

再審査報告書

令和 6 年 4 月 1 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	エクリラ 400 µg ジェヌエア 30 吸入用 エクリラ 400 µg ジェヌエア 60 吸入用
有 効 成 分 名	アクリジニウム臭化物
申 請 者 名	杏林製薬株式会社
承 認 の 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
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人には 1 回 1 吸入（アクリジニウム臭化物として 400 µg）を 1 日 2 回吸入投与する。
承 認 年 月 日	平成 27 年 3 月 26 日
再 審 査 期 間	8 年
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。
備 考	

提出された資料から、本品目については、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

エクリラ 400 µg ジェヌエア 30 吸入用及び同 400 µg ジェヌエア 60 吸入用（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 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
● 該当なし	● 心血管系事象 ● 気管支痙攣	● 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		

表 2 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
● 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）	● 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）	● 該当なし

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）	
目的	製造販売後の使用実態下において、本剤の長期使用症例における安全性及び有効性を検討する。
安全性検討事項	重要な潜在的リスク：心血管系事象、気管支痙攣
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
対象患者	慢性閉塞性肺疾患（COPD）の患者で、本剤を新規に投与し、医師が本剤の長期投与を必要と判断した患者
実施期間	平成 27 年 11 月から平成 30 年 10 月
目標症例数	1,000 例
観察期間	本剤投与開始から 1 年（52 週）以上。観察期間満了前に投与を中止した症例については、投与中止日までを観察期間とした。
実施施設数	280 施設
収集症例数	1,415 例
安全性解析対象症例数	1,311 例
有効性解析対象症例数	1,159 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

特定使用成績調査の安全性解析対象 1,311 例のうち 85 例に副作用が認められ、発現した副作用は、発声障害 6 例、喘息及び口内乾燥各 5 例、咳嗽及び気管支炎各 4 例等であった。副作用発現割合は 6.5% (85/1,311 例) であり、承認時までの臨床試験¹⁾における副作用発現割合 9.0% (40/442 例) を上回らなかった。

本剤の安全性検討事項のうち、重要な潜在的リスクとされた副作用の特定使用成績調査における発現状況は表 4 のとおりであり、承認時までの臨床試験における副作用発現状況を上回ることはなく、発現頻度及び重篤性について臨床上の懸念となる事項は認められなかった。また、1 年以上の長期投与症例における副作用発現割合は 3.8% (23/610 例) であり、1 年未満の投与症例における副作用発現割合 8.7% (61/699 例) を上回るものではなく、発現した副作用の種類・重篤性についても特徴的な傾向は認められなかった。

表 4 特定使用成績調査における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	1,311 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%)
重要な潜在的リスク		
心血管系事象 ^{※1}	3 (0.2)	3 (0.2)
気管支痙攣 ^{※2}	0	0

MedDRA/J version 23.0

各リスクの定義において、MedDRA を省略し、器官別大分類を SOC、基本語を PT、MedDRA 標準検索式を SMQ と略す。

※1：SOC「心臓障害」及び「血管障害」に包含される PT、並びに SMQ「心筋梗塞」(狭域)、「その他の虚血性心疾患」(狭域)、「心不全」(狭域)、「上室性頻脈性不整脈」(狭域)、「徐脈性不整脈 (伝導障害および洞結節機能障害を含む)」及び「伝導障害」のいずれかに包含される PT

※2：PT「気管支痙攣」又は「奇異性気管支痙攣」

なお、承認時に製造販売後の調査等で検討することとされた、抗コリン作用に起因する有害事象²⁾について、特定使用成績調査における発現割合は 2.9% (38/1,311 例) であり、承認時までの臨床試験 (国内長期投与試験) の発現割合 11.0% (16/146 例) を上回るものではなかった。特定使用成績調査では、重篤な有害事象として尿閉、緑内障、発熱、尿路感染及び嚥下障害が各 1 件報告されており、そのうち本剤との因果関係が否定できない有害事象は尿閉及び緑内障であった。抗コリン作用に関連する副作用については、添付文書の「禁忌」、「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「その他の副作用」の項で注意喚起を行っており、引き続き注意喚起を継続しつつ、情報の収集に努める。

以上の検討より、本剤の安全性について現時点では特段の対応は不要と判断した。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時点の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 2 例 2 件、予測できない (以下、「未知の」) 重篤な副作用は 24 例 28 件、未知の非重篤な副作用は 72 例 96 件であった。なお、感染症報告はなかった。

¹⁾ 国内第Ⅱ相用量設定試験 (D201 試験)、国内薬物動態試験 (D202 試験) 及び国内長期投与試験 (D301 試験)

²⁾ SMQ「抗コリン作動性症候群」(狭域・広域)に包含される PT 又は PT：洞性頻脈、上室性頻脈、心室性頻脈、心拍数増加、動悸、閉塞隅角緑内障、緑内障、眼圧上昇、眼圧検査異常、瞳孔反射障害、瞳孔不同、視力障害、便秘、胃腸管閉塞、麻痺性イレウス、尿路感染、膀胱炎、尿失禁、失禁、排尿困難、切迫性尿失禁、尿流量減少、膀胱刺激症状、口腔咽頭痛、発声障害、喉頭炎、咽頭炎、咽喉刺激感と定義された。

再審査申請時点における未知の副作用のうち、MedDRA 基本語別で総数 3 件以上の副作用の発現状況は表 5 のとおりであった。未知の副作用について、「使用上の注意」の改訂等の対応を検討した結果、いずれも原疾患、併用薬等の本剤以外の複数の要因が考えられる、又は情報不足により評価が困難等であり、また、本剤との関連性が明確な症例報告の集積は認められていないことから、現時点では「使用上の注意」へは追記せず、今後も情報収集に努めることとした。

表 5 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	96	124	24	28	72	96
感染症および寄生虫症	6	6	1	1	5	5
気管支炎	4	4	0	0	4	4
心臓障害	8	8	4	4	4	4
動悸	3	3	0	0	3	3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17	18	3	3	14	15
喘息	5	5	0	0	5	5
胃腸障害	18	21	4	4	14	17
悪心	3	3	0	0	3	3
腎および尿路障害	9	10	2	2	7	8
排尿困難	6	6	0	0	6	6
臨床検査	12	14	0	0	12	14
白血球数増加	3	3	0	0	3	3

MedDRA/J version 26.0

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 特定使用成績調査

有効性解析対象症例における本剤の全般改善度を指標とした有効割合³⁾は 79.5%(921/1,159 例)であった。また、呼吸機能測定値⁴⁾の推移は表 6 のとおりであり、投与期間等の違いから直接の比較は困難であるが、承認時までの臨床試験（国内第Ⅱ相試験）で主要評価項目とされた投与 4 週後の FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量 0.080 ± 0.158 L（平均値±標準偏差）を下回るものではないことから、本剤の有効性に特段の問題は認められないと判断した。また、長期投与による効果の減弱は認められなかった。

表 6 呼吸機能測定値の推移

	FEV ₁ (L)		FVC (L)		FEV ₁ %		%FEV ₁	
	症例数	平均値±標準偏差	症例数	平均値±標準偏差	症例数	平均値±標準偏差	症例数	平均値±標準偏差
投与開始時	223	1.74±0.66	222	2.92±0.83	221	59.2±13.0	215	65.8±21.9
投与 3 カ月後		1.86±0.65		3.08±0.79		60.9±13.8		70.5±21.5
変化量		0.12±0.23		0.16±0.40		1.7±6.8		4.7±8.8

³⁾ 全般改善度は、調査担当医師が本剤投与開始から最終評価時までの状況を総合的に判断し、最終的な評価を 5 段階（改善、維持、不変、悪化、判定不能）で評価した。「改善」及び「維持」を有効とし、「不変」及び「悪化」を無効と定義した。

⁴⁾ FEV₁：1 秒量。努力肺活量（最大吸気位から最大呼気位まで一気に呼出した空気の量。FVC）の最初の 1 秒間の呼気量。

FEV₁%：1 秒率。FEV₁/FVC×100（%）で算出する。

%FEV₁：対標準 1 秒量。FEV₁ 実測値/FEV₁ 予測値（年齢、性別及び身長を基に算出される健常者の予測 1 秒量）×100（%）。

投与開始時	169	1.69±0.62	167	2.84±0.80	167	59.6±13.2	162	65.2±19.8
投与 6 カ月後		1.80±0.63		2.96±0.84		60.9±13.0		69.5±19.5
変化量		0.11±0.26		0.12±0.35		1.3±6.8		4.3±10.3
投与開始時	168	1.70±0.62	169	2.83±0.80	168	60.0±13.3	163	66.3±21.6
投与 1 年後		1.84±0.61		2.98±0.77		61.9±13.9		72.1±22.7
変化量		0.14±0.26		0.15±0.38		2.0±7.5		5.7±11.6

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 4 件であり、研究報告はなかった。その概要は表 7 のとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂の可否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 7 措置報告の概要

措置報告	① アクリジニウム臭化物吸入製剤の米国添付文書（USPI）へのアナフィラキシー、血管性浮腫（口唇、舌又は喉の腫脹）、蕁麻疹、発疹、気管支痙攣及びそう痒の追記、並びに即時型過敏症が発現した際の投与中止の注意喚起の追記（米国、平成 27 年 5 月）。 ② 本剤の海外製品の企業中核データシート（CCDS）及び USPI における、本剤の有効成分及び添加剤に対する過敏症の追記（2 件。英国：平成 27 年 6 月、米国：平成 28 年 4 月）。 ③ 欧州医薬品庁のファーマコビジランスリスク評価委員会の指示による、「過敏症（hypersensitivity）」の重要な潜在的リスクから重要な特定されたリスクへの変更（英国、平成 29 年 10 月）。
------	--

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画に関しては製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上