。

¹⁹ 0.152 mg/kg/日は、乳糖を賦形剤とする 0.72%本薬製剤が用いられた。

²⁰ 各投与群で乳糖を賦形剤とする 10%本薬製剤が用いられた。

を中断し、9日間の休薬後、用量を0.810 mg/kg/日に減量して投与が再開された。1.662/0.810 mg/kg/日の雄3/5例が投与5週目までに死亡又は切迫屠殺され、切迫屠殺された1例では病理組織学的検査の結果、肺炎が認められた。1.662/0.810 mg/kg/日の残りの雄2例も、投与11週目には一般状態の悪化のため切迫屠殺された。1.662/0.810 mg/kg/日の雄では、投与5週目までに不穏状態の発現率の上昇及び程度の重症化、摂餌量及び体重の低値が認められたが、投与量の減量後には摂餌量は改善し、その他の一般状態に異常は認められなかった。1.662/0.810 mg/kg/日の雌では、摂餌量の低値は散発的であった。0.225 mg/kg/日以上で、軽度から著明な涙液産生量の低値が認められたが、休薬により回復した。1.662/0.810 mg/kg/日で、特に投与1週目の投与2時間後に心拍数の増加、QT間隔の短縮又はP波の増高が認められ、投与24時間後においても心拍数のわずかな増加が認められた。0.225 mg/kg/日でも、程度は軽いが類似の心電図変化が散発的に認められた。休薬期間終了時には、心電図に変化は認められなかった。0.225 mg/kg/日以上で認められた心拍数の増加及び涙液分泌減少は本薬の薬理作用に起因すると考えられ、一過性の所見であり、形態学的変化も伴わなかったことから、毒性学的意義はないと考察されている。以上より、無毒性量は0.225 mg/kg/日と判断されている。

15) イヌ 2週間経口投与毒性試験 (4.2.3.2-35)

ビーグル犬に、本薬0 (空カプセル)、12.5、25、50、100又は200 mg/kg/日が、2週間経口投与された。50及び100 mg/kg/日の雌では、散発性の活動性低下、流涎及び振戦が認められ、200 mg/kg/日では、これらに加えて、傾眠、側臥、異常姿勢、非協調運動、結膜発赤、化膿性眼脂が認められた。25 mg/kg/日以上雄及び50 mg/kg/日以上雌で摂餌量の低値、並びに関連する体重減少が認められた。眼科学的検査において、200 mg/kg/日の雄1/2例及び雌2/2例で、光に対する反射性の亢進が認められ、雌1/2例で閉眼を呈した。25 mg/kg/日以上で、投与2日目の投与2時間後に心拍数の増加が散見されたが、投与24時間後までに回復又は回復傾向を示した。200 mg/kg/日の投与2週目の投与2時間後及び24時間後にQT延長が明瞭に認められた。100 mg/kg/日以上雄及び200 mg/kg/日の雌で網状赤血球数の低値、アラニンアミノトランスフェラーゼ活性及びグルタミン酸脱水素酵素活性の高値が認められた。100 mg/kg/日以上雌で中性脂肪の低値、200 mg/kg/日の雌で総脂質の低値が認められたが、摂餌量の低値に関連する変化と考察されている。100 mg/kg/日以上雌及び200 mg/kg/日の雄では尿比重、尿浸透圧及び尿タンパクの高値が認められた。200 mg/kg/日の雌1/2例に腸粘膜の絨毛萎縮が認められ、摂餌量の低値に関連すると考察されている。その他、器官重量及び剖検所見に本薬投与との関連が示唆される変化は認められなかった。以上より、無毒性量は25 mg/kg/日と判断されている。

16) イヌ 28日間経口投与毒性試験 (4.2.3.2-37)

ビーグル犬に、本薬0 (空カプセル)、5、25又は125 mg/kg/日が、28日間経口投与された。25 mg/kg/日以上で涙液産生量の低値が認められた。125 mg/kg/日の雄3/3例及び5 mg/kg/日の雌1/3例で結膜炎が認められ、漿液性分泌物を伴う個体も認められた。25 mg/kg/日以上で、投与1週目に摂餌量及び体重増加率の低値が認められた。25 mg/kg/日以上で、投与2日目の投与2時間後に心拍数の増加が認められ、投与24時間後にも認められたが、投与4週目では投与2時間後にのみ心拍数の増加が認められた。25 mg/kg/日以上雄及び125 mg/kg/日の雌で血中尿素窒素値の軽度高値が認められたが、関連する所見を伴わないことから、毒性学的意義のある変化とは判断されていない。25 mg/kg/日以上雄それぞれ2/3例で胸腺重量の低値が認められたが、明らかな用量依存性及び雌での発現は認められなかったことから、

本薬投与に直接起因した変化とは判断されていない。病理組織学的検査において、5 mg/kg/日の雌 1/3 例及び 125 mg/kg/日の雄 2/3 例に軽度の角膜炎、125 mg/kg/日の雌雄各 1/3 例に結膜炎が認められた。認められた所見の多くは本薬の薬理作用に関連し、毒性学的意義は低いと考察されており、無毒性量は 125 mg/kg/日と判断されている。

17) イヌ 14 日間静脈内投与毒性試験 (4.2.3.2-41)

ビーグル犬に、本薬 0 (媒体：w/v 5%マンニトール水溶液)、0.06、0.2 又は 0.6 mg/kg/日が、2 週間静脈内投与された。0.06 mg/kg/日以上で用量依存的に口腔粘膜乾燥、鼻乾燥又は頸部腫脹が認められ、頸部腫脹は分泌腺への本薬の薬理作用による唾液の唾液腺内蓄積に起因する変化であると考察されている。0.6 mg/kg/日で活動性低下、振戦、虚脱及び散発性の後肢屈曲が単発的に認められた。0.2 mg/kg/日の雌 2/3 例及び 0.6 mg/kg/日の雌 3/3 例で、投与 1 週目に摂餌量の軽微な低値が認められたが、体重への影響は認められなかった。0.06 mg/kg/日以上で投与 1 週目及び 2 週目の投与 2 時間後に心拍数の増加が認められたが、明らかな用量依存性は認められず、2 週間の休薬後には心拍数への影響は認められず、また、不整脈や心臓に形態学的異常も認められなかった。以上より、無毒性量は 0.6 mg/kg/日と判断されている。

(3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1～8、4.2.3.3.2-1、4.2.3.3.2-3)

遺伝毒性試験として、複数の細菌を用いた復帰突然変異試験、複数のマウスリンフォーマ TK 試験、*in vivo* ラット不定期 DNA 合成試験、及び *in vivo* マウス小核試験が実施された。その結果、*in vitro* 試験では陽性結果が示された試験が認められたが、結果に一貫性がなく、高暴露で実施された *in vivo* 試験は陰性の結果であったことから、本薬の臨床使用に当たり遺伝毒性に係る特段の懸念はないと判断されている。

(4) がん原性試験

がん原性試験として、マウス及びラットを用いた吸入投与によるがん原性試験が実施された。いずれの試験においても、本薬投与による増殖性の変化及び腫瘍性の変化は認められなかった。

1) マウスがん原性試験 (4.2.3.4.1-1)

B6C3F1 マウスに本薬 0 (空気及び乳糖)、0.29、0.79 又は 2.4 mg/kg/日²¹が、104 週間鼻部より吸入投与された。0.29 mg/kg/日以上で体重及び体重増加率の低値が用量依存的に認められ、相対摂餌量及び摂水量の高値も認められた。本薬群における腫瘍性病変の発現頻度は、対照群と比較して低かった。本薬群における非腫瘍性病変は鼻腔に限定され、鼻腔上皮内好酸性封入体が認められた。無毒性量は 2.4 mg/kg/日と判断されており、当該用量での暴露量は、本剤の予定臨床用量 (アクリジニウム臭化物として 1 回 400 µg 1 日 2 回) を日本人 COPD 患者に投与したときの暴露量と比較して、本薬では C_{max} で約 55 倍、AUC で約 51 倍、ヒト主要代謝物である LAS34823 では C_{max} で約 14 倍、AUC で約 6.3 倍、同様に主要代謝物である LAS34850 では C_{max} で約 63 倍、AUC で約 48 倍であった。また、当該毒性試験における本薬の肺到達量は、臨床使用時の約 1530～1836 倍と推定されている²²。

²¹ 各投与群で乳糖を賦形剤とする 10%本薬製剤が用いられた。

²² 肺到達量(肺中濃度)=[投与量(体重あたり投与量)×投与終了時剖検前最終体重]/剖検時の平均肺重量。ヒト肺到達量(µg/g) = 200 µg × 2 (臨床用量 400 µg) × 2 (BID) × 0.3011 (肺到達率) / 1100 g (ヒト肺重量) 1) = 0.219 µg/g

2) ラットがん原性試験 (4.2.3.4.1-2)

Wistar ラットに、本薬 0 (空気及び乳糖)、0.019、0.069 又は 0.20²³ mg/kg/日が、104 週間鼻部より吸入投与された。0.019 mg/kg/日以上で体重及び体重増加率の低値、試験初期における相対摂餌量の低値、摂水量の高値が認められた。本薬群において腫瘍性病変の発現は認められなかった。本薬群における非腫瘍性病変として、鼻腔嗅粘膜のヒアリン封入体の発現、BALT 及び肺血管周囲の間質へのヘモジデリン沈着、肺泡マクロファージへのヘモジデリン沈着又はマクロファージ集簇が認められ、ヘマトクリット及び白血球数又は相対肺重量の高値に関連していると考察されている。また、下垂体重量及び甲状腺重量の低値が認められ、下垂体結節及び甲状腺肥大の発現率が対照群に比べ低かったことに関連すると考察されている。雄では、ハーダー腺の腺房過形成も認められた。無毒性量は 0.20 mg/kg/日と判断されており、当該用量での暴露量は、本剤の予定臨床用量 (アクリジニウム臭化物として 1 回 400 µg 1 日 2 回) を日本人 COPD 患者に投与したときの暴露量と比較して、本薬では C_{max} で約 25 倍、AUC で約 16 倍、ヒト主要代謝物である LAS34823 では C_{max} で約 4.2 倍、AUC で約 1.8 倍、LAS34850 では、C_{max} で約 4.7 倍、AUC で約 2.8 倍であった。また、当該毒性試験における本薬の肺到達量は、臨床使用時の約 215～256 倍と推定されている。

(5) 生殖発生毒性試験 (4.2.3.5.1～3)

生殖発生毒性試験として、ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、並びにラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された。

1) ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (4.2.3.5.1-1)

Wistar ラットに、本薬 0 (乳糖)、0.78、1.98 又は 6.2mg/kg/日²⁴が、雄には交配 28 日前から交配期間及び交配後の剖検実施前日まで、雌には交配 14 日前から交配期間中及び妊娠 6 日 (最終投与) まで鼻部より吸入投与された。受胎能への影響が示唆されたため、雌雄いずれの影響であるか検討するために延長試験が実施され、本薬群と本薬未投与動物を交配して受胎能が評価された。なお、延長試験における本薬の実投与量はそれぞれ 0.80、1.92 及び 4.8mg/kg/日²⁵であった。反復投与毒性試験で認められた死亡、一般状態への影響等が本試験においても認められた。延長前の試験では、交配期間の延長、受胎率の低下、黄体数の減少、着床前胚損失率の増加、着床数及び胚数の減少が用量に依存せず認められた。延長試験では、4.8 mg/kg/日の雄と未投与雌との交配において、着床前及び着床後胚損失の増加が認められ、一腹あたりの平均胚数が減少した。当該所見について、本薬投与による影響は否定できないが、精子検査では精子の数、運動性及び形態への影響は認められなかったことから、胚への影響は軽度なものと考察されている。本薬群の雌と未投与雄との交配において、0.8 mg/kg/日以上 of 雌で黄体数、着床数及び胚数の減少、1.92 mg/kg/日以上 of 雌で受胎率の減少が認められ、本薬投与に関連すると所見と考察されている。以上より、雄受胎能に対する無毒性量は 1.92 mg/kg/日、雌受胎能に対する無毒性量は 0.80 mg/kg/日と判断されている。

²³ 各投与群で乳糖を賦形剤とする 10%本薬製剤が用いられた。

²⁴ 0.39、0.99 及び 3.1 mg/kg/回の 1 時間吸入、4 時間以上の間隔で 1 日 2 回投与。各投与群で乳糖を賦形剤とする 10%本薬製剤が用いられた。

²⁵ 0.40、0.96 及び 2.4 mg/kg/回の 1 時間吸入、4 時間以上の間隔で 1 日 2 回投与。各投与群で乳糖を賦形剤とする 10%本薬製剤が用いられた。

2) ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-2)

妊娠 Wistar ラットに、本薬 0 (乳糖)、0.78、1.76 又は 5.02 mg/kg/日²⁶、妊娠 6～17 日に鼻部より吸入投与され、妊娠 21 日に帝王切開された。母動物では、0.78 mg/kg/日以上で摂餌量及び体重増加率の用量依存的な低値が認められた。着床後胚損失及び一腹当たりの胎児数に影響は認められなかった。一腹当たりの平均胎児体重は、本薬 0 (乳糖)、0.78、1.76 及び 5.02mg/kg/日群でそれぞれ 4.8、4.6、4.5 及び 4.7g であり、対照群に比べ本薬群で低値であったが、用量依存性は認められなかった。本薬群では骨化遅延も認められ、1.76 mg/kg/日で特に顕著であった。骨化遅延は胎児低体重と関連し、母動物の体重及び摂餌量の減少に起因した変化と考察されている。5.02 mg/kg/日まで胚毒性及び催奇形性は認められなかった。母動物への本薬投与による影響が、胎児にも影響を及ぼしていたことから、母動物及び胚・胎児発生に対する無毒性量は見出されていない。

3) ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-9)

妊娠 Himalayan ウサギに、本薬 0 (乳糖)、0.40、1.14 又は 3.58 mg/kg/日²⁷が、妊娠 6～19 日に吸入投与され、妊娠 28 日に帝王切開された。母動物では、0.40 mg/kg/日以上で摂餌量の低値、1.14 mg/kg/日以上で体重増加率の低値が認められた。胚・胎児において、本薬投与との関連が示唆される変化、胚毒性及び催奇形性は認められなかった。以上より、母動物の無毒性量は見出されていないが、胚・胎児発生に対する無毒性量は 3.58 mg/kg/日と判断され²⁸、当該用量での暴露量は、本剤の予定臨床用量（アクリジニウム臭化物として 1 回 400 µg 1 日 2 回）を日本人 COPD 患者に投与したときの暴露量と比較して、本薬では C_{max} で約 27 倍、AUC で約 11 倍、ヒト主要代謝物である LAS34823 では C_{max} で約 32 倍、AUC で約 8.1 倍、同様に主要代謝物である LAS34850 では C_{max} で約 49 倍、AUC で約 10 倍であった。

4) ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験（経口投与）(4.2.3.5.2-13)

妊娠 Himalayan ウサギに、本薬 0 (w/v 1%メチルセルロース水溶液)、150、300 又は 600 mg/kg/日が、妊娠 6～19 日に経口投与され、妊娠 28 日に帝王切開された。600 mg/kg/日の 2/20 例が妊娠 19 日及び 21 日に死亡した。死亡例では、体重の低値が認められ、剖検では胃及び腸の一部に気体若しくは液体の貯留、結腸に硬くなった糞便が認められた。母動物において、150 mg/kg/日以上で摂餌量の低値が用量依存的に認められたが、体重増加率に影響は認められなかった。胚・胎児において、300 mg/kg/日以上で平均胎児体重の低値が用量依存的に認められたが、催奇形性、骨格変異等の胎児毒性は認められなかった。以上より、母動物及び胚・胎児発生に対する無毒性量は 150 mg/kg/日と判断されている。

5) ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (4.2.3.5.3-1)

妊娠 Wistar ラットに、本薬 0 (乳糖)、0.018、0.20 又は 1.9 mg/kg/日²⁹が、妊娠 21 日を除く妊娠 6 日から分娩後 20 日まで鼻部より吸入投与された。母動物では 0.20 mg/kg/日以上で妊娠期及び授乳期の摂餌量及び妊娠期の体重増加率の低値が用量依存的に認められたが、生殖能に影響は認められなかった。

²⁶ 0.39、0.88 及び 2.51 mg/kg/回の 1 時間吸入、4 時間以上の間隔で 1 日 2 回投与。各投与群で乳糖を賦形剤とする 10%本薬製剤が用いられた。

²⁷ 0.20、0.57 及び 1.79 mg/kg/回の 1 時間吸入、4 時間以上の間隔で 1 日 2 回投与。各投与群で乳糖を賦形剤とする 10%本薬製剤が用いられた。

²⁸ 妊娠ウサギを用いた胚・胎児発生に関する吸入投与用量設定試験 (4.2.3.5.2-7) が、本薬 0、4.2、8.2 及び 16.6 mg/kg/日の用量で実施され、8.2 及び 16.6 mg/kg/日では暴露量が同等であったが、胚・胎児に毒性は認められていない。

²⁹乳糖を賦形剤とする 10%本薬製剤が用いられた。

F1 出生児では、生後 1 日における体重に群間差は認められなかったが、0.018 mg/kg/日以上で授乳期の体重増加率の低値が認められ、1.9 mg/kg/日では離乳後 2 週間においても体重増加率の低値が認められた。0.20 mg/kg/日以上では、F1 出生児の授乳期における体重増加率の低値は、成熟後の交配期の体重にも影響を及ぼしていた。1.9 mg/kg/日で、精巣下降、亀頭包皮分離及び膣開口の軽微な遅延が認められ、体重増加率の低値に象徴される発育遅延に起因すると考察されている。その他、F1 出生児の一般状態及び異常な肉眼的所見は認められず、生殖パラメータにも影響は認められなかった。以上より、母動物及び F1 出生児の無毒性量は 0.018 mg/kg/日、F1 出生児の生殖能に対する無毒性量は 1.9 mg/kg/日と判断されている。母動物及び F1 出生児における無毒性量での暴露量（推定値）は、本剤の予定臨床用量（アクリジニウム臭化物として 1 回 400 µg 1 日 2 回）を日本人 COPD 患者に投与したときの暴露量と比較して、本薬では C_{max} で約 1.8 倍、AUC で約 1.7 倍、ヒト主要代謝物である LAS34823 では C_{max} で約 0.4 倍、AUC で約 0.2 倍、同様に主要代謝物である LAS34850 では C_{max} で約 0.2 倍、AUC で約 0.2 倍であった。

(6) 局所刺激性試験

1) ウサギ皮膚一次刺激性試験 (4.2.3.6-1)

NZW ウサギの皮膚に、本薬 0.5 g (1%水溶液、pH 5.22) が 4 時間、経皮投与された。本薬除去後 1～72 時間まで、皮膚反応は誘発されず、本薬は皮膚に対して刺激性を示さないと判断されている。

2) ウサギ眼一次刺激性試験 (4.2.3.6-2)

NZW ウサギの右眼結膜囊に本薬 0.1 g を滴下したとき、結膜に軽度から中等度の可逆性の発赤が認められたが、滴下 48 及び 72 時間後には消失した。角膜混濁、虹彩病変及び結膜浮腫はいずれの時点においても認められず、本薬は眼に対して刺激性を示さないと判断されている。

(7) その他の毒性試験

その他の毒性試験として、抗原性及び免疫毒性を検討した試験及び不純物に対する試験が実施された。

1) マウスを用いた局所リンパ節試験 (4.2.3.7.1-3)

雌性 CBA マウス（各群 4 例）の左右耳介に本薬 0（媒体：アセトン：オリーブ油＝4:1 (v/v)）、2.5、5 又は 10 w/v %溶液 50 µL/日（25 µL/耳介）を 3 日間塗布し、試験開始から 5 日後に ^3H 標識メチルチミジンを静脈内投与した際の耳介リンパ節におけるチミジンの取り込み能が検討された。塗布 3 日目以降の 10%群で、両耳介に軽度の腫脹が認められ、軽度の皮膚刺激性があると判断されたが、いずれの本薬群もメチルチミジン取り込み能の増加は認められず、本薬は 10%まで感作性を有しないと判断されている。

2) 本薬原薬中の不純物の安全性評価

不純物 D*、E*、J*、H* 及び I* は、*in silico* 遺伝毒性解析の結果、遺伝毒性との関連を示唆する構造が認められたため、細菌を用いる復帰突然変異試験が実施された。その結果、J* 及び E* は陽性であったことから、毒性学的に懸念される化合物の閾値（TTC、1.5 µg/日）より、両不純物を併せたヒト最大 1 日摂取量が TTC を超えないよう規格上限値が設定された。また、両不純物はマウス及びラットを用いたがん原性試験のロットにも含まれていた

が、がん原性を示唆する所見は認められなかった。なお、安全性の確認が必要となる閾値（0.15%）を超えて規格が設定されている不純物については、不純物を含む本薬の毒性試験によりその安全性が評価され、特段の問題は認められないと判断されている。

<審査の概略>

(1) 代謝物の安全性について

機構は、ラット 6 ヶ月間反復吸入投与毒性試験（Ⅱ）、ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験における無毒性量投与時の主要代謝物 LAS34823 及び LAS34850 の暴露量が臨床使用時の暴露量を下回ることを踏まえ、当該代謝物の臨床使用時での安全性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ラット 6 ヶ月間反復吸入投与毒性試験（Ⅱ）では、肺の病理組織学的所見を基に無毒性量が判断されているが、代謝物の肺暴露量は僅かであることから、当該試験において発現した肺局所での毒性が代謝物に起因する可能性は低いと考える。また、主要代謝物の全身での安全性については、ラット及びイヌを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験で確認されており、当該試験における本薬無毒性量投与時の代謝物 LAS34823 及び LAS34850 の暴露量（AUC）は、臨床使用時に比べラットでそれぞれ約 10 倍及び約 1737 倍、イヌでそれぞれ約 199 倍及び約 2210 倍であり、また未変化体と比較して当該主要代謝物の薬理作用は非常に弱いと考えられること（「(i) 薬理試験成績の概要」の項参照）も踏まえると、臨床使用時に代謝物による全身性の毒性が発現する懸念は低いと考える。一方、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験においては、無毒性量である 0.018 mg/kg/日では、臨床使用時に対する本薬の暴露量比（AUC）は約 1.7 倍と安全域が担保されているが、主要代謝物の暴露量比（AUC）は 1 未満であり、ラットにおいて本薬又は主要代謝物の乳汁中排泄が認められていること（「(ii) 薬物動態試験成績の概要」提出された資料の概略）（4）排泄 2）乳汁中排泄」の項参照）も踏まえると、代謝物が新生児の発育に影響を及ぼす可能性は否定できないと考えることから、添付文書において「授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせる」旨を注意喚起する予定である。

機構は、以上の説明を了承した。

(2) 胚・胎児発生毒性について

機構は、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において無毒性量が見出されていないことから、胚・胎児発生に関するリスクについて、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、母動物の摂餌量の減少及び体重増加率の低値が認められたが、対照群と比較して低及び中用量群で明らかな差異は認められなかった。なお、各投与群ともに著明な変化は認められなかったが、高用量群では低及び中用量群に比べ変化が大きかったことから、本薬の投与量の増加に関連した変化と判断した。一方、胎児体重については、低、中及び高用量群でそれぞれ 4.6、4.5 及び 4.7 g であり、本薬の投与群間で明らかな差は認められず、対照群と比較してすべての投与群で 10%未満の変化であった。骨化遅延は、中用量群で他の投与群よりもわずかに高頻度及び多部位に認められたが、中用量群の 1 腹当りの胎児数が他の投与群よりも多いため、体重が低値に

なったことに起因するものと考え。いずれも軽微な変化であり、かつ明らかな用量依存性も認められなかったことから毒性学的意義は低いと判断した。また、母動物の摂餌量の減少及び体重増加率の低値は、本薬の薬理作用である抗コリン作用に起因した変化と考えられ、胎児における体重増加率の低値及び骨化遅延は、母動物への影響に伴って発現した二次的变化と考えられることから、胎児に対する本薬投与による直接的な影響は認められていないと判断した。さらに、催奇形性は認められていないことも踏まえると、本薬が胚・胎児発生に影響を及ぼす懸念は低いと考える。

なお、添付文書において「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する」旨を注意喚起する予定である。

機構は、以上の説明を了承した。

その他、毒性学的な観点から本薬及び本薬代謝物に関して特段の問題はないものと判断した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

参考資料として、海外バイオアベイラビリティ試験 (M/34273/05 試験<参考 5.3.1.1-1>)、吸入投与による肺沈着率測定試験 (M/34273/03 試験<参考 5.3.3.1-2>) 及び吸入器の違いによる Peak inspiratory flow (PIF) 比較試験 (M/34273/07 試験<参考 5.3.5.4-1>) の成績が提出された。

血漿中及び尿中のアクリジニウム臭化物 (以下、「本薬」) の未変化体濃度、代謝物 (LAS34823 及び LAS34850) 濃度は液体クロマトグラフィータンデム質量分析 (LC-MS/MS) を用いて測定された (定量下限: 血漿中未変化体及び LAS34823 濃度 5 pg/mL、血漿中 LAS34850 濃度 50~100 pg/mL、尿中未変化体濃度 0.02 ng/mL、尿中 LAS34823 濃度 0.25 ng/mL、尿中 LAS34850 濃度 2 ng/mL)。

なお、特に記載のない限り、本薬及び LAS34823 は臭化物換算量で、LAS34850 は遊離体換算量で示しており、薬物動態パラメータは特に記載のない限り平均値又は平均値±標準偏差で示している。

(1) 海外バイオアベイラビリティ試験 (参考 5.3.1.1-1 : M/34273/05 試験<■年■月~■月>)

健康成人 (各群 12 例) を対象とした海外 2 剤 2 期クロスオーバー試験において、本薬 200 µg を単回静脈内投与又はジェヌエア吸入器 (以下、「本剤吸入器」) を用いて単回吸入投与したとき、それぞれの投与期における血漿中未変化体濃度の C_{max} は 9882 ± 3898 及び 52.7 ± 33.6 pg/mL、 AUC_{0-6} は 1744 ± 704 及び 71.1 ± 37.5 pg·h/mL、 AUC_{inf} は 1816 ± 976 及び 76.8 ± 33.4 pg·h/mL であり、 AUC_{0-6} より算出した吸入投与時における絶対的バイオアベイラビリティは 4.37%であった。

(2) 吸入投与による肺沈着率測定試験 (参考 5.3.3.1-2 : M/34273/03 試験<■年■月~■月>)

健康成人 (12 例) を対象とした海外非盲検試験において、 ^{99m}Tc で標識した本薬 200 µg を最終製剤と同様の本剤吸入器を用いて単回吸入投与したときの体内への分布がシンチグラフィにより検討された。シンチグラフィ画像データから算出した、投与用量に対する投与直後の各部位への放射能の分布比率は、全肺 $30.1 \pm 7.3\%$ 、中咽頭部、食道及び胃 $54.7 \pm 7.2\%$ 、吸入器のマウスピース及び吸気チャンネル $11.5 \pm 4.2\%$ 、呼気フィルター $3.7 \pm 2.0\%$ であった。

(3) 吸入器の違いによる PIF 比較試験 (参考 5.3.5.4-1 : M/34273/07 試験< 年 月 月 >)

中等度から重度の慢性閉塞性肺疾患 (以下、「COPD」) 患者 48 例 (中等症患者及び重症患者各 24 例) を対象とした海外非盲検 3 期クロスオーバー試験において、本剤吸入器又は HandiHaler DPI³⁰を用いたときの吸気流速 (以下、「PIF」) が検討された。本剤吸入器、HandiHaler DPI (ゆっくりと深く吸入) 及び HandiHaler DPI (急速に大量吸入) 使用時の中等度 COPD 患者における最高 PIF はそれぞれ 102.1 ± 19.7 、 51.9 ± 11.5 及び 65.9 ± 10.7 L/min、平均 PIF はそれぞれ 95.3 ± 19.5 、 46.7 ± 10.1 及び 63.1 ± 10.9 L/min、重症 COPD 患者における最高 PIF はそれぞれ 93.3 ± 8.5 、 50.5 ± 9.4 及び 62.6 ± 6.0 L/min、平均 PIF はそれぞれ 88.7 ± 8.9 、 45.4 ± 9.3 及び 59.8 ± 6.0 L/min であり、本剤吸入器の吸入抵抗は HandiHaler DPI と比較して低いことが示唆された。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、COPD 患者を対象とした国内反復投与試験 (KRPAB1102-D202 試験<5.3.3.2-1>) の成績が提出された。また、参考資料として、健康成人を対象とした海外単回投与試験 (M/34273/05 試験<参考 5.3.1.1-1>)、反復投与試験 (LAS-PK-12 試験<参考 5.3.3.1-1>)、マスバランス試験 (M/34273/04 試験<参考 5.3.3.1-3>)、特殊な集団における薬物動態試験 (M/34273/08 試験<参考 5.3.3.3-1>、M/34273/09 試験<参考 5.3.3.3-2>)、薬力学試験 (M/34273/11 試験<5.3.4.1-1>) 等の成績が提出された。

なお、本項では、本剤の投与量はアクリジニウム臭化物としての投与量として記載する。

(1) 日本人を対象とした試験

1) COPD 患者を対象とした反復投与試験 (5.3.3.2-1 : KRPAB1102-D202 試験<2012 年 4 月～5 月>)

COPD 患者 (男性 13 例、54～76 歳) を対象とした非盲検非対称試験において、本剤 200 又は 400 μ g を 1 日 2 回 7 日間反復吸入投与したときの未変化体、LAS34823 (本薬のアルコール代謝物) 及び LAS34850 (本薬のカルボン酸代謝物) の薬物動態パラメータは表 8 のとおりであった。

³⁰ 1 回投与分の吸入粉末が充填されたカプセルを使用する吸入器。

表 8 日本人 COPD 患者に本剤 200 又は 400 µg を 7 日間反復吸入投与したときの薬物動態パラメータ

	投与量	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _t (pg·h/mL)	AUC _{inf} (pg·h/mL)	kel (1/h)
未変化体							
初回 投与後	200 µg	51.7 ± 20.0	0.392 ± 0.538	1.67 ± 0.520	101 ± 54.3	114 ± 56.5	0.469 ± 0.211
	400 µg	144 ± 57.0	0.340 ± 0.395	4.91 ± 4.49	293 ± 106	330 ± 115	0.224 ± 0.121
最終 投与後	200 µg	87.8 ± 37.3	0.372 ± 0.554	11.4 ± 16.8	189 ± 52.6	220 ± 74.9*	0.133 ± 0.0928
	400 µg	224 ± 93.6	0.212 ± 0.267	13.6 ± 9.11	482 ± 121	603 ± 142*	0.0831 ± 0.0681
LAS34823							
初回 投与後	200 µg	60.5 ± 21.8	1.19 ± 1.12	5.28 ± 1.34	364 ± 148	456 ± 174	0.139 ± 0.0325
	400 µg	148 ± 46.0	1.06 ± 1.07	6.57 ± 3.05	838 ± 213	1100 ± 289	0.121 ± 0.0394
最終 投与後	200 µg	120 ± 34.0	0.673 ± 0.624	16.1 ± 7.76	750 ± 175	1080 ± 249*	0.0524 ± 0.0234
	400 µg	301 ± 74.2	0.732 ± 0.644	14.3 ± 6.72	1980 ± 379	2800 ± 544*	0.0559 ± 0.0189
LAS34850							
初回 投与後	200 µg	1500 ± 354	4.46 ± 0.877	4.00 ± 0.611	10800 ± 2220	13400 ± 2800	0.177 ± 0.0261
	400 µg	3220 ± 679	4.00 ± 0.816	4.81 ± 1.37	22800 ± 3590	29200 ± 3960	0.153 ± 0.0376
最終 投与後	200 µg	2220 ± 290	3.69 ± 0.751	8.20 ± 2.32	18400 ± 2070	25300 ± 3330*	0.0901 ± 0.0227
	400 µg	4610 ± 577	3.54 ± 0.874	9.46 ± 2.68	39500 ± 4490	55600 ± 7670*	0.0781 ± 0.0195

平均値 ± 標準偏差。C_{max} : 最高血漿中濃度、T_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2} : 消失半減期、AUC : 血漿中濃度-時間曲線下面積、kel : 消失速度定数。各群 10-13 例。a : AUC₀₋₂₄

(2) 外国人を対象とした試験

1) 健康成人を対象とした単回静脈内投与試験 (参考 5.3.1.1-1 : M/34273/05 試験< 年 月 ~ 月 >)

健康成人 (12 例) を対象としたプラセボ対照無作為化単盲検試験において、本薬 25、50、100、200、300 又は 400 µg を単回静脈内投与したときの未変化体、LAS34823 及び LAS34850 の薬物動態パラメータは表 9 のとおりであった。

表 9 外国人健康被験者に本剤を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (µg)	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _t (pg·h/mL)	AUC _{inf} (pg·h/mL)	CL (L/h)	V _z (L)
未変化体							
25	1536.3 ± 561.6	0.10 ± 0.029	—	247.5 ± 91.8	—	—	—
50	2009.0 ± 697.5	0.12 ± 0.033	—	307.9 ± 111.0	—	—	—
100	5873.3 ± 1575.9	0.11 ± 0.028	—	857.5 ± 216.2	—	—	—
200	10605.9 ± 3437.3	0.08 ± 0.000	0.83 ± 0.67	1537.7 ± 565.9	1545.4 ± 572.2	140.4 ± 39.9	140.0 ± 78.5
300	15363.2 ± 4203.1	0.09 ± 0.010	1.02 ± 0.82	2285.8 ± 479.8	2296.1 ± 484.0	135.2 ± 32.3	185.3 ± 123.4
400	17282.4 ± 5250.2	0.08 ± 0.000	1.35 ± 1.24	2365.9 ± 702.9	2539.2 ± 766.9	169.7 ± 60.5	302.4 ± 239.2
LAS34823							
25	377.8 ± 122.4	0.10 ± 0.029	—	137.5 ± 54.9	—	—	—
50	1090.4 ± 221.3	0.12 ± 0.033	1.10 ± 0.16	330.5 ± 95.0	340.2 ± 96.2	—	—
100	2178.3 ± 545.4	0.11 ± 0.028	2.17 ± 0.53	656.0 ± 107.2	711.5 ± 96.8	—	—
200	4877.7 ± 814.7	0.08 ± 0.000	2.79 ± 0.49	1460.3 ± 214.3	1485.1 ± 215.9	—	—
300	7244.5 ± 3422.0	0.09 ± 0.010	2.48 ± 0.45	2156.8 ± 460.9	2180.7 ± 456.4	—	—
400	9737.7 ± 2116.6	0.08 ± 0.000	2.76 ± 0.34	2646.1 ± 471.8	2675.4 ± 477.3	—	—
LAS34850							
25	495.9 ± 61.5	0.21 ± 0.067	2.27 ± 0.23	819.7 ± 135.5	1207.0 ± 133.1	—	—
50	1432.4 ± 242.2	0.15 ± 0.071	3.50 ± 0.95	3215.5 ± 714.0	3798.5 ± 733.2	—	—
100	2662.4 ± 544.8	0.16 ± 0.075	3.62 ± 0.28	6787.0 ± 484.2	7463.2 ± 560.6	—	—
200	6255.7 ± 544.0	0.25 ± 0.000	3.90 ± 0.56	14180.9 ± 2698.4	15692.5 ± 2823.9	—	—
300	8801.4 ± 2112.4	0.21 ± 0.098	4.04 ± 0.50	19453.4 ± 4516.9	21766.1 ± 4775.2	—	—
400	11218.5 ± 1715.2	0.25 ± 0.000	4.22 ± 0.72	27806.7 ± 63554.8	30510.5 ± 6440.2	—	—

平均値 ± 標準偏差。C_{max} : 最高血漿中濃度、T_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2} : 消失半減期、AUC : 血漿中濃度-時間曲線下面積、CL : 全身クリアランス、V_z : 分布容積。— : データなし。各群 3-4 例。

2) 健康成人を対象とした反復吸入投与試験 (参考 5.3.3.1-1 : LAS-PK-12 試験< 年 月 ~ 月 >)

健康成人 (各群 10 例) を対象としたプラセボ対照無作為化単盲検試験において、本剤 200、400 又は 800 µg を 1 日 2 回 7 日間反復吸入投与したときの未変化体、LAS34823 及び LAS34850 の薬物動態パラ

メータは表 10 のとおりであった。

表 10 外国人健康被験者に本剤 200、400 又は 800 µg を 1 日 2 回 7 日間反復吸入投与したときの
投与 7 日目の朝及び夜投与後の薬物動態パラメータ

投与量		C_{max} (pg/mL)	C_{min} (pg/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_t (pg·h/mL)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
未変化体								
200 µg	朝	119.9 ± 44.5	5.98 ± 4.19	0.14 ± 0.15	12.4 ± 12.9	190.7 ± 81.4	1233.1 ± 591.7	19451.4 ± 18065.6
	夜	63.2 ± 31.5	7.22 ± 4.47	0.16 ± 0.15	10.9 ± 6.8	164.4 ± 70.1	1466.0 ± 764.4	18570.2 ± 7058.2
400 µg	朝	254.7 ± 145.1	19.5 ± 13.3	0.20 ± 0.32	6.77 ± 2.17	535.8 ± 277.8	959.6 ± 508.5	9796.5 ± 6902.0
	夜	240.5 ± 145.7	19.5 ± 10.9	0.10 ± 0.06	17.0 ± 7.0	468.4 ± 232.0	1106.0 ± 668.9	24998.8 ± 13694.7
800 µg	朝	377.1 ± 236.3	20.9 ± 7.6	0.08 ± 0.00	6.41 ± 1.60	651.1 ± 282.3	1431.2 ± 587.1	13186.3 ± 5975.3
	夜	307.8 ± 266.3	22.1 ± 12.0	0.10 ± 0.06	16.3 ± 4.3	594.4 ± 306.7	1608.6 ± 645.1	36686.2 ± 16981.0
LAS34823								
200 µg	朝	90.1 ± 35.0	36.6 ± 20.2	0.31 ± 0.50	10.7 ± 1.97	636.6 ± 299.8	359.0 ± 117.9	5378.2 ± 1510.7
	夜	94.4 ± 31.0	36.8 ± 19.4	0.34 ± 0.32	20.9 ± 4.5	602.9 ± 265.7	378.3 ± 130.0	11617.3 ± 5282.4
400 µg	朝	168.6 ± 44.6	63.7 ± 19.1	1.35 ± 2.02	9.38 ± 2.67	1229.4 ± 366.0	351.8 ± 106.6	4736.8 ± 1650.6
	夜	185.5 ± 78.6	65.0 ± 21.3	0.59 ± 0.57	26.0 ± 13.4	1218.8 ± 345.5	359.6 ± 132.0	12188.4 ± 4191.0
800 µg	朝	378.1 ± 190.6	121.3 ± 41.0	1.04 ± 0.70	12.5 ± 9.2	2238.1 ± 605.6	384.7 ± 122.3	6992.0 ± 5912.4
	夜	293.1 ± 109.7	136.9 ± 60.0	0.36 ± 0.46	19.9 ± 4.7	2203.7 ± 751.8	407.4 ± 155.2	11274.9 ± 3576.3
LAS34850								
200 µg	朝	1581.5 ± 416.7	575.9 ± 148.9	3.00 ± 0.53	6.10 ± 1.49	13045.2 ± 3334.1	16.3 ± 4.6	146.0 ± 68.2
	夜	1125.9 ± 195.8	570.7 ± 154.5	4.06 ± 1.82	11.8 ± 3.36	10840.7 ± 2316.3	19.3 ± 4.6	332.7 ± 136.3
400 µg	朝	3726.3 ± 833.1	1368.1 ± 493.2	3.31 ± 0.88	6.45 ± 1.22	30721.9 ± 7808.6	13.9 ± 4.0	124.9 ± 25.4
	夜	2644.9 ± 808.1	1385.8 ± 381.0	3.06 ± 0.94	14.8 ± 6.9	25289.5 ± 7101.7	17.5 ± 7.2	345.7 ± 125.5
800 µg	朝	4853.3 ± 725.2	1652.3 ± 335.3	3.13 ± 0.64	5.48 ± 0.87	39630.0 ± 5071.9	20.5 ± 2.5	162.0 ± 32.8
	夜	3999.9 ± 606.0	1886.5 ± 225.9	3.88 ± 0.99	12.4 ± 3.34	37975.4 ± 5502.9	21.5 ± 3.2	380.6 ± 107.7

平均値 ± 標準偏差。 C_{max} ：最高血漿中濃度、 C_{min} ：最低血漿中濃度、 T_{max} ：最高血漿中濃度到達時間、 $t_{1/2}$ ：消失半減期、 AUC ：血漿中濃度-時間曲線下面積、CL/F：見かけの全身クリアランス、Vz/F：見かけの分布容積。各群 8 例。

3) 海外マスバランス試験 (参考 5.3.3.1-3 : M/34273/04 試験< 年 月 >)

健康成人 (各群 6 例) を対象とした非盲検試験において、本薬[phenyl-U- 14 C]標識体 400 µg 又は本薬[glycolyl-U- 14 C]標識体 31 400 µg を静脈内投与したときの放射能の血中濃度、排泄速度及び排泄経路が検討された。血漿中全放射能の C_{max} は、本薬[phenyl-U- 14 C]標識体及び本薬[glycolyl-U- 14 C]標識体の順で (以下、同順)、24.5 ± 11.9 及び 42.2 ± 7.8 ng eq/mL、 AUC_t は 12.8 ± 2.6 及び 105.0 ± 10.8 ng eq·h/mL、 AUC_{inf} は 18.5 ± 4.1 及び 111.6 ± 10.8 ng eq·h/mL、 T_{max} (中央値) は 0.09 及び 0.08 h、 $t_{1/2}$ は 8.63 ± 2.46 及び 13.3 ± 3.0 h、消失速度定数は 0.09 ± 0.02 及び 0.05 ± 0.01 1/h であり、尿中排泄率 (全放射能に対する割合) は 64.7 ± 3.3 及び 54.1 ± 4.2%、糞中排泄率 (全放射能に対する割合) は 32.5 ± 3.4 及び 19.9 ± 3.0% であった。

(3) 特殊な集団における薬物動態試験

1) 腎機能障害患者における薬物動態試験 (参考 5.3.3.3-1 : M/34273/08 試験<2007 年 月 ~ 月 >)

軽度 (クレアチニンクリアランス (以下、「CLcr」): 50~80 mL/min)、中等度 (CLcr: 30~50 mL/min) 及び重度 (CLcr: 30 mL/min 以下) の腎機能障害患者、並びに健康成人 (CLcr: 80 mL/min 超) (各群 6 例) を対象とした海外非盲検並行群間試験において、本剤 400 µg (1 吸入 200 µg を 2 吸入) を単回吸入投与したときの薬物動態が検討された。腎機能障害の程度別の未変化体、LAS3423 及び LAS34850 の薬物動態パラメータは表 11 のとおりであり、未変化体では、腎機能正常被験者と比較して腎機能障害患者で腎クリアランスが低かった。LAS34823 については、腎機能正常被験者と比較して腎機能障害患者で尿中排泄率及び腎クリアランスが低かった。LAS34850 については、腎機能正常被験者と比較して腎

³¹ [phenyl-U- 14 C]標識体及び[glycolyl-U- 14 C]標識体は、それぞれ主要代謝物である LAS34823 (アルコール代謝物) 及び LAS34850 (カルボン酸代謝物) 側に 14 C が残存する。

機能障害患者で $t_{1/2}$ が長く、尿中排泄率及び腎クリアランスが低く、腎機能障害の程度の上昇に伴い AUC_c 及び AUC_{inf} が増大する傾向が認められた。

申請者は、未変化体の腎クリアランスと AUC に相関は認められず、腎機能により未変化体の暴露量が大きく変化する可能性は低いこと、LAS34823 及び LAS34850 の血漿中濃度は腎機能障害の程度にかかわらず薬理作用が認められる濃度に対して十分に低いことから、腎機能障害を有する患者に対する用量調節は必要ないとする旨を説明している。

表 11 腎機能障害患者及び健康成人に本剤 400 μ g を単回吸入投与したときの未変化体及び代謝物の薬物動態パラメータ

	健康成人 (6 例)	軽度腎機能障害患者 (6 例)	中等度腎機能障害患者 (6 例)	重度腎機能障害患者 (6 例)
CLcr (mL/min)	98.7 $\pm$ 7.2	65.7 $\pm$ 9.2	39.2 $\pm$ 8.1	20.2 $\pm$ 5.9
未変化体の薬物動態パラメータ				
血漿中	C_{max} (pg/mL)	113.9 $\pm$ 92.8	116.5 $\pm$ 98.7	106.3 $\pm$ 38.8
	AUC_c (pg·h/mL)	124.2 $\pm$ 93.6	388.3 $\pm$ 417.0	414.5 $\pm$ 522.2
	AUC_{inf} (pg·h/mL)	147.2 $\pm$ 100.9	474.2 $\pm$ 500.8	149.8 $\pm$ 72.7
	T_{max} (h)	0.08 (0.08-0.25)	0.08 (0.08-1.00)	0.08 (0.08-0.08)
	$t_{1/2}$ (h)	2.3 $\pm$ 1.2	10.6 $\pm$ 11.6	2.6 $\pm$ 1.3
	CL/F (L/h)	3651.3 $\pm$ 1742.2	1905.5 $\pm$ 1273.2	3054.6 $\pm$ 1076.7
尿中	V_z/F (L)	10352.3 $\pm$ 3814.1	13512.9 $\pm$ 3607.0	9946.3 $\pm$ 1514.6
	Ae (ng)	360.5 $\pm$ 180.0	387.3 $\pm$ 271.5	246.7 $\pm$ 175.3
	fe (%)	0.09 $\pm$ 0.05	0.10 $\pm$ 0.07	0.06 $\pm$ 0.04
	CL _r (mL/min)	58.6 $\pm$ 52.2	26.3 $\pm$ 26.7	13.5 $\pm$ 4.6
LAS34823 の薬物動態パラメータ				
血漿中	C_{max} (pg/mL)	79.3 $\pm$ 53.1	67.4 $\pm$ 47.8	64.1 $\pm$ 28.7
	AUC_c (pg·h/mL)	507.2 $\pm$ 194.4	518.9 $\pm$ 287.4	590.5 $\pm$ 363.7
	AUC_{inf} (pg·h/mL)	641.1 $\pm$ 235.0	646.0 $\pm$ 327.3	749.4 $\pm$ 444.4
	T_{max} (h)	0.75 (0.08-2.0)	1.25 (0.08-2.0)	1.0 (0.25-2.0)
	$t_{1/2}$ (h)	14.5 $\pm$ 8.7	13.6 $\pm$ 5.0	17.0 $\pm$ 13.4
	Ae (ng)	14753.4 $\pm$ 5155.4	9780.1 $\pm$ 5030.3	5756.9 $\pm$ 2657.0
尿中	fe (%)	6.8 $\pm$ 2.4	4.5 $\pm$ 2.3	2.7 $\pm$ 1.2
	CL _r (mL/min)	442.1 $\pm$ 113.1	286.3 $\pm$ 74.5	188.2 $\pm$ 95.2
LAS34850 の薬物動態パラメータ				
血漿中	C_{max} (pg/mL)	2675.0 $\pm$ 831.1	2521.7 $\pm$ 716.4	2806.7 $\pm$ 886.9
	AUC_c (pg·h/mL)	22427.9 $\pm$ 5179.8	21534.8 $\pm$ 2955.6	31574.4 $\pm$ 9453.8
	AUC_{inf} (pg·h/mL)	23757.2 $\pm$ 5429.7	23425.8 $\pm$ 3212.7	33370.9 $\pm$ 9095.9
	T_{max} (h)	4.0 (2.0-4.0)	4.0 (2.0-4.0)	4.0 (4.0-4.0)
	$t_{1/2}$ (h)	5.9 $\pm$ 1.9	9.5 $\pm$ 5.9	9.2 $\pm$ 2.5
	Ae (ng)	34444.6 $\pm$ 6669.4	24479.1 $\pm$ 10617.7	14798.8 $\pm$ 5658.7
尿中	fe (%)	17.4 $\pm$ 3.4	12.3 $\pm$ 5.4	7.5 $\pm$ 2.9
	CL _r (mL/min)	24.8 $\pm$ 3.8	17.6 $\pm$ 6.9	7.6 $\pm$ 2.0

平均値 $\pm$ 標準偏差、 T_{max} は中央値（最小値-最大値）。CLcr：クレアチニンクリアランス、 C_{max} ：最高血漿中濃度、 AUC ：血漿中濃度-時間曲線下面積、 T_{max} ：最高血漿中濃度到達時間、 $t_{1/2}$ ：消失半減期、CL/F：見かけの全身クリアランス、 V_z/F ：見かけの分布容積、Ae：未変化体の尿中排泄量、fe：尿中排泄率、CL_r：腎クリアランス。

2) 高齢 COPD 患者における薬物動態試験（参考 5.3.3.3-2：M/34273/09 試験< 年 月～ 年 月 >）

非高齢（40～59 歳）及び高齢（70～79 歳）の COPD 患者（各群 12 例）を対象とした海外非盲検非対照試験において、1 期目に本剤 200 μ g を 1 日 1 回、2 期目に本剤 400 μ g を 1 日 1 回 3 日間反復吸入投与したときの薬物動態が検討された。年齢別の薬物動態パラメータは表 12 のとおりであり、LAS34823 では、本剤 200 及び 400 μ g 投与 3 日後の AUC_c 、本剤 400 μ g 投与 3 日後のトラフ血漿中濃度、LAS34850 では、本剤 200 μ g 投与 3 日後、400 μ g 投与初日及び投与 3 日後の AUC_c 、本剤 400 μ g 投与 3 日後のトラフ血漿中濃度が、非高齢者と比較して高齢者で高かったが、未変化体の薬物動態パラメータは非高齢者及び高齢者間で大きな相違は認められなかった。

申請者は、非高齢者と比較し、高齢者では腎クリアランス等の生理機能の低下に伴い、LAS34823、LAS34850 の暴露量の増加が生じたと考えられるが、両代謝物の血漿中濃度は年齢にかかわらず薬理作用が認められる濃度に対して十分に低いことから、高齢患者に対する用量調節は必要ないとする旨を

説明している。

表 12 非高齢及び高齢の COPD 患者における本剤 200 及び 400 µg を 1 日 1 回 3 日間反復吸入投与後の
本薬未変化体及び代謝物の薬物動態パラメータ

		非高齢 COPD 患者		高齢 COPD 患者	
	年齢 (歳)	53 ± 5.1		73 ± 2.9	
	投与量 (µg)	1 日目	3 日目	1 日目	3 日目
未変化体の薬物動態パラメータ					
C _{max} (pg/mL)	200	39.0 ± 18.0	37.8 ± 16.6	38.3 ± 23.9	40.1 ± 22.5
	400	82.3 ± 26.3	86.1 ± 27.2	71.1 ± 41.4	67.8 ± 30.3
AUC _t (pg·h/mL)	200	75.4 ± 37.0	103.1 ± 46.8	92.0 ± 64.0	94.7 ± 35.5
	400	193.5 ± 99.4	199.6 ± 72.7	171.3 ± 97.0	191.1 ± 90.5
T _{max} (h)	200	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	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	1.71 ± 0.64	2.20 ± 0.45	1.73 ± 0.68	2.26 ± 0.68
	400	1.92 ± 0.56	2.31 ± 0.74	1.97 ± 0.57	3.16 ± 1.09
CL/F (L/h)	200	3025.1 ± 1346.3	2284.1 ± 999.9	2850.5 ± 1660.3	2328.9 ± 681.1
	400	2419.8 ± 842.2	2288.6 ± 907.7	2784.5 ± 2025.0	2452.2 ± 935.5
V _z /F (L)	200	7066.2 ± 3323.4	—	6284.3 ± 2918.2	—
	400	6351.0 ± 2312.3	—	7024.5 ± 3305.4	—
Ae ₀₋₂₄ (ng)	200	208.9 ± 96.6	270.6 ± 158.2	137.8 ± 68.9	185.4 ± 101.4
	400	499.0 ± 251.4	532.3 ± 252.7	331.7 ± 135.8	366.8 ± 144.0
fe (%)	200	0.10 ± 0.05	0.14 ± 0.08	0.07 ± 0.03	0.09 ± 0.05
	400	0.12 ± 0.06	0.13 ± 0.06	0.08 ± 0.03	0.09 ± 0.04
CL _r (mL/min)	200	50.4 ± 21.8	50.6 ± 28.5	37.2 ± 25.5	37.2 ± 16.9
	400	47.1 ± 23.0	50.2 ± 28.4	38.9 ± 18.6	34.9 ± 15.3
LAS34823 の薬物動態パラメータ					
C _{max} (pg/mL)	200	34.0 ± 20.0	34.1 ± 14.1	37.6 ± 17.4	41.0 ± 24.6
	400	66.2 ± 28.7	61.4 ± 21.6	79.2 ± 41.0	80.5 ± 31.6
AUC _t (pg·h/mL)	200	165.6 ± 98.8	216.8 ± 123.0	327.5 ± 213.6	366.4 ± 209.1
	400	382.8 ± 218.9	443.0 ± 183.0	628.7 ± 328.8	742.6 ± 441.4
T _{max} (h)	200	1.00 (0.25-4.00)	0.50 (0.25-2.00)	0.50 (0.25-6.00)	1.25 (0.25-8.00)
	400	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	4.5 ± 3.6	4.5 ± 1.9	5.8 ± 2.4	7.2 ± 3.3
	400	4.7 ± 2.1	8.2 ± 4.1	7.8 ± 2.7	11.7 ± 3.9
fe (%)	200	3.71 ± 1.17	5.03 ± 2.65	4.15 ± 2.37	5.52 ± 3.23
	400	4.37 ± 2.41	4.98 ± 1.95	4.69 ± 2.48	6.09 ± 4.36
CL _r (mL/min)	200	499.0 ± 230.4	558.9 ± 323.7	279.6 ± 110.8	319.4 ± 132.7
	400	448.9 ± 188.7	454.1 ± 220.1	285.4 ± 87.8	308.0 ± 105.3
LAS34850 の薬物動態パラメータ					
C _{max} (pg/mL)	200	805.9 ± 291.9	844.0 ± 484.1	829.2 ± 251.9	1029.5 ± 422.6
	400	1669.8 ± 746.2	1812.0 ± 879.0	1942.6 ± 602.5	2058.7 ± 542.0
AUC _t (pg·h/mL)	200	7369.8 ± 2579.2	8569.5 ± 4509.8	8479.9 ± 3235.6	11381.7 ± 4638.3
	400	15358.8 ± 6384.4	18195.6 ± 7283.2	20316.9 ± 6134.5	22457.8 ± 4936.3
T _{max} (h)	200	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	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	5.4 ± 1.5	6.4 ± 2.4	5.4 ± 1.8	8.7 ± 4.7
	400	5.9 ± 1.8	10.2 ± 4.5	5.4 ± 0.9	11.6 ± 4.6
fe (%)	200	9.99 ± 4.18	12.01 ± 7.31	9.29 ± 4.48	12.67 ± 5.46
	400	11.48 ± 4.96	12.85 ± 5.60	11.20 ± 4.25	13.16 ± 5.02
CL _r (mL/min)	200	23.0 ± 9.8	22.5 ± 8.9	18.2 ± 5.4	20.6 ± 9.1
	400	25.6 ± 8.7	23.9 ± 7.4	18.1 ± 4.5	19.5 ± 5.9

平均値±標準偏差、T_{max}は中央値（最小値-最大値）、—：データなし。C_{max}：最高血漿中濃度、AUC：血漿中本薬濃度-時間曲線下面積、T_{max}：最高血漿中本薬濃度到達時間、t_{1/2}：消失半減期、CL/F：見かけの全身クリアランス、V_z/F：見かけの分布容積、Ae：未変化体の尿中排泄量、fe：尿中排泄率、CL_r：腎クリアランス。

(4) 薬物動態学的相互作用の検討

in vitro において、臨床用量投与時に予想される血漿中濃度の範囲内では、本薬及び主要代謝物 2 種は、ヒトエステラーゼ及び主要な CYP アイソザイムを阻害及び誘導せず、P-gp を介した排泄機構及び P-gp の阻害作用を有さないことが示唆された（「3. (ii) 薬物動態試験成績の概要」提出された資料の概略）（5）薬物動態学的薬物間相互作用 2）トランスポーター」の項参照）との理由から、*in vivo* での薬物動態学的相互作用の検討は実施されていない。

(5) 薬力学試験

1) 健康成人を対象とした QT 間隔への影響の検討 (5.3.4.1-1 : M/34273/11 試験< 年 月 月 >)

健康成人 (男性 136 例、女性 136 例) を対象とした 4 群からなるプラセボ及びモキシフロキサシンを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本剤 200、800 µg、プラセボを 1 日 1 回、3 日間吸入投与、又はモキシフロキサシン 400 mg を 1 日 1 回、3 日間経口投与したときの QT 間隔が検討された。主要評価項目である投与 3 日目の補正 QT 間隔 (QTc) の時間調整ベースライン (投与 1 日前及び 2 日前に 3 回ずつ、計 6 回測定した QTc 間隔の平均値) からの変化量は、本剤投与 2 時間後にプラセボ群と比較して最大となったが、当該時点における本剤 200 及び 800 µg 群のプラセボ群に対する群間差は、それぞれ 3.3 (95%信頼区間 : [-0.4, 6.9]) 及び 2.0 (95%信頼区間 : [1.6, 5.6]) msec であり、いずれも統計学的に有意な差は認められなかった。一方、陽性対照群として設定されたモキシフロキサシン 400 mg 群では投与 24 時間後までのすべての評価時点でプラセボ群に対し統計学的に有意な QTc 延長が認められた。

<審査の概略>

(1) 薬物動態の民族差について

申請者は、本薬の薬物動態の民族差について、以下のように説明している。

本薬は、主に血液中のブチルコリンエステラーゼによる加水分解により速やかに代謝され、LAS34823 及び LAS34850 が生成されると考えられる。ブチルコリンエステラーゼには遺伝子多型が存在することが報告されているが、日本人及び白人で報告されている変異体はいずれも発現頻度が低いこと (Alberti J et al. *Drug Metab Dispos.* 38: 1202-1210, 2010) から、民族間で酵素活性の分布に大きな違いはなく、加えて、本薬は非酵素的にも代謝を受けることから、本薬の代謝に民族差が生じる可能性は低いと考えられる。また、CYP3A4 や CYP2D6 が LAS34823 及び LAS34850 以外の代謝物の生成に関与していることが示されているが、これらの代謝物の生成は限られており、それぞれの代謝酵素の寄与は小さいものと推定される。

日本人 COPD 患者を対象とした臨床試験 (KRPAB1102-D202 試験) 及び外国人健康成人を対象とした臨床試験 (LAS-PK-12 試験) において、本剤 400 µg 1 日 2 回 7 日間反復吸入後の日本人 COPD 患者及び外国人健康成人の未変化体の薬物動態プロファイルに大きな相違は認められなかった。一方で、LAS34823 及び LAS34850 の日本人/外国人比は、AUC ではそれぞれ 162.5 及び 156.2%、 C_{max} ではそれぞれ 162.3 及び 174.3%であり、外国人と比較して日本人において暴露量が高かった。この要因は明らかではないが、KRPAB1102-D202 及び LAS-PK-12 の両試験における被験者集団について、年齢 (65.9 ± 6.8 及び 34.8 ± 8.2 歳)、体重 (63.18 ± 9.41 及び 74.21 ± 10.62 kg)、クレアチニンクリアランス (88.2 ± 14.4 及び 122.5 ± 23.5 mL/min) に違いが認められ、かつ、腎機能障害及び加齢により、本薬の代謝物の暴露量が増加することが示唆されていること (M/34273/08 試験及び M/34273/09 試験参照) を踏まえると、体重及び年齢の違いに起因する腎機能を含む生理機能が両試験の集団間で異なっていたことが要因の一つである可能性が考えられた。なお、日本人と外国人における LAS34823 及び LAS34850 の暴露量に相違が認められたものの、両代謝物の血漿中濃度は薬理作用が認められる濃度に対して十分に低いと考えられること (「3. (i) 薬理試験成績の概要」の項参照) から、当該相違は本剤の有効性、安全性に影響を及ぼすものではないと考える。

機構は、以上の説明を了承し、海外臨床試験成績を利用する上で、薬物動態の観点から特段の問題はないと判断した。

(2) 肝機能障害及び腎機能障害の影響について

機構は、肝機能障害患者における薬物動態が検討されていないことから、本薬及び代謝物の薬物動態に対する肝機能の影響について考察するとともに、臨床試験成績等も踏まえ、肝及び腎機能障害患者における安全性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本薬は、血漿中でブチルコリンエステラーゼによる加水分解又は非酵素的な加水分解により、速やかに LAS34823 及び LAS34850 に代謝されるため、未変化体の血漿中濃度は肝機能による影響をほとんど受けないと考える。代謝酵素の CYP3A4 や CYP2D6 が LAS34823 及び LAS34850 以外の代謝物の生成に関与していること、海外マスマルチン試験において、本薬[phenyl-U-¹⁴C]標識体を単回静脈内投与したとき、LAS34823 は尿中に 17.56%、糞中に 14.86%、LAS34823 のヒドロキシ体は尿及び糞中に合せて 41.78% が排泄され、本薬[glycolyl-U-¹⁴C]標識体を単回静脈内投与したとき、LAS34850 は尿中に 26.43%、糞中に 13.06%排泄され、LAS34850 の還元体等は尿及び糞中に合せて 16.80%排泄されたことから、LAS34823 及び LAS34850 は、腎臓のみでなく一部は肝臓を介して胆汁中に排泄されと考えられる。しかし、本剤を臨床用量でヒトに投与したときの両代謝物の血漿中濃度は薬理作用が認められる濃度に対して十分に低いと考えられ、肝機能障害時にも安全性に影響を及ぼすほどの血漿中濃度の上昇は生じないと考えられる。また、COPD 患者を対象とした国内外臨床試験に組み入れられた肝機能低下を有する患者³²における有害事象の発現率は、国内第Ⅱ相試験では本剤 100 µg 群 30.0% (3/10 例)、本剤 200 µg 群 33.3% (4/12 例)、本剤 400 µg 群 18.2% (2/11 例)、プラセボ群 31.6% (6/19 例)、国内長期投与試験では 85.7% (18/21 例) であり、グループ 1A³³では本剤 200 µg 群 53.0% (35/66 例)、本剤 400 µg 群 60.9% (42/69 例)、プラセボ群 63.0% (51/81 例)、グループ 1B³⁴では 200 µg 群 69.4% (34/49 例)、400 µg 群 71.7% (86/120 例) であり、全体集団における有害事象発現率と比較して (表 32 参照)、肝機能低下を有する患者において有害事象発現率の増加等は示唆されていない。

M/34273/08 試験より、腎機能障害患者において臨床的に影響を及ぼすほどの未変化体及び両代謝物の暴露量の増加が認められる可能性は低いと考える。また、COPD 患者を対象とした国内外臨床試験に組み入れられた腎機能低下を有する患者³⁵における有害事象の発現率は、国内第Ⅱ相試験では本剤 100 µg 群 53.8% (7/13 例)、本剤 200 µg 群 55.6% (5/9 例)、本剤 400 µg 群 18.8% (3/16 例)、プラセボ群 37.5% (9/24 例)、国内長期投与試験では 83.3% (15/18 例) であり、グループ 1A では本剤 200 µg 群 42.6% (20/47 例)、本剤 400 µg 群 65.2% (30/46 例)、プラセボ群 50.9% (28/55 例)、グループ 1B では 200 µg 群 57.8% (37/64 例)、400 µg 群 75.0% (81/108 例) であり、全体集団における有害事象発現率と比較して (表 32 参照)、腎機能低下を有する患者において有害事象発現率の増加等は示唆されていない。

以上より、本薬及び代謝物の薬物動態に対する肝機能及び腎機能の影響は臨床問題となるものではなく、肝機能障害及び腎機能障害患者に対する用量調節等の特段の注意喚起は必要ないとする。

³² 肝機能に関連する臨床検査項目 (総ビリルビン、AST、ALT、ALP、γ-GTP 及び LDH) のうち、少なくとも 1 項目がベースライン時に以下の基準に該当した被験者。総ビリルビン (mg/dL) : 1.6 以上、AST 及び ALT : 正常値上限値の 1.25 倍以上又は 50 以上、ALP : 正常値上限値の 1.25 倍以上、γ-GTP : 正常値上限値の 1.5 倍以上、LDH : 正常値上限値の 1.5 倍以上。

³³ M/34273/34 試験 (24 週間)、LAS-MD-33 試験 (12 週間) 及び LAS-MD-38 PartA 試験 (12 週間) の併合集団。

³⁴ LAS-MD-35 試験 (中等症から重症の COPD 患者を対象とした長期投与試験、52 週間)、LAS-MD-36 試験 (LAS-MD-33 試験の完了例を対象とした長期投与試験、先行試験を含め 64 週間) 及び LAS-MD-38 PartB 試験 (LAS-MD-38 PartA 試験の完了例を対象とした長期投与試験、先行試験を含め 52 週間) の併合集団。

³⁵ 腎機能に関連する臨床検査項目 (BUN 及びクレアチニン) のうち、少なくとも 1 項目がベースライン時に正常値上限値を超えた被験者。

機構は、肝機能障害又は腎機能障害を有する患者に対して特段の注意喚起は必要ないとの申請者の説明は受け入れ可能と考えるものの、臨床試験に組み入れられた肝機能障害又は腎機能障害を有する患者のほとんどは障害の程度が比較的軽度の患者であり、より重度の患者への投与経験は限られていることから、これらの患者における本剤の安全性について製造販売後調査等において引き続き検討する必要があると考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 ＜提出された試験の概略＞

有効性及び安全性の評価資料として、ブリッジング試験として実施された、COPD 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（KRPAB1102-D201 試験＜5.3.5.1-1＞）、ブリッジング対象試験とされた、COPD 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（M/34273/34 試験＜5.3.5.1-2＞、LAS-MD-33 試験＜5.3.5.1-3＞及び LAS-MD-38 Part A 試験＜5.3.5.1-4＞）、COPD 患者を対象とした国内長期投与試験（KRPAB1102-D301 試験＜5.3.5.2-1、3＞）の成績が提出された。また、参考資料として、COPD 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（M/34273/29 試験＜5.3.5.1-5＞及び M/34273/23 試験＜5.3.5.1-6＞）、海外第Ⅲ相試験（M/34273/39 試験＜5.3.5.1-15＞及び M/34273/40 試験＜5.3.5.1-16＞）及び海外長期投与試験（LAS-MD-35 試験＜5.3.5.1-8＞、LAS-MD-36 試験＜5.3.5.1-7＞及び LAS-MD-38 Part B 試験＜5.3.5.2-2＞）等の成績が提出された。

なお、本項では、本剤の投与量はアクリジニウム臭化物としての投与量として記載する。

(1) COPD 患者を対象とした国内臨床試験

1) COPD 患者を対象とした反復投与試験（5.3.3.2-1：KRPAB1102-D202 試験＜2012 年 4 月～5 月＞）

COPD 患者³⁶（目標症例数 12 例）を対象に、本剤の薬物動態及び安全性を検討することを目的として、非盲検非対照試験が実施された（薬物動態の成績は、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要＜提出された資料の概略＞（1）日本人を対象とした試験 1) COPD 患者を対象とした反復投与試験」の項参照）。

用法・用量は、本剤 200 µg を 1 回 1 吸入、1 日 2 回 7 日間投与し、休薬期間（7 日間）後、本剤 400 µg を 1 回 1 吸入、1 日 2 回 7 日間投与することとされた。なお、吸入ステロイド薬（以下、「ICS」）について、治験薬投与開始 4 週間以上前より同一の用法・用量にて使用が継続されている場合は、同条件で治験期間中も使用可能とされた。

治験薬が投与された 13 例全例が、安全性解析対象集団とされた。

有害事象は、200 µg 投与期 7.7%（1/13 例、頭痛 1 例）、400 µg 投与期 23.1%（3/13 例、悪寒、体位性めまい、呼吸困難各 1 例）に認められた。死亡例、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）は、200 µg 投与期 7.7%（1/13 例）、400 µg 投与期 15.4%（2/13 例）に認められた。

2) 第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1：KRPAB1102-D201 試験＜2012 年 4 月～12 月＞）（ブリッジング試験）

中等症から重症の COPD 患者³⁷（目標症例数 360 例＜各群 90 例＞）を対象に、本剤の有効性及び安

³⁶ 主な選択基準：①40 歳以上、②サルブタモール吸入後の FEV₁/努力性肺活量 FVC が 70%未満、かつ FEV₁が予測値の 30%以上、③10 pack year 以上の喫煙歴を有する、COPD 患者。

³⁷ 主な選択基準：①40 歳以上、②サルブタモール吸入後の FEV₁/FVC が 70%未満、かつ FEV₁が予測値の 30%以上 80%未満、③10 pack year 以上の喫煙歴を有する、COPD 患者。

全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 100 µg、200 µg、400 µg 又はプラセボを 1 回 1 吸入、1 日 2 回 4 週間投与することとされた。なお、ICS について、前観察期開始 4 週間以上前より同一の用法・用量にて使用が継続されている場合は、同条件で治験期間中も使用可能とされた。

無作為化された 384 例（100 µg 群 96 例、200 µg 群 94 例、400 µg 群 93 例、プラセボ群 101 例）全例が、FAS（Full Analysis Set）及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は、100 µg 群 4.2%（4/96 例）、200 µg 群 3.2%（3/94 例）、400 µg 群 1.1%（1/93 例）及びプラセボ群 9.9%（10/101 例）に認められ、主な中止理由は COPD 増悪（100 µg 群 1.0%＜1/96 例＞、200 µg 群 3.2%＜3/94 例＞、プラセボ群 1.0%＜1/101 例＞）及び治験責任医師等が治験対象として不適当と判断した（100 µg 群 1.0%＜1/96 例＞、プラセボ群 4.0%＜4/101 例＞）等であった。

有効性の主要評価項目である投与 4 週後の 1 秒量（以下、「FEV₁」）トラフ値のベースラインからの変化量は表 13 のとおりであり、本剤各用量群とプラセボ群との各対比較において、統計学的に有意な差が認められた。

表 13 投与 4 週後の FEV₁ トラフ値（L）のベースラインからの変化量（FAS、LOCF）

	100 µg 群	200 µg 群	400 µg 群	プラセボ群
ベースライン ^{a)}	1.432 ± 0.458 (95)	1.373 ± 0.511 (93)	1.307 ± 0.422 (93)	1.313 ± 0.453 (101)
投与 4 週後	1.486 ± 0.460 (94)	1.469 ± 0.495 (91)	1.387 ± 0.431 (93)	1.296 ± 0.461 (99)
変化量	0.046 ± 0.164 (94)	0.084 ± 0.177 (91)	0.080 ± 0.158 (93)	-0.024 ± 0.143 (99)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{b)} p 値 ^{b), c)}	0.070 [0.025, 0.115] p=0.0026	0.109 [0.063, 0.155] p<0.0001	0.105 [0.059, 0.150] p<0.0001	

平均値±標準偏差（例数）

a) 0 週投与前値、データ欠損の場合は-2 週値。

b) 投与群を説明変数とした分散分析モデル。

c) 固定順検定法を用いて検定の多重性を調整。

有害事象は、100 µg 群 32.3%（31/96 例）、200 µg 群 29.8%（28/94 例）、400 µg 群 26.9%（25/93 例）、プラセボ群 30.7%（31/101 例）に認められ、主な事象は表 14 のとおりであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、200 µg 群 2.1%（2/94 例＜慢性閉塞性肺疾患、胸膜炎各 1 例＞）、プラセボ群 2.0%（2/101 例＜低ナトリウム血症、心房細動各 1 例＞）に認められ、このうちプラセボ群の心房細動 1 例を除き、いずれも治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は、100 µg 群 1.0%（1/96 例＜慢性閉塞性肺疾患 1 例＞）、200 µg 群 3.2%（3/94 例＜慢性閉塞性肺疾患 3 例＞）、プラセボ群 4.0%（4/101 例＜低ナトリウム血症、心房細動、慢性閉塞性肺疾患、上室性期外収縮各 1 例＞）に認められた。

副作用は、100 µg 群 11.5%（11/96 例）、200 µg 群 6.4%（6/94 例）、400 µg 群 5.4%（5/93 例）、プラセボ群 9.9%（10/101 例）に認められた。

表 14 いずれかの群で 2%以上の発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	100 µg 群 (96 例)	200 µg 群 (94 例)	400 µg 群 (93 例)	プラセボ群 (101 例)
鼻咽頭炎	2 (2.1)	7 (7.4)	3 (3.2)	3 (3.0)
慢性閉塞性肺疾患	3 (3.1)	5 (5.3)	2 (2.2)	2 (2.0)
尿中ブドウ糖陽性	1 (1.0)	1 (1.1)	2 (2.2)	2 (2.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	4 (4.3)	0	1 (1.0)
背部痛	2 (2.1)	2 (2.1)	1 (1.1)	0
上気道の炎症	2 (2.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.0)
発疹	1 (1.0)	0	1 (1.1)	3 (3.0)
血中尿酸増加	1 (1.0)	0	3 (3.2)	0
気管支炎	1 (1.0)	0	0	2 (2.0)
血中カリウム増加	2 (2.1)	0	0	1 (1.0)
口内炎	2 (2.1)	0	0	0
肺炎	0	0	2 (2.2)	0
頭痛	0	0	0	2 (2.0)

例数 (%)

2) 長期投与試験 (5.3.5.2-1、3 : KRPAB1102-D301 試験<2012 年 10 月～2014 年 1 月>)

COPD 患者³⁸ (目標症例数 130 例) を対象に、本剤の安全性及び有効性を検討することを目的として、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 400 µg を 1 回 1 吸入、1 日 2 回 52 週間投与することとされた。なお、ICS について、観察期開始 4 週間以上前より同一の用法・用量にて使用が継続されている場合は、Visit 1 (-2 週) 時の用量を上回らない範囲で治験期間中も使用可能と設定された。

治験薬が投与された 146 例全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は、12.3% (18/146 例) であり、主な中止理由は COPD 増悪以外の有害事象の発現 (4.1% < 6/146 例>) 等であった。

有害事象は、74.7% (109/146 例) に認められ、主な事象は表 15 のとおりであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、13.7% (20/146 例<慢性閉塞性肺疾患 3 例、肺炎/慢性閉塞性肺疾患 3 例、肺炎 2 例、下垂体腫瘍/誤嚥性肺炎、回転性めまい、気管支肺炎、結腸ポリープ、塞栓性脳卒中、上腸間膜動脈症候群/肺の悪性新生物、前立腺癌、足変形、腸ポリープ切除/皮膚嚢腫、腸炎/痔核、肺炎/インフルエンザ、不安障害各 1 例>) に認められた。肺炎 1 例を除き、いずれも治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は、4.8% (7/146 例<不安障害、塞栓性脳卒中、下垂体腫瘍、前立腺癌、上腸間膜動脈症候群、慢性閉塞性肺疾患、口腔カンジダ症各 1 例>) に認められた。

副作用は、10.3% (15/146 例) に認められた。

³⁸ 主な選択基準：①40 歳以上、②サルブタモール吸入後の FEV₁/FVC が 70%未満、かつ FEV₁ が予測値の 30%以上、③10 pack year 以上の喫煙歴を有する、COPD 患者。

表 15 2%以上の発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団、146 例）

鼻咽頭炎	42 (28.8)
慢性閉塞性肺疾患	26 (17.8)
気管支炎	10 (6.8)
肺炎	9 (6.2)
上気道の炎症	8 (5.5)
背部痛	6 (4.1)
皮膚創傷	5 (3.4)
便秘	4 (2.7)
胃食道逆流性疾患	4 (2.7)
挫傷	4 (2.7)
尿中ブドウ糖陽性	4 (2.7)
浮動性めまい	4 (2.7)
結腸ポリープ	3 (2.1)
痔核	3 (2.1)
胃腸炎	3 (2.1)
インフルエンザ	3 (2.1)
咽頭炎	3 (2.1)
鼻炎	3 (2.1)
気道感染	3 (2.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (2.1)

例数 (%)

有効性の評価項目である FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、投与 12、24、36 及び 52 週後においてそれぞれ 0.015 ± 0.141 L（146 例）、0.031 ± 0.158 L（146 例）、0.023 ± 0.165 L（146 例）及び 0.010 ± 0.175 L（146 例）であった。

(2) COPD 患者を対象とした海外臨床試験

1) 第Ⅱ相試験（参考 5.3.5.1-5：M/34273/29 試験＜2010 年 月～8 月＞）

中等症から重症の COPD 患者³⁹（目標症例数 65 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ及び実薬を対照とした無作為化二重盲検 5 剤 5 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本剤 100 µg、200 µg、400 µg、ホルモテロール 12 µg 又はプラセボを、1 回 1 吸入、1 日 2 回吸入投与することと設定され、投与期間は 7 日間/期、各投与期の間の休薬期間は 7 日間と設定された。

無作為化された 79 例（100 µg 投与期 73 例、200 µg 投与期 73 例、400 µg 投与期 74 例、ホルモテロール投与期 74 例、プラセボ投与期 76 例）全例が ITT（Intent-to-Treat）及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は、13.9%（11/79 例）であり、主な中止理由は有害事象 8.9%（7/79 例）等であった。

有効性の主要評価項目である投与 7 日後の標準化 FEV₁ AUC₀₋₁₂⁴⁰のベースラインからの変化量は表 16 のとおりであり、本剤各用量投与期とプラセボ投与期との各対比較において、統計学的に有意な差が認められた。

³⁹ 主な選択基準：①40 歳以上、②GOLD（Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease）ガイドラインに従って中等症～重症の COPD と診断されている、③サルブタモール吸入後の FEV₁/FVC が 70%未満、かつ FEV₁ が予測値の 30%以上 80%未満、④10 pack year 以上の喫煙歴を有する、COPD 患者。

⁴⁰ 経時的に測定した FEV₁ を台形法により合計し、測定時間で割ったもの。

表 16 投与 7 日後の FEV₁ AUC₀₋₁₂ (L) のベースラインからの変化量 (ITT 集団、LOCF)

	100 µg 投与期	200 µg 投与期	400 µg 投与期	ホルモテロール投与期	プラセボ投与期
ベースライン	1.445 ± 0.433 (73)	1.427 ± 0.446 (72)	1.422 ± 0.471 (73)	1.383 ± 0.458 (74)	1.441 ± 0.455 (75)
投与 7 日後	1.575 ± 0.446 (73)	1.581 ± 0.444 (71)	1.616 ± 0.467 (73)	1.580 ± 0.466 (74)	1.420 ± 0.471 (73)
変化量	0.129 ± 0.169 (73)	0.155 ± 0.190 (71)	0.194 ± 0.194 (73)	0.197 ± 0.195 (74)	-0.028 ± 0.153 (73)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{a), b)}	0.154 [0.116, 0.192] p<0.0001	0.176 [0.137, 0.215] p<0.0001	0.208 [0.170, 0.247] p<0.0001	0.210 [0.172, 0.249] p<0.0001	
ホルモテロール群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	-0.056 [-0.095, -0.018]	-0.034 [-0.073, 0.005]	-0.002 [-0.040, 0.037]		

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与群、投与順序、投与期及び各投与期のベースライン FEV₁ 値を固定効果、投与順序内の被験者を変量効果とした線形混合効果モデル。

b) 検定の多重性は考慮されていない。

有害事象は、100 µg 投与期 15.1% (11/73 例)、200 µg 投与期 17.8% (13/73 例)、400 µg 投与期 18.9% (14/74 例)、ホルモテロール投与期 14.9% (11/74 例)、プラセボ投与期 21.1% (16/76 例) に認められ、主な事象は表 17 のとおりであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、200 µg 投与期 1.4% (1/73 例<心筋梗塞 1 例>)、400 µg 投与期 1.4% (1/74 例<感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪 1 例>)、プラセボ投与期 2.6% (2/76 例、慢性閉塞性肺疾患及び熱傷各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は、200 µg 投与期 1.4% (1/73 例<心筋梗塞 1 例>)、400 µg 投与期 2.7% (2/74 例<慢性閉塞性肺疾患、感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪各 1 例>)、ホルモテロール投与期 1.4% (1/74 例、片頭痛)、プラセボ投与期 3.9% (3/76 例、高血圧、慢性閉塞性肺疾患、心房細動各 1 例) に認められた。

副作用は、100 µg 投与期 4.1% (3/73 例)、200 µg 投与期 2.7% (2/73 例)、ホルモテロール投与期 1.4% (1/74 例)、プラセボ投与期 9.2% (7/76 例) に認められた。

表 17 いずれかの群で 2 例以上の発現が認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	100 µg 投与期 (73 例)	200 µg 投与期 (73 例)	400 µg 投与期 (74 例)	ホルモテロール投 与期 (74 例)	プラセボ投与 期 (76 例)
頭痛	4 (5.5)	4 (5.5)	5 (6.8)	2 (2.7)	5 (6.6)
咳嗽	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (2.6)
そう痒症	1 (1.4)	1 (1.4)	0	2 (2.7)	2 (2.6)
鼻咽頭炎	0	0	3 (4.1)	1 (1.4)	1 (1.3)
下痢	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	2 (2.6)
歯痛	1 (1.4)	0	2 (2.7)	0	0

例数 (%)

2) 第Ⅱ相試験 (参考 5.3.5.1-6 : M/34273/23 試験<2009 年 3 月~7 月>)

中等症から重症の COPD 患者 ⁴¹ (目標症例数 30 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ及び実薬を対照とした無作為化二重盲検 3 剤 3 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本剤 400 µg 又はプラセボを 1 回 1 吸入、1 日 2 回、若しくはチオトロピウム 18 µg を 1 回 1 吸入、1 日 1 回吸入投与することとされ、投与期間は 15 日間/期、各投与期の間の休薬期間は 9~15 日間と設定された。

無作為化された 30 例 (400 µg 投与期 29 例、チオトロピウム投与期 28 例、プラセボ投与期 30 例) 全例が ITT 集団及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は、10.0% (3/30

⁴¹ 主な選択基準 : ①40 歳以上、②GOLD ガイドラインに従って COPD と診断されている、③サルブタモール吸入後の FEV₁ が予測値の 30%以上 80%未満、④サルブタモール吸入後の FEV₁/FVC が 70%未満、⑤10 pack year 以上の喫煙歴を有する、中等症~重症 COPD 患者。

例) であり、中止理由は有害事象 10.0% (3/30 例) であった。

有効性の主要評価項目である投与 15 日後の標準化 FEV₁ AUC₀₋₁₂ のベースラインからの変化量は表 18 のとおりであり、400 µg 投与期及びチオトロピウム投与期とプラセボ投与期との各対比較において、統計学的に有意な差が認められた。400 µg 投与期とチオトロピウム投与期との対比較においては、統計学的に有意な差は認められなかった。

表 18 投与 15 日後の FEV₁ AUC₀₋₁₂ (L) のベースラインからの変化量 (ITT 集団、LOCF)

	400 µg 投与期	チオトロピウム投与期	プラセボ投与期
ベースライン	1.463 ± 0.500 (29)	1.493 ± 0.469 (28)	1.444 ± 0.444 (30)
投与 15 日後	1.702 ± 0.559 (29)	1.743 ± 0.590 (28)	1.448 ± 0.515 (27)
変化量	0.239 ± 0.345 (29)	0.250 ± 0.252 (28)	0.002 ± 0.147 (27)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{a), b)}	0.221 [0.136, 0.306] p<0.0001	0.244 [0.159, 0.330] p<0.0001	
チオトロピウム群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{a), b)}	-0.023 [-0.108, 0.061] p=0.572		

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与群、投与順序、投与期及び各投与期のベースライン FEV₁ 値を固定効果、投与順序内の被験者を変量効果とした線形混合効果モデル。

b) 検定の多重性は考慮されていない。

有害事象は、400 µg 投与期 24.1% (7/29 例)、チオトロピウム投与期 10.7% (3/28 例)、プラセボ投与期 26.7% (8/30 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上認められた事象は、慢性閉塞性肺疾患 (プラセボ投与期 10.0% < 3/30 例 >) 及び下痢 (400 µg 投与期 6.9% < 2/29 例 >) であった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ投与期 3.3% (1/30 例 < 慢性閉塞性肺疾患 1 例 >) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は、プラセボ投与期 10.0% (3/30 例 < 慢性閉塞性肺疾患 2 例、心房細動 1 例 >) に認められた。

副作用は、400 µg 投与期 3.4% (1/29 例)、プラセボ投与期 6.7% (2/30 例) に認められた。

3) 第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2 : M/34273/34 試験 < 2009 年 10 月 ~ 2010 年 11 月 >) (ブリッジング対象試験)

中等症から重症の COPD 患者 ⁴² (目標症例数 810 例 < 各群 270 例 >) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 200 µg、400 µg 又はプラセボを 1 回 1 吸入、1 日 2 回 24 週間投与することとされた。なお、ICS について、前観察期開始 4 週間以上前より同一の用法・用量にて使用が継続されている場合は、同条件で治験期間中も使用可能とされた。

無作為化された 828 例 (200 µg 群 280 例、400 µg 群 272 例、プラセボ群 276 例) のうち、治験薬が投与された 819 例 (200 µg 群 277 例、400 µg 群 269 例、プラセボ群 273 例) 全例が ITT 集団及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は、200 µg 群 8.6% (24/280 例)、400 µg 群 6.3% (17/272 例) 及びプラセボ群 14.9% (41/276 例) であり、主な中止理由は被験者の申し出 (200 µg 群 3.2% < 9/280 例 >、400 µg 群 2.6% < 7/272 例 >、プラセボ群 6.2% < 17/276 例 >) 等であった。

有効性の主要評価項目である投与 12 週及び 24 週後の FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量 ⁴³

⁴² 主な選択基準 : ① 40 歳以上、② GOLD ガイドラインに従って中等症～重症の COPD と診断されている、③ 気管支拡張薬吸入後の FEV₁/FVC が 70% 未満、④ サルブタモール吸入後の FEV₁ が予測値の 30% 以上 80% 未満、⑤ 10 pack year 以上の喫煙歴を有する、COPD 患者。

⁴³ 米国への申請においては投与 12 週後、EU への申請においては投与 24 週後のトラフ FEV₁ のベースラインからの変化量が主要評価項目とされた。

は表 19 のとおりであり、200 µg 群及び 400 µg 群とプラセボ群との各対比較において、統計学的に有意な差が認められた。

表 19 投与 12 及び 24 週後の FEV₁ トラフ値 (L) のベースラインからの変化量 (ITT 集団、LOCF)

	200 µg 群	400 µg 群	プラセボ群
ベースライン	1.514 ± 0.498 (277)	1.508 ± 0.525 (269)	1.500 ± 0.489 (273)
投与 12 週後	1.551 ± 0.517 (277)	1.573 ± 0.533 (269)	1.464 ± 0.498 (273)
変化量 (投与 12 週後)	0.037 ± 0.245 (277)	0.065 ± 0.261 (269)	-0.036 ± 0.209 (273)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{a), b)}	0.077 [0.038, 0.116] p=0.0001	0.105 [0.065, 0.144] p<0.0001	
投与 24 週後	1.550 ± 0.523 (277)	1.573 ± 0.537 (269)	1.442 ± 0.502 (273)
変化量 (投与 24 週後)	0.036 ± 0.262 (277)	0.066 ± 0.274 (269)	-0.058 ± 0.244 (273)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{a), b)}	0.099 [0.057, 0.141] p<0.0001	0.128 [0.085, 0.170] p<0.0001	

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与群、性別、ベースライン FEV₁ 値及び年齢を説明変数とした共分散分析モデル。

b) Hochberg 法を用いて検定の多重性を調整。

有害事象は、200 µg 群 54.5% (151/277 例)、400 µg 群 53.5% (144/269 例)、プラセボ群 57.1% (156/273 例) に認められ、主な事象は表 20 のとおりであった。死亡例は、200 µg 群 2 例 (自殺既遂、心筋梗塞各 1 例)、400 µg 群 2 例 (敗血症、急性心不全各 1 例)、プラセボ群 1 例 (交通事故 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、200 µg 群 4.3% (12/277 例<脛骨骨折/靱帯断裂、気管支肺炎/慢性閉塞性肺疾患、亜イレウス、鎖骨下動脈狭窄、急性肺水腫/うっ血性心筋症、心筋虚血、腎結石症、慢性閉塞性肺疾患/肺結核/自殺既遂、慢性閉塞性肺疾患、腓神経内分泌腫瘍、心筋梗塞、椎間板突出/椎間板圧迫各 1 例>)、400 µg 群 5.2% (14/269 例<滑液包炎/菌状息肉症、うっ血性心不全/鉄欠乏性貧血、脱髄性多発ニューロパチー、脳出血/肺炎/敗血症、狭心症、洞不全症候群、肺炎/慢性閉塞性肺疾患、急性心不全、急性胆嚢炎、心不快感、動脈硬化症、慢性閉塞性肺疾患、気胸/肋骨骨折、筋骨格痛/靱帯断裂各 1 例>)、プラセボ群 5.5% (15/273 例<慢性閉塞性肺疾患 10 例、交通事故、肺炎/肺の良性新生物、大動脈狭窄、混合性難聴、結節性紅斑/左室不全/心筋虚血各 1 例>) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は、200 µg 群 4.0% (11/277 例<慢性閉塞性肺疾患 3 例、呼吸困難、頻脈、血圧上昇、腓神経内分泌腫瘍、白血球数増加、心筋梗塞、椎間板突出、第一度房室ブロック各 1 例>)、400 µg 群 3.0% (8/269 例<慢性閉塞性肺疾患 4 例、脱髄性多発ニューロパチー、多汗症、急性心不全、気胸各 1 例>)、プラセボ群 4.0% (11/273 例<慢性閉塞性肺疾患 5 例、耳鳴/浮動性めまい/気管支炎、呼吸困難、交通事故、非心臓性胸痛、口腔内不快感、上気道感染各 1 例>) に認められた。

副作用は、200 µg 群 7.9% (22/277 例)、400 µg 群 4.5% (12/269 例)、プラセボ群 5.5% (15/273 例) に認められた。

表 20 いずれかの群で 2%以上の発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	200 µg 群 (277 例)	400 µg 群 (269 例)	プラセボ群 (273 例)
慢性閉塞性肺疾患	44 (15.9)	38 (14.1)	56 (20.5)
頭痛	30 (10.8)	33 (12.3)	22 (8.1)
鼻咽頭炎	32 (11.6)	30 (11.2)	23 (8.4)
背部痛	12 (4.3)	5 (1.9)	10 (3.7)
高血圧	5 (1.8)	7 (2.6)	9 (3.3)
鼻炎	4 (1.4)	9 (3.3)	7 (2.6)
咳嗽	7 (2.5)	7 (2.6)	5 (1.8)
下痢	5 (1.8)	8 (3.0)	3 (1.1)
関節痛	5 (1.8)	3 (1.1)	6 (2.2)
気管支炎	1 (0.4)	7 (2.6)	6 (2.2)
インフルエンザ	3 (1.1)	5 (1.9)	6 (2.2)
消化不良	5 (1.8)	1 (0.4)	6 (2.2)
歯痛	3 (1.1)	6 (2.2)	1 (0.4)
尿路感染	6 (2.2)	2 (0.7)	2 (0.7)

例数 (%)

4) 第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-3 : LAS-MD-33 試験<2009 年 4 月～11 月>) (ブリッジング対象試験)

中等症から重症の COPD 患者⁴⁴ (目標症例数 495 例<各群 165 例>) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 200 µg、400 µg 又はプラセボを 1 回 1 吸入、1 日 2 回 12 週間投与することとされた。なお、ICS について、観察期開始 4 週間以上前より同一の用法・用量にて使用が継続されている場合は、同条件で治験期間中も使用可能と設定された。

無作為化された 561 例 (200 µg 群 185 例、400 µg 群 190 例、プラセボ群 186 例) のうち、560 例⁴⁵ (200 µg 群 184 例、400 µg 群 190 例、プラセボ群 186 例) が安全性解析対象集団とされ、投与開始後に 1 回以上 FEV₁ が測定された 559 例 (200 µg 群 184 例、400 µg 群 190 例、プラセボ群 185 例) が ITT 集団とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は、200 µg 群 17.8% (33/185 例)、400 µg 群 12.6% (24/190 例) 及びプラセボ群 19.9% (37/186 例) であり、主な中止理由は有害事象 (200 µg 群 4.3%<8/185 例>、400 µg 群 3.7%<7/190 例>、プラセボ群 3.8%<7/186 例>) 及び同意撤回 (200 µg 群 3.2%<6/185 例>、400 µg 群 3.7%<7/190 例>、プラセボ群 4.8%<9/186 例>) 等であった。

有効性の主要評価項目である投与 12 週後の FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量は表 21 のとおりであり、200 µg 群及び 400 µg 群のプラセボ群との各対比較において統計学的に有意な差が認められた。

表 21 投与 12 週後の FEV₁ トラフ値 (L) のベースラインからの変化量 (ITT 集団、LOCF)

	200 µg 群	400 µg 群	プラセボ群
ベースライン	1.358 ± 0.560 (184)	1.332 ± 0.493 (190)	1.376 ± 0.570 (185)
投与 12 週後	1.423 ± 0.535 (184)	1.434 ± 0.507 (190)	1.349 ± 0.578 (185)
変化量	0.064 ± 0.203 (184)	0.102 ± 0.204 (190)	-0.026 ± 0.203 (185)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{a), b)}	0.086 [0.045, 0.127] p<0.0001	0.124 [0.083, 0.164] p<0.0001	

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与群、性別、ベースライン FEV₁ 値及び年齢を説明変数とした共分散分析モデル。

b) Hochberg 法を用いて検定の多重性を調整。

⁴⁴ 主な選択基準：①40 歳以上、②GOLD ガイドラインに従って中等症～重症の COPD と診断されている、③気管支拡張薬吸入後の FEV₁/FVC が 70%未満、④アルブテロール又はサルブタモール吸入後の FEV₁ が予測値の 30%以上 80%未満、⑤10 pack year 以上の喫煙歴を有する、COPD 患者。

⁴⁵ 重複症例 1 例 (別の治験実施施設においてそれぞれ本剤 200 µg 群及び本剤 400 µg 群として組み入れられ、無作為に割り付けられた) が本剤 400 µg 群 1 例として集計された。

有害事象は、200 µg 群 50.5% (93/184 例)、400 µg 群 44.7% (85/190 例)、プラセボ群 52.2% (97/186 例) に認められ、主な事象は表 22 のとおりであった。死亡例は、400 µg 群で 1 例 (転移性肺癌 1 例) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、200 µg 群 4.3% (8/184 例<虚血性大腸炎、双極性障害/うつ病/自殺念慮、双極性障害/うつ病/物質乱用/自殺念慮、橈骨骨折/尺骨骨折、発熱/成人発症スチル病、肺腺癌、気管支炎/慢性閉塞性肺疾患、閉塞を伴う腹部ヘルニア各 1 例>)、400 µg 群 3.2% (6/190 例<急性呼吸不全/うつ血性心不全/急性腎不全/低血圧/失神、企図的過量投与/自殺企図/意識消失/自殺念慮、遠隔転移を伴う肺癌/中枢神経系転移/急性呼吸不全各 1 例、慢性閉塞性肺疾患 3 例>)、プラセボ群 2.2% (4/186 例<胆嚢炎/胆石症、脳血管発作、大葉性肺炎、慢性閉塞性肺疾患/ウイルス性肺炎>) に認められ、プラセボ群の脳血管発作 1 例を除き、いずれも治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は、200 µg 群 6.0% (11/184 例<慢性閉塞性肺疾患 4 例、そう痒症、徐脈、発熱、自殺念慮、気管支炎、虚血性大腸炎、心電図 ST-T 変化各 1 例>)、400 µg 群 4.2% (8/190 例<呼吸困難 2 例、口腔咽頭水疱形成、慢性閉塞性肺疾患、心室性頻脈、心室性頻脈/心室性期外収縮、心電図異常、転移性肺癌各 1 例>)、プラセボ群 7.5% (14/186 例<慢性閉塞性肺疾患 7 例、浮動性めまい/呼吸困難/失神、胆石症、低カリウム血症/大葉性肺炎/急性腎不全/血小板減少症、脳血管発作、呼吸困難、第二度房室ブロック、固有性心室律動/心室性期外収縮/心室性頻脈各 1 例>) に認められた。

副作用は、200 µg 群 10.3% (19/184 例)、400 µg 群 8.9% (17/190 例)、プラセボ群 11.8% (22/186 例) に認められた。

表 22 いずれかの群で 2%以上の発現が認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	200 µg 群 (184 例)	400 µg 群 (190 例)	プラセボ群 (186 例)
慢性閉塞性肺疾患	17 (9.2)	14 (7.4)	23 (12.4)
呼吸困難	4 (2.2)	5 (2.6)	6 (3.2)
咳嗽	4 (2.2)	4 (2.1)	5 (2.7)
頭痛	6 (3.3)	3 (1.6)	4 (2.2)
不眠症	3 (1.6)	3 (1.6)	6 (3.2)
鼻咽頭炎	6 (3.3)	3 (1.6)	2 (1.1)
上気道感染	2 (1.1)	2 (1.1)	7 (3.8)
関節痛	4 (2.2)	5 (2.6)	1 (0.5)
下痢	3 (1.6)	4 (2.1)	3 (1.6)
口腔咽頭痛	2 (1.1)	4 (2.1)	3 (1.6)
尿路感染	2 (1.1)	3 (1.6)	4 (2.2)
背部痛	5 (2.7)	3 (1.6)	1 (0.5)
疲労	0	4 (2.1)	4 (2.2)
悪心	2 (1.1)	2 (1.1)	4 (2.2)
浮動性めまい	4 (2.2)	2 (1.1)	1 (0.5)
気管支炎	2 (1.1)	0	4 (2.2)

例数 (%)

5) 第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-4 : LAS-MD-38 Part A 試験<2009 年 12 月～2010 年 9 月>) (ブリッジング対象試験)

中等症から重症の COPD 患者⁴⁶ (目標症例数 495 例<各群 165 例>) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 200 µg、400 µg 又はプラセボを 1 回 1 吸入、1 日 2 回 12 週間投与することとされ

⁴⁶ 主な選択基準：①40 歳以上、②GOLD ガイドラインに従って中等症～重症の COPD と診断されている、③気管支拡張薬吸入後の FEV₁/FVC が 70%未満、④アルブテロール又はサルブタモール吸入後の FEV₁ が予測値の 30%以上 80%未満、⑤10 pack year 以上の喫煙歴を有する、COPD 患者。

た。なお、ICS について、観察期開始 4 週間以上前より同一の用法・用量にて使用が継続されている場合は、同条件で治験期間中も使用可能と設定された。

無作為化された 544 例（200 µg 群 184 例、400 µg 群 178 例、プラセボ群 182 例）のうち、治験薬が投与された 542 例（200 µg 群 183 例、400 µg 群 177 例、プラセボ群 182 例）全例が安全性解析対象集団とされ、投与開始後に 1 回以上 FEV₁ が測定された 541 例（200 µg 群 182 例、400 µg 群 177 例、プラセボ群 182 例）が ITT 集団とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は、200 µg 群 15.8%（29/184 例）、400 µg 群 16.9%（30/178 例）及びプラセボ群 17.0%（31/182 例）であり、主な中止理由は同意撤回（200 µg 群 6.5%＜12/184 例＞、400 µg 群 3.4%＜6/178 例＞、プラセボ群 4.4%＜8/182 例＞）等であった。

有効性の主要評価項目である投与 12 週後の FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量は表 23 のとおりであり、200 µg 群及び 400 µg 群のプラセボ群との各対比較において統計学的に有意な差が認められた。

表 23 投与 12 週後の FEV₁ トラフ値 (L) のベースラインからの変化量 (ITT 集団、LOCF)

	200 µg 群	400 µg 群	プラセボ群
ベースライン	1.397 ± 0.584 (182)	1.249 ± 0.519 (177)	1.459 ± 0.519 (182)
投与 12 週後	1.437 ± 0.592 (182)	1.323 ± 0.512 (177)	1.446 ± 0.522 (182)
変化量	0.040 ± 0.211 (182)	0.073 ± 0.224 (177)	-0.013 ± 0.194 (182)
プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	0.051 [0.008, 0.094]	0.072 [0.028, 0.115]	
p 値 ^{a), b)}	p=0.019	p=0.001	

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与群、性別、ベースライン FEV₁ 値及び年齢を説明変数とした共分散分析モデル。

b) Hochberg 法を用いて検定の多重性を調整。

有害事象は、200 µg 群 42.1%（77/183 例）、400 µg 群 50.8%（90/177 例）、プラセボ群 49.5%（90/182 例）に認められ、主な事象は表 24 のとおりであった。死亡例は、400 µg 群 1 例（心肺停止）、プラセボ群 1 例（死亡）認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、200 µg 群 6.0%（11/183 例＜慢性閉塞性肺疾患 3 例、慢性閉塞性肺疾患/十二指腸潰瘍/胃腸出血、一過性脳虚血発作、狭心症、狭心症/脱水/急性腎不全、下痢、転倒/関節損傷、慢性閉塞性肺疾患/肺腺癌、大葉性肺炎各 1 例＞）、400 µg 群 4.5%（8/177 例＜慢性閉塞性肺疾患 3 例、慢性閉塞性肺疾患/シェードモナス性気管支炎、心肺停止/慢性閉塞性肺疾患/呼吸不全、副鼻腔炎、サルモネラ菌性胃腸炎/尿路感染、大動脈瘤各 1 例＞）、プラセボ群 6.6%（12/182 例＜慢性閉塞性肺疾患 5 例、死亡、心房細動/胆管炎/急性胆嚢炎/呼吸性アシドーシス、良性前立腺肥大症、急性心筋梗塞/肺炎、非心臓性胸痛/気胸、急性呼吸不全/気管支炎/慢性閉塞性肺疾患、激越性うつ病/迷路炎/自殺念慮各 1 例＞）に認められ、400 µg 群の慢性閉塞性肺疾患 1 例を除き、いずれも治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は、200 µg 群 2.2%（4/183 例＜C 型肝炎、慢性閉塞性肺疾患、肺腺癌、大葉性肺炎各 1 例＞）、400 µg 群 7.3%（13/177 例＜慢性閉塞性肺疾患 6 例、第一度房室ブロック/洞性徐脈、心肺停止、呼吸困難、失神、視神経炎、大動脈瘤、顔面痛各 1 例＞）、プラセボ群 4.4%（8/182 例＜慢性閉塞性肺疾患 4 例、死亡、疲労、悪心、高血圧各 1 例＞）に認められた。

副作用は、200 µg 群 7.7%（14/183 例）、400 µg 群 10.2%（18/177 例）、プラセボ群 7.7%（14/182 例）に認められた。

表 24 いずれかの群で 2%以上の発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	200 µg 群 (183 例)	400 µg 群 (177 例)	プラセボ群 (182 例)
慢性閉塞性肺疾患	16 (8.7)	23 (13.0)	21 (11.5)
頭痛	7 (3.8)	6 (3.4)	6 (3.3)
咳嗽	6 (3.3)	8 (4.5)	4 (2.2)
下痢	4 (2.2)	5 (2.8)	3 (1.6)
副鼻腔炎	5 (2.7)	5 (2.8)	2 (1.1)
悪心	4 (2.2)	3 (1.7)	5 (2.7)
高血圧	3 (1.6)	2 (1.1)	4 (2.2)
呼吸困難	1 (0.5)	2 (1.1)	4 (2.2)
疲労	0	1 (0.6)	4 (2.2)

例数 (%)

6) 第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1-15 : M/34273/39 試験<2011 年 10 月～2012 年 3 月>）

中等症から重症の COPD 患者⁴⁷（目標症例数 405 例<本剤 400 µg 群 162 例、チオトロピウム群 162 例、プラセボ群 81 例>）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ及び実薬を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。なお、ICS について、観察期開始 4 週間以上前より同一の用法・用量にて使用が継続されている場合は、同条件で治験期間中も使用可能と設定された。

用法・用量は、本剤 400 µg 又はプラセボを 1 回 1 吸入、1 日 2 回 6 週間、若しくはチオトロピウム 18 µg を 1 回 1 吸入、1 日 1 回 6 週間投与することとされた。

無作為化された 414 例（本剤 400 µg 群 171 例、チオトロピウム群 158 例、プラセボ群 85 例）全例が ITT 集団及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は、本剤 400 µg 群 2.9%（5/171 例）、チオトロピウム群 2.5%（4/158 例）及びプラセボ群 5.9%（5/85 例）であり、主な中止理由は有害事象（本剤 400 µg 群 1.8%<3/171 例>、チオトロピウム群 1.9%<3/158 例>、プラセボ群 4.7%<4/85 例>）等であった。

有効性の主要評価項目である投与 6 週後の標準化 FEV₁ AUC₀₋₂₄ のベースラインからの変化量は表 25 のとおりであり、本剤 400 µg 群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められた。

表 25 投与 6 週後の標準化 FEV₁ AUC₀₋₂₄ (L) のベースラインからの変化量 (ITT 集団、LOCF)

	本剤 400 µg 群	チオトロピウム群	プラセボ群
ベースライン	1.462 ± 0.481 (171)	1.543 ± 0.536 (158)	1.422 ± 0.521 (85)
投与 6 週後	1.546 ± 0.512 (170)	1.607 ± 0.555 (158)	1.349 ± 0.503 (85)
変化量	0.083 ± 0.203 (170)	0.064 ± 0.231 (158)	-0.073 ± 0.222 (85)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{a)}	0.150 [0.094, 0.205] p<0.0001	0.140 [0.083, 0.196]	
チオトロピウム群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	0.010 [-0.036, 0.056]		

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与群、性別、ベースライン FEV₁ 値及び年齢を説明変数とした共分散分析モデル。

有害事象は、本剤 400 µg 群 27.5%（47/171 例）、チオトロピウム群 29.7%（47/158 例）、プラセボ群 25.9%（22/85 例）に認められ、主な事象は表 26 のとおりであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤 400 µg 群 1.8%（3/171 例<精神障害/ウイルス感染、一過性脳虚血発作、肺炎/嚥下障害/誤嚥性肺炎各 1 例>）、チオトロピウム群 2.5%（4/158 例<急性膵炎、不安定狭心症、心室性期外

⁴⁷ 主な選択基準：①40 歳以上、②GOLD ガイドラインに従って中等症～重症の COPD と診断されている、③サルブタモール吸入後の FEV₁/FVC が 70%未満、④サルブタモール吸入後の FEV₁ が予測値の 30%以上 80%未満、⑤10 pack year 以上の喫煙歴を有する、COPD 患者。

収縮、慢性閉塞性肺疾患/末梢血管障害各 1 例>) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は、本剤 400 µg 群 1.8% (3/171 例<慢性閉塞性肺疾患 2 例、細菌性上気道感染 1 例>)、チオトロピウム群 1.3% (2/158 例<慢性閉塞性肺疾患 2 例>)、プラセボ群 3.5% (3/85 例<慢性閉塞性肺疾患 2 例、うつ病 1 例>) に認められた。

副作用は、本剤 400 µg 群 2.9% (5/171 例)、チオトロピウム群 3.8% (6/158 例) に認められた。

表 26 いずれかの群で 2%以上の発現が認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	本剤 400 µg 群 (171 例)	チオトロピウム群 (158 例)	プラセボ群 (85 例)
頭痛	12 (7.0)	6 (3.8)	3 (3.5)
鼻咽頭炎	10 (5.8)	9 (5.7)	2 (2.4)
慢性閉塞性肺疾患	4 (2.3)	2 (1.3)	4 (4.7)
咳嗽	3 (1.8)	3 (1.9)	3 (3.5)
背部痛	3 (1.8)	2 (1.3)	2 (2.4)
高血圧	1 (1.6)	2 (1.3)	3 (3.5)

例数 (%)

<審査の概略>

(1) 有効性について

本申請は、ブリッジング戦略に基づくものであり、申請者は、海外臨床試験の成績を、日本人 COPD 患者へ外挿することの適切性について、以下のように説明している。

国内外において COPD の定義、診断基準、及び薬剤の種類、用量等を含む COPD の治療体系等に大きな相違はないこと、本剤の薬物動態プロファイルは日本人と外国人で類似していると考えられたこと (「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<審査の概略> (1) 薬物動態の民族差について」の項参照) 等から、ICHE5 ガイドライン (「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」平成 10 年 8 月 11 日付医薬審第 672 号) に基づき、海外臨床試験成績を活用して、本剤の国内開発を行うことは可能と考えた。

海外臨床試験成績を活用するに当たり、プラセボ対照無作為化並行群間二重盲検比較試験として実施された国内外の第Ⅱ相用量反応試験をそれぞれブリッジング試験及びブリッジング対象試験と位置付けて実施することが適切と考えたが、海外において当該試験デザインの第Ⅱ相試験が実施されていなかったことから、用量反応関係の検討を含む検証的試験として実施された海外第Ⅲ相試験 3 試験 (M/34273/34 試験、LAS-MD-33 試験及び LAS-MD-38 PartA 試験) の早期部分の成績 (用量反応関係の評価が可能な期間の成績) を国内第Ⅱ相用量反応試験に対するブリッジング対象と位置付け、ブリッジングが成立した場合には、海外第Ⅲ相試験 3 試験の全体成績等を用いて、本邦における申請臨床データパッケージを構築する計画とした。

国内第Ⅱ相用量反応試験の試験期間は、海外第Ⅲ相試験において、主要評価項目である FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量の経時的推移は投与 1 週後以降ほぼ一定に達していたことから、用量反応関係を検討する上での投与期間は 4 週間と設定することで十分であると判断した。また、用量については、日本人 COPD 患者における推奨用量を適切に選択できるよう、海外第Ⅲ相試験 3 試験で設定された 200 µg 及び 400 µg 1 日 2 回投与に加えて、100 µg 1 日 2 回投与群も設定した。

国内第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験 3 試験における投与 4 週後の FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量は、表 27 のとおりであった。国内第Ⅱ相試験では、本剤 100、200 及び 400 µg のいずれの用量群においてもプラセボ群との対比較において統計学的有意差が認められたが、100 µg 群におけるプラセ

ボ群との差は 200 及び 400 µg 群よりも小さく、臨床的に意義のあると考えられる 0.1 L (Donohue JF. COPD. 2: 111-124, 2005) を下回っていたことから、日本人 COPD 患者における推奨用量としても本剤 100 µg は過少であると考えられた。また、プラセボ、本剤 200 µg 及び 400 µg の用量反応関係は国内外試験でおおむね類似していると考えられた。安全性に関して、国内第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験 3 試験における投与 4 週時点までの各群における有害事象の発現率は、国内第Ⅱ相試験では本剤 100 µg 群 32.3% (31/96 例)、200 µg 群 29.8% (28/94 例)、400 µg 群 26.9% (25/93 例)、プラセボ群 30.7% (31/101 例)、海外第Ⅲ相試験 3 試験の併合では本剤 200 µg 群 27.5% (177/644 例)、400 µg 群 26.7% (170/636 例)、プラセボ群 29.8% (191/641 例) と国内外試験で同様であり、発現した事象の種類も類似していた。

表 27 投与 4 週後の FEV₁ トラフ値 (L) のベースラインからの変化量及びプラセボとの群間差

	100 µg 群	200 µg 群	400 µg 群	プラセボ群
KRPAB1102-D201 試験 ^{a)}	0.046 ± 0.164 (94) 0.070 [0.025, 0.115]	0.084 ± 0.177 (91) 0.109 [0.063, 0.155]	0.080 ± 0.158 (93) 0.105 [0.059, 0.150]	-0.024 ± 0.143 (99)
M/34273/34 試験 ^{b)}		0.074 ± 0.206 (277) 0.096 [0.061, 0.130]	0.091 ± 0.233 (269) 0.112 [0.077, 0.147]	-0.018 ± 0.195 (273)
LAS-MD-33 試験 ^{b)}		0.098 ± 0.206 (184) 0.099 [0.060, 0.139]	0.108 ± 0.180 (190) 0.113 [0.074, 0.152]	-0.009 ± 0.199 (185)
LAS-MD-38 PartA 試験 ^{b)}		0.052 ± 0.182 (182) 0.062 [0.024, 0.101]	0.063 ± 0.212 (177) 0.065 [0.026, 0.105]	-0.013 ± 0.170 (182)

上段：ベースラインからの変化量、平均値±標準偏差（例数）、下段：プラセボ群との差 [95%信頼区間]。

a) 投与群を説明変数とした分散分析モデル。

b) 投与群、性別、ベースライン FEV₁ 値及び年齢を説明変数とした共分散分析モデル。

なお、国内第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験 3 試験における試験対象集団の被験者背景について比較したところ、以下の因子について異なる傾向が認められたが、FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量についてこれらの因子別の部分集団解析を実施した結果、表 28 のとおり、いずれの試験においても各集団間で明らかな相違は認められず、これらの因子の相違が有効性評価に影響を及ぼした可能性は低いと考えられた。

- ・男性被験者の割合（KRPAB1102-D201 試験：89.1～92.5%、M/34273/34 試験：67.4%、LAS-MD-33 試験：53.0%、LAS-MD-38 PartA 試験：53.1%、以下同順）
- ・年齢（69.4～70.5 歳、62.4 歳、64.3 歳、62.8 歳）
- ・BMI（22.1～22.8、26.7、27.5、27.6）
- ・COPD 増悪歴を有する被験者の割合（11.5～15.1%、34.7%、25.2%、24.2%）
- ・治験開始時に喫煙している被験者の割合（18.7～30.7%、52.8%、44.8%、53.3%）
- ・前治療抗コリン薬の使用率（69.8%、49.9%、34.5%、37.3%）
- ・吸入ステロイド薬の使用率（30.2%、52.5%、45.8%、42.3%）
- ・ブデソニドの併用率（5.7%、26.1%、7.2%、6.3%）
- ・アスピリンの併用率（4.7%、18.2%、34.5%、32.9%）

以上より、海外第Ⅲ相試験の全体成績等を日本人 COPD 患者に外挿することは可能であると判断した。

表 28 投与 4 週後の FEV₁ トラフ値 (L) のベースラインからの変化量の部分集団解析

		国内第Ⅱ相試験				M/34273/34 試験			LAS-MD-33 試験			LAS-MD-38 Part A 試験		
		100 µg 群	200 µg 群	400 µg 群	プラセボ群	200 µg 群	400 µg 群	プラセボ群	200 µg 群	400 µg 群	プラセボ群	200 µg 群	400 µg 群	プラセボ群
性別	男	0.054 ± 0.162 (86)	0.085 ± 0.183 (82)	0.075 ± 0.158 (86)	-0.030 ± 0.144 (88)	0.087 ± 0.219 (181)	0.101 ± 0.249 (182)	-0.025 ± 0.202 (189)	0.099 ± 0.247 (101)	0.090 ± 0.187 (100)	0.015 ± 0.246 (95)	0.052 ± 0.195 (99)	0.061 ± 0.247 (89)	-0.013 ± 0.184 (100)
	女	-0.049 ± 0.155 (8)	0.078 ± 0.109 (9)	0.147 ± 0.157 (7)	0.025 ± 0.128 (11)	0.050 ± 0.177 (96)	0.069 ± 0.197 (87)	-0.001 ± 0.178 (84)	0.097 ± 0.140 (83)	0.129 ± 0.170 (90)	-0.033 ± 0.128 (90)	0.052 ± 0.167 (83)	0.064 ± 0.171 (88)	-0.014 ± 0.153 (82)
年齢	65 歳未満	0.048 ± 0.138 (23)	0.069 ± 0.204 (30)	0.107 ± 0.236 (18)	0.020 ± 0.134 (21)	0.084 ± 0.203 (169)	0.082 ± 0.253 (161)	-0.018 ± 0.217 (179)	0.104 ± 0.243 (102)	0.124 ± 0.183 (91)	0.004 ± 0.246 (87)	0.053 ± 0.209 (91)	0.066 ± 0.249 (97)	-0.012 ± 0.181 (109)
	65 歳以上 75 歳未満	0.039 ± 0.188 (48)	0.103 ± 0.157 (42)	0.055 ± 0.148 (50)	-0.044 ± 0.143 (48)	0.060 ± 0.213 (91)	0.116 ± 0.197 (76)	-0.020 ± 0.148 (75)	0.104 ± 0.154 (57)	0.085 ± 0.168 (71)	-0.027 ± 0.153 (65)	0.051 ± 0.159 (77)	0.057 ± 0.172 (65)	-0.018 ± 0.166 (58)
	75 歳以上	0.056 ± 0.134 (23)	0.067 ± 0.178 (19)	0.112 ± 0.096 (25)	-0.023 ± 0.146 (30)	0.047 ± 0.204 (17)	0.075 ± 0.208 (32)	-0.006 ± 0.135 (19)	0.060 ± 0.133 (25)	0.118 ± 0.196 (28)	-0.005 ± 0.130 (33)	0.051 ± 0.113 (14)	0.069 ± 0.069 (15)	-0.007 ± 0.097 (15)
BMI	25 未満	0.073 ± 0.128 (68)	0.080 ± 0.150 (80)	0.091 ± 0.149 (73)	-0.016 ± 0.112 (84)	0.064 ± 0.169 (113)	0.075 ± 0.170 (97)	-0.021 ± 0.192 (113)	0.103 ± 0.215 (61)	0.105 ± 0.149 (56)	-0.038 ± 0.170 (69)	0.068 ± 0.199 (58)	0.073 ± 0.160 (70)	-0.026 ± 0.179 (67)
	25 以上	-0.025 ± 0.220 (26)	0.120 ± 0.321 (11)	0.040 ± 0.187 (20)	-0.073 ± 0.256 (15)	0.081 ± 0.228 (164)	0.099 ± 0.262 (172)	-0.016 ± 0.197 (160)	0.095 ± 0.201 (123)	0.110 ± 0.191 (134)	0.009 ± 0.212 (116)	0.045 ± 0.174 (124)	0.056 ± 0.241 (107)	-0.009 ± 0.163 (114)
COPD 増悪歴	無	0.055 ± 0.141 (84)	0.085 ± 0.181 (81)	0.085 ± 0.15 (79)	-0.03 ± 0.15 (86)	0.082 ± 0.211 (177)	0.103 ± 0.219 (171)	-0.012 ± 0.192 (182)	0.088 ± 0.189 (138)	0.109 ± 0.183 (147)	-0.002 ± 0.215 (133)	0.070 ± 0.190 (137)	0.065 ± 0.224 (128)	-0.016 ± 0.165 (145)
	有	-0.032 ± 0.291 (10)	0.082 ± 0.148 (10)	0.052 ± 0.204 (14)	0.014 ± 0.074 (13)	0.064 ± 0.197 (97)	0.070 ± 0.257 (97)	-0.025 ± 0.204 (88)	0.129 ± 0.250 (46)	0.107 ± 0.171 (43)	-0.025 ± 0.148 (52)	-0.002 ± 0.143 (45)	0.057 ± 0.180 (49)	-0.003 ± 0.189 (37)
COPD 治療歴 (薬剤)	無	-0.027 ± 0.258 (16)	0.034 ± 0.217 (10)	0.093 ± 0.249 (15)	0.026 ± 0.12 (21)	0.071 ± 0.177 (28)	0.163 ± 0.297 (28)	-0.014 ± 0.190 (23)	0.041 ± 0.219 (28)	0.102 ± 0.182 (22)	-0.066 ± 0.213 (29)	0.054 ± 0.136 (36)	0.040 ± 0.238 (34)	-0.013 ± 0.172 (52)
	有	0.061 ± 0.134 (78)	0.091 ± 0.172 (81)	0.078 ± 0.137 (78)	-0.038 ± 0.146 (78)	0.074 ± 0.209 (249)	0.082 ± 0.224 (241)	-0.018 ± 0.196 (250)	0.108 ± 0.202 (156)	0.109 ± 0.180 (168)	0.002 ± 0.195 (156)	0.051 ± 0.192 (146)	0.068 ± 0.206 (143)	-0.014 ± 0.170 (130)
現在の喫煙の有無	無	0.049 ± 0.173 (77)	0.090 ± 0.158 (68)	0.073 ± 0.143 (70)	-0.035 ± 0.144 (69)	0.076 ± 0.203 (137)	0.078 ± 0.231 (121)	-0.019 ± 0.204 (129)	0.102 ± 0.169 (100)	0.094 ± 0.197 (110)	-0.010 ± 0.174 (98)	0.060 ± 0.176 (85)	0.076 ± 0.166 (88)	-0.018 ± 0.160 (80)
	有	0.031 ± 0.114 (17)	0.069 ± 0.228 (23)	0.101 ± 0.200 (23)	0.001 ± 0.140 (30)	0.072 ± 0.210 (140)	0.101 ± 0.236 (148)	-0.016 ± 0.187 (144)	0.093 ± 0.243 (84)	0.129 ± 0.152 (80)	-0.007 ± 0.225 (87)	0.045 ± 0.188 (97)	0.050 ± 0.250 (89)	-0.010 ± 0.178 (102)
抗コリン薬 ^a	無	0.030 ± 0.213 (30)	0.003 ± 0.219 (18)	0.102 ± 0.186 (33)	0.002 ± 0.175 (33)	0.090 ± 0.210 (125)	0.107 ± 0.224 (135)	-0.025 ± 0.195 (150)	0.080 ± 0.198 (118)	0.104 ± 0.182 (122)	-0.010 ± 0.223 (126)	0.034 ± 0.187 (107)	0.048 ± 0.238 (106)	-0.013 ± 0.168 (126)
	有	0.053 ± 0.136 (64)	0.104 ± 0.161 (73)	0.068 ± 0.141 (60)	-0.038 ± 0.123 (66)	0.061 ± 0.202 (152)	0.073 ± 0.242 (134)	-0.008 ± 0.194 (123)	0.130 ± 0.216 (66)	0.115 ± 0.175 (68)	-0.005 ± 0.135 (59)	0.077 ± 0.174 (75)	0.085 ± 0.165 (71)	-0.014 ± 0.177 (56)
吸入ステロイド ^a	無	0.052 ± 0.168 (71)	0.087 ± 0.178 (62)	0.066 ± 0.166 (68)	-0.021 ± 0.128 (64)	0.055 ± 0.208 (142)	0.096 ± 0.213 (131)	-0.005 ± 0.190 (116)	0.061 ± 0.215 (99)	0.129 ± 0.169 (101)	-0.024 ± 0.218 (103)	0.053 ± 0.167 (99)	0.059 ± 0.217 (102)	-0.007 ± 0.175 (111)
	有	0.026 ± 0.152 (23)	0.079 ± 0.177 (29)	0.119 ± 0.131 (25)	-0.030 ± 0.169 (35)	0.094 ± 0.203 (135)	0.086 ± 0.251 (138)	-0.027 ± 0.198 (157)	0.141 ± 0.186 (85)	0.085 ± 0.189 (89)	0.010 ± 0.170 (82)	0.051 ± 0.200 (83)	0.069 ± 0.207 (75)	-0.023 ± 0.162 (71)
ブデソニド ^b	無	0.049 ± 0.164 (87)	0.079 ± 0.182 (84)	0.082 ± 0.161 (89)	-0.017 ± 0.125 (95)	0.063 ± 0.214 (206)	0.091 ± 0.240 (208)	-0.018 ± 0.202 (191)	0.099 ± 0.209 (170)	0.113 ± 0.180 (176)	-0.011 ± 0.191 (173)	0.052 ± 0.183 (168)	0.051 ± 0.193 (167)	-0.010 ± 0.168 (172)
	有	0.006 ± 0.169 (7)	0.149 ± 0.075 (7)	0.030 ± 0.068 (4)	-0.195 ± 0.366 (4)	0.106 ± 0.177 (71)	0.089 ± 0.212 (61)	-0.016 ± 0.177 (82)	0.091 ± 0.160 (14)	0.051 ± 0.169 (14)	0.028 ± 0.297 (12)	0.047 ± 0.178 (14)	0.264 ± 0.381 (10)	-0.071 ± 0.201 (10)
アスピリン ^b	無	0.045 ± 0.164 (93)	0.078 ± 0.163 (81)	0.078 ± 0.159 (91)	-0.027 ± 0.143 (94)	0.070 ± 0.214 (233)	0.093 ± 0.239 (217)	-0.021 ± 0.199 (220)	0.101 ± 0.216 (120)	0.109 ± 0.181 (124)	0.002 ± 0.217 (122)	0.048 ± 0.194 (118)	0.041 ± 0.229 (112)	-0.017 ± 0.170 (133)
	有	0.070 (1)	0.134 ± 0.274 (10)	0.180 ± 0.028 (2)	0.024 ± 0.134 (5)	0.097 ± 0.159 (44)	0.080 ± 0.211 (52)	-0.002 ± 0.177 (53)	0.092 ± 0.186 (64)	0.107 ± 0.177 (66)	-0.029 ± 0.156 (63)	0.059 ± 0.159 (64)	0.100 ± 0.175 (65)	-0.004 ± 0.172 (49)

平均値 ± 標準偏差 (例数)。a: 前治療薬。b: 併用薬。

さらに申請者は、海外第Ⅲ相試験成績に基づき、本剤の有効性及び推奨用法・用量について、以下のよう説明している。

海外第Ⅲ相試験 3 試験の結果、表 29 のとおり、最終評価時点である投与 12 又は 24 週後の FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量について、各試験ともに 200 µg 群及び 400 µg 群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、いずれの用量においても有効性が示されたが、400 µg 群でより高い改善傾向が認められ、副次評価項目である投与 3 時間後の FEV₁、Transition dyspnoea Index (TDI) focal スコア⁴⁸及び St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) 総スコア⁴⁹についても、表 29 のとおり、400 µg でより高い効果を示す傾向が認められた。さらに、既承認の LAMA であるチオトロピウムを実薬対照として設定した海外第Ⅲ相試験 (M/34273/39 試験) において、本剤 400 µg 群における投与 6 週後の標準化 FEV₁ AUC₀₋₂₄ 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チオトロピウム群と同程度であった。

以上より、有効性の観点からは、COPD 患者における本剤の推奨用法・用量として、400 µg 1 日 2 回投与が適切であると考ええる。

表 29 国内外臨床試験における FEV₁ トラフ値、投与 3 時間後の FEV₁、TDI focal スコア及び SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量

		国内第Ⅱ相試験				M/34273/34 試験			LAS-MD-33 試験			LAS-MD-38 Part A 試験		
		100 µg 群	200 µg 群	400 µg 群	プラセボ群	200 µg 群	400 µg 群	プラセボ群	200 µg 群	400 µg 群	プラセボ群	200 µg 群	400 µg 群	プラセボ群
FEV ₁ トラフ値	4 週後	0.046 ± 0.164 (94)	0.084 ± 0.177 (91)	0.080 ± 0.158 (93)	-0.024 ± 0.143 (99)	0.074 ± 0.206 (277)	0.091 ± 0.233 (269)	-0.018 ± 0.195 (273)	0.098 ± 0.206 (184)	0.108 ± 0.180 (190)	-0.009 ± 0.199 (185)	0.052 ± 0.182 (182)	0.063 ± 0.212 (177)	-0.013 ± 0.170 (182)
	12 週後					0.037 ± 0.245 (277)	0.065 ± 0.261 (269)	-0.036 ± 0.209 (273)	0.064 ± 0.204 (184)	0.102 ± 0.204 (190)	-0.026 ± 0.203 (185)	0.040 ± 0.211 (182)	0.073 ± 0.224 (177)	-0.013 ± 0.194 (182)
	24 週後					0.036 ± 0.262 (277)	0.066 ± 0.274 (269)	-0.058 ± 0.244 (273)						
投与 3 時間後の FEV ₁	4 週後	0.106 ± 0.151 (95)	0.143 ± 0.172 (93)	0.135 ± 0.176 (93)	-0.017 ± 0.154 (101)	0.172 ± 0.249 (277)	0.186 ± 0.250 (269)	-0.007 ± 0.218 (273)	0.173 ± 0.220 (184)	0.203 ± 0.216 (190)	0.005 ± 0.183 (185)	0.129 ± 0.231 (182)	0.164 ± 0.220 (177)	-0.007 ± 0.176 (182)
	12 週後					0.155 ± 0.274 (277)	0.165 ± 0.284 (269)	-0.007 ± 0.219 (273)	0.151 ± 0.215 (184)	0.198 ± 0.250 (190)	0.007 ± 0.210 (185)	0.145 ± 0.211 (182)	0.143 ± 0.253 (177)	0.028 ± 0.281 (182)
	24 週後					0.149 ± 0.294 (277)	0.164 ± 0.293 (269)	-0.015 ± 0.254 (273)						
TDI focal スコア	4 週後	0.5 ± 2.2 (96)	0.6 ± 1.7 (94)	0.9 ± 1.9 (93)	0.3 ± 1.7 (97)	1.3 ± 2.8 (264)	1.6 ± 2.8 (259)	0.7 ± 2.5 (255)	1.7 ± 3.1 (161)	1.2 ± 2.9 (170)	0.4 ± 2.6 (157)			
	12 週後					1.2 ± 3.1 (270)	1.7 ± 3.2 (262)	0.9 ± 2.8 (257)	1.4 ± 3.1 (165)	1.5 ± 2.9 (172)	0.5 ± 2.7 (161)	1.0 ± 2.9 (149)	1.2 ± 3.0 (142)	0.2 ± 2.8 (148)
	24 週後					1.6 ± 3.4 (270)	2.0 ± 3.4 (262)	1.0 ± 3.0 (257)						
SGRQ 総スコア	4 週後	-1.934 ± 8.821 (96)	-2.361 ± 9.494 (93)	-3.732 ± 7.332 (93)	-0.635 ± 6.597 (95)	-3.2 ± 10.8 (275)	-5.2 ± 11.3 (269)	-2.2 ± 10.1 (271)	-3.59 ± 8.64 (180)	-4.23 ± 10.74 (189)	-0.209 ± 8.08 (181)	-3.96 ± 9.91 (178)	-3.47 ± 11.92 (172)	-2.70 ± 9.71 (178)
	12 週後					-5.4 ± 12.0 (275)	-6.6 ± 14.0 (269)	-1.8 ± 11.2 (271)	-4.75 ± 10.02 (180)	-4.83 ± 11.40 (189)	-1.86 ± 10.19 (181)	-5.54 ± 12.27 (178)	-5.55 ± 14.76 (172)	-4.39 ± 12.82 (178)
	24 週後					-6.6 ± 14.1 (275)	-7.7 ± 13.8 (269)	-2.5 ± 13.2 (271)						

平均値 ± 標準偏差 (例数)。

機構は、国内第Ⅱ相試験 (KRPAB1102-D201 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 3 試験 (M/34273/34 試験、

⁴⁸ 呼吸困難の評価指標。機能障害、活動の程度、労力の程度の 3 つの領域からなり、全質問からの総スコアより算出される。各領域は -3 (大きい悪化) から +3 (大きい改善) の範囲を取る。

⁴⁹ COPD の疾患特異的な QOL 評価指標。症状、活動性及び影響の 3 つの領域からなり、全質問からの総スコアより算出される。総スコアは 0 (完全な健康) から 100 (起こり得る最悪の状態) の範囲を取る。

LAS-MD-33 試験及び LAS-MD-38 PartA 試験) のブリッジングに係る申請者の説明を了承し、本剤の海外第Ⅲ相試験成績等を日本人 COPD 患者に外挿して評価することは可能であると判断した。また、海外第Ⅲ相試験 3 試験 (M/34273/34 試験、LAS-MD-33 試験及び LAS-MD-38 PartA 試験) の成績に基づき、本剤 200 µg 及び 400 µg のいずれの用量についても有効性は示されていると考えられ、主要評価項目である FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量に加え、自覚症状を反映した評価項目である TDI focal スコア及び SGRQ 総スコア等についても、概ね一貫して 400 µg の結果が 200 µg を上回る傾向が認められていることを踏まえると、本剤 400 µg は 200 µg よりも高い有効性が期待できると考える。また、国内外で COPD の治療薬として標準的に用いられているチオトロピウムとの比較においても、本剤 400 µg では大きく異なる成績が得られていることから、有効性の観点において、本剤 400 µg を推奨用量と考えることは可能と考える。

(2) 安全性について

申請者は、本剤の安全性について、海外のプラセボ対照二重盲検第Ⅲ相試験 3 試験⁵⁰の併合集団 (グループ 1A : 被験者総数 1921 例)、海外長期安全性試験 3 試験⁵¹の併合集団 (グループ 1B : 被験者総数 1573 例)、海外プラセボ対照クロスオーバー試験 5 試験⁵²の併合集団 (グループ 1C : 被験者総数 959 例)、国内第Ⅱ相試験 (KRPAB1102-D201 試験)、及び国内長期投与試験 (KRPAB1102-D301 試験) 等の結果に基づき、以下のように説明している。

グループ 1A 及び 1B において、いずれかの群で 2%以上の発現率が認められた有害事象は、表 30 及び表 31 のとおりであった。グループ 1A 及び 1B において発現率が最も高かった有害事象はいずれの投与群でも慢性閉塞性肺疾患であり、本剤投与群においてプラセボ群より発現率が特に高い事象は認められず、本剤 200 µg 群と比較して 400 µg 群で発現率が特に高い事象も認められなかった。また、海外第Ⅲ相試験 (M/34273/39 試験) において、本剤群とチオトロピウム群の安全性プロファイルに大きな差異は認められなかった。国内 2 試験において、発現が認められた事象の種類や程度に海外臨床試験と比べて大きな違いは認められなかった。

また、グループ 1A、1B 及び国内長期投与試験において、発現時期別の発現率を検討した結果、投与期間の長期化に伴い有害事象の発現率が増加する傾向は認められず、時期によって明らかに発現率が高くなる有害事象も認められなかった。

⁵⁰ M/34273/34 試験 (24 週間)、LAS-MD-33 試験 (12 週間) 及び LAS-MD-38 PartA 試験 (12 週間)。

⁵¹ LAS-MD-35 試験 (中等度から重症の COPD 患者を対象とした長期投与試験、52 週間)、LAS-MD-36 試験 (LAS-MD-33 試験の完了例を対象とした長期投与試験、先行試験を含め 64 週間) 及び LAS-MD-38 PartB 試験 (LAS-MD-38 PartA 試験の完了例を対象とした長期投与試験、先行試験を含め 52 週間)。

⁵² M/34273/29 試験 (15 日間)、M/34273/23 試験 (7 日間)、M/40464/26 試験 (14 日間)、LAC-MD-27 試験 (14 日間) 及び M/34273/40 試験 (3 週間)。

表 30 グループ 1A においていずれかの群で 2%以上認められた有害事象

事象名	グループ 1A		
	200 µg 群 (644 例)	400 µg 群 (636 例)	プラセボ群 (641 例)
慢性閉塞性肺疾患	77 (12.0)	75 (11.8)	100 (15.6)
頭痛	44 (6.8)	42 (6.6)	32 (5.0)
鼻咽頭炎	40 (6.2)	35 (5.5)	25 (3.9)
咳嗽	17 (2.6)	19 (3.0)	14 (2.2)
下痢	12 (1.9)	17 (2.7)	9 (1.4)
背部痛	18 (2.8)	8 (1.3)	12 (1.9)
高血圧	8 (1.2)	10 (1.6)	16 (2.5)
気管支炎	5 (0.8)	7 (1.1)	13 (2.0)

例数 (%)

表 31 グループ 1B においていずれかの群で 2%以上認められた有害事象

事象名	グループ 1B	
	200 µg 群 (568 例)	400 µg 群 (1005 例)
慢性閉塞性肺疾患	116 (20.4)	207 (20.6)
頭痛	21 (3.7)	42 (4.2)
鼻咽頭炎	31 (5.5)	50 (5.0)
咳嗽	25 (4.4)	38 (3.8)
下痢	11 (1.9)	29 (2.9)
背部痛	12 (2.1)	28 (2.8)
高血圧	12 (2.1)	25 (2.5)
上気道感染	22 (3.9)	49 (4.9)
副鼻腔炎	23 (4.0)	43 (4.3)
気管支炎	13 (2.3)	25 (2.5)
悪心	20 (3.5)	29 (2.9)
尿路感染	17 (3.0)	31 (3.1)
呼吸困難	17 (3.0)	23 (2.3)
関節痛	13 (2.3)	25 (2.5)
不眠症	12 (2.1)	21 (2.1)
口腔咽頭痛	8 (1.4)	24 (2.4)
末梢性浮腫	11 (1.9)	21 (2.1)
肺炎	14 (2.5)	15 (1.5)
便秘	16 (2.8)	13 (1.3)
浮動性めまい	13 (2.3)	12 (1.2)
転倒	13 (2.3)	11 (1.1)
腹痛	12 (2.1)	7 (0.7)

例数 (%)

海外試験の各グループ及び国内 2 試験における有害事象の概要は表 32 のとおりであった。

死亡例は、グループ 1A では、200 µg 群 0.3% (2/644 例<自殺既遂、心筋梗塞各 1 例>)、400 µg 群 0.6% (4/636 例<敗血症、急性心不全、転移性肺癌、心肺停止各 1 例>)、プラセボ群 0.3% (2/641 例<交通事故、死亡理由不明各 1 例>)に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。グループ 1B では、200 µg 群 0.5% (3/568 例<胆道性敗血症、肺の悪性新生物、偶発的多剤過量投与各 1 例>)、400 µg 群 0.8% (8/1005 例<肺炎、くも膜下出血、食道炎、転移性肺癌各 1 例、心肺停止、心停止各 2 例>)に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。グループ 1C 及び国内 2 試験において死亡例は認められなかった。

主な重篤な有害事象は慢性閉塞性肺疾患であり、グループ 1A では、200 µg 群 1.4% (9/644 例)、400 µg 群 1.6% (10/636 例)、プラセボ群 2.7% (17/641 例)、グループ 1B では、200 µg 群 2.5% (14/568 例)、400 µg 群 3.6% (36/1005 例)、グループ 1C では、プラセボ群 0.7% (3/407 例)、国内第 II 相試験では、200 µg 群 1.1% (1/94 例)、国内長期投与試験では、400 µg 群 4.1% (6/146 例)に認められた。その他に多く認められた重篤な有害事象は、急性心筋梗塞 (グループ 1B 200 µg 群 0.4%<2/568 例>、400 µg 群

0.5%＜5/1005 例＞）、冠動脈疾患（グループ 1B 200 µg 群 0.4%＜2/568 例＞、400 µg 群 0.5%＜5/1005 例＞）、肺炎（グループ 1B 200 µg 群 1.1%＜6/568 例＞、400 µg 群 0.6%＜6/1005 例＞）、肺腺癌（グループ 1B 200 µg 群 0.5%＜3/568 例＞）、急性腎不全（グループ 1B 400 µg 群 0.5%＜5/1005 例＞）、心筋梗塞（グループ 1C 200 µg 群 0.6%＜1/173 例＞）、胸膜炎（国内第Ⅱ相試験 200 µg 群 1.1%＜1/94 例＞）等であった。また、海外第Ⅲ相試験（M/34273/39 試験）における重篤な有害事象の発現率は、本剤 400 µg 群 1.8%（3/171 例）、チオトロピウム群 2.5%（4/158 例）であり、群間で大きな違いは認められなかった。

以上より、本剤の安全性について、プラセボ及び類薬と比較して、特段の問題は認められていないと考える。

表 32 海外臨床試験（併合集団）及び国内臨床試験における有害事象の概要

	グループ 1A			グループ 1B		グループ 1C			
	200 µg 群 (644 例)	400 µg 群 (636 例)	プラセボ群 (641 例)	200 µg 群 (568 例)	400 µg 群 (1005 例)	100 µg 群 (73 例)	200 µg 群 (173 例)	400 µg 群 (307 例)	プラセボ群 (407 例)
有害事象	321 (49.8)	319 (50.2)	344 (53.7)	372 (65.5)	694 (69.1)	11 (15.1)	30 (17.3)	89 (29.0)	80 (19.7)
重篤な有害事象	31 (4.8)	28 (4.4)	31 (4.8)	62 (10.9)	114 (11.3)	0	1 (0.6)	2 (0.7)	5 (1.2)
中止に至った有害事象	27 (4.2)	28 (4.4)	32 (5.0)	66 (11.6)	95 (9.5)	0	3 (1.7)	8 (2.6)	9 (2.2)
死亡例	2 (0.3)	4 (0.6)	2 (0.3)	3 (0.5)	8 (0.8)	0	0	0	0
国内第Ⅱ相試験					国内長期投与試験				
	100 µg 群 (96 例)	200 µg 群 (94 例)	400 µg 群 (93 例)	プラセボ群 (101 例)	400 µg 群 (146 例)				
有害事象	31 (32.3)	28 (29.8)	25 (26.9)	31 (30.7)	109 (74.7)				
重篤な有害事象	0	2 (2.1)	0	2 (2.0)	20 (13.7)				
中止に至った有害事象	1 (1.0)	3 (3.2)	0	4 (4.0)	7 (4.8)				
死亡例	0	0	0	0	0				

例数 (%)

さらに申請者は、LAMA のクラス効果と考えられる心血管系及び抗コリン作用に関連する有害事象について、以下のように説明している。

表 33 海外臨床試験（併合集団）における心血管系及び抗コリン作用に関連する有害事象の概要

	グループ 1A			グループ 1B	
	200 µg 群 (644 例)	400 µg 群 (636 例)	プラセボ群 (641 例)	200 µg 群 (568 例)	400 µg 群 (1005 例)
心血管系有害事象					
有害事象	18 (2.8)	18 (2.8)	16 (2.5)	36 (6.3)	49 (4.9)
重篤な有害事象	5 (0.8)	5 (0.8)	3 (0.5)	10 (1.8)	17 (1.7)
中止に至った有害事象	2 (0.3)	2 (0.3)	0	4 (0.7)	10 (1.0)
MACE (Major Adverse Cardiac Events)					
有害事象	2 (0.3)	2 (0.3)	4 (0.6)	8 (1.4)	19 (1.9)
重篤な有害事象	2 (0.3)	2 (0.3)	2 (0.3)	7 (1.2)	12 (1.2)
中止に至った有害事象	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	5 (0.5)
抗コリン作用に起因する有害事象					
有害事象	56 (8.7)	40 (6.3)	49 (7.6)	75 (13.2)	131 (13.0)
重篤な有害事象	1 (0.2)	2 (0.3)	0	3 (0.5)	3 (0.3)
中止に至った有害事象	2 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.3)	4 (0.7)	5 (0.5)

例数 (%)

表 34 国内臨床試験における心血管系及び抗コリン作用に関連する有害事象の概要

	国内第Ⅱ相試験				国内長期投与試験
	100 µg 群 (96 例)	200 µg 群 (94 例)	400 µg 群 (93 例)	プラセボ群 (101 例)	400 µg 群 (146 例)
心血管系有害事象					
有害事象	1 (1.0)	0	0	2 (2.0)	4 (2.7)
重篤な有害事象	0	0	0	1 (1.0)	0
中止に至った有害事象	0	0	0	2 (2.0)	0
MACE					
有害事象	0	0	0	0	1 (0.7)
重篤な有害事象	0	0	0	0	1 (0.7)
中止に至った有害事象	0	0	0	0	1 (0.7)
抗コリン作用に起因する有害事象					
有害事象	5 (5.2)	2 (2.1)	4 (4.3)	2 (2.0)	16 (11.0)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	0	0	0

例数 (%)

1) 心血管系有害事象について

心血管系有害事象⁵³の概要は、表 33 及び表 34 のとおりであった。

グループ 1A では、投与群間で発現率に大きな違いは認められず、主な事象は、狭心症（200 µg 群 0.6% <4/644 例>、400 µg 群 0.5% <3/636 例>、プラセボ群 0.3% <2/641 例>）、第一度房室ブロック（200 µg 群 0.2% <1/644 例>、400 µg 群 0.6% <4/636 例>、プラセボ群 0.2% <1/641 例>）であった。グループ 1B では、投与群間で発現率に大きな違いは認められず、主な事象は、狭心症（200 µg 群 0.4% <2/568 例>、400 µg 群 1.1% <11/1005 例>）、冠動脈疾患（200 µg 群 1.1% <6/568 例>、400 µg 群 0.7% <7/1005 例>）であった。国内第Ⅱ相試験における発現率は、100 µg 群 1.0%（1/96 例）、プラセボ群 2.0%（2/101 例）、国内長期投与試験では、400 µg 群 2.7%（4/146 例）であった。

重篤な心血管系有害事象について、グループ 1A では、投与群間で発現率に大きな違いは認められず、主な事象は狭心症（200 µg 群 2 例、400 µg 群 1 例）及びうつ血性心不全（400 µg 群 2 例）であった。グループ 1B では、投与群間で発現率に大きな違いは認められず、主な事象は急性心筋梗塞（200 µg 群 2 例、400 µg 群 5 例）及び冠動脈疾患（200 µg 群 2 例、400 µg 群 5 例）であった。国内第Ⅱ相試験の本剤群及び国内長期投与試験では、重篤な心血管系有害事象は認められなかった。

中止に至った心血管系有害事象について、グループ 1A 及び 1B において、各投与群間で発現率に大きな違いは認められなかった。国内第Ⅱ相試験の本剤群及び国内長期投与試験では中止に至った心血管系有害事象は認められなかった。

また、海外における製造販売後データにおいて、2014 年 1 月 20 日時点で重篤な心血管系有害事象は、24 件（心停止及び心房細動各 3 件、狭心症、不整脈、上室性頻脈及び頻脈各 2 件等）報告されていた。

Major Adverse Cardiac Events (MACE)⁵⁴の概要は、表 33 及び表 34 のとおりであった。

グループ 1A では、投与群間で MACE の発現率に大きな違いは認められず、心血管系関連死は、200 µg 群 1 例（心筋梗塞）、400 µg 群 1 例（急性心不全）に認められたが、いずれの被験者も虚血性心疾患の既往を有しており、治験薬との因果関係は否定された。非致死性心筋梗塞は、プラセボ群 0.2%（1/641

⁵³ 「心筋梗塞」、「その他の虚血性心疾患」、「心不全」、「上室性頻脈性不整脈」、「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基本語に基づいて評価された。

⁵⁴ MACE は、治験薬投与後に認められた有害事象のうち、下記の基準に該当するものとした。

- ① 治験薬投与終了後 30 日以内に報告され、判定委員会に心血管系関連死と判断されたもの。
- ② SMQ 分類「心筋梗塞」の SMQ 狭域検索に含まれる基本語で、非致死性のもの。
- ③ SMQ 分類「中枢神経系出血および脳血管性疾患」の SMQ 狭域検索に含まれる基本語で、非致死性のもの。

例)、非致死性脳卒中は、200 µg 群 0.2% (1/644 例)、400 µg 群 0.2% (1/636 例)、プラセボ群 0.5% (3/641 例) に認められ、いずれも投与群間で発現率に大きな違いは認められなかった。グループ 1B では、投与群間で MACE の発現率に大きな違いは認められず、心血管系関連死は 400 µg 群 3 例 (心停止 2 例、くも膜下出血 1 例) に認められたが、いずれの被験者も高血圧や心疾患の合併、薬物乱用の経験等に起因すると考えられたため、治験薬との因果関係は否定された。非致死性心筋梗塞は、200 µg 群 0.9% (5/568 例)、400 µg 群 0.8% (8/1005 例)、非致死性脳卒中は 200 µg 群 0.5% (3/568 例)、400 µg 群 0.9% (9/1005 例) に認められた。グループ 1B において中止に至った MACE が本剤 400 µg 群のみで 5 例に認められたが、くも膜下出血 2 例及び急性心筋梗塞 2 例では、高齢、高血圧等の合併症、過度の喫煙歴等に起因すると考えられたため、治験薬との因果関係は否定された。国内第Ⅱ相試験では発現例はなく、国内長期投与試験では、400 µg 群 0.7% (1/146 例、塞栓性脳卒中<非致死性脳卒中>) に認められた。

なお、国内外臨床試験で重篤な又は中止に至った心血管系及び MACE に関する有害事象を発現した症例は、高血圧、冠動脈疾患、高コレステロール血症、高脂血症、糖尿病を有する患者が多く、いずれも 2 つ以上のリスク因子⁵⁵を合併していることから、心血管系及び MACE に関する有害事象の発現に対してハイリスク集団であった可能性が考えられた。また、本剤群で認められた重篤又は治験薬の投与中止に至った心血管系及び MACE に関する有害事象において、特定の事象の発現率が高い傾向は認められていないことから、患者背景に起因する可能性が考えられた。

以上より、本剤投与により、プラセボと比較して、心血管系有害事象の発現リスクが上昇する傾向は示唆されていないと考える。

2) 抗コリン作用に起因する有害事象について

抗コリン作用に起因する有害事象⁵⁶の概要は、表 33 及び表 34 のとおりであった。

グループ 1A 及び 1B において、各投与群間で発現率に大きな違いは認められなかった。発現した事象は、表 35 のとおりであり、本剤群において特に高い発現率を示す事象は認められなかった。また、海外第Ⅲ相試験 (M/34273/39 試験) における発現率は、本剤群 3.5%、チオトロピウム群 4.4%と同程度であり、チオトロピウム群と比較して本剤群で特に高い発現率を示す事象は認められなかった (表 36)。国内第Ⅱ相試験における発現率は、100 µg 群 5.2% (5/96 例)、200 µg 群 2.1% (2/94 例)、400 µg 群 4.3% (4/93 例)、プラセボ群 2.0% (2/101 例) で、投与群間で大きな違いは認められず、国内長期投与試験では、400 µg 群 11.0% (16/146 例) であった。国内第Ⅱ相試験で発現した主な事象は、発声障害 (200 µg 群 1.1%<1/94 例>、400 µg 群 1.1%<1/93 例>、プラセボ群 1.0%<1/101 例>)、便秘 (100 µg 群 1.0%<1/96 例>、400 µg 群 1.1%<1/93 例>) であり、国内長期投与試験で発現した主な事象は便秘、浮動性めまい (各 2.7%<4/146 例>) 及び咽頭炎 (2.1%<3/146 例>) であった。

抗コリン作用に起因する重篤な有害事象及び中止に至った有害事象について、グループ 1A 及び 1B において、各投与群間で発現率に大きな違いは認められず、臨床上問題となる事象も認められなかった。また、国内第Ⅱ相試験及び国内長期投与試験では認められなかった。

⁵⁵ リスク因子として、高齢 (年齢が 65 歳以上)、肥満 (国内臨床試験では BMI が 25 kg/m²以上、海外臨床試験では BMI が 30 kg/m²以上)、現在の喫煙有り、現在の ICS 使用有り及び罹病歴 (糖尿病、高血圧、脂質異常症及び心血管・脳血管系に関する事象) が設定された。

⁵⁶ 「抗コリン作動性症候群」の SMQ 広域検索に含まれる基本語及びその他抗コリン作用に関連すると考えられる基本語に基づいて評価された。

以上より、本剤投与による抗コリン作用に起因する有害事象の発現率はプラセボを大きく上回るものではなく、特段の問題は認められていないと考える。

表 35 海外臨床試験（併合集団）における抗コリン作用に起因する有害事象

	グループ 1A			グループ 1B	
	200 µg 群 (644 例)	400 µg 群 (636 例)	プラセボ群 (641 例)	200 µg 群 (568 例)	400 µg 群 (1005 例)
尿路感染	11 (1.7)	6 (0.9)	6 (0.9)	17 (3.0)	31 (3.1)
口腔咽頭痛	8 (1.2)	7 (1.1)	10 (1.6)	8 (1.4)	24 (2.4)
浮動性めまい	7 (1.1)	4 (0.6)	5 (0.8)	13 (2.3)	12 (1.2)
口内乾燥	7 (1.1)	5 (0.8)	4 (0.6)	7 (1.2)	17 (1.7)
便秘	4 (0.6)	0	6 (0.9)	16 (2.8)	13 (1.3)
発熱	2 (0.3)	5 (0.8)	3 (0.5)	4 (0.7)	7 (0.7)
発声障害	2 (0.3)	3 (0.5)	0	6 (1.1)	10 (1.0)
咽頭炎	5 (0.8)	2 (0.3)	4 (0.6)	1 (0.2)	4 (0.4)
動悸	4 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	6 (0.6)
咽喉刺激感	0	2 (0.3)	5 (0.8)	1 (0.2)	6 (0.6)
上室性頻脈	2 (0.3)	2 (0.3)	2 (0.3)	4 (0.7)	2 (0.2)
膀胱炎	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	5 (0.9)	3 (0.3)
心室性頻脈	1 (0.2)	2 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.3)
頻脈	1 (0.2)	2 (0.3)	0	4 (0.7)	1 (0.1)
心拍数増加	2 (0.3)	0	1 (0.2)	0	4 (0.4)
排尿困難	0	2 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.2)
眼乾燥	1 (0.2)	0	0	2 (0.4)	3 (0.3)
喉頭炎	1 (0.2)	0	2 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.2)
失神寸前の状態	0	2 (0.3)	1 (0.2)	0	2 (0.2)
傾眠	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	2 (0.2)
洞性頻脈	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.2)
霧視	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	2 (0.2)
嚥下障害	0	0	0	1 (0.2)	3 (0.3)
意識消失	0	1 (0.2)	0	0	2 (0.2)
尿閉	0	1 (0.2)	0	0	2 (0.2)
一過性失明	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
視力低下	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
尿失禁	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
乏汗症	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0
視力障害	0	0	1 (0.2)	0	0
調節障害	0	0	0	0	1 (0.1)
閉塞隅角緑内障	0	0	0	0	1 (0.1)
譫妄	0	0	0	1 (0.2)	0
錯乱状態	0	0	0	1 (0.2)	0
激越	0	0	0	1 (0.2)	0
歩行障害	0	0	0	1 (0.2)	0
鎮静	0	0	0	1 (0.2)	0
意識レベルの低下	0	0	0	0	1 (0.1)
眼圧上昇	0	0	0	0	1 (0.1)
緑内障	0	0	0	0	1 (0.1)

例数 (%)

表 36 海外第Ⅲ相試験（M/34273/39 試験）における抗コリン作用に起因する有害事象

	本剤 400 µg 群 (171 例)	チオトロピウム群 (158 例)	プラセボ群 (85 例)
便秘	0	2 (1.3)	0
口内乾燥	1 (0.6)	2 (1.3)	0
発熱	1 (0.6)	0	0
咽頭炎	1 (0.6)	2 (1.3)	1 (1.2)
尿路感染	1 (0.6)	0	0
咽喉刺激感	1 (0.6)	0	1 (1.2)
口腔咽頭痛	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (1.2)

例数 (%)

機構は、以下のように考える。

心血管系有害事象について、本剤のいずれの用量においてもプラセボを上回る発現率や特定の発現事象は認められておらず、本剤投与による特段の懸念は示唆されていないと考えるが、国内臨床試験における検討例数、特に長期投与例数は限られていること、更に抗コリン薬の吸入投与により心血管系イベントによる死亡等のリスクが上昇することが報告されていること（Singh S et al. *JAMA*. 300: 1439-1450, 2008、Singh S et al. *BMJ*. 342: d3215, 2011）から、製造販売後調査等において、心血管系有害事象の発現状況について、リスク因子の有無等の背景因子との関連も含めて、引き続き慎重に検討する必要があると考える。抗コリン作用に起因する有害事象についても、臨床上市特に問題となる発現傾向は示されていないと考えるが、製造販売後調査等において、使用実態下における発現状況を更に検討する必要があると考える。また、心血管系有害事象、抗コリン作用に起因する有害事象等に対して既承認の LAMA と同様に注意喚起することが適切と考える。

3) 年齢及び体重による安全性への影響について

機構は、年齢及び体重により本剤の安全性に異なる傾向が認められないか、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

海外臨床試験（グループ 1A 及び 1B）及び国内臨床試験（KRPAB1102-D201 及び KRPAB1102-D301 試験）での全有害事象、重篤な有害事象、中止に至った有害事象及び器官別有害事象（心血管系及び抗コリン作用に関する有害事象）の発現頻度を、年齢別（65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満及び 75 歳以上）に集計した集計結果は、表 37 及び表 38 のとおりであった。海外臨床試験において、本剤 200 µg 群及び 400 µg 群では年齢が 75 歳以上の集団で重篤な有害事象の発現率が増加する傾向が認められたが、大部分の事象は年齢、合併症又は既往歴等に起因すると考えられるものや治験薬以外の明確な発現理由が認められるもの等であったため、治験薬との因果関係は否定されており、また、有害事象、中止に至った有害事象及び心血管系有害事象についても 75 歳以上の集団での発現率が増加する傾向が認められたが、プラセボ群を大きく上回るものではなく、加齢による影響が大きいと考えられた。

表 37 海外臨床試験（併合集団）における年齢別の有害事象発現状況

	年齢区分	グループ 1A			グループ 1B	
		200 µg 群 (644 例)	400 µg 群 (636 例)	プラセボ群 (641 例)	200 µg 群 (568 例)	400 µg 群 (1005 例)
有害事象	65 歳未満	169/362 (46.7)	172/349 (49.3)	185/375 (49.3)	192/306 (62.7)	349/521 (67.0)
	65 歳以上 75 歳未満	124/226 (54.9)	105/212 (49.5)	112/199 (56.3)	129/187 (69.0)	260/362 (71.8)
	75 歳以上	28/56 (50.0)	42/75 (56.0)	47/67 (70.1)	51/75 (68.0)	85/122 (69.7)
重篤な有害事象	65 歳未満	20/362 (5.5)	14/349 (4.0)	15/375 (4.0)	31/306 (10.1)	50/521 (9.6)
	65 歳以上 75 歳未満	7/226 (3.1)	5/212 (2.4)	14/199 (7.0)	20/187 (10.7)	41/362 (11.3)
	75 歳以上	4/56 (7.1)	9/75 (12.0)	2/67 (3.0)	11/75 (14.7)	23/122 (18.9)
中止に至った有害事象	65 歳未満	15/362 (4.1)	9/349 (2.6)	15/375 (4.0)	33/306 (10.8)	42/521 (8.1)
	65 歳以上 75 歳未満	8/226 (3.5)	11/212 (5.2)	9/199 (4.5)	23/187 (12.3)	34/362 (9.4)
	75 歳以上	4/56 (7.1)	8/75 (10.7)	8/67 (11.9)	10/75 (13.3)	19/122 (15.6)
心血管系有害事象	65 歳未満	5/362 (1.4)	10/349 (2.9)	8/375 (2.1)	9/306 (2.9)	24/521 (4.6)
	65 歳以上 75 歳未満	9/226 (4.0)	4/212 (1.9)	5/199 (2.5)	15/187 (8.0)	19/362 (5.2)
	75 歳以上	4/56 (7.1)	4/75 (5.3)	3/67 (4.5)	12/75 (16.0)	6/122 (4.9)
MACE	65 歳未満	0	1/349 (0.3)	0	3/306 (1.0)	7/521 (1.3)
	65 歳以上 75 歳未満	1/226 (0.4)	0	4/199 (2.0)	4/187 (2.1)	8/362 (2.2)
	75 歳以上	1/56 (1.8)	1/75 (1.3)	0	1/75 (1.3)	4/122 (3.3)
抗コリン作用に関する有害事象	65 歳未満	27/362 (7.5)	20/349 (5.7)	25/375 (6.7)	31/306 (10.1)	62/521 (11.9)
	65 歳以上 75 歳未満	24/226 (10.6)	16/212 (7.5)	19/199 (9.5)	29/187 (15.5)	54/362 (14.9)
	75 歳以上	5/56 (8.9)	4/75 (5.3)	5/67 (7.5)	15/75 (20.0)	15/122 (12.3)

例数(%)

表 38 国内臨床試験における年齢別の有害事象発現状況

	年齢区分	国内第Ⅱ相試験				国内長期投与試験
		100 µg 群 (96 例)	200 µg 群 (94 例)	400 µg 群 (93 例)	プラセボ群 (101 例)	400 µg 群 (146 例)
有害事象	65 歳未満	10/23 (43.5)	13/30 (43.3)	4/18 (22.2)	7/21 (33.3)	23/31 (74.2)
	65 歳以上 75 歳未満	15/48 (31.3)	8/43 (18.6)	15/50 (30.0)	13/50 (26.0)	59/82 (72.0)
	75 歳以上	6/25 (24.0)	7/21 (33.3)	6/25 (24.0)	11/30 (36.7)	27/33 (81.8)
重篤な有害事象	65 歳未満	0	0	0	0	1/30 (3.3)
	65 歳以上 75 歳未満	0	0	0	2/50 (4.0)	6/81 (7.4)
	75 歳以上	0	2/21 (9.5)	0	0	5/32 (15.6)
中止に至った有害事象	65 歳未満	0	0	0	0	0
	65 歳以上 75 歳未満	1/48 (2.1)	1/43 (2.3)	0	2/50 (4.0)	3/81 (3.7)
	75 歳以上	0	2/21 (9.5)	0	2/30 (6.7)	3/32 (9.4)
心血管系有害事象	65 歳未満	0	0	0	0	1/30 (3.3)
	65 歳以上 75 歳未満	1/48 (2.1)	0	0	1/50 (2.0)	1/81 (1.2)
	75 歳以上	0	0	0	1/30 (3.3)	1/32 (3.1)
MACE	65 歳未満	0	0	0	0	0
	65 歳以上 75 歳未満	0	0	0	0	0
	75 歳以上	0	0	0	0	1/32 (3.0)
抗コリン作用に関する有害事象	65 歳未満	2/23 (8.7)	2/30 (6.7)	1/18 (5.6)	1/21 (4.8)	3/30 (10.0)
	65 歳以上 75 歳未満	3/48 (6.3)	0	2/50 (4.0)	1/50 (2.0)	5/81 (6.2)
	75 歳以上	0	0	1/25 (4.0)	0	3/32 (9.4)

例数(%)

また、体重別（低体重集団<50 kg 未満>及び低体重以外の集団<50 kg 以上>）に集計した結果は、表 39 及び表 40 のとおりであり、いずれの有害事象についても体重別の発現頻度に大きな違いは認められなかった。

以上より、本剤の安全性に年齢及び体重による特段の相違は示唆されていないと考える。

表 39 海外臨床試験（併合集団）における体重別の有害事象発現状況

	体重区分	グループ 1A			グループ 1B	
		200 µg 群 (644 例)	400 µg 群 (636 例)	プラセボ群 (641 例)	200 µg 群 (568 例)	400 µg 群 (1005 例)
有害事象	50 kg 未満	13/23 (56.5)	16/32 (50.0)	12/22 (54.5)	13/19 (68.4)	32/40 (80.0)
	50 kg 以上	308/621 (49.6)	303/604 (50.2)	332/618 (53.7)	359/549 (65.4)	661/964 (68.6)
重篤な有害事象	50 kg 未満	1/23 (4.3)	0	2/22 (9.1)	2/19 (10.5)	6/40 (15.0)
	50 kg 以上	30/621 (4.8)	28/604 (4.6)	29/618 (4.7)	60/549 (10.9)	107/964 (11.1)
中止に至った有害事象	50 kg 未満	1/23 (4.3)	0	0	2/19 (10.5)	4/40 (10.0)
	50 kg 以上	26/621 (4.2)	28/604 (4.6)	32/618 (5.2)	64/549 (11.7)	91/964 (9.4)
心血管系有害事象	50 kg 未満	1/23 (4.3)	2/32 (6.3)	2/22 (9.1)	0	2/40 (5.0)
	50 kg 以上	17/621 (2.7)	16/604 (2.6)	14/618 (2.3)	36/549 (6.6)	46/964 (4.8)
MACE	50 kg 未満	0	0	1/22 (4.5)	0	2/40 (5.0)
	50 kg 以上	2/621 (0.3)	2/604 (0.3)	3/618 (0.5)	8/549 (1.5)	17/964 (1.8)
抗コリン作用に関する有害事象	50 kg 未満	0	1/32 (3.1)	2/22 (9.1)	2/19 (10.5)	4/40 (10.0)
	50 kg 以上	56/621 (9.0)	39/604 (6.5)	47/618 (7.6)	73/549 (13.3)	126/964 (13.1)

例数 (%)

表 40 国内臨床試験における体重別の有害事象発現状況

	体重区分	国内第Ⅱ相試験				国内長期投与試験
		100 µg 群 (96 例)	200 µg 群 (94 例)	400 µg 群 (93 例)	プラセボ群 (101 例)	400 µg 群 (146 例)
有害事象	50 kg 未満	3/14 (21.4)	3/15 (20.0)	6/24 (25.0)	7/17 (41.2)	9/18 (50.0)
	50 kg 以上	28/82 (34.1)	25/79 (31.6)	19/69 (27.5)	24/84 (28.6)	65/125 (52.0)
重篤な有害事象	50 kg 未満	0	0	0	0	3/18 (16.7)
	50 kg 以上	0	2/79 (2.5)	0	2/84 (2.4)	9/125 (7.2)
中止に至った有害事象	50 kg 未満	0	0	0	1/17 (5.9)	1/18 (5.6)
	50 kg 以上	1/82 (1.2)	3/79 (3.8)	0	3/84 (3.6)	5/125 (4.0)
心血管系有害事象	50 kg 未満	0	0	0	0	0
	50 kg 以上	1/82 (1.2)	0	0	2/84 (2.4)	3/125 (2.4)
MACE	50 kg 未満	0	0	0	0	0
	50 kg 以上	0	0	0	0	1/125 (0.8)
抗コリン作用に関する有害事象	50 kg 未満	0	1/15 (6.7)	1/24 (4.2)	0	3/18 (16.7)
	50 kg 以上	5/82 (6.1)	1/79 (1.3)	3/69 (4.3)	2/84 (2.4)	8/125 (6.4)

例数 (%)

機構は、海外臨床試験において、75 歳以上の高齢者において、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象の発現率が増加する傾向が認められていること、国内外臨床試験ともに体重による安全性への影響は示唆されていないものの、臨床試験に組み入れられた 50 kg 未満の低体重患者は非常に限られること、更に本邦における COPD 患者は高齢者が多く、一般に高齢者では比較的低体重の患者や、心血管系有害事象等に対するリスク因子を有する患者も多いと想定され、本剤による全身性有害事象が発現しやすい可能性も否定できないと考えることから、高齢者（特に低体重の患者、リスク因子を有する患者）における安全性について、製造販売後調査等において更に検討する必要があると考える。

(3) 用法・用量について

機構は、「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の項の検討のとおり、本剤 200 µg に比べ 400 µg でより高い有効性が期待できると考えられること、安全性についても本剤 400 µg において 200 µg を上回る特段の懸念は認められていないこと等から、用法・用量について、申請のとおり、本剤 400 µg を 1 日 2 回吸入投与と設定することは可能と判断した。

(4) 効能・効果について

機構は、効能・効果について、申請のとおり、類薬と同様に「慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解」と設定することは可能と判断した。

(5) 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

本邦で既承認の LAMA はいずれも 1 日 1 回投与であるのに対し、本剤は 1 日 2 回投与であるが、チオトロピウムとの比較試験 (M/34273/39 試験) において、本剤の夜投与 (1 日のうち 2 回目の投与) 後の FEV₁ の経時推移は、チオトロピウムを上回っていたことから、本剤は既承認の LAMA と比べて夜間及び早朝症状の改善をもたらす可能性が期待できると考える。COPD 患者は日中だけでなく夜間にも症状を有し、起床時の症状が最も問題となっており (Agusti A et al. *Eur Respir Rev.* 20: 183-194, 2011、Partridge MR et al. *Curr Med Res Opin.* 25: 2043-2048, 2009)、夜間及び早朝症状を改善することは、日中の症状の緩和や予後改善にも繋がり、COPD のトータルコントロールに有用である。さらに、本剤は既承認の LAMA のように腎排泄型ではないため、重度の腎疾患を有する患者に対しても使用できる可能性がある。

以上より、本剤は、既承認の LAMA よりも幅広い COPD 患者に対して使用が可能であり、新たな吸入治療の選択肢となることが期待される。

機構は、本剤が既承認の LAMA と比べて夜間及び早朝症状の改善をもたらすことについては、申請者の推測の域にとどまるものと考え。しかしながら、本剤は既承認の LAMA よりも吸入回数が多いものの、臨床試験成績等を踏まえると、既承認の LAMA と同様の位置付けとみなすことは可能と考えられ、COPD の治療の一つの選択肢になり得るものと考え。

(6) 製造販売後調査について

機構は、「(2) 安全性について」の項における検討を踏まえ、臨床試験において検討数が限られている長期投与症例や高齢者における安全性、また、心血管系有害事象、抗コリン作用に起因する有害事象等について、背景因子との関連も含め、製造販売後調査等において更に検討する必要があると考える。

Ⅲ.機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (5.3.5.1-1、5.3.5.2-1、5.3.5.2-3) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・ 治験実施計画書からの逸脱 (治療期移行基準に係る規定の不遵守)

IV.総合評価

提出された資料から、本剤の COPD に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は LAMA 吸入剤として、COPD の治療において新たな選択肢を提供するものであると考える。製造販売後調査において、臨床試験で検討例数が限られている長期投与例や高齢者における安全性、心血管系有害事象の発現状況等について更に検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないものとする。

審査報告（2）

平成 27 年 1 月 8 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	エクリラ 400 µg ジェヌエア 30 吸入用、同 400 µg ジェヌエア 60 吸入用
〔一 般 名〕	アクリジニウム臭化物
〔申 請 者 名〕	杏林製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 26 年 3 月 25 日

II. 審査内容

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

（1）有効性、効能・効果及び用法・用量について

本剤の有効性、効能・効果及び用法・用量について、審査報告（1）に記載した機構の判断は、専門委員より支持された。

（2）医薬品リスク管理計画（案）について

本剤の安全性について、審査報告（1）に記載した機構の判断は、専門委員により支持され、専門委員からも既承認の LAMA における報告を踏まえると、本剤においても同様に心血管系有害事象の発現リスクに留意が必要であり、特に心血管系有害事象の発現の可能性について添付文書等で注意喚起するとともに、製造販売後の発現状況を引き続き慎重に検討する必要がある旨の指摘がなされた。

機構は、審査報告（1）の「II. 4. (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要＜審査概略＞（6）製造販売後調査について」の項における検討、専門委員からの意見及び類薬における安全性情報を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 41 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 42 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 41 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・なし	・心血管系事象 ・気管支痙攣	・なし
有効性に関する検討事項		
・使用実態下における有効性		

表 42 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・特定使用成績調査（長期調査）	・市販直後調査による情報提供

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう指示した。

申請者は、表 43 のとおり、COPD 患者を対象に、観察期間を 1 年間、目標症例数を 1000 例とする長期特定使用成績調査を実施し、心血管系・脳血管系の有害事象及び抗コリン作用に関連する有害事象を重点調査項目として、臨床試験で検討例数が限られている長期投与例や高齢者等における情報が適切に集積できるよう配慮した上で、使用実態下での安全性を検討すること等を説明した。

表 43 特定使用成績調査（長期使用）計画の骨子（案）

目的	長期投与における安全性及び有効性の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	COPD 患者
観察期間	1 年
予定症例数	1000 例
重点調査項目	心血管系・脳血管系の有害事象、抗コリン作用に関連する有害事象
主な調査項目	患者背景（COPD の重症度、喫煙歴、年齢、合併症等） 本剤の投与状況 前治療歴 併用薬剤・併用療法 有効性評価 有害事象

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

Ⅲ．総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本剤は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

〔効能・効果〕	慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解
〔用法・用量〕	通常、成人には 1 回 1 吸入（アクリジニウム臭化物として 400 μg）を 1 日 2 回吸入投与する。
〔承認条件〕	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。