

## 審査報告書

平成 27 年 2 月 12 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]	エンクラッセ 62.5 µg エリプタ 7 吸入用、同 62.5 µg エリプタ 30 吸入用
[一 般 名]	ウメクリジニウム臭化物
[申 請 者 名]	グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 5 月 23 日
[剤形・含量]	1 ブリスター中にウメクリジニウム臭化物を 74.2 µg (ウメクリジニウムとして 62.5 µg) 含有する定量式吸入粉末剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (6) 新用量医薬品、(10) その他の医薬品 (再審査期間中のもの)
[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 2 月 12 日

[販 売 名] エンクラッセ 62.5  $\mu\text{g}$  エリプタ 7 吸入用、同 62.5  $\mu\text{g}$  エリプタ 30 吸入用  
[一 般 名] ウメクリジニウム臭化物  
[申 請 者 名] グラクソ・スミスクライン株式会社  
[申請年月日] 平成 26 年 5 月 23 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、成人にはエンクラッセ 62.5  $\mu\text{g}$  エリプタ 1 吸入（ウメクリジニウムとして 62.5  $\mu\text{g}$ ）を 1 日 1 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 27 年 1 月 16 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	エンクラッセ 62.5 µg エリプタ 7 吸入用、同 62.5 µg エリプタ 30 吸入用
[一 般 名]	ウメクリジニウム臭化物
[申 請 者 名]	グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 5 月 23 日
[剤形・含量]	1 ブリスター中にウメクリジニウム臭化物を 74.2 µg (ウメクリジニウムとして 62.5 µg) 含有する定量式吸入粉末剤
[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、成人にはエンクラッセ 62.5 µg エリプタ 1 吸入 (ウメクリジニウムとして 62.5 µg) を 1 日 1 回吸入投与する。

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

なお、ウメクリジニウム臭化物 (以下、「UMEC」) の非臨床試験成績については、UMEC と長時間作用性  $\beta_2$  刺激薬 (以下、「LABA」) であるビランテロールトリフェニル酢酸塩 (以下、「VI」) との配合剤である「アノーロエリプタ 7 吸入用、同エリプタ 30 吸入用」 (慢性閉塞性肺疾患に係る効能・効果で 2014 年 7 月に承認) の承認申請時に申請者より提出され、既に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

#### 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

「エンクラッセ 62.5 µg エリプタ 7 吸入用、同 62.5 µg エリプタ 30 吸入用」 (以下、「本剤」) は、英国 GlaxoSmithKline 社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 UMEC を有効成分とする定量式吸入粉末剤である。

慢性閉塞性肺疾患 (以下、「COPD」) はタバコ煙を主とする有害物質を長期に暴露することで生じる肺の炎症性疾患であり、進行性の気流閉塞を呈し、臨床的には労作時の息切れと慢性の咳、痰を特徴とする。安定期の COPD の薬物治療の中心は気管支拡張薬であり、患者の重症度に応じて段階的に用いられるが、LABA、LAMA 等の長時間作用性気管支拡張薬は、主に中等度以上の COPD 患者に対する治療薬として定期的な使用が推奨され、単剤で治療効果が不十分な場合又は症状がより重症な場合には、LABA、LAMA 等の気管支拡張薬の併用が可能とされている (日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第 4 版作成委員会. 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 及び 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」))。

海外において、本剤は、米国及び欧州において 2014 年 4 月に COPD に係る効能・効果で承認されており、2014 年 12 月現在、36 ヶ国で承認されている。

本邦において、COPD に対する本剤の臨床開発は 2009 年 10 月より開始され、今般、日本を含む国際共

同臨床試験等の成績に基づき製造販売承認申請が行われた。

## 2. 品質に関する資料

### <提出された資料の概略>

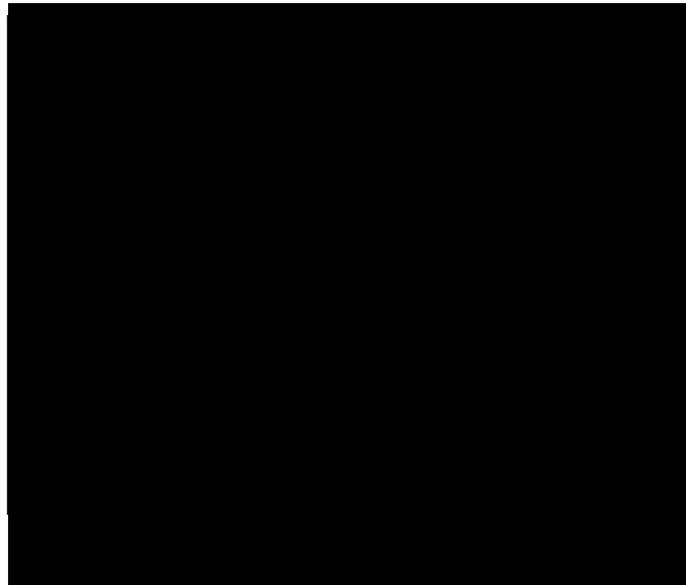
#### (1) 原薬 (ウメクリジニウム臭化物 (以下、「UMEC」))

原薬 (UMEC) は、既承認品目である「アノーロエリプタ 7 吸入用、同エリプタ 30 吸入用」(以下、「アノーロ」) に含まれる原薬の一つと同一である。

#### (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 UMEC を配合した吸入粉末剤である。本剤 62.5  $\mu\text{g}^1$  について、吸入回数が 7 回及び 30 回の 2 製剤が申請製剤である。本剤の専用吸入器であるマルチドーズタイプ定量式粉末吸入器 (図 1) は、配合剤であるアノーロ等に用いられている吸入器と同一であり、2 つのブリスターストリップを組み込むことが可能であるが、本剤では片方のみに 7 個又は 30 個のブリスターを有する 1 本の両面アルミニウム製のブリスターストリップが組み込まれている。ブリスターストリップには 1 ブリスター当たり UMEC 74.2  $\mu\text{g}$  (ウメクリジニウムとして 62.5  $\mu\text{g}$ ) を含む混合粉末が充てんされており、乳糖水和物及びステアリン酸マグネシウムが添加剤として含まれる。



##### 2) 製造方法

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

また、ICH Q8 ガイドライン (平成 22 年 6 月 28 日付 薬食審査発第 0628 第 1 号)、ICH Q9 ガイドライン (平成 18 年 9 月 1 日付 薬食審査発第 0901004 号) 及び ICH Q10 ガイドライン (平成 22 年 2 月 19 日付 薬食審査発 0219 第 1 号) を参考として、クオリティ・バイ・デザイン (QbD) の手法を利用し、主に以下の点が検討されている。

- ・ 製剤重要品質特性 (以下、「CQA」) として、■■■■ (■■■■)、■■■■、■■■■、■■■■、■■■■、■■■■、■■■■及び■■■■の特定
- ・ 吸入器 CQA として、■■■■、■■■■及び■■■■、■■■■、■■■■、■■■■、■■■■及び■■■■の特定
- ・ 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく重要工程パラメータ (CPP) の特定

<sup>1</sup> 本剤の含量は、UMEC の遊離塩基換算量として記載している。

### 3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」）、紫外線可視吸光度測定法）、純度試験（類縁物質：HPLC）、送達量の均一性（HPLC）、微粒子量（次世代インパクト）、微生物限度、及び定量法（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。なお、本剤7吸入用製剤と30吸入用製剤の相対比較試験における7吸入用製剤の評価に当たっては、本剤7吸入用製剤と同一ロットのUMECブリスターストリップを用いた[ ]の[ ]、[ ]、[ ]、[ ]及び[ ]の安定性試験成績が用いられている。

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	本剤 30吸入用	実生産 3ロット	25℃	60%RH	蓋付きアルミニウム製トレイ	24ヵ月
加速試験	本剤 30吸入用	実生産 3ロット	40℃	75%RH		6ヵ月
相対比較試験	本剤 7吸入用	実生産 1ロット	40℃	75%RH	蓋付きアルミニウム製トレイ	6ヵ月
	本剤 30吸入用	実生産 3ロット				
	[ ] [ ] 7吸入用	実生産 1ロット	40℃	75%RH	蓋付きアルミニウム製トレイ	6ヵ月

30吸入用製剤と7吸入用製剤の相対比較試験の結果、両製剤の安定性は同様であることが明らかとなったことから、30吸入用製剤3ロットの安定性試験成績に基づき、両製剤の有効期間は、蓋付きのアルミニウム製トレイに包装し、室温保存するとき、24ヵ月と設定された。なお、長期保存試験は36ヵ月まで継続予定である。

#### <審査の概略>

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

### 3. 臨床に関する資料

#### (i) 臨床薬理試験成績の概要

##### <提出された資料の概略>

ウメクリジニウム臭化物（以下、「UMEC」）の臨床薬理試験成績については、UMECとビランテロールトリフェニル酢酸塩（以下、「VI」）との配合剤である「アノーロエリプタ7吸入用、同エリプタ30吸入用」（以下、「アノーロ」）の承認申請時に申請者より提出され、既に評価済み（平成26年4月14日付 アノーロ審査報告書参照）であるため記載を省略する。なお、UMECとステロイド薬であるフルチカゾンフランカルボン酸エステル（以下、「FF」）の薬物相互作用に関する試験（5.3.3.3：ILA116524）が新たに提出されたが、特段の問題は認められなかった。

## (ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

UMEC 単独の有効性及び安全性を検討した臨床試験の多くは、本剤及びアノーロの開発において共通する試験として実施されており、アノーロの承認審査時に評価済みであるため（平成 26 年 4 月 14 日付アノーロ審査報告書参照）、第Ⅱ相試験成績等の記載は省略する。本項では、日本を含む国際共同第Ⅲ相検証的試験（AC4115408<5.3.5.1>、DB2113361<5.3.5.1>、DB2113373<5.3.5.1>）成績（アノーロ審査報告書より再掲）、及び新たに提出された COPD 患者を対象とした国内長期投与試験（AC4115361<5.3.5.2>）成績を記載した。

なお、特に記載のない限り、本剤の投与量は UMEC の遊離塩基換算量で示す。

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

日本人及び外国人の COPD 患者<sup>2</sup>（目標例数 198 例<各群 66 例>）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、米国、ドイツの 3 カ国で実施された。

用法・用量は、本剤 62.5 µg、125 µg 又はプラセボを 1 日 1 回朝に 12 週間吸入投与することと設定された。なお、吸入ステロイド薬（以下、「ICS」）について、スクリーニング時（Visit 1）の 30 日以上前からフルチカゾンプロピオン酸エステル（以下、「FP」）1000 µg 以下相当量を一定の用量で継続投与している場合は試験期間中も併用可能と設定された。

無作為化<sup>3</sup>された 206 例のうち、治験薬が投与された 206 例（本剤 62.5 µg 群 69 例、本剤 125 µg 群 69 例、プラセボ群 68 例）が ITT（intent-to-treat）集団とされ、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。

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

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

有効性の主要評価項目である投与 12 週間における 1 秒量（以下、「FEV<sub>1</sub>」）トラフ値<sup>4</sup>のベースラインからの変化量は、表 2 のとおりであり、本剤 62.5 µg 群とプラセボ群、本剤 125 µg 群とプラセボ群との各対比較において、統計学的に有意な差が認められた。

<sup>2</sup> 米国胸部学会（以下、「ATS」）／欧州呼吸器学会の診断基準に従って COPD と診断されており、①現在喫煙している又は過去に喫煙しており、10 pack-years 以上の喫煙歴がある、②Visit 1（スクリーニング時）の気管支拡張薬投与後の FEV<sub>1</sub>/努力性肺活量（以下、「FVC」）比が 0.7 未満、かつ気管支拡張薬投与後の FEV<sub>1</sub>が米国健康栄養試験調査（以下、「NHANES」）Ⅲ基準方程式を用いた FEV<sub>1</sub> 予測値の 70% 以下、③ 英国医学研究協議会の呼吸困難評価指標（以下、「mMRC」）スコアが 2 以上、④40 歳以上、を満たす患者。

<sup>3</sup> 無作為化時の選択基準<前観察期間中又は Visit 2（投与期間開始時）に COPD の増悪又は下気道感染が認められない>を満たす被験者。

<sup>4</sup> 投与 12 週（投与 85 日）後の FEV<sub>1</sub> トラフ値は、投与 84 日目の投与 23 時間後及び投与 24 時間後に測定された FEV<sub>1</sub> 値の平均値として定義された。

表2 投与12週後のFEV<sub>1</sub>トラフ値(L)のベースラインからの変化量(ITT集団、OC)

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

平均値±標準偏差(例数)

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

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

日本人部分集団における投与12週後のFEV<sub>1</sub>トラフ値は表3のとおりであった。

表3 日本人部分集団における投与12週後のFEV<sub>1</sub>トラフ値(L)のベースラインからの変化量(ITT集団、OC)

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

平均値±標準偏差(例数)

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

有害事象は、本剤 62.5 µg 群 39% (27/69 例)、本剤 125 µg 群 41% (28/69 例)、プラセボ群 35% (24/68 例) に認められ、主な事象は表4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 62.5 µg 群 1% (1/69 例、肺の悪性新生物)、本剤 125 µg 群 3% (2/69 例、慢性閉塞性肺疾患、冠動脈狭窄各 1 例)、プラセボ群 1% (1/68 例、非心臓性胸痛) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

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

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象(以下、「副作用」)は、本剤 62.5 µg 群 3% (2/69 例)、本剤 125 µg 群 1% (1/69 例)、プラセボ群 1% (1/68 例) に認められた。

表4 いずれかの群で3%以上の発現が認められた有害事象(ITT集団)

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

例数 (%)

日本人部分集団における有害事象は、本剤 62.5 µg 群 43% (3/7 例)、本剤 125 µg 群 33% (2/6 例)、プラセボ群 63% (5/8 例) に認められた。死亡例は認められず、重篤な有害事象は、本剤 62.5 µg 群 14% (1/7 例、肺の悪性新生物) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用は、プラセボ群 13% (1/8 例) に認められた。

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

日本人及び外国人の COPD 患者<sup>5</sup> (目標例数 1463 例<実薬各群 399 例、プラセボ群 266 例>) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、米国、ベルギー、デンマーク、エストニア、フランス、ドイツ、ハンガリー、オランダ、ノルウェー、スロバキア、スウェーデン、ウクライナ、フィリピンの 14 カ国で実施された。

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

無作為化<sup>6</sup>された 1493 例のうち、治験薬が投与された 1489 例 (UMEC/VI 125/25 µg 群 403 例、本剤 125 µg 群 407 例、VI 25 µg 群 404 例、プラセボ群 275 例) が ITT 集団とされ、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。

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

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

有効性の主要評価項目である投与 24 週後における FEV<sub>1</sub> トラフ値<sup>7</sup>のベースラインからの変化量は、表 5 のとおりであり、UMEC/VI 125/25 µg 群、本剤 125 µg 群及び VI 25 µg 群とプラセボ群との対比較において、統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する UMEC/VI 125/25 µg、本剤 125 µg 及び VI 25 µg の優越性が検証された。また、UMEC/VI 125/25 µg 群と本剤 125 µg 群、UMEC/VI 125/25 µg 群と VI 25 µg 群との各対比較において、統計学的に有意な差が認められ、本剤 125 µg 及び VI 25 µg に対する UMEC/VI 125/25 µg の優越性が検証された。

<sup>5</sup> ATS/欧州呼吸器学会の診断基準に従って COPD と診断されており、①現在喫煙している又は過去に喫煙しており、10 pack-years 以上の喫煙歴がある、②Visit 1 (スクリーニング時) の気管支拡張薬投与後の FEV<sub>1</sub>/FVC 比が 0.7 未満、かつ気管支拡張薬投与後の FEV<sub>1</sub> が NHANES III 基準方程式を用いた FEV<sub>1</sub> 予測値の 70% 以下、③ mMRC が 2 以上、④40 歳以上、を満たす患者。

<sup>6</sup> 無作為化時の選択基準<①前観察期間中に COPD の増悪又は下気道感染が認められない、②前観察期間の最後の 7 日間のうち電子患者日誌を 4 日間以上記入していた>を満たす被験者。

<sup>7</sup> 投与 24 週 (投与 169 日) 後の FEV<sub>1</sub> トラフ値は、投与 168 日目の投与 23 時間後及び投与 24 時間後に測定された FEV<sub>1</sub> 値の平均値として定義された。

表5 投与24週後のFEV<sub>1</sub>トラフ値(L)のベースラインからの変化量(ITT集団、OC)

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

平均値±標準偏差(例数)

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

b) UMEC/VI 125/25 µg 群とプラセボ群、本剤 125 µg 群とプラセボ群、VI 25 µg 群とプラセボ群、UMEC/VI 125/25 µg 群と VI 25 µg 群、UMEC/VI 125/25 µg 群と本剤 125 µg 群との各対比較の順に階層が設定されたステップダウン法により、検定の多重性が調整された

日本人部分集団における投与24週後のFEV<sub>1</sub>トラフ値は、表6のとおりであった。

表6 日本人部分集団における投与24週後のFEV<sub>1</sub>トラフ値(L)のベースラインからの変化量(ITT集団、OC)

	UMEC/VI 125/25 µg 群	本剤 125 µg 群	VI 25 µg 群	プラセボ群
ベースライン	0.947 ± 0.400 (19)	0.981 ± 0.312 (21)	0.926 ± 0.335 (21)	1.038 ± 0.214 (13)
投与24週後	1.093 ± 0.398 (16)	1.104 ± 0.329 (18)	1.030 ± 0.316 (13)	1.111 ± 0.165 (7)
変化量	0.138 ± 0.185 (16)	0.139 ± 0.141 (18)	0.071 ± 0.177 (13)	-0.011 ± 0.152 (7)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	0.174 [-0.008, 0.356]	0.188 [0.009, 0.366]	0.131 [-0.053, 0.315]	
UMEC/VI 125/25 µg 群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>		-0.014 [-0.160, 0.131]	0.043 [-0.109, 0.195]	

平均値±標準偏差(例数)

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

有害事象は、UMEC/VI 125/25 µg 群 52% (211/403 例)、本剤 125 µg 群 53% (217/407 例)、VI 25 µg 群 53% (215/404 例)、プラセボ群 49% (134/275 例) に認められ、主な事象は表7のとおりであった。

死亡例は、本剤 125 µg 群 2 例(転移性膵癌、骨転移/中枢神経系転移/非小細胞肺癌各 1 例)、VI 25 µg 群 2 例(急性心筋梗塞、肺の悪性新生物/骨転移各 1 例)、プラセボ群 2 例(動脈硬化症、肺炎各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

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

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

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

表7 いずれかの群で3%以上の発現が認められた有害事象 (ITT 集団)

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

例数 (%)

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

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

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

日本人及び外国人の COPD 患者<sup>8</sup> (目標例数 1463 例<実薬各群 399 例、プラセボ群 266 例>) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、米国、カナダ、チリ、メキシコ、ブルガリア、チェコ共和国、ギリシャ、ポーランド、ロシア、スペイン、南アフリカ、タイの 13 カ国で実施された。

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

無作為化<sup>9</sup>された 1536 例のうち、治験薬が投与された 1532 例 (UMEC/VI 62.5/25 µg 群 413 例、本剤 62.5 µg 群 418 例、VI 25 µg 群 421 例、プラセボ群 280 例) が ITT 集団とされ、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。

中止例は、UMEC/VI 62.5/25 µg 群 20% (81/413 例)、本剤 62.5 µg 群 22% (94/418 例)、VI 25 µg 群 24% (103/421 例)、プラセボ群 27% (76/280 例) に認められ、主な中止理由は効果不十分 (UMEC/VI 62.5/25 µg 群 5% <20/413 例>、本剤 62.5 µg 群 5% <20/418 例>、VI 25 µg 群 8% <32/421 例>、プラセボ群 13%

<sup>8</sup> ATS/欧州呼吸器学会の診断基準に従って COPD と診断されており、①現在喫煙している又は過去に喫煙しており、10 pack-years 以上の喫煙歴がある、②Visit 1 (スクリーニング時) の気管支拡張薬投与後の FEV<sub>1</sub>/FVC 比が 0.7 未満、かつ気管支拡張薬投与後の FEV<sub>1</sub> が NHANES III 基準方程式を用いた FEV<sub>1</sub> 予測値の 70% 以下、③ mMRC が 2 以上、④40 歳以上、を満たす患者。

<sup>9</sup> 無作為化時の選択基準<①前観察期間中又は Visit 2 (投与期間開始時) に COPD の増悪又は下気道感染が認められない、②前観察期間の最後の 7 日間のうち電子患者日誌を 4 日間以上記入している>を満たす被験者。

<37/280 例>) 等であった。

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

有効性の主要評価項目である投与 24 週後における FEV<sub>1</sub> トラフ値<sup>10</sup>のベースラインからの変化量は、表 8 のとおりであり、UMEC/VI 62.5/25 µg 群、本剤 62.5 µg 群及び VI 25 µg 群とプラセボ群との各対比較において、統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する UMEC/VI 62.5/25 µg、本剤 62.5 µg 及び VI 25 µg の優越性が検証された。また、UMEC/VI 62.5/25 µg 群と本剤 62.5 µg 群、UMEC/VI 62.5/25 µg 群と VI 25 µg 群との各対比較において、統計学的に有意な差が認められ、本剤 62.5 µg 及び VI 25 µg に対する UMEC/VI 62.5/25 µg の優越性が検証された。

表 8 投与 24 週後の FEV<sub>1</sub> トラフ値 (L) のベースラインからの変化量 (ITT 集団、OC)

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

平均値±標準偏差 (例数)

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

日本人部分集団における投与 24 週後における FEV<sub>1</sub> トラフ値は表 9 のとおりであった。

表 9 日本人部分集団における投与 24 週後の FEV<sub>1</sub> トラフ値 (L) のベースラインからの変化量 (ITT 集団、OC)

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

平均値±標準偏差 (例数)

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

有害事象は、UMEC/VI 62.5/25 µg 群 51% (212/413 例)、本剤 62.5 µg 群 52% (216/418 例)、VI 25 µg 群 48% (204/421 例)、プラセボ群 46% (130/280 例) に認められ、主な事象は表 10 のとおりであった。

死亡例は、UMEC/VI 62.5/25 µg 群 2 例 (慢性閉塞性肺疾患/呼吸不全、心筋梗塞各 1 例)、本剤 62.5 µg 群 1 例 (急性呼吸不全/慢性閉塞性肺疾患)、VI 25 µg 群 3 例 (突然死 1 例、慢性閉塞性肺疾患 2 例) に

<sup>10</sup> 投与 24 週 (投与 169 日) 後の FEV<sub>1</sub> トラフ値は、投与 168 日目の投与 23 時間後及び投与 24 時間後に測定された FEV<sub>1</sub> 値の平均値として定義された。

認められ、VI 25 µg 群 1 例（突然死）は治験薬との因果関係ありと判断された。

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

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

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

表 10 いずれかの群で 3%以上の発現が認められた有害事象 (ITT 集団)

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

例数 (%)

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

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

#### (4) 国内長期投与試験 (5.3.5.2 : AC4115361 試験<2012 年 8 月~2013 年 12 月>

COPD 患者<sup>11</sup> (目標例数 120 例) を対象に、本剤の安全性及び忍容性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 125 µg を 1 日 1 回朝に 52 週間吸入投与することと設定された。

<sup>11</sup> 本邦の診療ガイドライン (日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第 3 版作成委員会、2009) に従って COPD と診断されており、①10 pack-years 以上の喫煙歴がある、②Visit 1 (スクリーニング時) の気管支拡張薬投与後の FEV<sub>1</sub>/FVC 比が 0.7 未満、かつ気管支拡張薬投与後の FEV<sub>1</sub> が NHANES III 基準方程式を用いた FEV<sub>1</sub> 予測値の 80% 以下、③他の気流閉塞を来たし得る疾患を有さない、④40 歳以上の日本人、を満たす患者。

総投与被験者<sup>12</sup> 131 例全例が ITT 集団とされ、安全性解析対象集団とされた。

中止例は、15% (20/131 例) に認められ、主な中止理由は有害事象 11% (14/131 例) 等であった。

有害事象は、80% (105/131 例) に認められ、主な事象は表 11 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% (17/131 例) に認められ、2 例以上認められた事象は慢性閉塞性肺疾患 2% (3/131 例)、肺炎 2% (3/131 例) であった。このうち 1 例 (狭心症) は治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、11% (15/131 例) に認められた。

副作用は、10% (13/131 例) に認められた。

表 11 3%以上の発現が認められた有害事象 (ITT 集団、131 例)

鼻咽頭炎	42 (32)
肺炎	12 (9)
便秘	11 (8)
気管支炎	10 (8)
上気道の炎症	10 (8)
咽頭炎	9 (7)
背部痛	6 (5)
慢性閉塞性肺疾患	5 (4)
発声障害	5 (4)
筋痙縮	4 (3)
変形性関節症	4 (3)

例数 (%)

有効性に関する評価項目である FEV<sub>1</sub> トラフ値のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差(例数)) は、投与 12、24、36 及び 52 週後においてそれぞれ 0.088 ± 0.185 L (126)、0.081 ± 0.182 L (120)、0.101 ± 0.206 L (114) 及び 0.072 ± 0.210 L (111) であった。

## <審査の概略>

### (1) 有効性について

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明している。

第Ⅲ相試験における本剤の用法・用量については、以下の理由により、62.5 µg 及び 125 µg の 1 日 1 回投与を選択した。

- 本剤 15.6~125 µg の 1 日 1 回投与及び本剤 15.6~31.25 µg の 1 日 2 回投与が設定された海外第Ⅱ相試験 (AC4115321 試験)、並びに本剤 62.5~1000 µg の 1 日 1 回投与及び本剤 62.5~250 µg の 1 日 2 回投与が設定された海外第Ⅱ相試験 (AC4113073 試験) において、主要評価項目である FEV<sub>1</sub> トラフ値について、いずれの投与群においてもプラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められ、1 日用量が同じ場合には 1 日 2 回投与が 1 日 1 回投与を大きく上回ることはなかったこと (平成 26 年 4 月 14 日付 アノー口審査報告書参照)。
- 海外第Ⅱ相試験 (AC4115321 試験及び AC4113073 試験) において、主要評価項目である FEV<sub>1</sub> トラフ値のベースラインからの変化量及び副次評価項目である投与後 0~24 時間の FEV<sub>1</sub> 加重平均値のベースラインからの変化量について、本剤 62.5 µg 及び 125 µg 群では 31.25 µg 以下の投与群と比較して改善が大きく、250 µg 以上の投与群とほぼ同程度の改善が示され、250 µg 以上の投与群では咳嗽及び頭

<sup>12</sup> 治験薬投与開始時の選択基準<前観察期間中又は Visit 2 (投与期開始時) に COPD の増悪又は下気道感染が認められない>を満たす被験者。

痛等の有害事象の発現率の増加が認められたこと（平成 26 年 4 月 14 日付 アノーロ審査報告書参照）。

- 本剤 125～500 µg の 1 日 1 回投与が設定された海外第Ⅱ相試験（AC4113589 試験）では、主要評価項目である FEV<sub>1</sub> トラフ値のベースラインからの変化量及び副次評価項目である投与後 0～6 時間の FEV<sub>1</sub> 加重平均値のベースラインからの変化量について、いずれの投与群においてもプラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められたが、明らかな用量反応関係は示されず、咳嗽及び頭痛の有害事象の用量依存的な発現増加が認められたこと（平成 26 年 4 月 14 日付 アノーロ審査報告書参照）。

本剤 62.5 µg 及び 125 µg の 2 用量を設定した国際共同第Ⅲ相試験 3 試験（AC4115408、DB2113361 及び DB2113373 試験）において、主要評価項目である FEV<sub>1</sub> トラフ値のベースラインからの変化量は表 12 のとおりであり、いずれの試験においても、本剤 62.5 µg 及び 125 µg 群とプラセボ群との各対比較において、統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 62.5 µg 及び 125 µg の優越性が検証された。また、いずれの試験においても、全体集団と日本人部分集団の結果に一貫性が認められた。

以上より、日本人 COPD 患者に対する有効性は、本剤 62.5 µg 及び 125 µg 投与のいずれにおいても期待できると考えるが、2 用量間に臨床的に意義のある差は認められなかったことから、有効性の観点からは、COPD 患者に対する本剤の推奨用法・用量として 62.5 µg 1 日 1 回投与が適切であると判断した。

表 12 FEV<sub>1</sub>トラフ値 (L) のベースラインからの変化量 (ITT 集団、OC)

試験	評価時点	ベースラインからの変化量			プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>a, b)</sup> 、p 値	
		本剤 62.5 µg 群	本剤 125 µg 群	プラセボ群	本剤 62.5 µg 群	本剤 125 µg 群
全体集団						
AC4115408 試験	12 週後	0.119 ± 0.214 (61)	0.156 ± 0.151 (55)	0.000 ± 0.238 (50)	0.127 [0.052, 0.202] p<0.001	0.152 [0.076, 0.229] p<0.001
DB2113361 試験	24 週後	/	0.139 ± 0.212 (312)	-0.024 ± 0.226 (182)	/	0.160 [0.122, 0.198] p<0.001
DB2113373 試験	24 週後	0.123 ± 0.225 (322)	/	0.004 ± 0.230 (201)	0.115 [0.076, 0.155] p<0.001	/
日本人部分集団						
AC4115408 試験	12 週後	0.089 ± 0.116 (7)	0.154 ± 0.131 (6)	-0.165 ± 0.384 (4)	0.243 [0.006, 0.481]	0.292 [0.047, 0.538]
DB2113361 試験	24 週後	/	0.139 ± 0.141 (18)	-0.011 ± 0.152 (7)	/	0.188 [0.009, 0.366]
DB2113373 試験	24 週後	0.205 ± 0.144 (13)	/	-0.006 ± 0.140 (8)	0.215 [0.018, 0.412]	/

平均値±標準偏差（例数）

- ベースライン値、投与群、喫煙状況、施設グループ、投与日、投与日とベースライン値の交互作用及び投与日と投与群の交互作用を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合モデル（全体集団）
- ベースライン値、投与群、喫煙状況、地域（日本/日本以外）、投与日、投与日とベースライン値の交互作用、投与日と投与群の交互作用、地域と投与群の交互作用及び地域と投与日と投与群の交互作用を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合モデル（日本人部分集団）

機構は、以上の説明を了承し、国際共同第Ⅲ相試験 3 試験（AC4115408、DB2113361 及び DB2113373 試験）において、主要評価項目である FEV<sub>1</sub> トラフ値のベースラインからの変化量について、プラセボに対する本剤の優越性が示されていること等から、COPD に対する本剤の有効性は示されていると判断した。また、本剤の薬物動態について臨床的に問題となる民族差は認められていないこと（平成 26 年 4 月 14 日付 アノーロ審査報告書参照）、国際共同第Ⅲ相試験 3 試験（AC4115408、DB2113361 及び DB2113373

試験)において全体集団と日本人部分集団で本剤の有効性成績の一貫性が認められると判断できること、全体集団と日本人部分集団では患者背景に一部偏りが認められたが(男性患者の割合:全体集団<日本人部分集団、身長:全体集団>日本人部分集団、体重:全体集団>日本人部分集団、ベースラインFEV<sub>1</sub>値:全体集団>日本人部分集団、GOLD重症度分類におけるStage IIの割合:全体集団<日本人部分集団、Stage IIIの割合:全体集団>日本人部分集団、前喫煙者の割合:全体集団<日本人部分集団、現喫煙者の割合:全体集団>日本人部分集団等、平成26年4月14日付 アノール審査報告書参照)、表13のとおり、これらの因子別の部分集団解析において、集団間で有効性に明らかな相違は認められなかったことから、日本人COPD患者に対する本剤の有効性は期待できると判断した。また、国際共同第III相試験(AC4115408、DB2113361及びDB2113373試験)におけるFEV<sub>1</sub>トラフ値のベースラインからの変化量等について、本剤62.5 µg群及び125 µg群で大きな差異は認められていないことを踏まえると、有効性の観点において、本剤62.5 µg 1日1回を推奨用量と選択することは妥当と考える。

表13 各患者背景因子別の反復測定混合モデル<sup>a)</sup>に基づく部分集団解析による投与12又は24週後のFEV<sub>1</sub>トラフ値(L)の群間差

背景因子		DB2113361 試験		DB2113373 試験		AC4115408 試験		
		例数 本剤群/ プラセボ 群	本剤 125 µg 群と プラセボとの差 [95%信頼区 間]	例数 本剤群/ プラセボ 群	本剤 62.5 µg 群と プラセボ群との差 [95%信頼区 間]	例数 本剤 125 µg 群/ 本剤 62.5 µg 群/ プラセボ群	プラセボ群との差 [95%信頼区間]	
							本剤 125 µg 群	本剤 62.5 µg 群
年齢	65歳未満	181/117	0.157 [0.108, 0.206]	171/125	0.110 [0.058, 0.162]	28/37/26	0.186 [0.077, 0.295]	0.156 [0.053, 0.259]
	65歳以上 75歳未満	109/55	0.183 [0.117, 0.250]	116/55	0.094 [0.022, 0.166]	21/19/23	0.106 [-0.017, 0.229]	0.097 [-0.026, 0.221]
	75歳以上 85歳未満	21/10	0.109 [-0.041, 0.258]	33/21	0.200 [0.078, 0.321]	5/5/1	0.055 [-0.369, 0.479]	0.059 [-0.365, 0.482]
性別	男性	211/120	0.169 [0.122, 0.216]	224/140	0.123 [0.075, 0.170]	32/39/30	0.139 [0.040, 0.238]	0.116 [0.019, 0.213]
	女性	101/62	0.142 [0.077, 0.207]	98/61	0.096 [0.024, 0.168]	23/22/20	0.165 [0.043, 0.288]	0.145 [0.021, 0.269]
身長	中央値 <sup>b)</sup> 以下	163/101	0.130 [0.079, 0.182]	172/105	0.101 [0.046, 0.155]	32/31/25	0.182 [0.078, 0.287]	0.172 [0.065, 0.278]
	中央値 <sup>b)</sup> 超	149/81	0.196 [0.141, 0.252]	150/96	0.130 [0.073, 0.188]	23/30/25	0.123 [0.010, 0.236]	0.087 [-0.023, 0.197]
体重	中央値 <sup>c)</sup> 以下	155/95	0.156 [0.104, 0.208]	168/92	0.101 [0.044, 0.158]	37/28/22	0.184 [0.078, 0.290]	0.133 [0.021, 0.246]
	中央値 <sup>c)</sup> 超	157/87	0.162 [0.107, 0.217]	154/109	0.132 [0.076, 0.187]	18/33/28	0.131 [0.015, 0.247]	0.124 [0.022, 0.225]
GOLD 分類	Stage I/II	156/91	0.184 [0.129, 0.238]	161/87	0.164 [0.105, 0.223]	29/24/26	0.178 [0.071, 0.285]	0.194 [0.078, 0.309]
	Stage III/IV	155/90	0.136 [0.083, 0.189]	160/114	0.068 [0.014, 0.121]	26/37/24	0.122 [0.012, 0.231]	0.076 [-0.026, 0.178]
喫煙 状況	現喫煙者	171/105	0.182 [0.131, 0.233]	159/103	0.113 [0.057, 0.168]	34/31/26	0.192 [0.089, 0.295]	0.137 [0.032, 0.242]
	前喫煙者	141/77	0.131 [0.075, 0.188]	163/98	0.117 [0.060, 0.174]	21/30/24	0.102 [-0.016, 0.221]	0.116 [0.006, 0.226]
ベース ライン FEV <sub>1</sub> 値	中央値 <sup>d)</sup> 以下	140/76	0.117 [0.060, 0.173]	159/105	0.094 [0.039, 0.149]	27/31/23	0.096 [-0.016, 0.207]	0.078 [-0.031, 0.187]
	中央値 <sup>d)</sup> 超	172/106	0.198 [0.146, 0.249]	163/96	0.140 [0.083, 0.198]	28/30/27	0.202 [0.095, 0.310]	0.173 [0.065, 0.280]

a) ベースライン値、投与群、喫煙状況、地域(日本/日本以外)、投与日、各背景因子(主効果として既に含まれていない場合)、投与日とベースライン値の交互作用、投与日と投与群の交互作用、各背景因子と投与群の交互作用及び各背景因子と投与日と投与群の交互作用を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合モデル

b) DB2113361 試験: 170 cm、DB2113373 試験: 168 cm、AC4115408 試験: 170 cm

c) DB2113361 試験: 76 kg、DB2113373 試験: 74.5 kg、AC4115408 試験: 75.8 kg

d) DB2113361 試験: 1.215 L、DB2113373 試験: 1.145 L、AC4115408 試験: 1.190 L

## (2) 安全性について

申請者は、COPD 患者を対象にした主要な有効性試験であり、同様の被験者集団を対象として、類似の試験デザイン（無作為化、二重盲検、並行群間比較試験）で実施された本剤の第Ⅲ相検証的試験 4 試験（AC4115408、DB2113361、DB2113373 及び DB2113374 試験<sup>13</sup>）を本申請における安全性評価の主要な臨床試験と位置付けており、これら 4 試験を併合したデータ（以下、「主要な有効性試験併合データ」）に基づき、本剤の安全性について、以下のように説明している。

主要な有効性試験併合データにおける主な有害事象及び有害事象の概要はそれぞれ表 14 及び表 15 のとおりであった。

本剤群で発現率が高かった主な事象は、頭痛、鼻咽頭炎、咳嗽、上気道感染、背部痛及び高血圧等であり、発現状況についてプラセボ群と大きな違いは認められなかった。

また、死亡例は、本剤 62.5 µg 群 3 例、本剤 125 µg 群 2 例、プラセボ群 2 例に認められ、死因の内訳は、突然死等を含む心血管系有害事象がプラセボ群 1 例、COPD の増悪等を含む呼吸器系有害事象が本剤 62.5 µg 群 1 例、プラセボ群 1 例、癌に関連する有害事象が本剤 125 µg 群 2 例等であった。死亡以外の重篤な有害事象は、本剤 62.5 µg 群 6% (28/487 例)、本剤 125 µg 群 6% (39/698 例)、プラセボ群 4% (26/623 例) に認められ、内訳は、心筋梗塞等を含む心血管系有害事象が本剤 62.5 µg 群 1%未満 (4/487 例)、本剤 125 µg 群 2% (12/698 例)、プラセボ群 1%未満 (2/623 例)、COPD の増悪等を含む呼吸器系有害事象が本剤 62.5 µg 群 3% (14/487 例)、本剤 125 µg 群 2% (11/698 例)、プラセボ群 2% (13/623 例) 等であった。

表 14 主要な有効性試験併合データにおいていずれかの群で 3%以上認められた有害事象

	本剤 62.5 µg 群 (487 例)	本剤 125 µg 群 (698 例)	プラセボ群 (623 例)
合計	243 (50)	376 (54)	288 (46)
頭痛	37 (8)	72 (10)	65 (10)
鼻咽頭炎	37 (8)	50 (7)	55 (9)
咳嗽	16 (3)	34 (5)	24 (4)
上気道感染	23 (5)	25 (4)	21 (3)
背部痛	10 (2)	27 (4)	24 (4)
高血圧	10 (2)	19 (3)	10 (2)

例数 (%)

<sup>13</sup> COPD 患者（目標例数 832 例<各群 208 例>）を対象に、UMEC/VI 62.5/25 µg、125/25 µg、本剤 125 µg 又はチオトロピウム 18 µg を 1 日 1 回朝に 24 週間吸入投与した無作為化二重盲検並行群間比較試験（5.3.5.1）。

表 15 主要な有効性試験併合データにおける全体集団及び日本人部分集団の有害事象の概要

		本剤 62.5 µg 群 (487 例)	本剤 125 µg 群 (698 例)	プラセボ群 (623 例)
全体集団	すべての有害事象	243 (50)	376 (54)	288 (46)
	治験薬と関連がある有害事象	36 (7)	63 (9)	32 (5)
	治験中止又は治験薬投与中止 に至った有害事象	32 (7)	44 (6)	26 (4)
	死亡以外の重篤な有害事象	28 (6)	39 (6)	27 (4)
	死亡に至った有害事象	3 (<1)	2 (<1)	2 (<1)
		本剤 62.5 µg 群 (25 例)	本剤 125 µg 群 (27 例)	プラセボ群 (33 例)
日本人部分集団	すべての有害事象	13 (52)	13 (48)	21 (64)
	治験薬と関連がある有害事象	2 (8)	2 (7)	1 (3)
	治験中止又は治験薬投与中止 に至った有害事象	0	0	1 (3)
	死亡以外の重篤な有害事象	2 (8)	0	2 (6)
	死亡に至った有害事象	0	0	0

例数 (%)

主要な有効性試験併合データにおける日本人部分集団における有害事象の概要は表 15 のとおりであり、併合データにおいて日本人で認められた主な事象は鼻咽頭炎（本剤 62.5 µg 群 24% <6/25 例>、本剤 125 µg 群 22% <6/27 例>、プラセボ群 15% <5/33 例>）、上気道感染（本剤 62.5 µg 群 4% <1/25 例>、本剤 125 µg 群 4% <1/27 例>、プラセボ群 15% <5/33 例>）、咳嗽（プラセボ群 6% <2/33 例>）、不眠症（プラセボ群 6% <2/33 例>）等であった。日本人例数は限られており詳細な比較は困難であるものの、日本人部分集団における有害事象の発現状況は全体集団と同様の傾向であった。

さらに申請者は、LAMA のクラス効果と考えられる心血管系有害事象及び LAMA の薬理作用に関連する有害事象の発現状況について、以下のように説明している。

### 1) 心血管系有害事象について

主要な有効性試験併合データにおける心血管系有害事象の発現状況は表 16 のとおりであり、各事象の発現状況について、投与群間で異なる傾向は認められなかった。重篤な心血管系有害事象の発現率は、いずれの投与群においても 1% 以下であり、重篤な心血管系有害事象が認められた被験者の半数以上はスクリーニングの時点で心血管系疾患のリスク因子又は心血管系疾患の合併症を有していた。

主要な有効性試験併合データの日本人部分集団において、心血管系有害事象は本剤 62.5 µg 群 8% (2/25 例、動悸、高血圧各 1 例)、本剤 125 µg 群 0% (0/27 例)、プラセボ群 6% (2/33 例、上室性頻脈、高血圧各 1 例) に認められたが、重篤な心血管系有害事象は認められなかった。

表 16 主要な有効性試験併合データにおける心血管系有害事象の発現状況

	本剤 62.5 µg 群 (487 例)	本剤 125 µg 群 (698 例)	プラセボ群 (623 例)
心血管系有害事象			
合計	43 (9) 235.6	56 (8) 213.2	41 (7) 186.5
後天性 QT 延長	1 (<1) 5.5	0 0	0 0
不整脈	22 (5) 120.5	22 (3) 83.8	19 (3) 86.4
心不全	7 (1) 38.3	7 (1) 26.7	6 (<1) 27.3
心筋虚血	7 (1) 38.3	6 (<1) 22.8	5 (<1) 22.7
高血圧	12 (2) 65.7	22 (3) 83.8	11 (2) 50.0
突然死	0 0	0 0	0 0
脳血管発作	1 (<1) 5.5	1 (<1) 3.8	2 (<1) 9.1
重篤な心血管系有害事象			
合計	7 (1) 38.3	10 (1) 38.1	2 (<1) 9.1
後天性 QT 延長	1 (<1) 5.5	0 0	0 0
不整脈	4 (<1) 21.9	4 (<1) 15.2	0 0
心不全	0 0	0 0	0 0
心筋虚血	4 (<1) 21.9	4 (<1) 15.2	1 (<1) 4.5
高血圧	0 0	1 (<1) 3.8	0 0
突然死	0 0	0 0	0 0
脳血管発作	0 0	1 (<1) 3.8	1 (<1) 4.5

上段：例数 (%)、

下段：暴露量で調整した発現率 (例/1000 人・年)

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

国内長期投与試験 (AC4115361 試験) 及び海外長期投与試験 (DB2113359 試験<sup>14</sup>) における、心血管系有害事象及び重篤な心血管系有害事象の発現率は、AC4115361 試験でそれぞれ 9% (12/131 例) 及び 2% (3/131 例)、DB2113359 試験でそれぞれ 22% (49/227 例) 及び 2% (5/227 例) であった。また、時期別 (0~12 週、13~24 週、25~36 週及び 37 週以降) の心血管系有害事象の発現率は表 17 のとおりであり、投与期間の長期化に伴い、国内長期投与試験では本剤群における全事象の発現率が、海外長期投与試験においては本剤群における全事象及び不整脈の発現率が増加する傾向が認められたが、プラセボ群でも同様の傾向が認められており、被験者の半数以上 (AC4115361 試験：60% < 79/131 例>、DB2113359 試験：68% < 155/227 例>) に心血管系の合併症が認められたことから、自然経過による影響の可能性も考えられた。

<sup>14</sup> COPD 患者 (目標例数 500 例 < 実薬群 200 例、プラセボ群 100 例 >) を対象に、UMEC/VI 125/25 µg、本剤 125 µg 又はプラセボを 1 日 1 回朝に 52 週間吸入投与したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (5.3.5.1)。

表 17 国内長期 AC4115361 試験及び海外長期 DB2113359 試験における時期別の心血管系有害事象

	DB2113359 試験								AC4115361 試験			
	本剤 125 µg 群 (227 例)				プラセボ群 (109 例)				本剤 125 µg 群 (131 例)			
	0~12 週 (227 例)	13~24 週 (202 例)	25~36 週 (170 例)	37 週 ~ (154 例)	0~12 週 (109 例)	13~24 週 (95 例)	25~36 週 (81 例)	37 週 ~ (73 例)	0~12 週 (131 例)	13~24 週 (126 例)	25~36 週 (121 例)	37 週 ~ (115 例)
心血管系有害事象	11 (5)	18 (9)	10 (6)	18 (12)	6 (6)	9 (9)	6 (7)	9 (12)	4 (3)	1 (<1)	1 (<1)	6 (5)
後天性 QT 延長	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不整脈	7 (3)	14 (7)	9 (5)	15 (10)	3 (3)	6 (6)	5 (6)	7 (10)	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (2)
心不全	2 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	1 (1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
心筋虚血	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	3 (3)	0	0	1 (1)	1 (<1)	0	0	2 (2)
高血圧	1 (<1)	3 (1)	1 (<1)	2 (1)	2 (2)	3 (3)	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0
突然死	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脳血管発作	1 (<1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)

例数 (%)

また、FP/サルメテロールキシナホ酸塩（以下、「SALM」）との併用試験<sup>15</sup>（AC4116135 及び AC4116136 試験）において、心血管系有害事象は AC4116135 試験で本剤 62.5 µg 群 1%未満（2/204 例）、本剤 125 µg 群 1%（3/205 例）、プラセボ群 2%（5/205 例）、AC4116136 試験で本剤 62.5 µg 群 2%（4/203 例）、本剤 125 µg 群 0%（0/202 例）、プラセボ群 1%（3/201 例）に認められ、本剤と FP/SALM の併用により、心血管系有害事象の発現リスクが増大する傾向は認められなかった。

## 2) LAMA の薬理作用に関連する有害事象について

心血管系有害事象以外の LAMA の薬理作用に関連する有害事象として、「抗コリン作用」（口内乾燥等）、「尿閉」、「眼関連有害事象」（緑内障、白内障、霧視等）、「胆嚢障害」、「腸閉塞」に関する有害事象の発現について、主要な有効性試験併合データに基づき検討した結果は表 18 のとおりであった。「尿閉」、「胆嚢障害」、「腸閉塞」の発現例数は限られており、「抗コリン作用」及び「眼関連有害事象」について本剤群の発現率がプラセボ群を大きく上回る傾向は認められなかった。

併合データの日本人部分集団において、「抗コリン作用」は本剤 125 µg 群 4%（1/27 例）、プラセボ群 6%（2/33 例）、「眼関連有害事象」はプラセボ群 3%（1/33 例）に認められた。「尿閉」、「胆嚢障害」、「腸閉塞」の発現は認められなかった。

また、国内長期投与試験（AC4115361 試験）において、「抗コリン作用」は 5%（7/131 例）、「尿閉」は 1%未満（1/131 例）、「眼関連有害事象」は 5%（6/131 例）、「胆嚢障害」は 2%（2/131 例）、「腸閉塞」は 1%未満（1/131 例）に認められた。主要な有効性試験併合データと比較し、「眼関連有害事象」の発現率が高い傾向が認められたことについては、本試験における被験者の平均年齢が主要な有効性試験併合データと比べて高く、当該事象を発現した被験者も高齢者が多かったことから、年齢が影響を及ぼした可能性があると考えられた。FP/SALM との併用試験では、「抗コリン作用」（AC4116135 及び AC4116136 試験、以下同順）は、本剤 62.5 µg 群 1%未満（2/204 例）及び 2%（5/203 例）、本剤 125 µg 群 2%（5/205 例）及び 3%（6/202 例）、プラセボ群 0%（0/205 例）及び 2%（4/201 例）、「眼関連有害事象」は、本剤 62.5 µg 群 1%未満（1/204 例）及び 0%（0/203 例）、本剤 125 µg 群 1%未満（1/205 例）及び 0%（0/202 例）、プラ

<sup>15</sup> COPD 患者（目標例数 600 例<各群 200 例>）を対象に、FP/SALM 250/50 µg 併用下で、本剤 62.5 µg、125 µg 又はプラセボを 1 日 1 回朝に 12 週間吸入投与したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（5.3.5.1）。

セボ群 1%未満 (1/205 例) 及び 1%未満 (2/201 例)、「胆嚢障害」は AC4116136 試験の本剤 62.5 µg 群 1% 未満 (1/203 例)、本剤 125 µg 群 0% (0/202 例)、プラセボ群 1%未満 (1/201 例) に認められ、AC4116135 試験では認められなかった。

表 18 主要な有効性試験併合データにおける LAMA に関連する有害事象

	本剤 62.5 µg 群 (487 例)	本剤 125 µg 群 (698 例)	プラセボ群 (623 例)
抗コリン作用	18 (4) 98.6	30 (4) 114.2	25 (4) 113.7
尿閉	0 0	2 (<1) 7.6	0 0
眼関連有害事象	3 (<1) 16.4	8 (1) 30.5	5 (<1) 22.7
胆嚢障害	3 (<1) 16.4	0 0	1 (<1) 4.5
腸閉塞	0 0	0 0	2 (<1) 9.1

上段：例数 (%)、

下段：暴露量で調整した発現率 (例/1000 人・年)

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

機構は、本申請に係る臨床試験成績より、本剤投与時の心血管系有害事象の発現リスクについて、特段の懸念は示唆されていないと考える。しかしながら、本剤の長期投与例数は限られていること、また、抗コリン薬の吸入投与により心血管系イベントによる死亡等のリスクが上昇することが報告されていること (Singh S et al. *JAMA*. 300: 1439-1450, 2008、Singh S et al. *BMJ*. 342.d3215(online), 2011) を踏まえると、本剤についても国内外の製造販売後の安全性情報等を十分に集積した上で、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。その他の LAMA の薬理作用に関連する有害事象についても、特段の懸念は示唆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、添付文書においても既承認の LAMA と同様に、心血管系有害事象及び LAMA の薬理作用に関連する有害事象の発現リスクに係る注意喚起を行う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、本邦における COPD 患者は高齢かつ低体重の患者が比較的多いことから、年齢別、体重別の有害事象の発現状況を示し、高齢者又は低体重患者で本剤の安全性プロファイルが異なる傾向が認められていないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

年齢別及び体重別の有害事象の発現状況は表 19 及び表 20 のとおりであり、75 歳以上の部分集団における本剤群の心血管系有害事象の発現率は、プラセボ群及び他の年齢の部分集団と比較して高い傾向が認められたが、個々の心血管系有害事象については年齢別及び投与群間で特定の傾向は認められず、心室性期外収縮及び高血圧を除き、本剤群で複数例に認められた心血管系有害事象はなかった。また、体重 50 kg 未満の部分集団における本剤 125 µg 群の抗コリン作用の発現率は、プラセボ群及び他の体重の部分集団と比較して高い傾向が認められたが、本剤 62.5 µg 群では同様の傾向は認められず、個々の抗コリン作用についても体重別及び投与群間で特定の傾向は認められなかった。その他の事象の発現状況については年齢及び体重により大きな相違は認められなかったことから、本剤の安全性に年齢及び体重による特

段の問題は示唆されていないと考える。

表 19 主要な有効性試験併合データにおける有害事象の年齢別発現状況

	年齢区分	本剤 62.5 µg 群 (487 例)	本剤 125 µg 群 (698 例)	プラセボ群 (623 例)
有害事象	65 歳未満	126/257 (49)	204/371 (55)	173/370 (47)
	65 歳以上 75 歳未満	88/171 (51)	136/256 (53)	89/200 (45)
	75 歳以上	29/59 (49)	36/71 (51)	26/53 (49)
重篤な有害事象	65 歳未満	15/257 (6)	13/371 (4)	10/370 (3)
	65 歳以上 75 歳未満	12/171 (7)	22/256 (9)	13/200 (7)
	75 歳以上	1/59 (2)	4/71 (6)	4/53 (8)
中止に至った有害事象	65 歳未満	17/257 (8)	22/371 (6)	9/370 (2)
	65 歳以上 75 歳未満	9/171 (5)	16/256 (6)	14/200 (7)
	75 歳以上	6/59 (10)	6/71 (8)	3/53 (6)
心血管系有害事象	65 歳未満	20/257 (8)	26/371 (7)	28/370 (8)
	65 歳以上 75 歳未満	16/171 (9)	20/256 (8)	9/200 (5)
	75 歳以上	7/59 (12)	10/71 (14)	4/53 (8)
抗コリン作用	65 歳未満	12/257 (5)	15/371 (4)	13/370 (4)
	65 歳以上 75 歳未満	4/171 (2)	12/256 (5)	10/200 (5)
	75 歳以上	2/59 (3)	3/71 (4)	2/53 (4)
尿閉	65 歳未満	0	1/371 (<1)	0
	65 歳以上 75 歳未満	0	1/256 (<1)	0
	75 歳以上	0	0	0
眼関連有害事象	65 歳未満	0	4/371 (1)	2/370 (<1)
	65 歳以上 75 歳未満	1/171 (<1)	3/256 (1)	3/200 (2)
	75 歳以上	2/59 (3)	1/71 (1)	0
胆嚢障害	65 歳未満	1/257 (<1)	0	1/370 (<1)
	65 歳以上 75 歳未満	2/171 (1)	0	0
	75 歳以上	0	0	0
腸閉塞	65 歳未満	0	0	1/370 (<1)
	65 歳以上 75 歳未満	0	0	1/200 (<1)
	75 歳以上	0	0	0
下気道感染及び肺炎	65 歳未満	4/257 (2)	11/371 (3)	1/370 (<1)
	65 歳以上 75 歳未満	1/171 (<1)	7/256 (3)	6/200 (3)
	75 歳以上	1/59 (2)	4/71 (6)	1/53 (2)

例数 (%)

表 20 主要な有効性試験併合データにおける有害事象の体重別発現状況

	体重区分	本剤	本剤	プラセボ群 (623 例)
		62.5 µg 群 (487 例)	125 µg 群 (698 例)	
有害事象	50 kg 未満	14/26 (54)	26/41 (63)	19/41 (46)
	50 kg 以上 70 kg 未満	90/177 (51)	121/244 (50)	95/195 (49)
	70 kg 以上 90 kg 未満	87/177 (49)	153/262 (58)	107/239 (45)
	90 kg 以上	52/107 (49)	76/151 (50)	67/148 (45)
重篤な有害事象	50 kg 未満	2/26 (8)	3/41 (7)	5/41 (12)
	50 kg 以上 70 kg 未満	11/177 (6)	16/244 (7)	8/195 (4)
	70 kg 以上 90 kg 未満	11/177 (6)	10/262 (4)	9/239 (4)
中止に至った有害事象	90 kg 以上	4/107 (4)	10/151 (7)	5/148 (3)
	50 kg 未満	2/26 (8)	3/41 (7)	5/41 (12)
	50 kg 以上 70 kg 未満	10/177 (6)	14/244 (6)	5/195 (3)
	70 kg 以上 90 kg 未満	12/177 (7)	16/262 (6)	10/239 (4)
心血管系有害事象	90 kg 以上	7/107 (7)	8/151 (5)	6/148 (4)
	50 kg 未満	1/26 (4)	4/41 (10)	3/41 (7)
	50 kg 以上 70 kg 未満	14/177 (8)	15/244 (6)	8/195 (4)
	70 kg 以上 90 kg 未満	14/177 (8)	26/262 (10)	21/239 (9)
抗コリン作用	90 kg 以上	14/107 (13)	11/151 (7)	9/148 (6)
	50 kg 未満	1/26 (4)	6/41 (15)	2/41 (5)
	50 kg 以上 70 kg 未満	10/177 (6)	8/244 (3)	9/195 (5)
	70 kg 以上 90 kg 未満	3/177 (2)	11/262 (4)	6/239 (3)
尿閉	90 kg 以上	4/107 (4)	5/151 (3)	8/148 (5)
	50 kg 未満	0	0	0
	50 kg 以上 70 kg 未満	0	0	0
	70 kg 以上 90 kg 未満	0	1/262 (<1)	0
眼関連有害事象	90 kg 以上	0	1/151 (<1)	0
	50 kg 未満	1/26 (4)	0	0
	50 kg 以上 70 kg 未満	1/177 (<1)	4/244 (2)	2/195 (1)
	70 kg 以上 90 kg 未満	1/177 (<1)	2/262 (<1)	1/239 (<1)
胆嚢障害	90 kg 以上	0	2/151 (1)	2/148 (1)
	50 kg 未満	0	0	0
	50 kg 以上 70 kg 未満	1/177 (<1)	0	0
	70 kg 以上 90 kg 未満	2/177 (1)	0	0
腸閉塞	90 kg 以上	0	0	1/148 (<1)
	50 kg 未満	0	0	0
	50 kg 以上 70 kg 未満	0	0	0
	70 kg 以上 90 kg 未満	0	0	2/239 (<1)
下気道感染及び肺炎	90 kg 以上	0	0	0
	50 kg 未満	0	3/41 (7)	3/41 (7)
	50 kg 以上 70 kg 未満	1/177 (<1)	7/244 (3)	3/195 (2)
	70 kg 以上 90 kg 未満	3/177 (2)	7/262 (3)	1/239 (<1)
90 kg 以上	2/107 (2)	5/151 (3)	1/148 (<1)	

例数 (%)

機構は、年齢別及び体重別の安全性について、例数が十分に集積されておらず明確な判断は困難であるものの、本剤群の 75 歳以上の部分集団及び本剤 125 µg 群の 50 kg 未満の部分集団においてそれぞれ心血管系有害事象及び抗コリン作用の発現率が他の集団と比べて高い傾向が認められていること、さらに、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軽体重の患者や、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、本剤投与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（特に軽体重の患者、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

申請者は、以下のように説明している。

「(1) 有効性について」の項に記載のとおり、日本人を含む国際共同試験 3 試験 (AC4115408、DB2113361 及び DB2113373 試験) において、主要評価項目である FEV<sub>1</sub> トラフ値のベースラインからの変化量について、プラセボに対する本剤 62.5 µg 及び 125 µg の優越性が検証されたものの、2 用量間に臨床的に意義のある差は認められなかった。また、「(2) 安全性について」の項に記載のとおり、主要な有効性試験併合データにおいて、2 用量間に安全性上の大きな相違は認められず、国内長期投与試験 (AC4115361 試験) において、本剤 125 µg までの忍容性が確認された。以上より、COPD 患者に対する本剤の申請用法・用量は「通常、成人にはエンクラッセ 62.5 µg エリプタ 1 吸入 (ウメクリジニウムとして 62.5 µg) を 1 日 1 回吸入投与する。」と設定することが適切と判断した。

機構は、提出された臨床試験成績及び上記の申請者の説明を踏まえ、申請用法・用量について、妥当と判断した。

なお、国内長期投与試験 (AC4115361 試験) の用量については本剤 125 µg のみが設定されており、申請用量 (62.5 µg) とは異なるが、心血管系及び LAMA に関連する有害事象等も含め、本剤 62.5 µg と 125 µg の安全性プロファイルに大きな相違は認められないと考えることから、機構は、125 µg の長期投与成績に基づき 62.5 µg の長期投与時の安全性を評価可能であると判断した。

#### (4) 効能・効果について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験 3 試験 (AC4115408、DB2113361 及び DB2113373 試験) において、主要評価項目である FEV<sub>1</sub> トラフ値のベースラインからの変化量について、プラセボに対する本剤の優越性が示され、海外臨床試験において、既承認の LAMA であるチオトロピウムとの比較においても大きく異なる成績が得られていること (平成 26 年 4 月 14 日付 アノーロ審査報告書参照)、安全性についても本剤特有のプロファイルは示唆されていないこと等を踏まえると、COPD の治療において本剤は既承認の LAMA と同様に位置付けられると想定される。したがって、本剤の効能・効果について、申請のとおり、既承認の LAMA 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考える。

#### (5) 製造販売後の検討事項について

機構は、「(2) 安全性について」の項における検討のとおり、本剤投与時の安全性について特段の懸念は示唆されていないと考えるものの、臨床試験での検討例数が限られている長期投与例や高齢者における安全性、また、心血管系有害事象、LAMA に関連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

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

#### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (5.3.5.2 : AC4115361) に対して GCP 実地調査を实

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。

#### 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と考える。

## 審査報告 (2)

平成 27 年 2 月 12 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	エンクラッセ 62.5 µg エリプタ 7 吸入用、同 62.5 µg エリプタ 30 吸入用
[一 般 名]	ウメクリジニウム臭化物
[申 請 者 名]	グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 5 月 23 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

「エンクラッセ 62.5 µg エリプタ 7 吸入用、同 62.5 µg エリプタ 30 吸入用」（以下、「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) 安全性及び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、本剤においても心血管系有害事象の発現リスクに留意が必要であり、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、その発現状況について製造販売後調査等において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. 3. 臨床に関する資料 (ii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (5) 製造販売後の検討事項について」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 21 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 22 に示す追加の医薬品安全性監視活動を実施することが適切と判断した。

表 21 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・心血管系事象	・なし	・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 22 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
・使用成績調査	・なし

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 23 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 例とする使用成績調査を実施し、心血管系有害事象及び LAMA の薬理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 23 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における安全性及び有効性に関する情報収集
調査方法	中央登録方式
対象患者	COPD 患者
観察期間	1 年
予定症例数	1000 例
重点調査項目	心血管系事象、尿閉、眼関連事象、胆嚢障害、腸閉塞、抗コリン作用、下気道感染及び肺炎
主な調査項目	患者背景（COPD の重症度、喫煙歴、年齢、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。再審査期間は、ウメクリジニウム臭化物とピランテロールトリフェニル酢酸塩との配合剤である「アノーロエリプタ 7 吸入用、同エリプタ 30 吸入用」の残余期間（平成 34 年 7 月 3 日まで）、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、成人にはエンクラッセ 62.5 µg エリプタ 1 吸入（ウメクリジニウムとして 62.5 µg）を 1 日 1 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。