

**アノーロエリプタ 7 吸入用
アノーロエリプタ 30 吸入用
に係る
再審査申請資料概要**

本資料に記載された情報に係る権利並びに記載内容及びマスキング箇所の責任はグラクソ・スミスクライン株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

グラクソ・スミスクライン株式会社

1. 資料概要	1
1.1. 再審査申請品目の概要	1
1.2. 承認時の状況	2
1.2.1. 作用機序及び薬効薬理	2
1.2.1.1. 作用部位・作用機序	2
1.2.1.2. 薬効薬理	2
1.2.1.2.1. ウメクリジニウム臭化物 ¹⁾	2
1.2.1.2.2. ビランテロールトリフェニル酢酸塩	3
1.2.1.3. 作用発現時間・持続時間	3
1.2.1.3.1. ウメクリジニウム臭化物	3
1.2.1.3.2. ビランテロールトリフェニル酢酸塩	4
1.2.2. 薬物動態	5
1.2.2.1. 血中濃度	5
1.2.2.1.1. ウメクリジニウム臭化物	5
1.2.2.1.2. ビランテロールトリフェニル酢酸塩	6
1.2.2.1.3. ウメクリジニウム臭化物/ビランテロールトリフェニル酢酸塩	7
1.2.2.1.4. 腎機能低下者	8
1.2.2.1.5. 肝機能低下者	8
1.2.2.1.6. 併用薬の影響	9
1.2.2.1.7. 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因	10
1.2.2.2. 薬物速度論的パラメータ	11
1.2.2.2.1. 解析方法	11
1.2.2.2.2. 吸収速度定数	11
1.2.2.2.3. バイオアベイラビリティ	11
1.2.2.2.4. クリアランス	12
1.2.2.2.5. 分布容積	12
1.2.2.2.6. 血漿蛋白結合率（ <i>in vitro</i> ）	12
1.2.2.3. 分布	12
1.2.2.3.1. 血液－脳関門通過性	12
1.2.2.3.2. その他の組織への移行性	13

1.2.2.4.	代謝.....	13
1.2.2.4.1.	代謝部位及び代謝経路.....	13
1.2.2.4.2.	代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種	14
1.2.2.4.3.	初回通過効果の有無及びその割合	14
1.2.2.4.4.	代謝物の活性の有無及び比率.....	14
1.2.2.5.	排泄.....	15
1.2.2.5.1.	排泄部位及び経路	15
1.2.2.5.2.	排泄率	15
1.2.2.5.3.	排泄速度.....	15
1.2.2.6.	トランスポーターに関する情報.....	15
1.2.3.	臨床試験成績の概要.....	15
1.2.3.1.	承認申請時（2013 年 4 月 22 日）の臨床試験	15
1.2.3.1.1.	安全性	17
1.2.3.1.2.	有効性	20
1.2.4.	承認条件	24
1.2.4.1.	承認条件	24
1.2.4.2.	指示事項	24
1.3.	承認から再審査申請に至るまでの経緯	25
1.3.1.	承認事項の一部変更、剤形追加の経緯	25
1.3.1.1.	承認事項の一部変更及び剤形追加	25
1.3.1.2.	再審査期間の延長.....	25
1.3.2.	使用上の注意の改訂の経緯.....	25
1.3.3.	医薬品リスク管理計画の実施状況及び変更の経緯	25
1.3.3.1.	追加の医薬品安全性監視計画及び有効性に関する調査・試験 の計画の概要	25
1.3.3.2.	追加のリスク最小化計画の概要.....	25
1.3.4.	国内における使用状況	26
1.3.4.1.	出荷数量の推移	26
1.3.4.2.	推定使用患者数	26
1.3.5.	外国における承認、販売状況	26
1.4.	安全性に関する検討	28
1.4.1.	副作用・感染症発現状況	28
1.4.1.1.	医薬品リスク管理計画で設定した安全性検討事項の概要.....	28

1.4.1.1.1.	重要な特定されたリスク	28
1.4.1.1.2.	重要な潜在的リスク	28
1.4.1.1.3.	重要な不足情報.....	28
1.4.1.2.	「使用上の注意」から予測できない副作用	28
1.4.1.3.	重篤な副作用	28
1.4.1.4.	死亡例	28
1.4.2.	追加の医薬品安全性監視計画の実施結果.....	29
1.4.2.1.	使用成績調査	29
1.4.3.	安全性に関する重大な措置.....	29
1.4.3.1.	国内における措置.....	29
1.4.3.2.	外国措置情報	29
1.4.4.	安全性に関する研究報告	29
1.4.5.	特定の背景を有する患者への投与に関する情報.....	30
1.4.5.1.	使用成績調査	30
1.4.5.1.1.	小児（15 歳未満）	30
1.4.5.1.2.	高齢者（65 歳以上）	30
1.4.5.1.3.	妊産婦	30
1.4.5.1.4.	腎機能障害を有する患者	30
1.4.5.1.5.	肝機能障害を有する患者	30
1.4.6.	追加のリスク最小化計画の実施結果	30
1.4.7.	その他の安全性に関する事項	31
1.4.8.	安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察	31
1.4.8.1.	医薬品リスク管理計画で設定した安全性検討事項の概要.....	31
1.4.8.1.1.	重要な特定されたリスク	31
1.4.8.1.2.	重要な潜在的リスク	32
1.4.8.1.3.	重要な不足情報.....	32
1.4.8.2.	「使用上の注意」から予測できない副作用	32
1.4.8.3.	重篤な副作用	33
1.4.8.4.	死亡例	34
1.5.	有効性に関する検討	35
1.5.1.	有効性に関する調査・試験の実施結果	35
1.5.1.1.	使用成績調査	35
1.5.2.	有効性に関する措置.....	36

1.5.2.1.	国内における有効性に関する措置	36
1.5.2.2.	海外における有効性に関する国内における措置	36
1.5.3.	有効性に関する研究報告	36
1.5.4.	その他の有効性に関する事項	36
1.5.5.	有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察.....	36
1.6.	総合評価.....	37
1.6.1.	用法及び用量、効能又は効果の変更の要否	37
1.6.2.	承認条件の見直しの要否	37
1.6.3.	添付文書等記載事項の改訂の要否	37
1.6.4.	医薬品リスク管理計画の変更、追加又は終了の要否	37
1.7.	引用文献の一覧.....	38

1. 資料概要

1.1. 再審査申請品目の概要

別紙様式 1 参照

1.2. 承認時の状況

1.2.1. 作用機序及び薬効薬理

1.2.1.1. 作用部位・作用機序

作用部位：肺・気道局所

作用機序：肺の副交感神経系から遊離したアセチルコリンは、ムスカリン受容体への結合を介して気管支平滑筋を収縮させる。ウメクリジニウム臭化物は長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬であり、気管支平滑筋のムスカリン受容体に結合してアセチルコリン作用を阻害することにより、気管支平滑筋収縮を抑制する。ビランテロールトリフェニル酢酸塩は長時間作用性 β_2 刺激薬であり、気管支平滑筋の β_2 受容体に結合してアデニル酸シクラーゼを活性化し、細胞内サイクリック AMP (cAMP) を増加させる。その結果、プロテインキナーゼ A (PKA) が活性化し、気管支平滑筋の弛緩作用等の薬理作用を発揮する。

1.2.1.2. 薬効薬理

1.2.1.2.1. ウメクリジニウム臭化物¹⁾

1.2.1.2.1.1. ヒトムスカリン受容体に対するウメクリジニウム臭化物の結合親和性 (*in vitro*)

ヒトムスカリン受容体サブタイプ (M1~M5) のいずれかを安定発現させたチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞株の細胞膜標品を用いてムスカリン受容体の標識リガンドである ^3H -N-メチルスコポラミンの結合阻害試験を実施したところ、ウメクリジニウム臭化物は M1、M2、M3、M4 及び M5 受容体に対する ^3H -N-メチルスコポラミンの結合を強力に阻害し、その阻害定数 (K_i) はそれぞれ 0.159、0.151、0.062、0.050 及び 0.131 nM であった。また、M3 受容体に対して ^3H -N-メチルスコポラミンと競合的な拮抗作用を示した。

1.2.1.2.1.2. 気管支収縮抑制作用 (*in vitro*)

ヒト摘出肺より作製した気管支標本のカルバコール誘発収縮反応に対して、ウメクリジニウム臭化物及びイプラトロピウムは同程度の効力 (pA_2^* はそれぞれ 9.5 及び 9.2) で抑制作用を示した。

* pA_2 ：作動薬単独での EC_{50} を、競合的拮抗薬の存在下で 2 倍に増加させる競合的拮抗薬のモル濃度の常用対数の絶対値 (競合的拮抗薬の親和性及び効力の指標)

1.2.1.2.1.3. 気管支収縮抑制作用 (*in vivo*)

マウスにウメクリジニウム臭化物を鼻腔内投与し、投与 5 時間後にメサコリンを噴霧して気管支収縮を誘発したときに、ウメクリジニウム臭化物はメサコリン誘発気管支収縮を用量依存的に抑制し、その ED_{50} は 0.02 μg であった。

モルモットにウメクリジニウム臭化物又はチオトロピウム (2.5 μg) を気管内投与し、投与 4 時間後にアセチルコリンを噴霧して気管支収縮を誘発したときに、ウメクリジニウム臭化物及びチオトロピウムはいずれもアセチルコリン誘発気管支収縮を 90%以上抑制した。

1.2.1.2.2. ビランテロールトリフェニル酢酸塩

1.2.1.2.2.1. ヒト β_2 受容体選択性 (*in vitro*)

ビランテロールトリフェニル酢酸塩、サルメテロール、インダカテロール及びホルモテロールの β_2 受容体選択性を、ヒト β_1 、 β_2 又は β_3 受容体を安定発現させた CHO 細胞株における cAMP 産生作用を指標に比較検討した。ビランテロールトリフェニル酢酸塩の β_2 受容体刺激による cAMP 産生作用の pEC_{50} は 10.4 であり、インダカテロール (9.5) 及びサルメテロール (9.8) より有意に高かった ($p < 0.0001$)。ヒト β_1 及び β_3 受容体と比較したときのビランテロールトリフェニル酢酸塩のヒト β_2 受容体に対する選択性はそれぞれ 2425 及び 1027 であり、インダカテロール (16、20) 及びホルモテロール (149、59) より有意に高かった ($p < 0.0001$)。

1.2.1.2.2.2. 気管支弛緩作用 (*in vitro*)

ヒト剖検肺より作製した気管支灌流標本の PGF2 α 誘発収縮反応に対して、ビランテロール酢酸塩は強力な弛緩作用を示し、その pEC_{50} は 7.74 (EC_{50} : 18 nM) であった (イソプレナリンの約 5 倍、ホルモテロールの約 1/4 の効力)。

モルモットの摘出気管灌流標本の電気刺激誘発収縮反応に対して、ビランテロール酢酸塩は弛緩作用を示し、その pEC_{50} は 7.87 (EC_{50} : 13 nM) であった (イソプレナリン、サルメテロール及びサルブタモールと同程度、ホルモテロールの約 1/30 の効力)。

1.2.1.2.2.3. 気管支弛緩作用 (*in vivo*)

モルモットにビランテロール酢酸塩を噴霧投与し、投与 30 分後にヒスタミンを噴霧して気管支収縮を誘発し肺機能を測定したときに、ビランテロール酢酸塩はヒスタミン誘発気管支収縮を用量依存的に抑制し、その EC_{60} は噴霧投与の薬液濃度として $9 \times 10^{-6} M$ であり、サルメテロールと同程度であった。

1.2.1.3. 作用発現時間・持続時間

1.2.1.3.1. ウメクリジニウム臭化物

1.2.1.3.1.1. 作用発現時間・持続時間 (*in vitro*)

ヒト摘出肺より作製した気管支灌流標本のカルバコール誘発収縮反応に対して、ウメクリジニウム臭化物 (1~100 nM) の抑制作用の発現はチオトロピウム及びイプラトロピウムよりも緩やかであったが、作用持続時間はチオトロピウムと同程度で、イプラトロピウムよりも長かった。

1.2.1.3.1.2. 作用持続時間 (*in vivo*)

マウスにウメクリジニウム臭化物 (0.05 μg) を鼻腔内投与し、投与 0.25、5、24、30 及び 48 時間後並びに 7 日後まで 24 時間ごとにメサコリンを噴霧して気管支収縮を誘発した。ウメクリジニウム臭化物はメサコリン誘発気管支収縮に対して投与 24 時間後に約 70%の抑制作用、投与 30 時間後に約 80%の最大抑制作用を示し、投与 6 日後まで有意な抑制作用が持

続した。チオトロピウム（0.05 μg ）においても、同様に投与6日後まで有意な抑制作用が持続した。

モルモットにウメクリジニウム臭化物又はチオトロピウム（2.5 μg ）を気管内投与し、投与4及び24時間後並びに5日後まで24時間ごとにアセチルコリンを噴霧して気管支収縮を誘発した。ウメクリジニウム臭化物及びチオトロピウムは、アセチルコリン誘発気管支収縮に対してそれぞれ投与1及び2日後まで50%以上の抑制作用を示した。

1.2.1.3.2. ビランテロールトリフェニル酢酸塩

1.2.1.3.2.1. 作用発現時間（*in vitro*）

ヒト剖検肺より作製した気管支灌流標本の $\text{PGF}_2\alpha$ 誘発の収縮反応に対して、ビランテロールの抑制作用の発現は OT_{50} *が8分と早く、イソプレナリン及びホルモテロールと明らかな差はみられなかった。

* OT_{50} ： EC_{50} の濃度で添加したときの最大反応の50%に達するまでの時間

1.2.1.3.2.2. 作用持続時間

1.2.1.3.2.2.1. （*in vitro*）

ヒト肺切片をビランテロール又はサルメテロール（1 nM）で1時間インキュベートしたのち洗浄し、薬剤非存在下で更にインキュベートを継続して、洗浄の2、4、22及び28時間後にカルバコールで収縮させたときに、ビランテロールの収縮抑制作用はサルメテロールより持続し、22時間後においても約30%の有意な収縮抑制作用を示した²⁾。

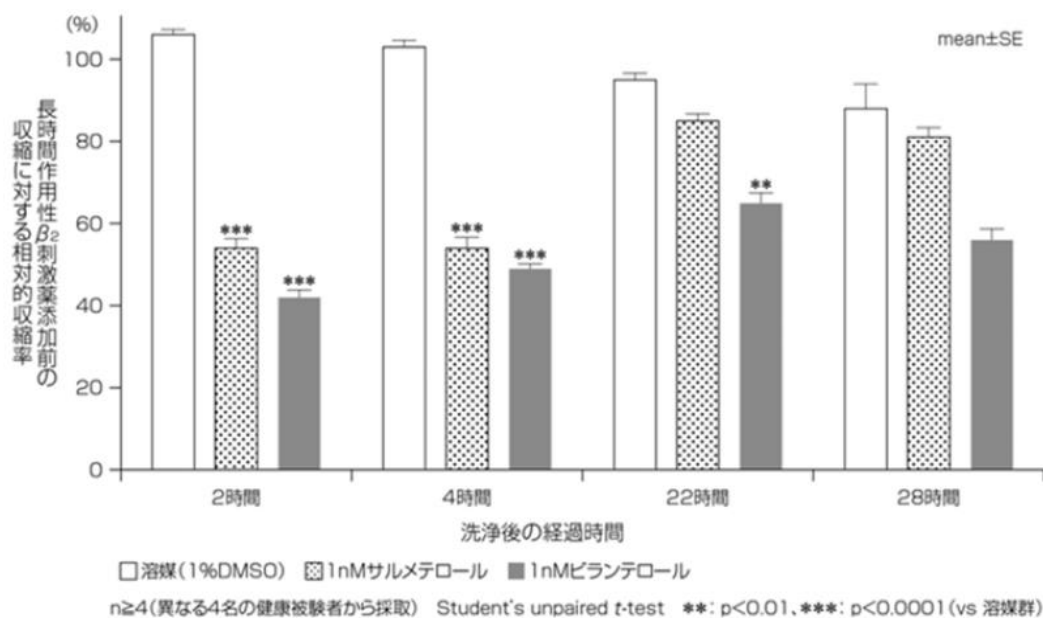


図 1-1 ヒト肺切片のカルバコール収縮に対するビランテロール及びサルメテロールの弛緩作用の持続性

1.2.1.3.2.2.2. (in vitro)

モルモットに EC₉₀ に相当する薬液濃度のビランテロール酢酸塩を噴霧投与し、24 時間後までの複数の時点でヒスタミン投与及び肺機能測定を行ったときに、ヒスタミン誘発気管支収縮に対するビランテロール酢酸塩の抑制作用はサルメテロールと同様に投与 18 時間後まで持続した。

1.2.2. 薬物動態

1.2.2.1. 血中濃度

1.2.2.1.1. ウメクリジニウム臭化物

日本人健康成人男性 36 例にウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）250、500 及び 1000 µg のいずれかを 1 日 1 回 7 日間吸入投与したときの投与 7 日目のウメクリジニウムの最高血漿中濃度（C_{max}）（幾何平均値）は 250 µg で 0.695 ng/mL、500 µg で 1.318 ng/mL、及び 1000 µg で 3.672 ng/mL であった。

単回及び反復投与後、いずれもウメクリジニウムは急速に吸収されて、t_{max} の中央値は全投与量で 5 分であり、その後、血漿中濃度は急速に減少した。

<外国人のデータ>

外国人健康成人男女 9 例（白人）にウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）125 µg を 1 日 1 回 7 日間吸入投与したときの投与 1 日目と 7 日目のウメクリジニウムの最高血漿中濃度（C_{max}）はそれぞれ 220 pg/mL 及び 283 pg/mL（幾何平均値）であり、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は 5 分（中央値）であった。その後、血漿中ウメクリジニウム濃度は速やかに消失し、投与 1 日目の投与後 12 時間には全被験者で定量下限（10 pg/mL）未満となった。投与 7 日目の投与後 12 時間以降の血漿中ウメクリジニウム濃度は定量下限付近で推移した。

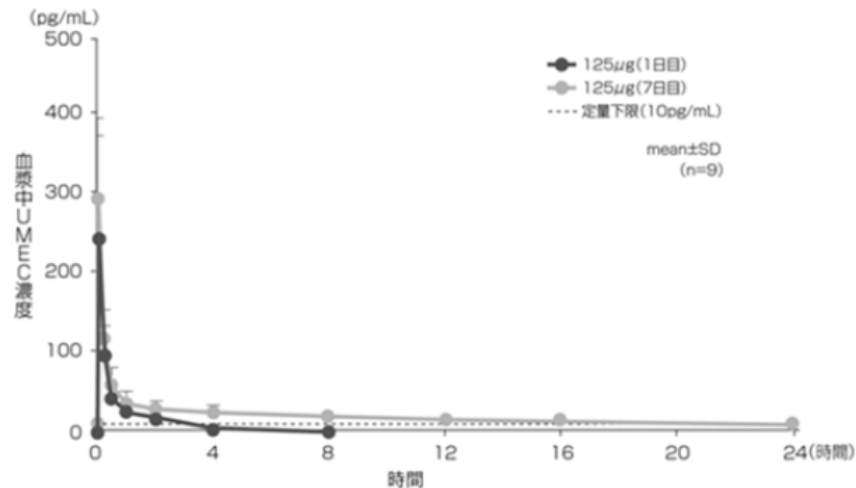


図 1-2 外国人健康成人にウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）（UMEC）125 µg を 1 日 1 回 7 日間吸入投与したときの血漿中ウメクリジニウム濃度推移（平均値+標準偏差、n=9）

表 1-1 外国人健康成人にウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）125 µg を 1 日 1 回 7 日間吸入投与したときの血漿中ウメクリジニウムの薬物動態パラメータ

投与日	C_{max} (pg/mL)	t_{max} (h) ^{注 1)}	AUC (pg•h/mL)
投与初日 (1 日目)	220 (151, 320)	0.08 (0.08 - 0.12)	87 (68, 112) ^{注 2)}
最終投与日 (7 日目)	283 (220, 363)	0.08 (0.08 - 0.12)	122 (101, 147) ^{注 2)} 482 (383, 607) ^{注 3)}

幾何平均値（95%信頼区間）、n=9

注 1) 中央値（範囲）

注 2) AUC_{0-2} ：投与 0 時間から 2 時間までの AUC

注 3) AUC_{0-24} ：投与 0 時間から投与間隔（24 時間）の AUC

1.2.2.1.2. ビランテロールトリフェニル酢酸塩

日本人健康成人男性 12 例にビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）25 µg を単回及び 1 日 1 回 7 日間反復吸入投与（第 1 日目及び第 7 日目は空腹時投与）したときのビランテロールの最高血漿中濃度（ C_{max} ）はそれぞれ 253.7 pg/mL 及び 310.4 pg/mL（幾何平均値）であった。

血漿中ビランテロールの最高血漿中濃度到達時間（ t_{max} ）は 5～10 分（中央値）であった。その後、血漿中ビランテロール濃度は投与後 6 時間には、全被験者で定量下限（30 pg/mL）未満となった。

**表 1-2 健康成人男性にビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）
25 µg を単回及び 1 日 1 回 7 日間反復吸入投与したときの血漿中ビランテロール
の薬物動態パラメータ**

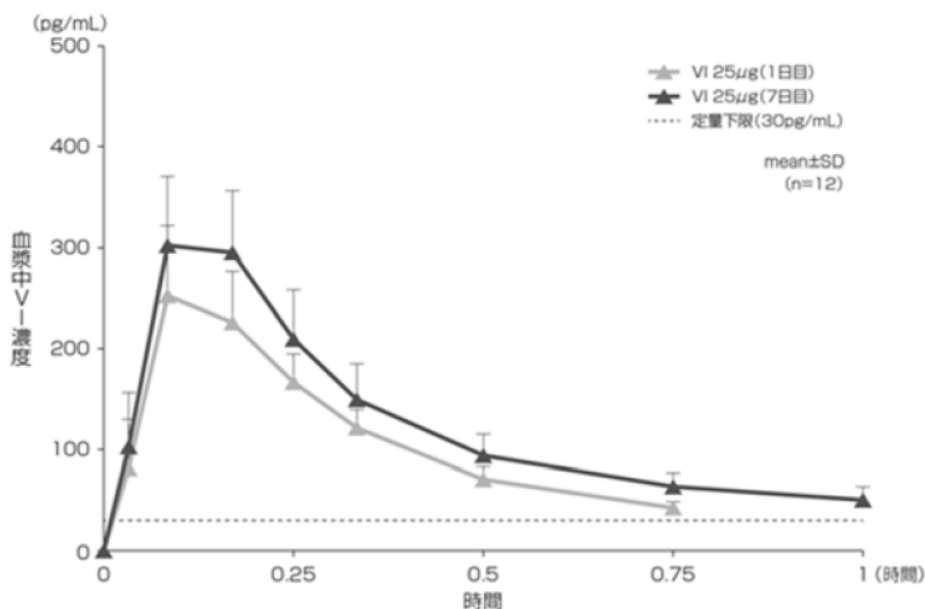
投与日	C _{max} (pg/mL)	t _{max} (h) ^{注1)}	AUC ₀₋₁ (pg・h/mL) ^{注2)}
投与初日 (1 日目)	253.7 (218.6, 294.5)	0.08 (0.08 - 0.17)	104.3 (86.1, 126.3) ^{注3)}
最終投与日 (7 日目)	310.4 (276.2, 348.9)	0.13 (0.08 - 0.17)	123.5 (108.7, 140.2)

幾何平均値（95%信頼区間）、n=12

注 1) 中央値（範囲）

注 2) AUC₀₋₁：投与 0 時間から 1 時間までの AUC

注 3) n=6



**図 1-3 健康成人男性にビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）
(VI) 25 µg を 1 日 1 回 7 日間反復吸入投与したときの血漿中ビランテロール濃度
推移（平均値+標準偏差、n=12）**

1.2.2.1.3. ウメクリジニウム臭化物/ビランテロールトリフェニル酢酸塩

<外国人のデータ>

外国人健康成人 75 例（白人、アフリカ系、アジア系及び混血、データ数：n=74）にウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）125/25 µg を 1 日 1 回 10 日間吸入投与したとき、投与 10 日目の血漿中ウメクリジニウム及びビランテロールの濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである。

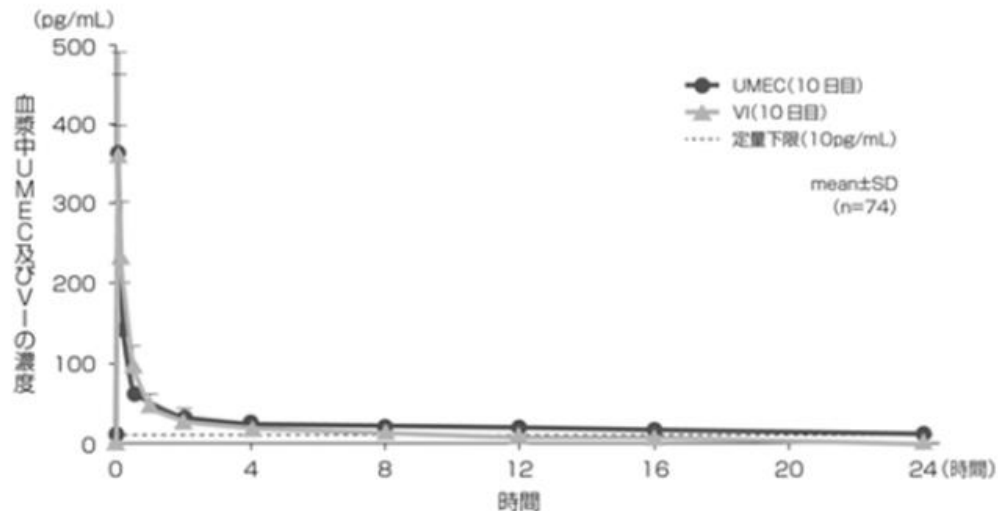


図 1-4 外国人健康成人にウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）（UMEC）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）（VI）125/25 μg を 1 日 1 回 10 日間吸入投与したときの血漿中ウメクリジニウム及びビランテロールの濃度推移（平均値+標準偏差、n=74）

表 1-3 外国人健康成人にウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）125/25 μg を 1 日 1 回 10 日間吸入投与したときの血漿中ウメクリジニウム及びビランテロールの薬物動態パラメータ

測定薬物	$C_{\max}$ (pg/mL)	$t_{\max}$ (h) ^{注 1)}	$AUC_{0-\tau}$ (pg•h/mL)
ウメクリジニウム	334 (294, 379)	0.10 (0.08 - 0.15)	495 (431, 569)
ビランテロール	340 (307, 376)	0.10 (0.08 - 0.15)	429 (379, 486)

幾何平均値（95%信頼区間）、各 n=74

注 1) 中央値（範囲）

1.2.2.1.4. 腎機能低下者

<外国人のデータ>

重度の腎機能低下者（CLcr 30 mL/分未満）及び健康成人各 9 例にウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）125/25 μg を単回吸入投与したときのウメクリジニウムの $C_{\max}$ 及び AUC_{0-2} は健康成人と比べてそれぞれ 2%低下及び 10%増加し、ビランテロールの $C_{\max}$ 及び AUC_{0-1} はそれぞれ 3 及び 21%増加した。

1.2.2.1.5. 肝機能低下者

<外国人のデータ>

中等度の肝機能低下者（Child-Pugh スコア B）及び健康成人各 9 例にウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールと

して) 125/25 µg を単回吸入投与したときのウメクリジニウムの $C_{\max}$ 及び AUC_{0-t} は健康成人と比べてそれぞれ 15 及び 6%低下し、ビランテロールの $C_{\max}$ 及び AUC_{0-t} はそれぞれ 22 及び 26%低下した。重度の肝機能低下者にウメクリジニウム臭化物とビランテロールトリフェニル酢酸塩を併用投与する試験は実施されていない。

1.2.2.1.6. 併用薬の影響

ウメクリジニウム臭化物 (ウメクリジニウムとして) /ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) 125/25 µg を併用吸入投与した際のそれぞれの薬物動態に薬物相互作用は認められていない。

その他の併用薬の影響については「1.2.2.1.6.1. 併用注意：CYP3A4 阻害作用を有する薬剤」、「1.2.2.1.6.2. ケトコナゾールとの併用」、「1.2.2.1.6.3. ベラパミルとの併用」、「1.2.2.1.6.4. 併用注意：β 遮断薬」及び「1.2.2.1.6.5. 併用注意：QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤」の項を参照すること。

1.2.2.1.6.1. 併用注意：CYP3A4 阻害作用を有する薬剤

リトナビルなどの CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との併用時において、ビランテロールトリフェニル酢酸塩の血中濃度が上昇する可能性が考えられたため、CYP3A4 を強力に阻害するケトコナゾールの経口投与とビランテロールトリフェニル酢酸塩の吸入投与 (ビランテロールトリフェニル酢酸塩とフルチカゾンフランカルボン酸エステル (FF) との配合剤を使用) を併用する臨床薬理 (薬物相互作用) 試験が行われた。その結果、ケトコナゾール併用時のビランテロールトリフェニル酢酸塩の血漿中濃度は上昇した。なお、ケトコナゾールとの併用投与において、β アドレナリン受容体を介した全身性作用 (心拍数、血中カリウムなど) の増加は確認されなかった。

したがって、本剤とリトナビルなどの CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との併用は、治療上の有益性が、ビランテロールトリフェニル酢酸塩の曝露量の増加による危険性を上回ると判断された場合にのみ投与すること。また、リトナビルなどの CYP3A4 阻害作用を有する薬剤と本剤を併用する際には、患者の状態を十分に観察すること。

1.2.2.1.6.2. ケトコナゾールとの併用

<外国人のデータ>

外国人の健康成人 18 例にビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) /フルチカゾンフランカルボン酸エステル (VI/FF) 25/200 µg と、CYP3A4 阻害薬であるケトコナゾール 400 mg (経口) あるいはプラセボを反復併用投与したときの薬物相互作用を検討した。その結果、VI/FF 25/200 µg とケトコナゾールを併用投与したときのビランテロールの $C_{\max}$ 及び AUC_{0-t} の平均値は VI/FF 25/200 µg とプラセボの投与と比較して、それぞれ 22% 及び 65%増加した。ビランテロールの曝露量の増加は心拍数、血中カリウム及び QTcF 間隔などの β 受容体作動薬の作用と関連しなかった。

1.2.2.1.6.3. ベラパミルとの併用

<外国人のデータ>

外国人の健康成人 16 例にウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）500/25 µg と CYP3A4 阻害作用及び P-gp 阻害作用を有するベラパミル 240 mg（経口）を反復併用投与したときの血漿中薬物動態に及ぼす影響を検討した。その結果、ウメクリジニウムの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の平均値はそれぞれ 11%低下及び 37%増加し、ビランテロールの C_{max} 及び AUC_{0-2} の平均値はそれぞれ 5 及び 14%増加した。

1.2.2.1.6.4. 併用注意：β 遮断薬

β₂ 刺激剤に共通の記載である。β 遮断剤は β 受容体に結合することにより作用を発揮する。

そのため、本剤と併用した場合、β 受容体において本剤の配合成分であるビランテロールトリフェニル酢酸塩と競合し、本剤の作用を減弱する可能性がある。

したがって、本剤と β 遮断剤を併用する際には、患者の状態を十分に観察すること。

1.2.2.1.6.5. 併用注意：QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤

本剤の過量投与において、QT 延長が認められている。その機序としては、過量投与でビランテロールトリフェニル酢酸塩が β₁ 受容体を刺激する可能性が考えられている。

そのため、抗不整脈剤、三環系抗うつ剤等の QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤と本剤を併用すると、QT 間隔が延長され心室性不整脈等のリスクが増大する可能性がある。

なお、本剤と QT 延長を起こすことが知られている薬剤との併用により、QT 間隔延長が認められた報告例はない。

1.2.2.1.7. 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

1.2.2.1.7.1. ウメクリジニウム臭化物/ビランテロールトリフェニル酢酸塩

日本人及び外国人の慢性閉塞性肺疾患患者にウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）62.5/25 µg を吸入投与したときの定常状態における曝露量について、母集団薬物動態解析を用いて算出された曝露量は以下のとおりである。

表 1-4 慢性閉塞性肺疾患患者での血漿中のウメクリジニウム及びビランテロールの定常状態における曝露量（母集団薬物動態解析による予測値）

患者	例数	ウメクリジニウム		ビランテロール	
		C _{max} (pg/mL)	AUC _{0-τ} (pg•h/mL)	C _{max} (pg/mL)	AUC _{0-τ} (pg•h/mL)
日本人	20	79.4 (64.8, 99.7)	365.3 (299.2, 450.4)	126.8 (103.1, 160.6)	677.3 (568.7, 806.2)
外国人	390	68.0 (64.5, 71.6)	305.4 (291.3, 320.6)	127.9 (121.8, 134.6)	609.2 (584.9, 633.9)

幾何平均値（95%信頼区間）

DB2113361 試験及び DB2113373 試験のデータの統合解析において作成した母集団薬物動態モデル

1.2.2.2. 薬物速度論的パラメータ

1.2.2.2.1. 解析方法

1.2.2.2.1.1. ウメクリジニウム臭化物

慢性閉塞性肺疾患患者（日本人を含む）を対象とした母集団薬物動態解析の結果、血漿中ウメクリジニウムの薬物動態は1次吸収を有する2-コンパートメントモデルでもっともよく記述された。

1.2.2.2.1.2. ビランテロールトリフェニル酢酸塩

健康成人及び気管支喘息患者（日本人を含む）を対象とした母集団薬物動態解析の結果、血漿中ビランテロールの薬物動態は0次吸収及び1次消失を有する3-コンパートメントモデルでもっともよく記述された。

1.2.2.2.2. 吸収速度定数

1.2.2.2.2.1. ウメクリジニウム臭化物

ウメクリジニウム臭化物/ビランテロールトリフェニル酢酸塩又はウメクリジニウム臭化物を吸入投与したときのウメクリジニウムの母集団薬物動態パラメータから、吸収速度定数は39.1 (h⁻¹) と推定された。

1.2.2.2.3. バイオアベイラビリティ

1.2.2.2.3.1. ウメクリジニウム臭化物

外国人健康成人9例にウメクリジニウム臭化物 1000 µg を吸入投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、12.8%であった。

1.2.2.2.3.2. ビランテロールトリフェニル酢酸塩

外国人健康成人16例にビランテロールトリフェニル酢酸塩/フルチカゾンフランカルボン酸エステル 100/800 µg を吸入投与したときのビランテロールの絶対的バイオアベイラビリティは27.3%であった。

1.2.2.2.4. クリアランス

1.2.2.2.4.1. ウメクリジニウム臭化物

慢性閉塞性肺疾患患者でのウメクリジニウムの吸入クリアランス (CL/F) の幾何平均値を母集団薬物動態で解析した結果、218 L/h と予測された。

1.2.2.2.4.2. ビランテロールトリフェニル酢酸塩

健康成人及び気管支喘息患者（日本人を含む）でのビランテロールの CL/F を母集団薬物動態で解析した結果、134 L/h と予測された。

1.2.2.2.5. 分布容積

1.2.2.2.5.1. ウメクリジニウム臭化物

<外国人のデータ>

外国人健康成人 6 例にウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）65 µg を静脈内投与したときの定常状態でのウメクリジニウムの分布容積は 86 L（幾何平均値）であった。

1.2.2.2.5.2. ビランテロールトリフェニル酢酸塩

<外国人のデータ>

外国人健康成人 16 例にビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）55 µg を静脈内投与したときの定常状態でのビランテロールの分布容積は 165 L（幾何平均値）であった。

1.2.2.2.6. 血漿蛋白結合率 (*in vitro*)

ウメクリジニウム及びビランテロールのヒト血漿蛋白結合率はそれぞれ平均 88.9 及び 93.9%であった。

1.2.2.3. 分布

1.2.2.3.1. 血液－脳関門通過性

<参考>

ウメクリジニウム臭化物：

有色ラットに ¹⁴C-ウメクリジニウム臭化物 1000 µg/kg を単回静脈内投与した際の脳内放射能は測定期間を通じて定量限界付近であった。

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

有色ラットに ¹⁴C-ビランテロール α-フェニルケイ皮酸塩 350 µg/kg を単回静脈内投与した際の投与 15 分及び 6 時間後の脳内及び脊髄での放射能は血液中よりも低く、投与 1 日後には定量限界未満となった。

1.2.2.3.2. その他の組織への移行性

<参考>

ウメクリジニウム臭化物：

有色ラットに ^{14}C -ウメクリジニウム臭化物 1000 $\mu\text{g/kg}$ を単回静脈内投与したとき、組織内放射能（腎髄質、髄膜、褐色脂肪、大腸壁及び直腸壁除く）は投与 0.5 又は 1.5 時間後にピークとなった。放射能は腎臓及び肝臓でもっとも高く、多くの組織で血液中よりも高かった。その後、放射能はおおむね経時的に消失し、投与 35 日後では腎髄質、粘液腺、骨格筋、舌及びブドウ膜/網膜で定量されたことから、ウメクリジニウム関連物質はメラニンと結合すると考えられた。なお、測定期間を通じて、脳、松果体、脊髄及び精巣での放射能は定量限界付近であった。

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

有色ラットに ^{14}C -ビランテロール α -フェニルケイ皮酸塩 350 $\mu\text{g/kg}$ を単回静脈内投与したとき、放射能はほとんどの組織で投与 15 分後に最大となり、腎臓、副腎、脈絡叢、甲状腺、尿道球腺、ブドウ膜/網膜、膵臓及び肝臓で高く、ほとんどの組織で血液中よりも高かったが、中枢（脳、脊髄）の方が血液中よりも低かった。投与 6 時間後の放射能はブドウ膜/網膜、下垂体及び膵臓で高く、ハーダー腺、白色及び褐色脂肪、包皮腺、精囊及び膵臓では投与 15 分後よりも高かった。その後、組織内放射能は消失し、投与 3 日後には大部分が定量限界未満となった。投与 35 日後ではブドウ膜/網膜及び精巣でのみ放射能が定量されたことから、ビランテロール関連物質はメラニンと結合すると考えられた。

1.2.2.4. 代謝

1.2.2.4.1. 代謝部位及び代謝経路

1.2.2.4.1.1. ウメクリジニウム臭化物

主な代謝経路は酸化（他に、水酸化及び O-脱アルキル化）であり、さらに抱合体（グルクロン酸抱合等）が生成する。

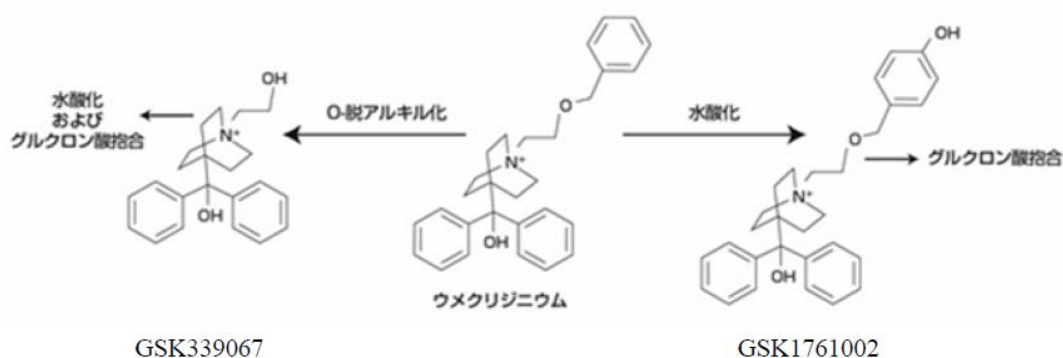


図 1-5 ウメクリジニウムの主要代謝物及び推定代謝経路

1.2.2.4.1.2. ビランテロールトリフェニル酢酸塩

主代謝経路は O-脱アルキル化による GW630200 及び GSK932009 の生成である。

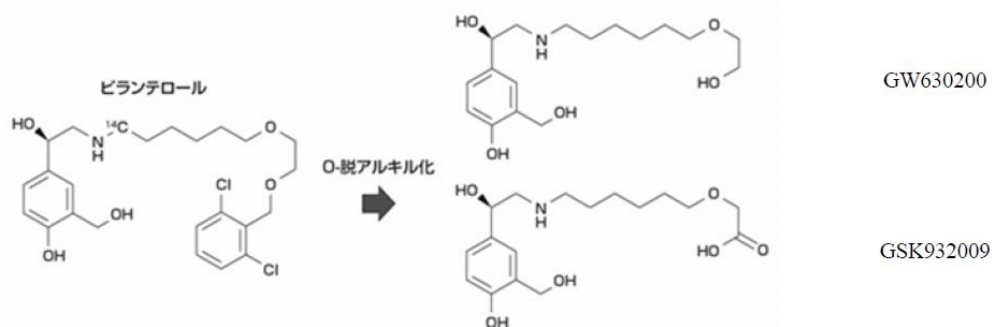


図 1-6 ビランテロールの主代謝経路

1.2.2.4.2. 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

ウメクリジニウム臭化物は主に CYP2D6 により、ビランテロールトリフェニル酢酸塩は主に CYP3A4 により代謝される。

1.2.2.4.3. 初回通過効果の有無及びその割合

1.2.2.4.3.1. ウメクリジニウム臭化物

ウメクリジニウム臭化物は経口吸収率が低く、初回通過効果が大きい。

1.2.2.4.3.2. ビランテロールトリフェニル酢酸塩

ビランテロールトリフェニル酢酸塩は経口投与により初回通過効果を受ける。吸入投与では経口投与よりも初回通過効果の割合は小さいと考えられる。

1.2.2.4.4. 代謝物の活性の有無及び比率

1.2.2.4.4.1. ウメクリジニウム臭化物

主代謝経路は O-脱アルキル化（GSK339067）及び水酸化（GSK1761002）であり、*in vitro* 試験の結果に基づくと GSK339067 及び GSK1761002 の薬理活性はそれぞれ無視できる程度及び UMEC と同程度であった。

1.2.2.4.4.2. ビランテロールトリフェニル酢酸塩

ビランテロールトリフェニル酢酸塩の主代謝物に薬理活性はない。

1.2.2.5. 排泄

1.2.2.5.1. 排泄部位及び経路

1.2.2.5.1.1. ウメクリジニウム臭化物

＜外国人のデータ＞

外国人の健康成人 6 例に ^{14}C -ウメクリジニウム臭化物 65 μg を単回静脈内投与した際に放射能は主に代謝物として尿糞中に排泄された。放射能は、投与後 192 時間までの糞中に投与量の約 58%、投与後 168 時間までの尿中に約 22%排泄された。また、これらの被験者に ^{14}C -ウメクリジニウム 1000 μg を単回経口投与した際の放射能の尿糞中排泄率はそれぞれ約 1%未満及び 92%であった。

1.2.2.5.1.2. ビランテロールトリフェニル酢酸塩

＜外国人のデータ＞

外国人の健康成人 6 例に ^{14}C -ビランテロールトリフェニル酢酸塩 200 μg を単回経口投与した際に放射能は主に代謝物として尿糞中に排泄され、放射能の尿糞中排泄率はそれぞれ投与放射能の 50.4 及び 21.2%であった。尿中放射能の大部分（投与放射能の 48.4%）は投与後 24 時間までに排泄され、糞中放射能の大部分（投与放射能の 20.6%）は投与後 96 時間までに排泄された。

1.2.2.5.2. 排泄率

「1.2.2.5.1. 排泄部位及び経路」の項参照

1.2.2.5.3. 排泄速度

「1.2.2.5.1. 排泄部位及び経路」の項参照

1.2.2.6. トランスポーターに関する情報

ウメクリジニウム及びビランテロールは *in vitro* 試験において P-糖蛋白質（Pgp）の基質であった。

1.2.3. 臨床試験成績の概要

1.2.3.1. 承認申請時（2013 年 4 月 22 日）の臨床試験

承認申請時までに実施した有効性及び安全性に関する試験は、表 1-5 のとおりであり、有効性の主要評価項目は、表 1-6 のとおりである。

表 1-5 国内臨床試験一覧表

試験区分	試験の種類	対象	症例数	用法・用量	投与期間	治験期間
第 III 相試験 (DB2113361)	前期第 III 相 多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間試験	• COPD 患者 (≥40 歳) • 気管支拡張剤吸入後の FEV₁ が予測値の ≤70%、FEV₁/FVC 比 <0.70 • mMRC スコア ≥2	403 例 407 例 404 例 275 例 1,489 例	UMEC/VI 125/25 QD, IH UMEC 125 QD, IH VI 25 QD, IH プラセボ QD, IH	24 週間	2011 年 3 月 22 日～ 2012 年 4 月 19 日
第 III 相試験 (DB2113373)	前期第 III 相 多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間試験	• COPD 患者 (≥40 歳) • 気管支拡張剤吸入後の FEV₁ が予測値の ≤70%、FEV₁/FVC 比 <0.70 • mMRC スコア ≥2	413 例 418 例 421 例 280 例 1,532 例	UMEC/VI 62.5/25 QD, IH UMEC 62.5 QD, IH VI 25 QD, IH プラセボ QD, IH	24 週間	2011 年 3 月 30 日～ 2012 年 4 月 5 日
第 III 相試験 (AC4115408)	前期第 III 相 多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間試験	• COPD 患者 (≥40 歳) • 気管支拡張剤吸入後の FEV₁ が予測値の ≤70%、FEV₁/FVC 比 <0.70 • mMRC スコア ≥2	69 例 69 例 68 例 206 例	UMEC 62.5 QD, IH UMEC 125 QD, IH プラセボ QD, IH	12 週間	2011 年 7 月 16 日～ 2012 年 2 月 13 日
第 III 相試験 (DB2115362)	多施設共同 オープン試験	• COPD 患者 (≥40 歳) • 気管支拡張剤吸入後の FEV₁ が予測値の <80%、FEV₁/FVC 比 <0.70	130 例	UMEC/VI 125/25 QD, IH	52 週間	2011 年 8 月 2 日～ 2012 年 12 月 26 日

表 1-6 有効性の主要評価項目

対象試験	主要評価項目
DB2113361 DB2113373	投与 169 日目の FEV ₁ トラフ値 投与 169 日目の FEV ₁ トラフ値は、投与 168 日目（投与 24 週目）の投与後 23 時間および投与後 24 時間に測定された FEV ₁ 値の平均値として定義した。
AC4115408	投与 85 日目の FEV ₁ トラフ値 投与 85 日目の FEV ₁ トラフ値は、投与 84 日目の投与後 23 時間および投与後 24 時間に測定された FEV ₁ 値の平均として定義した。

1.2.3.1.1. 安全性

1.2.3.1.1.1. DB2113361 試験（前期第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験）

有害事象は、本剤 125/25 µg 群 52% (211/403 例)、UMEC125 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 1-7 のとおりであった。

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

重篤な有害事象は、本剤 125/25 µg 群 6% (23/403 例)、UMEC 125 µg 群 5% (22/407 例)、VI 25 µg 群 5% (20/404 例)、プラセボ群 6% (17/275 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上認められた事象は、慢性閉塞性肺疾患（本剤 125/25 µg 群 1% < 5/403 例>、UMEC 125 µg 群 1% 未満 < 4/407 例>、VI 25 µg 群 1% 未満 < 3/404 例>、プラセボ群 3% < 8/275 例>）、肺炎（本剤 125/25 µg 群 1% 未満 < 3/403 例>、UMEC125 µg 群 1% 未満 < 2/407 例>、プラセボ群 1% < 4/275 例>）、急性心筋梗塞（UMEC 125 µg 群 1% 未満 < 1/407 例>、VI 25 µg 群 1% 未満 < 2/404 例>）、心房細動（UMEC 125 µg 群 1% 未満 < 2/407 例>、VI 25 µg 群 1% 未満 < 1/404 例>）、心室性期外収縮（UMEC 125 µg 群 1% 未満 < 2/407 例>）、肺悪性新生物（本剤 125/25 µg 群 1% 未満 < 2/403 例>、VI 25 µg 群 1% 未満 < 1/404 例>）であった。このうち UMEC 125 µg 群 2 例（心房細動、胸痛各 1 例）、VI 25 µg 群 1 例（心房細動）は治験薬との因果関係があると判断された。

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

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

表 1-7 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）

	本剤 125/25 µg 群 (403 例)	UMEC 125 µg 群 (407 例)	VI 25 µg 群 (404 例)	プラセボ群 (275 例)
鼻咽頭炎	47 (12)	37 (9)	55 (14)	32 (12)
頭痛	41 (10)	37 (9)	41 (10)	32 (12)
咳嗽	29 (7)	15 (4)	18 (4)	16 (6)
背部痛	10 (2)	17 (4)	10 (2)	13 (5)
発熱	13 (3)	9 (2)	9 (2)	7 (3)
高血圧	8 (2)	9 (2)	12 (3)	4 (1)
歯痛	4 (<1)	12 (3)	10 (2)	7 (3)
関節痛	11 (3)	5 (1)	8 (2)	5 (2)
上気道感染	7 (2)	6 (1)	9 (2)	7 (3)
呼吸困難	4 (<1)	5 (1)	10 (2)	9 (3)
四肢痛	3 (<1)	8 (2)	12 (3)	5 (2)
慢性閉塞性肺疾患	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、本剤 125/25 µg 群 58% (11/19 例)、UMEC 125 µg 群 52% (11/21 例)、VI 25 µg 群 81% (17/21 例)、プラセボ群 62% (8/13 例) に認められた。死亡例は、VI 25 µg 群 1 例 (急性心筋梗塞) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、本剤 125/25 µg 群 5% (1/19 例、慢性閉塞性肺疾患)、VI 25 µg 群 14% (3/21 例、慢性閉塞性肺疾患 2 例、急性心筋梗塞 1 例)、プラセボ群 15% (2/13 例、慢性閉塞性肺疾患、気胸各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は、本剤 125/25 µg 群 5% (1/19 例、慢性閉塞性肺疾患)、VI 25 µg 群 19% (4/21 例、慢性閉塞性肺疾患 2 例、肺炎、急性心筋梗塞各 1 例)、プラセボ群 8% (1/13 例、慢性閉塞性肺疾患) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

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

1.2.3.1.1.2. DB2113373 試験 (前期第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験)

有害事象は、本剤 62.5/25 µg 群 51% (212/413 例)、UMEC 62.5 µg 群 52% (216/418 例)、VI 25 µg 群 48% (204/421 例)、プラセボ群 46% (130/280 例) に認められ、主な事象は表 1-8 のとおりであった。

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

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

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

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

表 1-8 いずれかの群で 3%以上の発現が認められた有害事象 (ITT 集団)

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

例数 (%)

日本人部分集団における有害事象は、本剤 62.5/25 µg 群 50% (10/20 例)、UMEC 62.5 µg 群 56% (10/18 例)、VI 25 µg 群 50% (9/18) プラセボ群 67% (8/12 例) に認められた。死亡例は認められず、重篤な有害事象は、UMEC 62.5 µg 群 6% (1/18 例、足関節部骨折) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は認められなかった。副作用は、UMEC 62.5 µg 群 11%、VI 25 µg 群 6%に認められた。

1.2.3.1.1.3. AC4115408 試験 (前期第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験)

有害事象は、UMEC 62.5 µg 群 39% (27/69 例)、UMEC 125 µg 群 41% (28/69 例)、プラセボ群 35% (24/68 例) に認められ、主な事象は表 1-9 のとおりであった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、UMEC 62.5 µg 群 1% (1/69 例、肺の悪性新生物)、UMEC 125 µg 群 3% (2/69 例、慢性閉塞性肺疾患、冠動脈狭窄各 1 例)、プラセボ群 1% (1/68 例、非心臓性胸痛) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

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

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

表 1-9 いずれかの群で 3%以上の発現が認められた有害事象 (ITT 集団)

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

例数 (%)

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

副作用は、プラセボ群 13% (1/8 例) に認められた。

1.2.3.1.1.4. DB2115362 試験（多施設共同、オープン試験）

有害事象は、87% (113/130 例) に認められ、主な事象は表 1-10 のとおりであった。

死亡例は、3 例（悪性腹水/脊椎転移/骨盤転移、慢性閉塞性肺疾患、突然死各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、13% (17/130 例) に認められ、2 例以上認められた事象は、慢性閉塞性肺疾患 4% (5/130 例)、肺炎 3% (4/130 例) であった。いずれの重篤な有害事象も治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、10% (13/130 例) に認められた。

副作用は、6% (8/130 例) に認められた。

表 1-10 3%以上の発現が認められた有害事象（ITT 集団、130 例）

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

例数(%)

1.2.3.1.2. 有効性

1.2.3.1.2.1. DB2113361 試験（前期第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験）

有効性の主要評価項目である投与 24 週後における FEV₁ トラフ値¹のベースラインからの変化量は、表 1-11 のとおりであり、本剤 125/25 µg 群、UMEC 125 µg 群及び VI 25 µg 群とプラセボ群との対比較において、統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 125/25 µg、UMEC 125 µg 及び VI 25 µg の優越性が検証された。また、本剤 125/25 µg 群と UMEC 125 µg 群、本剤 125/25 µg 群と VI 25 µg 群との各対比較において、統計学的に有意な差が認められ、UMEC 125 µg 及び VI 25 µg に対する本剤 125/25 µg の優越性が検証された。

¹ 投与 24 週（投与 169 日）後の FEV₁ トラフ値は、投与 168 日目の投与 23 時間後及び投与 24 時間後に測定された FEV₁ 値の平均値として定義された。

表 1-11 投与 24 週後の FEV₁ トラフ値 (L) のベースラインからの変化量 (ITT 集団、OC)

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

平均値±標準偏差 (例数)

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

日本人部分集団における投与 24 週後の FEV₁ トラフ値は、表 1-12 のとおりであった。

表 1-12 日本人部分集団における投与 24 週後の FEV₁ トラフ値 (L) のベースラインからの変化量 (ITT 集団、OC)

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

平均値±標準偏差 (例数)

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

1.2.3.1.2.2. DB2113373 試験 (前期第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験)

有効性の主要評価項目である投与 24 週後における FEV₁ トラフ値²⁾のベースラインからの変化量は、表 1-13 のとおりであり、本剤 62.5/25 µg 群、UMEC 62.5 µg 群及び VI 25 µg 群とプラセボ群との各対比較において、統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 62.5/25 µg、UMEC 62.5 µg 及び VI 25 µg の優越性が検証された。また、本剤 62.5/25 µg 群と UMEC 62.5 µg 群、本剤 62.5/25 µg 群と VI 25 µg 群との各対比較において、統計学的に有意な差が認められ、UMEC 62.5 µg 及び VI 25 µg に対する本剤 62.5/25 µg の優越性が検証された。

²⁾ 投与 24 週 (投与 169 日) 後の FEV₁ トラフ値は、投与 168 日目の投与 23 時間後及び投与 24 時間後に測定された FEV₁ 値の平均値として定義された。

表 1-13 投与 24 週後の FEV₁ トラフ値 (L) のベースラインからの変化量 (ITT 集団、OC)

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

平均値±標準偏差 (例数)

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

b) 本剤 62.5/25 µg 群とプラセボ群、UMEC 62.5 µg 群とプラセボ群、VI 25 µg 群とプラセボ群、本剤 62.5/25 µg 群と VI 25 µg 群、本剤 62.5/25 µg 群と UMEC 62.5 µg 群との各対比較の順に階層が設定されたステップダウン法により、検定の多重性が調整された。

日本人部分集団における投与 24 週後における FEV₁ トラフ値は表 1-14 のとおりであった。

表 1-14 日本人部分集団における投与 24 週後の FEV₁ トラフ値 (L) のベースラインからの変化量 (ITT 集団、OC)

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

平均値±標準偏差 (例数)

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

1.2.3.1.2.3. AC4115408 試験 (前期第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験)

有効性の主要評価項目である投与 12 週後における FEV₁ トラフ値³のベースラインからの変化量は、表 1-15 のとおりであり、UMEC 62.5 µg 群とプラセボ群、UMEC 125 µg 群とプラセボ群との各対比較において、統計学的に有意な差が認められた。

³ 投与 12 週 (投与 85 日) 後の FEV₁ トラフ値は、投与 84 日目の投与 23 時間後及び投与 24 時間後に測定された FEV₁ 値の平均値として定義された。

表 1-15 投与 12 週後の FEV₁ トラフ値 (L) のベースラインからの変化量 (ITT 集団、OC)

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

平均値±標準偏差 (例数)

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

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

日本人部分集団における投与 12 週後の FEV₁ トラフ値は表 1-16 のとおりであった。

表 1-16 日本人部分集団における投与 12 週後の FEV₁ トラフ値 (L) のベースラインからの変化量 (ITT 集団、OC)

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

平均値±標準偏差 (例数)

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

1.2.4. 承認条件

1.2.4.1. 承認条件

承認条件はなかった。

1.2.4.2. 指示事項

提出された資料から、本剤の慢性閉塞性肺疾患（COPD）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、長期投与例や高齢者における安全性、心血管系有害事象の発現状況、既承認の長時間作用性抗コリン薬

（LAMA）又は長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）の単剤投与、LAMA と LABA 併用投与から本剤に切り替えた際の有効性等については、製造販売後調査において更に検討する必要があると考える。

上記指示事項に基づき、以下の使用成績調査を実施した。

目的：本調査は、アノーロエリプタの使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集、評価することを目的とし実施する。

目標症例数： 2,000 例（登録）

1.3. 承認から再審査申請に至るまでの経緯

1.3.1. 承認事項の一部変更、剤形追加の経緯

1.3.1.1. 承認事項の一部変更及び剤形追加

承認事項の一部変更承認及び剤形追加はなかった。

1.3.1.2. 再審査期間の延長

再審査期間の延長は行っていない。

1.3.2. 使用上の注意の改訂の経緯

使用上の注意の改訂の経緯を別紙様式 3 に示す。

1.3.3. 医薬品リスク管理計画の実施状況及び変更の経緯

医薬品リスク管理計画の実施状況を別紙様式 4 に示す。また、再審査期間中の医薬品リスク管理計画の変更の経緯は以下のとおりである。

表 1-17 再審査期間中の医薬品リスク管理計画の変更の経緯

変更年月	活動項目	活動内容	変更の概要
2014 年 7 月	-	-	初版作成
2015 年 9 月	追加の医薬品安全性監視活動 及び追加のリスク最小化活動	市販直後調査	市販直後調査の終了
	追加の医薬品安全性監視活動 及び有効性に関する調査・試験	使用成績調査	使用成績調査の開始
2016 年 10 月	追加の医薬品安全性監視活動	使用成績調査	調査期間及び登録期間の延長
2018 年 3 月	-	-	事業所移転に伴い、住所及び連絡先を変更
2020 年 2 月	-	-	添付文書の新記載要領に応じて変更したため、添付文書の記載項目名を変更
2020 年 7 月	追加の医薬品安全性監視活動 及び有効性に関する調査・試験	使用成績調査	使用成績調査の終了
	-	-	記載整備のため、「該当せず」を「該当なし」に変更

1.3.3.1. 追加の医薬品安全性監視計画及び有効性に関する調査・試験の計画の概要

別紙様式 5 参照。

別紙様式 6、7 は該当なしのため添付しない。

1.3.3.2. 追加のリスク最小化計画の概要

追加のリスク最小化計画の概要を別紙様式 8 に示す。

1.3.4. 国内における使用状況

1.3.4.1. 出荷数量の推移

再審査期間中の出荷数量を表 1-18 に示す。

表 1-18 出荷数量の推移

調査期間	出荷数量（プリスター）
	アノーロエリプタ 7 吸入用 アノーロエリプタ 30 吸入用
2014/7/4～2014/12/17	■■■■■
2014/12/18～2015/6/17	■■■■■
2015/6/18～2015/12/17	■■■■■
2015/12/18～2016/6/17	■■■■■
2016/6/18～2016/12/17	■■■■■
2016/12/18～2017/12/17	■■■■■
2017/12/18～2018/12/17	■■■■■
2018/12/18～2019/12/17	■■■■■
2019/12/18～2020/12/17	■■■■■
2020/12/18～2021/12/17	■■■■■
2021/12/18～2022/7/3	■■■■■
【合計】2014/7/4～2022/7/3	■■■■■

1.3.4.2. 推定使用患者数

■■■■■ ■■■■■ の保険者データから算出した推計値より、本剤の 2014 年 7 月～2022 年 4 月の使用患者数は ■■■■■ 人と推定した。

1.3.5. 外国における承認、販売状況

主要諸外国におけるウメクリジニウム臭化物/ビランテロールトリフェニル酢酸塩の承認、市販状況については表 1-19 に示すとおりであり、2020 年 12 月時点で、60 カ国以上で承認されている。

なお、ウメクリジニウム臭化物/ビランテロールトリフェニル酢酸塩の国際誕生日は 2013 年 12 月 18 日（米国）である。

表 1-19 主要諸外国における承認・市販状況

2019 年 7 月改訂

国名	米国*
販売名	ANORO ELLIPTA
承認年月日	2013 年 12 月
含量及び剤形	剤形：吸入剤 規格：ウメクリジニウム/ビランテロール 62.5/25 µg
効能又は効果	慢性閉塞性肺疾患
用法及び用量	ANORO ELLIPTA 62.5/25 µg 1 吸入を 1 日 1 回吸入投与すること。 本剤は同じ時間帯に 1 日 1 回吸入すること。本剤は 24 時間に 1 回以上使用してはならない。

*国際誕生日を有する国

2019 年 9 月改訂

国名	英国
販売名	ANORO ELLIPTA
承認年月日	2014 年 5 月
含量及び剤形	剤形：吸入剤 規格：ウメクリジニウム/ビランテロール 55/22 µg*
効能又は効果	慢性閉塞性肺疾患
用法及び用量	ANORO 55/22 µg 1 吸入を 1 日 1 回、同じ時間帯に吸入すること。 最大投与量は ANORO 55/22 µg 1 吸入、1 日 1 回である。

*：delivered dose（放出量）、充填量としてはウメクリジニウム/ビランテロール 62.5/25 µg

1.4. 安全性に関する検討

1.4.1. 副作用・感染症発現状況

再審査期間中、製造販売後調査等から収集した本剤との因果関係が否定できない有害事象（以下、副作用）は 828 例 1182 件であり、このうち使用成績調査からの報告が 81 例 98 件であった。

また、再審査期間中、全ての副作用・感染症症例報告を電子的に行っているため、別紙様式 11 の添付はない。

1.4.1.1. 医薬品リスク管理計画で設定した安全性検討事項の概要

再審査期間中に収集した安全性検討事項に該当する副作用は、以下のとおりである。なお、各事象の詳細については「1.4.8.1. 医薬品リスク管理計画で設定した安全性検討事項の概要」に記載する。

1.4.1.1.1. 重要な特定されたリスク

1.4.1.1.1.1. 心血管系事象

再審査期間中に収集した当該リスクに関連する副作用は 68 例 77 件であり、このうち重篤事象は 21 例 27 件であった。

1.4.1.1.2. 重要な潜在的リスク

1.4.1.1.2.1. 喘息に関連した挿管および死亡

再審査期間中に収集した当該リスクに関連する副作用は 5 例 5 件であり、事象の内訳は「喘息」3 例 3 件、「気管支痙攣」2 例 2 件であった。いずれも非重篤であり、喘息に関連した挿管又は死亡を発現した症例の報告はなかった。

1.4.1.1.3. 重要な不足情報

本剤の医薬品リスク管理計画では、重要な不足情報は設定していない。

1.4.1.2. 「使用上の注意」から予測できない副作用

再審査期間中に収集した「使用上の注意」から予測できない副作用は 532 例 752 件であり、このうち重篤事象は 72 例 99 件であった。内訳を別紙様式 9 に示す。

1.4.1.3. 重篤な副作用

再審査期間中に収集した重篤な副作用は 94 例 127 件であった。内訳を別紙様式 10 に示す。

1.4.1.4. 死亡例

再審査期間中に収集した死亡症例は 7 例 8 件であった。

1.4.2. 追加の医薬品安全性監視計画の実施結果

1.4.2.1. 使用成績調査

安全性解析対象症例 2,169 例における副作用発現割合は 3.7% (81/2,169 例) であった。

副作用の種類別では、報告例数の多い順に「咳嗽」17 例、「口腔咽頭不快感」9 例、「排尿困難」7 例、「発声障害」及び「尿閉」各 4 例等であった。

安全性について患者背景別に検討した結果、副作用発現割合に有意差が認められた要因（合併症、合併症（その他）、併用薬剤）があった。合併症及び合併症（その他）の有無別の副作用発現割合において、「有」における副作用発現割合が高かったものの、各層別の副作用の種類、重篤性等について検討した結果、特記すべき傾向は認められなかった。また、併用薬剤の有無別の副作用発現割合において、「有」における副作用発現割合が高かったものの、各層別の副作用の種類、重篤性等について検討した結果、特記すべき傾向は認められなかった。新たな適正使用確保措置を講ずる必要はないものと考えた。

安全性検討事項及び重点調査事項として設定した心血管系事象において副作用は 5 例にみられ、そのうち重篤なものは「うっ血性心不全」及び「脳出血」各 1 例であった。心血管系事象における副作用有無に影響を与える因子について、患者背景別に検討した結果、「投与前重症度（病期分類）」、「合併症（腎機能障害）」、「前治療薬剤（COPD 治療薬）：その他」で有意差が認められたものの、発現例数が少なく、特記すべき事項はなかった。その他、本調査で設定した安全性検討事項及び重点調査事項についても発現例数が少なく、特記すべき事項はなかった。

高齢者（65 歳以上）、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者の安全性においても、高齢者（65 歳以上）と 65 歳未満、腎機能障害及び肝機能障害の有無で副作用発現割合に有意差は認められず、新たな適正使用確保措置を講ずる必要はないものと考えられた。なお、小児及び妊産婦への使用例は収集されなかった。

以上より、本調査において本剤の安全性に新たな問題点及び疑問点は認められなかった。

1.4.3. 安全性に関する重大な措置

1.4.3.1. 国内における措置

再審査期間中に実施した国内における緊急安全性情報、回収、出荷停止等の措置はなかった。

1.4.3.2. 外国措置情報

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ報告した安全性に関する国外の措置報告はなかった。別紙様式 13 の添付はない。

1.4.4. 安全性に関する研究報告

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ報告した安全性に関する研究報告は 1 報であった。その詳細を別紙様式 14 に示す。

本文献では LAMA/LABA の併用療法が急性冠動脈症候群のリスクを高める事が報告されている。一方、電子添文では、重大な副作用として心房細動の発現を、心疾患を有する患者への注意として心不全、心房細動、上室性頻脈、期外収縮等の不整脈の発現又は悪化のおそれ、QT 延長の発現を記載し、心血管系有害反応について注意喚起を行っている。以上、心血管系有害反応発現に対する一定の注意喚起は行っており、現時点で「使用上の注意」改訂等の更なるリスク最小化活動は不要と考える。

1.4.5. 特定の背景を有する患者への投与に関する情報

1.4.5.1. 使用成績調査

1.4.5.1.1. 小児（15 歳未満）

該当なし。

1.4.5.1.2. 高齢者（65 歳以上）

安全性解析対象症例において、高齢者（65 歳以上）は 1,777 例（65～102 歳）であった。高齢者（65 歳以上）のうち、70 例に副作用が報告され、副作用発現割合は 3.9%（70/1,777 例）であった。副作用発現に関して、高齢者（65 歳以上）と 65 歳未満で有意差はなかった。

高齢者において発現した重点調査事項に関連する副作用は、心血管系事象 4 例、振戦 2 例、尿閉 4 例、眼への作用に関する事象 1 例、抗コリン作用に関する事象 9 例、下気道感染及び肺炎に関する事象 3 例であった。

1.4.5.1.3. 妊産婦

該当なし。

1.4.5.1.4. 腎機能障害を有する患者

安全性解析対象症例において、腎機能障害を有する患者は 6 例であった。腎機能障害を有する患者の副作用は 1 例に重点調査事項である心血管系事象が報告された。副作用発現割合は 16.7%（1/6 例）であった。重篤な副作用はなかった。

1.4.5.1.5. 肝機能障害を有する患者

安全性解析対象症例において、肝機能障害を有する患者は 51 例であった。肝機能障害を有する患者 51 例において 3 例の副作用が報告され、副作用発現割合は 5.9%（3/51 例）であった。重篤な副作用及び重点調査事項に関連する副作用の発現はなかった。

1.4.6. 追加のリスク最小化計画の実施結果

市販直後調査以外の追加のリスク最小化活動は実施しなかった。

1.4.7. その他の安全性に関する事項

「1.4.1.副作用・感染症発現状況」から「1.4.6.追加のリスク最小化計画の実施結果」にて述べた以外に特記すべき安全性に関する情報はなかった。

1.4.8. 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察

1.4.8.1. 医薬品リスク管理計画で設定した安全性検討事項の概要

1.4.8.1.1. 重要な特定されたリスク

1.4.8.1.1.1. 心血管系事象

再審査期間中に収集した当該リスクに関連する副作用は 68 例 77 件であり、うち重篤な副作用は 21 例 27 件であった。主な事象は「動悸」32 例 32 件、「心房細動」7 例 7 件、「末梢性浮腫」5 例 5 件であった。

「動悸」については、心疾患の既往がある症例や、過量投与の症例、他の β 刺激剤を重複使用している症例等が含まれていた。32 例のうち重篤の 2 例を含む 16 例は本剤投与中止後に回復又は軽快しており、3 例は本剤投与中止後の転帰は不明であった。本剤投与継続した 5 例のうち 4 例は回復又は軽快していたが、残りの 1 例は本剤を長く使用している患者で、転帰は未回復だが患者家族の希望もあり、医師の観察下において本剤の投与を継続した症例であった。本剤に対して取られた処置が不明の 8 例のうち 1 例は回復したが、7 例は転帰不明であった。

「心房細動」については、患者からの報告で詳細不明の 1 例を除いて、投与中止又は休薬により回復又は軽快している症例であった。

「末梢性浮腫」については、5 例のうち患者からの報告で詳細不明の 2 例を除いて、1 例は本剤投与中止後軽快し、再投与後再発を認めない症例であり、1 例は本剤に対して取られた処置は不明だが回復しており、残りの 1 例は本剤投与中止後の転帰が不明の症例であった。

使用成績調査において、心血管系事象における副作用は 5 例にみられ、そのうち重篤なもの「うっ血性心不全」及び「脳出血」各 1 例であった。心血管系事象の副作用有無に影響を与える因子について、患者背景別に検討した結果、「投与前重症度（病期分類）」、「合併症（腎機能障害）」、「前治療薬剤（COPD 治療薬）：その他」で有意差が認められたが、発現例数が少なく、特記すべき事項はなかった。

心血管系事象のリスク因子に関する海外安全性情報について、最新の PBRER（対象期間：██████ - ██████）において、心血管イベントについて新たなリスクはないと評価されており、Worldwide Epidemiology Study の WWE117397 においても、心血管イベントの発現率は、これらの薬剤クラスの予測と同様に新たな心血管疾患に関する懸念事項は確認されなかった。G-RMP の潜在的リスクとして、心疾患と脳血管障害が設定されており、COPD 自体が循環器疾患や心不全の発症にかかわっている可能性が示唆される報告が認められている。

本剤の「使用上の注意」の「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項に記載し注意喚起を行っており、新たな追加のリスク最小化活

動や更なる注意喚起は不要と考える。今後も当該リスクに関連する事象の発現状況を注意深く監視していく。

1.4.8.1.2. 重要な潜在的リスク

1.4.8.1.2.1. 喘息に関連した挿管および死亡

再審査期間中に収集した当該リスクに関連する副作用は、5例5件であり、事象の内訳は「喘息」3例3件、「気管支痙攣」2例2件であった。いずれも非重篤であり、喘息に関連した挿管又は死亡を発現した症例の報告はなかった。

「喘息」については、2例は気管支喘息を現病歴として有しており、本剤以外の要因による基礎疾患の悪化の可能性も考えられた。他の1例は患者からの報告であり詳細不明であった。

「気管支痙攣」については、1例は本剤の投与継続下で回復した。他の1例は本剤に対して取られた処置は不明であるが、その後回復したことが報告された。

本剤の「使用上の注意」の「重要な基本的注意」及び「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に記載し注意喚起を行っており、新たな追加のリスク最小化活動や更なる注意喚起は不要と考える。今後も当該リスクに関連する事象の発現状況を注意深く監視していく。

1.4.8.1.3. 重要な不足情報

本剤の医薬品リスク管理計画では、重要な不足情報は設定していない。

1.4.8.2. 「使用上の注意」から予測できない副作用

再審査期間中に収集した「使用上の注意」から予測できない副作用は532例752件であり、このうち重篤事象は72例99件であった。内訳を別紙様式9に示す。主な事象は「発声障害」58例59件、「呼吸困難」55例56件、「口腔咽頭不快感」28例28件であった。また、主な重篤事象は「肺炎」9例9件、「入院」7例7件、「死亡」6例6件であった。

「発声障害」については、副腎皮質ステロイドを含む吸入剤を併用している症例、併せて「口腔カンジダ症」や「咳嗽」を発現している症例が含まれており、本剤以外の要因による影響も考えられた。58例中9例は本剤投与中止又は休薬後に回復又は軽快し、3例は本剤投与中止後の転帰は不明、2例は本剤投与中止後も転帰は未回復であった。本剤を投与継続のうち6例は回復又は軽快しており、4例は投与継続下の転帰は不明で、3例は未回復のまま投与を継続していた。本剤に対して取られた処置が不明の30例の殆どは転帰も不明であり、患者からの報告のみが多く、詳細な情報は得られなかった。58例中残りの1例は本剤から他剤への切り替え後に事象が発現したと考えられる症例であった（転帰：回復）。

「呼吸困難」については、「息苦しさ」又は「呼吸困難」を訴える症例が殆どであり、原疾患の悪化による影響等も考えられた。55例中4例は本剤投与中止後に回復又は軽快し、5例は本剤投与中止（又は休薬）後の転帰は不明であった。本剤を投与継続しても5例は回復又は軽快しており、2例は投与継続下の転帰は不明で、1例は投与継続下の転帰は未回復であった。本剤に対して取られた処置が不明の37例の殆どは転帰も不明であり、患者からの

報告のみが多く、詳細な情報は得られなかった。55 例中残りの 1 例は経過より本剤から他剤への切り替え後に事象が発現したと考えられる症例であった（転帰：回復）。

「口腔咽頭不快感」については、副腎皮質ステロイドを含む吸入剤を併用している症例、併せて「咳嗽」、「口腔咽頭痛」、「咽頭炎」又は「粉末の薬剤吸入時に伴う違和感の影響」等を発現している症例も含まれており、本剤以外の要因による影響も考えられた。28 例中 12 例は本剤投与中止後に回復又は軽快し、1 例は本剤投与中止後の転帰は不明、1 例は本剤投与中止後も転帰は未回復であった。本剤を投与継続した 3 例中 1 例は回復し、1 例は転帰不明であり、1 例は転帰未回復であった。本剤に対して取られた処置が不明の 11 例の転帰は不明であり、殆どが患者からの報告であり、詳細な情報は得られなかった。

再審査申請時の「使用上の注意」から予測できない副作用について検討した結果、本剤との因果関係が明確である症例は十分に集積されておらず、現時点で「使用上の注意」改訂等の更なるリスク最小化活動は不要と考える。今後もこれらの副作用に関連する事象の発現状況を注意深く監視していく。

なお、本剤の企業中核データシート改訂に伴い、電子化された添付文書の「11.2 その他の副作用」の項に「眼痛」を追記する添付文書改訂等の相談申込票を PMDA に提出予定である。

1.4.8.3. 重篤な副作用

再審査期間中に収集した重篤な副作用は 94 例 127 件であり、主な事象は「尿閉」18 例 18 件、「肺炎」9 例 9 件、「心房細動」及び「入院」各 7 例 7 件であった。内訳を別紙様式 10 に示す。

「尿閉」については、前立腺肥大症を現病歴として有している患者が多く、他にも尿閉の現病歴や既往歴及び透析患者も含まれており基礎疾患の増悪の影響も考えられた。18 例中 14 例は本剤投与中止または休薬の処置が取られ、その後 11 例は回復又は軽快し、2 例は転帰不明、14 例中の他の 1 例は尿閉の現病歴があり、本剤投与後に増悪したため尿道カテーテルを留置した未回復症例であった。18 例中 3 例は本剤に対して取られた処置及び転帰を含め詳細不明であった。18 例中残り 1 例は、前立腺肥大症の現病歴があり、事象を発現後も患者本人が投与を希望したことから医師の観察の下で本剤を投与継続し、その後事象の転帰は回復した症例であった。

「肺炎」については、原疾患の悪化や市中感染等本剤以外の要因も考えられたが、9 例中 4 例は本剤投与期間及び発現時期等も含め詳細な情報は得られていない症例であった。9 例中 3 例は本剤の投与継続下で回復又は軽快しており、1 例は本剤投与中止したが転帰は不明であり、9 例中残り 1 例は経過より本剤から他剤への切り替え後に事象が発現したと考えられる症例であった。

「心房細動」については、1.4.8.1.1.1.に記載のとおりである。

「入院」については、入院したとの情報のみで本剤投与期間及び入院の経緯、本剤投与開始から発現までの期間を含め詳細な情報は殆ど得られなかった。

重篤な副作用について検討した結果、本剤との因果関係が明確である症例は十分に集積されておらず、現時点では「使用上の注意」改訂等の更なるリスク最小化活動は不要と考える。今後もこれらの副作用に関連する事象の発現状況を注意深く監視していく。

1.4.8.4. 死亡例

再審査期間中に収集した死亡症例は7例8件であった。

「呼吸不全、慢性閉塞性肺疾患」1例2件

71歳、男性。本剤投与開始約1年前に慢性閉塞性肺疾患（COPD）の進行により余命半年と告知され、在宅酸素とチオトロピウム臭化物水和物で治療していた症例である。本剤に処方を変更してから5日後、COPDの自然増悪による呼吸不全により死亡した。剖検が行われたかは不明である。

「死亡」1例1件

年齢、性別不明。本剤投与開始後に死亡した症例である。患者家族からの報告であり、本剤投与期間及び死亡の時期等も含め詳細な情報は得られていない。

「死亡」1例1件

71歳、男性。本剤投与開始2日後に動悸が認められ、4日後に死亡した症例である。本剤が処方されてから死亡するまでの期間が短く、実際に患者へ本剤を投与していたかは不明である。死因等も含め詳細な情報は得られていない。

「死亡」1例1件

年齢不明、男性。本剤投与開始後に死亡した症例である。患者家族からの報告であり、本剤投与期間及び死亡の時期等も含め詳細な情報は得られていない。

「死亡」1例1件

60歳代、性別不明。本剤投与開始後に体調が悪化し死亡した症例である。剖検が行われたが死因は不明であり、本剤投与期間及び死亡の時期等も含め詳細な情報は得られていない。

「死亡」1例1件

年齢不明、男性。本剤投与開始後に死亡した症例である。本剤投与期間及び死亡の時期等も含め詳細な情報は得られていない。

「死亡」1例1件

71歳、男性。肺がん、転移した脳腫瘍を合併しており、本剤投与開始後に死亡した症例である。本剤投与期間及び死因等も含め詳細な情報は得られていない。

いずれの症例についても、本剤との明らかな因果関係は示されておらず、現時点では更なるリスク最小化活動等は不要と考える。

1.5. 有効性に関する検討

1.5.1. 有効性に関する調査・試験の実施結果

1.5.1.1. 使用成績調査

有効性解析対象症例 1,883 例における有効割合は 89.9% (1,692/1,883 例) であった。

有効性について患者背景別に検討した結果、有効割合に有意差が認められた要因（合併症、合併症（気管支喘息）、合併症（その他）、前治療薬剤（COPD 治療薬）、前治療薬剤（COPD 治療薬）：長時間作用性抗コリン薬／長時間作用性 β_2 刺激薬合剤、前治療薬剤（COPD 治療薬）：その他及び併用薬剤）があったものの、これらの要因について、新たな適正使用確保措置を講ずる必要はないものと考えた。

呼吸機能検査（FEV₁）において、LAMA 単剤から本剤に切り替えた際の投与開始 1 ヶ月後及び投与開始 1 年後の FEV₁ のベースラインからの変化量の平均値（95%CI）は、90.6mL（59.2, 122.0）及び 107.4mL（57.5, 157.2）であり（ $p < 0.001$ ）、改善が示された。また、LAMA+LABA から本剤に切り替えた際の投与開始 1 ヶ月後の FEV₁ のベースラインからの変化量の平均値（95%CI）は、42.6mL（10.5, 74.7）であり、改善した。投与開始 1 年後の FEV₁ のベースラインからの変化量の平均値（95%CI）は、-6.9mL（-52.1, 38.2）であった。LAMA+LABA 併用群は LAMA 単剤群と比較して非常に少ないことが想定されていた。更に、既に LABA/LAMA 配合剤もしくは LAMA+LABA 併用による投与がなされている患者が同じ薬理作用を持つ本剤に処方を変更することは慢性閉塞性肺疾患の治療ガイドラインで推奨される治療法ではなかったことから、実臨床下で LAMA+LABA 併用から本剤へ切り替える患者数は少なかった。その中で、実臨床下において多数の肺機能データを収集することは、アドエアの実績等を考慮すると難しいことが想定されたが、本剤の使用成績調査では呼吸機能検査を定期的に行っている施設を中心に選定することや、協力医師に調査の目的を理解してもらう等肺機能データの収集率を高めるように努力し、LAMA 単剤からの切り替え例に加え、LAMA+LABA 併用から本剤への切り替え例についても層別検討を実施できるように可能な限りの情報を収集するように努めた。その結果、投与開始 1 年後の FEV₁ のデータがある症例は 162 例で、想定していた 183 例より少なく、評価が難しい状況であったが、非劣性マージンが -25ml に対して、投与開始 1 年後の変化量の平均値が -6.9mL で、信頼区間が -52.1～38.2 で 0 を跨いでいた。また、LAMA+LABA からの切り替え症例における有効性総合評価の有効割合は 89.5%（145/162 例）であった。

以上より、LAMA 単剤及び LAMA+LABA から本剤に切り替えた際の呼吸機能検査（FEV₁）において、有効性に新たな問題点は認められなかった。

高齢者（65 歳以上）、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者の有効性においても、有効割合はそれぞれ 90.0%（1,397/1,553 例）、100.0%（6/6 例）、82.9%（34/41 例）で、新たな適正使用確保措置を講ずる必要はないものと考えられた。なお、小児及び妊産婦への使用例は収集されなかった。

以上より、本調査において本剤の有効性に新たな問題点及び疑問点は認められなかった。

1.5.2. 有効性に関する措置

1.5.2.1. 国内における有効性に関する措置

再審査期間中に実施した国内における有効性に関する措置報告はなかった。

1.5.2.2. 海外における有効性に関する国内における措置

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ報告した有効性に関する国外の措置報告はなかった。別紙様式 13 の添付はない。

1.5.3. 有効性に関する研究報告

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ報告した有効性に関する研究報告はなかった。

1.5.4. その他の有効性に関する事項

「1.5.1.有効性に関する調査・試験の実施結果」から「1.5.3.有効性に関する研究報告」以外に、有効性に関して特記すべき事項はなかった。

1.5.5. 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察

「1.5.1.有効性に関する調査・試験の実施結果」から「1.5.4.その他の有効性に関する事項」の結果より、有効性に関して特記すべき事項はなかった。

1.6. 総合評価

1.6.1. 用法及び用量、効能又は効果の変更の要否

「1.4.8.安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察」及び「1.5.5.有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察」を踏まえ、本剤の安全性及び有効性のプロファイルに影響を及ぼす問題点は認められなかった。以上より、本剤の「用法及び用量」、「効能及び効果」の改訂は不要と判断した。

1.6.2. 承認条件の見直しの要否

承認条件はなかったため、承認条件見直しの対象外と判断した。

1.6.3. 添付文書等記載事項の改訂の要否

「1.4.8.安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察」及び「1.5.5.有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察」を踏まえ、添付文書等記載事項の改訂は不要と判断した。なお、本剤の企業中核データシート改訂に伴い、電子化された添付文書の「11.2 その他の副作用」の項に「眼痛」を追記する添付文書改訂等の相談申込票を PMDA に提出予定である。

1.6.4. 医薬品リスク管理計画の変更、追加又は終了の要否

「1.4.8.安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察」及び「1.5.5.有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察」を踏まえ、今後、本剤のリスク管理としては、通常の医薬品安全性監視活動及び通常のリスク最小化活動を実施することが適切と考える。このため、本剤の医薬品リスク管理計画は終了とする。

1.7. 引用文献の一覧

- 1) Salmon M, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2013 ; 345 : 260-270.
- 2) Slack RJ, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2013 ; 344 (1) : 218-230.

別紙様式 1

再審査申請品目の概要

承認番号：

①22600AMX00742000

②22600AMX00743000

承認年月日：①②2014 年 7 月 4 日

薬効分類：872259

再審査期間：①②8 年（2014 年 7 月 4 日～2022 年 7 月 3 日）

販売名：

①アノーロエリプタ 7 吸入用

②アノーロエリプタ 30 吸入用

有効成分名：

ウメクリジニウム臭化物／ビランテロールトリフェニル酢酸塩

申請者名：

グラクソ・スミスクライン株式会社

含量及び剤形：

①②1 ブリスター中にウメクリジニウム臭化物 74.2 µg（ウメクリジニウムとして 62.5 µg）
及びビランテロールトリフェニル酢酸塩 40 µg（ビランテロールとして 25 µg）を含有する定
量式吸入散剤

用法及び用量：

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

効能又は効果：

慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解（長時
間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）

薬価収載年月日：

①2014 年 9 月 2 日

②2015 年 5 月 29 日

発売年月日：

①2014 年 9 月 4 日

②2015 年 10 月 1 日

承認事項の一部変更承認年月日及びその事項：

該当なし

備考：

製造販売後調査等管理責任者：メディカル・開発本部 PMS 部 ■■■ ■■■

報告担当者：メディカル・開発本部 PMS 部 ■■■ ■■■

連絡先 TEL：■■■■■■■■■■（PMS 部直通）FAX：■■■■■■■■■■

承認時までの副作用・感染症の発現状況

調査・試験名： 第Ⅲ相国内長期投与試験 (DB2115362試験)
第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験 (DB2113361試験)
第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験 (DB2113373試験)

	承認時までの状況	
安全性解析対象症例数	169	
副作用等の発現症例数	11	
副作用等の発現割合	6.5%	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)	
感染症および寄生虫症	1	(0.6%)
胃腸炎	1	(0.6%)
代謝および栄養障害	1	(0.6%)
低カリウム血症	1	(0.6%)
心臓障害	2	(1.2%)
動悸	1	(0.6%)
洞性頻脈	1	(0.6%)
血管障害	2	(1.2%)
高血圧	2	(1.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(1.8%)
咳嗽	1	(0.6%)
呼吸困難	1	(0.6%)
咽喉刺激感	1	(0.6%)
胃腸障害	1	(0.6%)
口内乾燥	1	(0.6%)
腎および尿路障害	1	(0.6%)
排尿困難	1	(0.6%)

「承認時までの状況」は、MedDRA/18.1 のLLTでコード化され、MedDRA/J/21.1 で集計した。MedDRA/J Version (21.1)

使用上の注意の改訂の経緯

改訂年月	改訂内容（下線：追記・改訂箇所）	改訂理由
2016 年 5 月	その他の副作用の項に「発疹」、「蕁麻疹」、「血管浮腫」、「振戦」、「味覚異常」、「動悸」及び「筋痙縮」を追記、頻度不明に係る注釈を改訂	自主改訂
2017 年 6 月	その他の副作用の項に「排尿困難」、「尿閉」、「眼圧上昇」及び「霧視」を追記	自主改訂

医薬品リスク管理計画の実施状況

再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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

再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・ 市販直後調査 ・ 使用成績調査	・ 使用成績調査	・ 市販直後調査

別紙様式 5

使用成績調査の概要

調査の名称：アノローエリプタ使用成績調査	
目的	本調査は、アノローエリプタ（以下、本剤）の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集、評価することを目的とし実施する。
安全性検討事項	・心血管系事象 ・喘息に関連した挿管及び死亡
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性
調査方法	中央登録方式（本剤処方開始日より 14 日以内（本剤処方開始日を 1 日とする）に電子症例報告（EDC: Electronic Data Capture）システムに入力し、登録する。）
対象患者	本剤の効能・効果である慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解（長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）を目的に、本剤が初めて投与された患者を対象とする。
実施期間	2015 年 2 月 1 日～2018 年 10 月 31 日
目標症例数	2,000 例（登録）
観察期間	1 症例当たりの観察期間（本剤投与期間）は、本剤投与開始後 1 年間とする。
実施施設数	283 施設
収集症例数	2241 例
安全性解析対象症例数	2169 例
有効性解析対象症例数	1883 例
備考	調査の詳細な報告書：添付資料 2.5. 実施計画書の変更： 2014 年 7 月 25 日 (Ver1.0)：新規作成 2014 年 11 月 4 日 (Ver1.1)：実施計画書の軽微変更（①調査期間を 3 ヶ月延長、②記載整備） 2016 年 10 月 18 日 (Ver2.0)：実施計画書の変更（調査期間を 1 年延長）

追加のリスク最小化活動の概要

活動の名称：市販直後調査	
目的	副作用の発現状況に関する情報並びに使用上の注意に関する情報を医療従事者に対し適切に提供することにより、適正使用の理解を促すため。
安全性検討事項	－
具体的な方法	本剤納入前に医療機関に対して本剤の説明を行う。 販売開始から 2 ヶ月間は概ね 2 週間に 1 回医薬情報担当者が納入先医療機関に対して本剤の説明及び因果関係が否定できない重篤な副作用が発現した場合は速やかに企業へ報告頂けるよう協力依頼を行った。 以降、概ね 1 ヶ月に 1 回程度、同様の活動を行った。
実施期間	本剤の販売開始（2014 年 9 月 4 日）から 6 ヶ月
備考	－

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総数 ^{注1)}		重篤 ^{注1)}		非重篤 ^{注1)}	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	532	752	72	99	482	653
一般・全身障害および投与部位の状態	92	104	12	12	82	92
不快感	2	2	0	0	2	2
不明確な障害	1	1	0	0	1	1
体調不良	2	2	0	0	2	2
倦怠感	4	4	0	0	4	4
全身健康状態悪化	3	3	1	1	2	2
冷感	1	1	0	0	1	1
口渴	22	22	1	1	21	21
悪寒	1	1	0	0	1	1
末梢性浮腫	5	5	0	0	5	5
末梢腫脹	3	3	0	0	3	3
歩行障害	3	3	0	0	3	3
死亡	6	6	6	6	0	0
浮腫	1	1	0	0	1	1
炎症	1	1	0	0	1	1
熱感	3	3	0	0	3	3
状態悪化	7	7	0	0	7	7
異常感	11	11	1	1	10	10
異物感	4	4	0	0	4	4
疲労	2	2	0	0	2	2
疾患	1	1	0	0	1	1
疾患進行	1	1	1	1	0	0
発熱	4	4	0	0	4	4
胸痛	6	6	1	1	5	5
胸部不快感	9	9	1	1	8	8
非心臓性胸痛	1	1	0	0	1	1
代謝および栄養障害	9	9	1	1	8	8
体重増加不良	1	1	0	0	1	1
糖尿病	1	1	1	1	0	0
脱水	1	1	0	0	1	1
食欲減退	6	6	0	0	6	6
傷害、中毒および処置合併症	7	7	3	3	4	4
口腔内損傷	1	1	0	0	1	1
口腔内異物	1	1	0	0	1	1
損傷	1	1	0	0	1	1
転倒	3	3	2	2	1	1
骨折	1	1	1	1	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1	1	0	0	1	1
色覚異常	1	1	0	0	1	1
免疫系障害	3	3	1	1	2	2
季節性アレルギー	1	1	0	0	1	1
薬物過敏症	1	1	1	1	0	0
過敏症	1	1	0	0	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	238	281	12	16	227	265
くしゃみ	3	3	0	0	3	3
アレルギー性鼻炎	1	1	0	0	1	1
上気道の炎症	1	1	0	0	1	1

別紙様式9

低酸素症	1	1	1	1	0	0
労作性呼吸困難	9	9	0	0	9	9
口腔咽頭不快感	28	28	0	0	28	28
口腔咽頭痛	14	14	0	0	14	14
呼吸不全	2	2	2	2	0	0
呼吸困難	55	56	1	1	54	55
呼吸異常	1	1	0	0	1	1
呼吸筋力低下	2	2	0	0	2	2
呼吸障害	4	4	1	1	3	3
咽喉刺激感	13	13	0	0	13	13
咽喉絞扼感	1	1	0	0	1	1
咽頭異常感覚	1	1	0	0	1	1
咽頭紅斑	1	1	0	0	1	1
喀血	7	7	0	0	7	7
喉頭の炎症	1	1	0	0	1	1
喉頭不快感	8	8	0	0	8	8
喉頭痛	1	1	0	0	1	1
喘息	3	3	0	0	3	3
声帯障害	2	2	0	0	2	2
変色痰	7	7	0	0	7	7
夜間呼吸困難	3	3	0	0	3	3
息詰まり	4	4	4	4	0	0
息詰まり感	1	1	0	0	1	1
慢性閉塞性肺疾患	9	9	2	2	7	7
気胸	1	1	1	1	0	0
気道の炎症	1	1	0	0	1	1
痰貯留	10	10	0	0	10	10
発声障害	58	59	0	0	58	59
窒息感	1	1	0	0	1	1
肺うっ血	1	1	1	1	0	0
肺気腫	1	1	0	0	1	1
肺水腫	1	1	1	1	0	0
肺障害	1	1	0	0	1	1
胸水	2	2	0	0	2	2
誤嚥	1	1	1	1	0	0
間質性肺疾患	1	1	1	1	0	0
鼻乾燥	3	3	0	0	3	3
鼻出血	2	2	0	0	2	2
鼻漏	9	9	0	0	9	9
鼻閉	3	3	0	0	3	3
外科および内科処置	12	12	7	7	5	5
入院	7	7	7	7	0	0
医療処置	1	1	0	0	1	1
外科手術	1	1	0	0	1	1
気管切開	1	1	0	0	1	1
薬物療法	1	1	0	0	1	1
頸部手術	1	1	0	0	1	1
心臓障害	13	18	9	14	4	4
うっ血性心不全	1	1	1	1	0	0
うっ血性心筋症	1	1	1	1	0	0
プリンツメタル狭心症	1	1	1	1	0	0
上室性期外収縮	1	1	0	0	1	1

上室性頻脈	1	1	1	1	0	0
冠動脈攣縮	1	1	1	1	0	0
徐脈	1	1	1	1	0	0
心不全	2	2	2	2	0	0
心不快感	1	1	0	0	1	1
心嚢液貯留	1	1	1	1	0	0
心房粗動	1	1	0	0	1	1
心血管障害	1	1	1	1	0	0
心障害	1	1	0	0	1	1
期外収縮	1	1	1	1	0	0
狭心症	2	2	2	2	0	0
第二度房室ブロック	1	1	1	1	0	0
感染症および寄生虫症	21	21	15	15	6	6
カンジダ感染	1	1	0	0	1	1
中耳炎	1	1	0	0	1	1
口腔真菌感染	1	1	0	0	1	1
喉頭炎	1	1	0	0	1	1
尿路感染	2	2	2	2	0	0
感染	1	1	0	0	1	1
歯肉炎	1	1	0	0	1	1
真菌性気道感染	1	1	1	1	0	0
真菌性消化管感染	1	1	1	1	0	0
細菌性肺炎	1	1	1	1	0	0
肺炎	9	9	9	9	0	0
食道カンジダ症	1	1	1	1	0	0
生殖系および乳房障害	11	12	0	0	11	12
前立腺炎	1	1	0	0	1	1
勃起不全	1	1	0	0	1	1
月経中間期出血	1	1	0	0	1	1
良性前立腺肥大症	8	8	0	0	8	8
陰茎縮小	1	1	0	0	1	1
皮膚および皮下組織障害	31	38	2	2	30	36
そう痒症	20	20	1	1	19	19
アレルギー性そう痒症	1	1	0	0	1	1
接触皮膚炎	1	1	0	0	1	1
湿疹	3	3	0	0	3	3
爪変色	1	1	0	0	1	1
爪甲剥離症	1	1	0	0	1	1
皮下出血	1	1	1	1	0	0
皮膚剥脱	1	1	0	0	1	1
皮膚変色	1	1	0	0	1	1
皮膚臭異常	1	1	0	0	1	1
紅斑	4	4	0	0	4	4
脱毛症	2	2	0	0	2	2
頭部皰癬疹	1	1	0	0	1	1
眼障害	12	15	3	3	9	12
光視症	1	1	0	0	1	1
散瞳	1	1	0	0	1	1
白内障	1	1	0	0	1	1
眼そう痒症	1	1	0	0	1	1
眼充血	1	1	0	0	1	1
眼痛	1	1	0	0	1	1

別紙様式9

眼瞼下垂	1	1	0	0	1	1
眼脂	1	1	0	0	1	1
硝子体浮遊物	1	1	0	0	1	1
緑内障	3	3	3	3	0	0
視力低下	1	1	0	0	1	1
視力障害	1	1	0	0	1	1
調節障害	1	1	0	0	1	1
神経系障害	36	40	5	8	31	32
ジスキネジア	1	1	0	0	1	1
会話障害	1	1	0	0	1	1
体位性めまい	1	1	0	0	1	1
傾眠	1	1	0	0	1	1
平衡障害	3	3	1	1	2	2
意識消失	2	2	2	2	0	0
感覚鈍麻	1	1	0	0	1	1
浮動性めまい	9	9	1	1	8	8
無嗅覚	1	1	0	0	1	1
破裂性脳動脈瘤	1	1	1	1	0	0
脳出血	2	2	2	2	0	0
認知症	1	1	1	1	0	0
起立障害	1	1	0	0	1	1
錯感覚	1	1	0	0	1	1
鎮静	1	1	0	0	1	1
頭痛	12	12	0	0	12	12
頭部不快感	1	1	0	0	1	1
筋骨格系および結合組織障害	11	12	0	0	11	12
四肢痛	5	5	0	0	5	5
筋力低下	2	2	0	0	2	2
筋骨格硬直	1	1	0	0	1	1
脊柱管狭窄症	1	1	0	0	1	1
腋窩腫瘤	1	1	0	0	1	1
関節痛	2	2	0	0	2	2
精神障害	13	15	1	1	13	14
ねごと	1	1	0	0	1	1
パニック発作	1	1	0	0	1	1
不眠症	5	5	0	0	5	5
中期不眠症	3	3	0	0	3	3
初期不眠症	2	2	0	0	2	2
悪夢	1	1	0	0	1	1
譫妄	1	1	1	1	0	0
身体疾患による睡眠障害	1	1	0	0	1	1
耳および迷路障害	5	7	2	2	4	5
耳不快感	1	1	0	0	1	1
耳鳴	2	2	0	0	2	2
聴力低下	2	2	0	0	2	2
自声強聴	1	1	1	1	0	0
難聴	1	1	1	1	0	0
胃腸障害	92	114	5	8	87	106
メレナ	2	2	2	2	0	0
上腹部痛	1	1	0	0	1	1
下痢	3	3	0	0	3	3
下腹部痛	1	1	0	0	1	1

別紙様式9

口の感覚鈍麻	6	6	0	0	6	6
口の錯感覚	3	4	0	0	3	4
口内炎	11	11	0	0	11	11
口腔内不快感	9	9	0	0	9	9
口腔内痛	4	4	0	0	4	4
口腔粘膜のあれ	3	3	0	0	3	3
口腔粘膜びらん	1	1	0	0	1	1
口腔粘膜紅斑	1	1	0	0	1	1
口腔腫脹	1	1	0	0	1	1
吐き戻し	1	1	0	0	1	1
吐血	1	1	1	1	0	0
吸収不良	1	1	0	0	1	1
唾液変色	1	1	0	0	1	1
嘔吐	3	3	0	0	3	3
変色歯	1	1	0	0	1	1
悪心	21	21	1	1	20	20
歯周病	1	1	0	0	1	1
歯痛	1	1	0	0	1	1
歯肉びらん	1	1	0	0	1	1
歯肉退縮	1	1	0	0	1	1
消化不良	6	6	0	0	6	6
胃潰瘍	1	1	1	1	0	0
胃腸出血	1	1	1	1	0	0
胃腸障害	1	1	1	1	0	0
胃食道逆流性疾患	4	4	0	0	4	4
腹部不快感	4	4	0	0	4	4
腹部膨満	1	1	0	0	1	1
舌あれ	2	2	0	0	2	2
舌出血	1	1	0	0	1	1
舌変色	4	4	0	0	4	4
舌炎	3	3	0	0	3	3
舌痛	3	3	0	0	3	3
舌紅斑	1	1	0	0	1	1
虚血性大腸炎	1	1	1	1	0	0
食道痛	1	1	0	0	1	1
腎および尿路障害	11	11	2	2	9	9
夜間頻尿	2	2	0	0	2	2
尿臭異常	1	1	0	0	1	1
排尿異常	1	1	0	0	1	1
神経因性膀胱	1	1	1	1	0	0
腎機能障害	1	1	1	1	0	0
血尿	1	1	0	0	1	1
頻尿	4	4	0	0	4	4
臨床検査	22	24	0	0	22	24
グリコヘモグロビン増加	1	1	0	0	1	1
体重増加	1	1	0	0	1	1
前立腺特異性抗原増加	2	2	0	0	2	2
呼気中アルコール検査陽性	1	1	0	0	1	1
喀痰異常	3	3	0	0	3	3
好酸球数増加	1	1	0	0	1	1
尿量減少	1	1	0	0	1	1
肺機能検査異常	1	1	0	0	1	1

胸部X線異常	1	1	0	0	1	1
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1	1	0	0	1	1
血中トリグリセリド増加	1	1	0	0	1	1
血中ブドウ糖増加	1	1	0	0	1	1
血中リン増加	1	1	0	0	1	1
血圧上昇	4	4	0	0	4	4
酸素飽和度低下	1	1	0	0	1	1
C－反応性蛋白増加	1	1	0	0	1	1
PO ₂ 低下	2	2	0	0	2	2
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3	3	3	3	0	0
癌疼痛	1	1	1	1	0	0
肺の悪性新生物	2	2	2	2	0	0
血液およびリンパ系障害	1	1	0	0	1	1
鉄欠乏性貧血	1	1	0	0	1	1
血管障害	4	4	1	1	3	3
内出血	1	1	1	1	0	0
末梢冷感	1	1	0	0	1	1
潮紅	1	1	0	0	1	1
血管障害	1	1	0	0	1	1

MedDRA/J version (25.0)

注1) 各副作用等の種類の「総数」「重篤」「非重篤」の「症例数」については、それぞれを計算した。

副作用・感染症症例報告における発現状況

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数												再審査期間中の 合計
	2014/07/04 ～ 2014/12/17	2014/12/18 ～ 2015/6/17	2015/06/18 ～ 2015/12/17	2015/12/18 ～ 2016/6/17	2016/06/18 ～ 2016/12/17	2016/12/18 ～ 2017/12/17	2017/12/18 ～ 2018/12/17	2018/12/18 ～ 2019/12/17	2019/12/18 ～ 2020/12/17	2020/12/18 ～ 2021/12/17	2021/12/18 ～ 2022/7/3		
胃腸障害	0	0	1	0	0	2	1	0	0	1	0	5	
メレナ	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	2	
悪心	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	
胃腸出血	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
胃腸障害	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	
胃潰瘍	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
虚血性大腸炎	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	
吐血	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
一般・全身障害および投与部位の状態	1	0	1	1	1	3	1	1	1	1	1	12	
異常感	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	
胸痛	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
胸部不快感	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
口渴	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	
死亡	0	0	0	0	1	1	0	1	1	1	1	6	
疾患進行	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	
全身健康状態悪化	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
外科および内科処置	0	0	0	0	0	0	1	1	2	2	1	7	
入院	0	0	0	0	0	0	1	1	2	2	1	7	
感染症および寄生虫症	0	1	2	1	0	2	3	4	1	1	0	15	
細菌性肺炎	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	
食道カンジダ症	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
真菌性気道感染	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
真菌性消化管感染	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	
尿路感染	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	
肺炎	0	0	0	1	0	2	1	3	1	1	0	9	
眼障害	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	3	
結内障	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	3	
血管障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	
内出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1	3	1	0	2	2	1	2	1	0	13	
咳嗽	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
間質性肺疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	
気胸	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
呼吸困難	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
呼吸障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	
呼吸不全	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	2	
肺腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	
息詰まり	0	0	1	0	0	2	0	1	0	0	0	4	
低酸素症	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	
肺うっ血	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
肺水腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	
慢性閉塞性肺疾患	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	2	
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2	
自声強聴	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	
難聴	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	3	
骨折	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	
転倒	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	
心臓障害	2	1	2	3	3	3	0	2	1	0	0	17	
うっ血性心筋症	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
うっ血性心不全	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
プリンツメタル狭心症	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
冠動脈攣縮	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
期外収縮	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
狭心症	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2	
徐脈	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
上室性頻脈	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	
心血管障害	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	
心塞液貯留	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
心不全	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	
心房細動	1	0	1	2	2	0	0	0	1	0	0	7	
第二度房室ブロック	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
動悸	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2	
神経系障害	0	0	1	0	1	1	0	0	0	2	0	5	
意識消失	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	2	
認知症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	
脳出血	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	
破裂性脳動脈瘤	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	
浮動性のめまい	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	
平衡障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	
腎および尿路障害	0	0	1	4	2	1	7	3	1	0	0	19	
神経因性膀胱	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
腎機能障害	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
尿閉	0	0	0	4	2	1	7	3	1	0	0	18	
精神障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	
譫妄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	
糖尿病	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2	
そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	
皮下出血	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	
免疫系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	
薬物過敏症	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	
良性、悪性および詳細不明の新生物（腫瘍およびポリープを含む）	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	3	
癌疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	
肺の悪性新生物	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2	

アノーロエリブタ(プリスター)

原末換算：ウメクリジニウム臭化物(g)

原末換算：ピラテネロールトリフェニル酢酸塩(g)

追加の医薬品安全性監視計画における副作用・感染症発現状況

調査・試験名：アノーロ®エリプタ® 使用成績調査

安全性解析対象症例数	2169例			
安全性検討事項	重篤		非重篤	
	発現症例数	(発現割合)	発現症例数	(発現割合)
重要な特定されたリスク	-		-	
心血管系事象*1	2	(0.1%)	3	(0.1%)
重要な潜在的リスク	-		-	
喘息に関連した挿管*2	0	(0.0%)	-	-
喘息に関連した死亡*3	0	(0.0%)	-	-

MedDRA/J (21.1)

同一症例かつ同一のSOC、PTが存在した場合は、重篤＞非重篤の優先順位で採用し、集計する。

*1：SMQ「不整脈」、「心不全」、「心筋梗塞」、「その他の虚血性心疾患」、「中枢神経系出血および脳血管性疾患」に該当する事象

*2：調査項目の気管支喘息悪化に伴う挿管が「有」で、かつ該当する有害事象と本剤との関連性が「有」の事象

*3：調査項目の気管支喘息に関連した死亡が「有」で、かつ該当する有害事象と本剤との関連性が「有」の事象

研究報告の状況

研究報告の概要	研究報告の公表状況	PMDA 識別番号	種類
コホート内症例対照研究を実施し、長時間作用型抗コリン薬（LAMA）と長時間作用型 beta2 刺激薬（LABA）の併用者における急性冠動脈症候群（ACS）リスクを LAMA 単剤使用者と比較し推定したニュージーランドにおける研究。LAMA 単剤療法の使用との比較においては、LAMA と LABA の併用療法は ACS の高リスクと有意に関連していた。	Parkin L, Williams S, Sharples K, Barson D, Horsburgh S, Jackson R, Wu B, et al.. Dual versus single long-acting bronchodilator use could raise acute coronary syndrome risk by over 50%: A population-based nested case-control study. J Intern Med.. 2021;290:1028	AF-21000750-01	安全性

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査・試験名: アノーロ®エリブタ®使用成績調査

	製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数	2169	
副作用等の発現症例数	81	
副作用等の発現割合	3.7%	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)	
感染症および寄生虫症	4	(0.2%)
上咽頭炎	1	(0.0%)
肺炎	2	(0.1%)
細菌性肺炎	1	(0.0%)
免疫系障害	1	(0.0%)
過敏症	1	(0.0%)
神経系障害	4	(0.2%)
脳出血	1	(0.0%)
浮動性めまい	1	(0.0%)
振戦	2	(0.1%)
眼障害	1	(0.0%)
霧視	1	(0.0%)
心臓障害	4	(0.2%)
心房粗動	1	(0.0%)
うっ血性心不全	1	(0.0%)
動悸	2	(0.1%)
上室性期外収縮	1	(0.0%)
うっ血性心筋症	1	(0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	39	(1.8%)
喘息	1	(0.0%)
息詰まり	1	(0.0%)
慢性閉塞性肺疾患	3	(0.1%)
咳嗽	17	(0.8%)
発声障害	4	(0.2%)
呼吸困難	1	(0.0%)
低酸素症	1	(0.0%)
鼻閉	1	(0.0%)
湿性咳嗽	2	(0.1%)
呼吸不全	1	(0.0%)
上気道の炎症	1	(0.0%)
口腔咽頭不快感	9	(0.4%)
口腔咽頭痛	1	(0.0%)
胃腸障害	13	(0.6%)
虚血性大腸炎	1	(0.0%)
便秘	3	(0.1%)
口内乾燥	1	(0.0%)
悪心	1	(0.0%)
口腔内不快感	3	(0.1%)
口内炎	3	(0.1%)
舌障害	1	(0.0%)
皮膚および皮下組織障害	1	(0.0%)
全身性そう痒症	1	(0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	2	(0.1%)
筋痙攣	2	(0.1%)
腎および尿路障害	13	(0.6%)
排尿困難	7	(0.3%)
頻尿	2	(0.1%)
尿閉	4	(0.2%)
生殖系および乳房障害	1	(0.0%)
前立腺炎	1	(0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	7	(0.3%)
胸部不快感	1	(0.0%)
胸痛	1	(0.0%)
倦怠感	2	(0.1%)
口渇	2	(0.1%)
疾患進行	1	(0.0%)
臨床検査	1	(0.0%)
好酸球数増加	1	(0.0%)

MedDRA/J Version (21.1)