

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領（2013年）に準拠して作成

長時間作用性吸入気管支拡張剤

エンクラッセ[®] 62.5 μ g エリプタ[®] 7吸入用 エンクラッセ[®] 62.5 μ g エリプタ[®] 30吸入用 ENCRUSE[®] 62.5 μ g ELLIPTA[®]

剤形	ドライパウダーインヘラー
製剤の規制区分	処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1ブリスター中にウメクリジニウム臭化物74.2 μ g（ウメクリジニウムとして62.5 μ g）を含有する
一般名	和名：ウメクリジニウム臭化物（JAN） 洋名：Umeclidinium Bromide（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2015年 3月26日 薬価基準収載年月日：2015年 5月29日 発売年月日：2015年10月 1日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元（輸入）：グラクソ・スミスクライン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	グラクソ・スミスクライン株式会社 カスタマー・ケア・センター TEL：0120-561-007（9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く） FAX：0120-561-047（24時間受付） 医療関係者向けホームページ https://gskpro.com

本IFは2018年2月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	11. 製剤中の有効成分の定量法	8
1. 開発の経緯	1	12. 力価	8
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	13. 混入する可能性のある夾雑物	8
II. 名称に関する項目	2	14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	8
1. 販売名	2	15. 刺激性	8
(1) 和名	2	16. その他	8
(2) 洋名	2	V. 治療に関する項目	9
(3) 名称の由来	2	1. 効能又は効果	9
2. 一般名	2	2. 用法及び用量	9
(1) 和名 (命名法)	2	3. 臨床成績	10
(2) 洋名 (命名法)	2	(1) 臨床データパッケージ	10
(3) ステム	2	(2) 臨床効果	11
3. 構造式又は示性式	2	(3) 臨床薬理試験	13
4. 分子式及び分子量	2	(4) 探索的試験	13
5. 化学名 (命名法)	3	(5) 検証的試験	14
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	(6) 治療的使用	33
7. CAS登録番号	3	VI. 薬効薬理に関する項目	34
III. 有効成分に関する項目	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	34
1. 物理化学的性質	4	2. 薬理作用	34
(1) 外観・性状	4	(1) 作用部位・作用機序	34
(2) 溶解性	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	34
(3) 吸湿性	4	(3) 作用発現時間・持続時間	35
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	4	VII. 薬物動態に関する項目	36
(5) 酸塩基解離定数	4	1. 血中濃度の推移・測定法	36
(6) 分配係数	4	(1) 治療上有効な血中濃度	36
(7) その他の主な示性値	4	(2) 最高血中濃度到達時間	36
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	36
3. 有効成分の確認試験法	5	(4) 中毒域	37
4. 有効成分の定量法	5	(5) 食事・併用薬の影響	37
IV. 製剤に関する項目	6	(6) 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	37
1. 剤形	6	2. 薬物速度論的パラメータ	38
(1) 投与経路	6	(1) 解析方法	38
(2) 剤形の区別、外観及び性状	6	(2) 吸収速度定数	38
(3) 製剤の物性	6	(3) バイオアベイラビリティ	38
(4) 識別コード	6	(4) 消失速度定数	38
(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等	6	(5) クリアランス	38
(6) 無菌の有無	6	(6) 分布容積	38
2. 製剤の組成	6	(7) 血漿蛋白結合率	38
(1) 有効成分 (活性成分) の含量	6	3. 吸収	38
(2) 添加物	6	4. 分布	39
(3) 添付溶解液の組成及び容量	6	(1) 血液-脳関門通過性	39
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	7	(2) 血液-胎盤関門通過性	39
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	(3) 乳汁への移行性	39
5. 製剤の各種条件下における安定性	7	(4) 髄液への移行性	39
6. 溶解後の安定性	7	(5) その他の組織への移行性	39
7. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)	7		
8. 溶出性	7		
9. 生物学的試験法	7		
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	7		

5. 代謝	39	2. 毒性試験	47
(1) 代謝部位及び代謝経路	39	(1) 単回投与毒性試験	47
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	40	(2) 反復投与毒性試験	48
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	40	(3) 生殖発生毒性試験	48
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	40	(4) その他の特殊毒性	49
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	40	X. 管理的事項に関する項目	50
6. 排泄	40	1. 規制区分	50
(1) 排泄部位及び経路	40	2. 有効期間又は使用期限	50
(2) 排泄率	40	3. 貯法・保存条件	50
(3) 排泄速度	40	4. 薬剤取扱い上の注意点	50
7. トランスポーターに関する情報	40	(1) 薬局での取扱い上の留意点について	50
8. 透析等による除去率	40	(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	50
VII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	41	(3) 調剤時の留意点について	50
1. 警告内容とその理由	41	5. 承認条件等	51
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	41	6. 包装	51
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	41	7. 容器の材質	51
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	41	8. 同一成分・同効薬	51
5. 慎重投与内容とその理由	42	9. 国際誕生年月日	51
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置 方法	42	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	51
7. 相互作用	42	11. 薬価基準収載年月日	52
(1) 併用禁忌とその理由	42	12. 効能又は効果追加、用法及び用量 変更追加等の年月日及びその内容	52
(2) 併用注意とその理由	42	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	52
8. 副作用	43	14. 再審査期間	52
(1) 副作用の概要	43	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	52
(2) 重大な副作用と初期症状	43	16. 各種コード	52
(3) その他の副作用	43	17. 保険給付上の注意	52
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値 異常一覧	44	XI. 文献	53
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び 手術の有無等背景別の副作用発現 頻度	44	1. 引用文献	53
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	44	2. その他の参考文献	53
9. 高齢者への投与	45	XII. 参考資料	54
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	45	1. 主な外国での発売状況	54
11. 小児等への投与	45	2. 海外における臨床支援情報	55
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	45	(1) 妊婦に関する海外情報	55
13. 過量投与	46	(2) 小児等に関する記載	55
14. 適用上の注意	46	XIII. 備考	56
15. その他の注意	46	その他の関連資料	56
16. その他	46		
VIII. 非臨床試験に関する項目	47		
1. 薬理試験	47		
(1) 薬効薬理試験	47		
(2) 副次的薬理試験	47		
(3) 安全性薬理試験	47		
(4) その他の薬理試験	47		

略語一覧

略語（略称）	定義・省略されていない名称
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
C_{max}	最高血漿中濃度
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease：慢性閉塞性肺疾患
DPI	ドライパウダー吸入器
ED_{50}	E_{max} の 50% 応答が得られる用量
EET	運動持続時間
FEV_1	1 秒量
FF	フルチカゾンフランカルボン酸エステル
FP	フルチカゾンプロピオン酸エステル
FRC	機能的残気量
IC	最大吸気量
ICS	inhaled corticosteroid：吸入ステロイド
LABA	Long-Acting β_2 Agonist：長時間作用性 β_2 刺激薬
LAMA	Long-Acting Muscarinic Antagonist：長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬
P-gp	P-糖蛋白質
QTc(F)	Fridericia 補正法により補正した QTc 間隔
RV	残気量
SALM	サルメテロールキシナホ酸塩
TDI	Transition dyspnea index
TIO	チオトロピウム臭化物水和物
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間
UMEC	ウメクリジニウム／ウメクリジニウム臭化物
VI	ビランテロール／ビランテロールトリフェニル酢酸塩

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

エンクラッセ®62.5µg エリプタ®は、長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬（LAMA）であるウメクリジニウム臭化物（UMEC）を含有する慢性閉塞性肺疾患（COPD）治療用の吸入粉末剤で、単一の操作で作動するドライパウダー吸入器（DPI） エリプタ®を採用した、1日1回の吸入治療薬である。

「COPD 診断と治療のためのガイドライン第4版*」において、中等症以上の COPD 患者では、長時間作用性気管支拡張薬の定期使用が推奨されており、COPD では、末梢気道がコリン作動性神経から放出されるアセチルコリンによる刺激を受けることで収縮すると考えられている。UMEC は気管支平滑筋に存在するムスカリン受容体へのアセチルコリンの結合を競合的に阻害することにより、気管支平滑筋収縮を抑制する。

わが国ではエンクラッセ®62.5µg エリプタ®に先立ち、UMEC と長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）であるビランテロールトリフェニル酢酸塩（VI）の配合剤アノーロ®エリプタ®が「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）」を効能・効果として、2014年7月に承認されている。

エンクラッセ®62.5µg エリプタ®も第Ⅲ相国際共同臨床試験と国内長期投与試験の結果によって製造販売承認申請を行い、「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」を効能・効果とし、2015年3月に承認を取得した。なお、エンクラッセ®エリプタ®は2014年4月に米国、欧州及びカナダにおいて、COPD を適応として承認されている。

* 開発当時のガイドライン

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 24時間を通じて気管支拡張効果が持続する。

（「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (2) 臨床効果」の項参照）

2. ICS/LABA 配合剤への併用に関する効果、安全性が確認されている。

（「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (5) 検証的試験 (2) 比較試験」の項参照）

3. エリプタ®は1アクションで操作が可能なデバイスである。

（「XⅢ. 備考 その他の関連資料」の項参照）

4. 第Ⅲ相国際共同臨床試験3試験において、本剤又はウメクリジニウム 125µg*が投与された963例（日本人52例を含む）中71例（7.4%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、咳嗽6例（0.6%）、呼吸困難3例（0.3%）、口腔咽頭痛3例（0.3%）、便秘3例（0.3%）、味覚異常3例（0.3%）、上気道感染3例（0.3%）であった。

国内長期投与試験において、ウメクリジニウム 125µg*が投与された131例中13例（9.9%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、発声障害3例（2.3%）であった。（承認時）

（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用」の項参照）

* 本邦において承認された用法・用量は、ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）62.5µg 1日1回である。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

エンクラッセ[®]62.5μg エリプタ[®] 7 吸入用

エンクラッセ[®]62.5μg エリプタ[®]30 吸入用

(2) 洋名

ENCRUSE[®] 62.5μg Ellipta[®] 7 doses

ENCRUSE[®] 62.5μg Ellipta[®] 30 doses

(3) 名称の由来

エンクラッセ：該当資料なし

エリプタ：楕円形 (ellipse)

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ウメクリジニウム臭化物 (JAN)

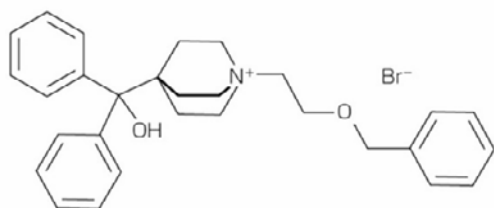
(2) 洋名 (命名法)

Umeclidinium Bromide (JAN)

(3) ステム

ムスカリン受容体拮抗剤：-clidinium

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₉H₃₄BrNO₂

分子量：508.49

5. 化学名（命名法）

和名：1-[2-(ベンジルオキシ)エチル]-4-(ヒドロキシジフェニルメチル)-1-
アゾニアビスクロ[2.2.2]オクタン 臭化物

洋名：1-[2-(Benzyloxy)ethyl]-4-(hydroxydiphenylmethyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

GSK573719A

7. CAS 登録番号

869113-09-7

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末

(2) 溶解性

1) 各種溶媒における溶解度

溶媒 (25℃)	溶解度 (mg/mL)	日本薬局方の溶解度表記
ジメチルスルホキシド	199.7	溶けやすい
メタノール	23.6	やや溶けにくい
アセトニトリル	7.6	溶けにくい
1-プロパノール (21℃)	6.5	溶けにくい
1-ブタノール	3.9	溶けにくい
エタノール (21℃)	3.7	溶けにくい
水	2.2	溶けにくい
トルエン (21℃)	1.4	溶けにくい

2) 各種 pH 溶媒に対する溶解度

該当資料なし

3) 塩基（ウメクリジニウム）の溶解度

該当資料なし

(3) 吸湿性

0～90%RH での水分吸着量は約 0.1%であった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点 約 237℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa11.8（水酸基、計算値）

(6) 分配係数

logP 0.0988 (pH=7) (オクタノール/水系 (23℃))

(7) その他の主な示性値

該当しない

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		30°C/65%RH	ポリエチレン袋＋ アルミニウム袋＋ プラスチック製容器	60 ヶ月	変化なし
加速試験		40°C/75%RH	ポリエチレン袋＋ アルミニウム袋＋ プラスチック製容器	6 ヶ月	変化なし
苛酷試験	温度	-20°C7日間/30°C7日間を 繰り返す	ポリエチレン袋＋ アルミニウム袋＋ プラスチック製容器	1 ヶ月	変化なし
		50°C	ポリエチレン袋＋ アルミニウム袋＋ プラスチック製容器	3 ヶ月	変化なし
	湿度	40°C/75%RH	ポリエチレン袋	3 ヶ月	変化なし
	光	ライトキャビネット ^{注1)}	ポリエチレン袋	7日間	変化なし

試験項目：含量、性状、純度試験

注 1) 約 25°C/白色蛍光ランプで総照度として 120 万 lux・hr 以上及び近紫外蛍光ランプで総近紫外放射エネルギーとして 200W・h/m² 以上の光を照射

3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー


IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 投与経路

吸入

(2) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	エンクラッセ®62.5µg エリプタ® 7 吸入用 エンクラッセ®62.5µg エリプタ® 30 吸入用
剤形の区別	ドライパウダーインヘラー
性状	定量式吸入粉末剤で、ブリスターの内容物は白色の粉末である。
外観 (30 吸入用)	カバー：緑色 ラベル：緑色に黒字 

(3) 製剤の物性

ブリスターの内容物は白色の粉末である。

(4) 識別コード

該当しない

(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

該当しない

(6) 無菌の有無

本剤は無菌製剤ではない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

本剤は、1ブリスター中にウメクリジニウム臭化物 74.2µg（ウメクリジニウムとして 62.5µg）を含有する。

(2) 添加物

乳糖水和物（夾雑物として乳蛋白を含む）、ステアリン酸マグネシウム

(3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

製剤	試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
30 吸入用	長期保存試験	25°C/60%RH	蓋付きアルミニウム製トレイ+乾燥剤	24 ヶ月	変化なし
	加速試験	40°C/75%RH		6 ヶ月	変化なし
	苛酷試験 (温度)	温度 サイクル ^{注1)}		1 ヶ月	変化なし
		50°C (湿度 調節せず)		3 ヶ月	変化なし
	苛酷試験	25°C/75%RH	吸入器 ^{注2)}	1.5 ヶ月	変化なし
7 吸入用	30 吸入用製剤との 相対比較試験	40°C/75%RH	蓋付きアルミニウム製トレイ+乾燥剤	6 ヶ月	30 吸入用製剤との 差は認められな かった

試験項目：含量、性状、類縁物質、送達量の均一性、微粒子量、微生物限度（長期保存試験で実施）

注1) -5°C及び40°Cで各6時間のサイクル

注2) 蓋付きアルミニウム製トレイから取り出した状態

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

8. 溶出性

該当しない

9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法、液体クロマトグラフィー

11. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

12. 力価

該当しない

13. 混入する可能性のある夾雑物

ウメクリジニウム臭化物の製造工程由来の類縁物質の混在が予想される。

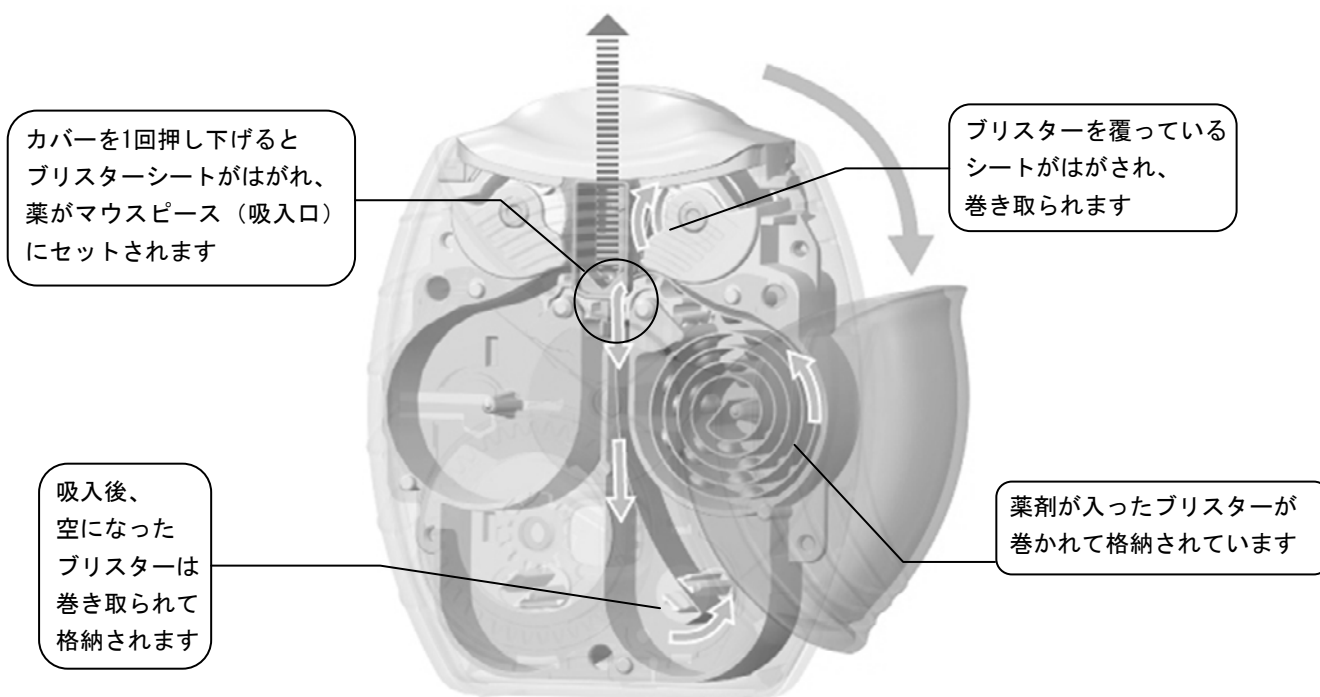
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

「XⅢ. 備考 その他の関連資料」の項参照

15. 刺激性

該当資料なし

16. その他



インクラッセ エリプタの内部構造とその機能

V. 治療に関する項目

1. 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

効能・効果に関連する使用上の注意

- (1) 本剤は慢性閉塞性肺疾患の症状の長期管理に用いること。
- (2) 本剤は慢性閉塞性肺疾患の増悪時の急性期治療を目的として使用する薬剤ではない。

(解説)

- (1) 本剤は、長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬（LAMA）であるウメクリジニウム臭化物（UMEC）を含有する長時間作用性気管支拡張薬であり、安定期慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者に対する長期管理に使用される薬剤である。
本邦のガイドラインでは安定期 COPD 患者に対する薬物療法の中心として長時間作用性気管支拡張薬の定期使用が推奨されている¹⁾。
- (2) 本剤は、COPD の増悪時の急性期治療を目的として使用する薬剤ではない。
急性期治療を目的とする場合には、短時間作用性気管支拡張薬や経口・静注のステロイド剤、抗菌薬などにより適切な治療を行うこと。

2. 用法及び用量

通常、成人にはエンクラッセ 62.5µg エリプタ 1 吸入（ウメクリジニウムとして 62.5µg）を 1 日 1 回吸入投与する。

用法・用量に関連する使用上の注意

本剤はなるべく同じ時間帯に 1 日 1 回吸入するよう患者を指導すること。

(解説)

臨床試験の成績に基づき、本剤の投与は作用が持続する約 24 時間を目安としてなるべく同じ時間帯に 1 日 1 回吸入するよう指導すること。また、過量投与により、ムスカリン受容体拮抗薬作用による症状（口内乾燥、視調節障害及び頻脈等）が発現するおそれがある。

海外第 I 相試験（DB2114635 試験）²⁾において、健康被験者を対象に心電図に対する影響が検討されている。健康被験者 103 例に UMEC/VI 125/25µg、500/100µg 及び UMEC 500µg を 1 日 1 回 10 日間反復吸入投与したときの QT 間隔について検討されており、UMEC 500µg 群における QTc(F) 間隔の最小二乗平均値のプラセボとの差（90%信頼区間）は、投与後 10 分-2.9 msec (-5.0, -0.9)、投与後 30 分-0.8 msec (-2.8, 1.1) であった。UMEC 500µg 投与群は、プラセボとの差の最大平均値が 5msec 未満であり、90%信頼区間が 1.1msec と 10msec を下回ったことから、『非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について（薬食審査発 1023 第 1 号）のガイドライン』により試験結果は陰性と判断される。

※ 非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について（薬食審査発 1023 第 1 号）のガイドライン：

「QT/QTc 評価試験が陰性とは、その薬剤の QTc 間隔への時間を一致させた平均効果の最大値に対する 95%片側信頼区間の上限が 10ms を下回る場合を指す。
この定義は、被験薬の QT/QTc 間隔への作用の平均がおおよそ 5ms を超えないことを合理的に保証するために選択されている。時間を一致させた差の最大値がこの基準値を超える場合、試験結果は陽性とされる。」

本邦において承認された用法・用量は、ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）62.5µg 1日1回である。

吸入を忘れた場合の対処方法：

吸入を忘れた場合の対処方法については、以下に示す対応を行うこと。

1. 吸入できなかった場合は、気付いた時点で可能な限り速やかに1回分を吸入するよう患者を指導すること。
2. その後の吸入は、通常吸入している時間帯に1回分を吸入するよう指導すること。ただし、1日1回を超えて吸入しないこと（つまり、すでに吸入した場合には同日の通常吸入している時間帯には吸入しないこと）。
3. 1度に2回分を吸入しないよう指導すること。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

評価資料

Phase	試験番号	対象	試験デザイン
海外第Ⅰ相	ILA116524	健康被験者 18 例	無作為化、二重盲検、単回投与、3 期クロスオーバー試験
海外第Ⅰ相	DB2114635	健康被験者 103 例	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与、4 期クロスオーバー試験
海外第Ⅱ相	AC4113073	慢性閉塞性肺疾患患者 176 例	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、3 期クロスオーバー、用量設定試験
海外第Ⅱ相	AC4113589	慢性閉塞性肺疾患患者 285 例	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、用量設定試験
海外第Ⅱ相	AC4115321	慢性閉塞性肺疾患患者 163 例	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー、用量設定試験
国内・海外第Ⅲ相	AC4115408	慢性閉塞性肺疾患患者 206 例 (日本人 21 例を含む)	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
国内・海外第Ⅲ相	DB2113361	慢性閉塞性肺疾患患者 1489 例 (日本人 74 例を含む)	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
国内・海外第Ⅲ相	DB2113373	慢性閉塞性肺疾患患者 1532 例 (日本人 68 例を含む)	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
海外第Ⅲ相	DB2113374	慢性閉塞性肺疾患患者 869 例	無作為化、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、並行群間比較試験
海外第Ⅲ相	DB2114417	慢性閉塞性肺疾患患者 348 例	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験
海外第Ⅲ相	DB2114418	慢性閉塞性肺疾患患者 307 例	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験
海外第Ⅲ相	AC4116135	慢性閉塞性肺疾患患者 614 例	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
海外第Ⅲ相	AC4116136	慢性閉塞性肺疾患患者 606 例	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
海外第Ⅲ相	DB2113359	慢性閉塞性肺疾患患者 562 例	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
国内第Ⅲ相	AC4115361	慢性閉塞性肺疾患患者 131 例	非盲検試験

本剤は、上記臨床試験の成績に基づいて承認された。このため、一部国内の承認用量と異なる用量で実施された試験の成績が含まれる。また、対照薬 [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、ビランテロールトリフェニル酢酸塩] について、国内未承認事項を含む。

(2) 臨床効果

1) 第Ⅲ相国際共同臨床試験（日本人を含む）

a) 第Ⅲ相国際共同臨床試験（日本人を含む）（AC4115408 試験）³⁾

慢性閉塞性肺疾患患者 206 例（日本人患者 21 例を含む）を対象に実施したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）（UMEC）62.5μg を 1 日 1 回 12 週間投与した時の結果は下表の通りであった。

		UMEC 62.5μg	プラセボ
全体集団			
トラフ FEV ₁ (L)	ベースライン	1.255 ± 0.5657 (69)	1.214 ± 0.4305 (68)
	投与 12 週後	1.379 ± 0.6315 (61)	1.249 ± 0.4571 (50)
	変化量	0.119 ± 0.2139 (61)	0.000 ± 0.2381 (50)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{a)}	0.127 [0.052, 0.202] p<0.001	
日本人部分集団			
トラフ FEV ₁ (L)	ベースライン	1.424 ± 0.5401 (7)	1.079 ± 0.4205 (8)
	投与 12 週後	1.514 ± 0.5942 (7)	1.109 ± 0.4355 (4)
	変化量	0.089 ± 0.1160 (7)	-0.165 ± 0.3842 (4)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{b)}	0.243 [0.006, 0.481]	

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) 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

3) 承認時評価資料：第Ⅲ相国際共同試験（AC4115408 試験）

参考文献：Trivedi R, et al. : Eur Respir J. 2014 ; 43 (1) : 72-81.

V. 治療に関する項目

b) 第Ⅲ相国際共同臨床試験（日本人を含む）（DB2113373 試験）⁴⁾

慢性閉塞性肺疾患患者 1532 例（日本人患者 68 例を含む）を対象に実施したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）（UMEC）62.5 μ g を 1 日 1 回 24 週間投与した時の結果は下表の通りであった。

		UMEC 62.5 μ g	プラセボ
全体集団			
トラフ FEV ₁ (L)	ベースライン	1.199 \pm 0.4875 (417)	1.200 \pm 0.4686 (280)
	投与 24 週後	1.357 \pm 0.5156 (322)	1.226 \pm 0.4745 (201)
	変化量	0.123 \pm 0.2246 (322)	0.004 \pm 0.2302 (201)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{a)}	0.115 [0.076, 0.155] p<0.001	
日本人部分集団			
トラフ FEV ₁ (L)	ベースライン	1.118 \pm 0.3486 (18)	1.204 \pm 0.5077 (12)
	投与 24 週後	1.329 \pm 0.4531 (13)	1.286 \pm 0.5635 (8)
	変化量	0.205 \pm 0.1437 (13)	-0.006 \pm 0.1401 (8)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{b)}	0.215 [0.018, 0.412]	

平均値 \pm 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) 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

4) 承認時評価資料：第Ⅲ相国際共同試験（DB2113373 試験）

参考文献：Donohue JF, et al. : Respir Med. 2013 ; 107 (10) : 1538-1546.

2) 国内臨床試験（AC4115361 試験）⁵⁾

日本人の慢性閉塞性肺疾患患者 131 例を対象に実施した 52 週間の国内長期投与試験において、ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）（UMEC）125 μ g を 1 日 1 回投与したところ、治療期間を通し FEV₁ の改善が維持された。

5) 承認時評価資料：国内第Ⅲ相試験（AC4115361 試験）

参考文献：Yamagata E, et al. : Curr Med Res Opin. 2016 ; 32 (5) : 967-973.

本邦において承認された用法・用量は、ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）62.5 μ g 1日1回である。

(3) 臨床薬理試験

海外第 I 相試験 (ILA116524 試験)⁶⁾

健康成人 18 例を対象とした単施設、無作為化、二重盲検、3 期クロスオーバー試験であり、ウメクリジニウム臭化物 (ウメクリジニウムとして) (UMEC) 500 μ g、フルチカゾンフランカルボン酸エステル (FF) 400 μ g*及び UMEC/FF 500/400 μ g*をそれぞれ単回吸入投与した際の薬物動態及び安全性を検討した。

UMEC 単剤投与時の全身曝露量は、FF 及び UMEC を配合剤として投与した場合と同程度であった。

投与中には、計 3 例で 3 件の有害事象が報告された。このうち 2 件の重症度は軽度、1 件 (頭痛) は中等度と判定された。試験中止に至る有害事象はみられなかった。重篤な有害事象、死亡、妊娠は報告されなかった。また、臨床検査値、バイタルサイン、心電図所見のいずれについても投与前から投与後 24 時間までに臨床的に意義があると判定された変化はみられなかった。

* 国内未承認

6) 承認時評価資料：海外第 I 相試験 (ILA116524 試験)

参考文献：Yang S, et al. : Adv Ther. 2015 ; 32 (2) : 157-171.

海外第 I 相試験 (DB2114635 試験)²⁾

健康成人 103 例を対象とした無作為化、プラセボ対照、クロスオーバー、反復投与試験で、ウメクリジニウム臭化物 (ウメクリジニウムとして) (UMEC) 500 μ g、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 μ g 及び 500/100 μ g を 10 日間吸入投与したときの心電図パラメータへの影響、薬物動態を検討した。

いずれの投与でも UMEC の血漿中濃度又は C_{max} と心電図パラメータには関連性がないことが示唆された。UMEC 500 μ g 単剤投与と比較して、治療用量を超える高用量の UMEC/VI 配合剤投与で心拍数が増加したことから、心拍数に VI が影響を及ぼす可能性が示唆された。VI の血漿中濃度と心電図パラメータには関連性がみられなかったが、VI の C_{max} と心拍数の最大値の間には正の相関の傾向が認められた。UMEC 500 μ g 及び UMEC/VI 125/25 μ g を吸入投与したときの有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び心電図データに異常は確認されず、忍容性は良好であった。UMEC/VI 500/100 μ g 投与では、被験者の 20% に軽度な動悸が報告されたが、心電図に異常は認められなかった。

2) 承認時評価資料：海外第 I 相試験 (DB2114635 試験)

参考文献：Kelleher D, et al. : Pulm Pharmacol Ther. 2014 ; 29 (1) : 49-57.

(4) 探索的試験

「(5) 検証的試験」の項参照

本邦において承認された用法・用量は、ウメクリジニウム臭化物 (ウメクリジニウムとして) 62.5 μ g 1日1回である。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

海外第Ⅱ相試験（AC4113073 試験）⁷⁾

慢性閉塞性肺疾患患者 176 例を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験で、エリプタを用いてウメクリジニウム臭化物 (UMEC) の 5 用量 (ウメクリジニウムとして 62.5µg、125µg、250µg、500µg 及び 1000µg) を 1 日 1 回 14 日間投与 (QD 群) 及び UMEC の 3 用量 (ウメクリジニウムとして 62.5µg、125µg 及び 250µg) を 1 日 2 回 14 日間投与 (BD 群) した。非盲検の実薬対照群としてチオトロピウム臭化物水和物 (TIO) (チオトロピウムとして 18µg) を、ハンディヘラーを用いて 1 日 1 回投与する治療群を設定し、有効性及び安全性をプラセボと比較・評価した。

いずれの UMEC 群及び TIO 群においても、投与 15 日目のトラフ FEV₁ 値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた ($p \leq 0.03$, 混合モデルによる解析)。プラセボ群と UMEC 群の差は、UMEC QD 群では 0.095~0.186L、UMEC BD 群では 0.079~0.172L であった。

QD 群において、投与量とトラフ FEV₁ 値のベースラインからの変化量との間に明らかな線形性の用量反応相関はみられなかった。UMEC 治療群のプラセボ群との差は、TIO 群のプラセボ群との差 (0.105L) と同程度であった。

治験薬と関連がある有害事象の発現頻度は、UMEC 500µg QD 群、UMEC 1000µg QD 群及び UMEC 250µg BD 群 (18~19%) で他の UMEC 群及びプラセボ群 (3~11%) よりも高かった。これは主に、UMEC 500µg QD 群、UMEC 1000µg QD 群及び UMEC 250µg BD 群において咳嗽、口内乾燥及び味覚異常の発現頻度が高いことによるものであった。治験期間中に治験薬と関連がある重篤な有害事象はみられなかった。

7) 承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験（AC4113073 試験）

参考文献：Donohue JF, et al. : Respir Med. 2012 ; 106 : 970-979.

海外第Ⅱ相試験（AC4113589 試験）⁸⁾

慢性閉塞性肺疾患患者 285 例を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験で、ウメクリジニウム臭化物 (UMEC) の 3 用量 (ウメクリジニウムとして 125µg、250µg 及び 500µg) を 1 日 1 回 28 日間投与したときの用量反応性、有効性及び安全性をプラセボと比較して評価した。

投与 29 日目のトラフ FEV₁ 値のベースラインからの変化量のプラセボ群との差は、UMEC 125µg 群 159mL、UMEC 250µg 群 168mL 及び UMEC 500µg 群 150mL で、いずれの投与群でも統計学的に有意であった (いずれも $p < 0.001$, 反復測定混合モデルによる解析)。ベースラインからの変化量に UMEC の用量反応性は認められなかった。

治験薬と関連がある有害事象の発現頻度は UMEC の用量の増加とともに高くなり、プラセボ群と UMEC 125µg 群では同様 (3%) であり、UMEC 250µg 群は 11%、UMEC 500µg 群は 17% であった。

治験薬と関連がある主な有害事象は咳嗽、味覚異常、頭痛、口内乾燥及び製品の異味であった。治験薬と関連がある有害事象のうち、UMEC の用量の増加とともに発現頻度が高くなった事象は咳嗽のみであった。治験期間中に治験薬と関連がある重篤な有害事象の報告はなかった。

8) 承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験（AC4113589 試験）

参考文献：Decramer M, et al. : Respir Physiol Neurobiol. 2013 ; 185 : 393-399.

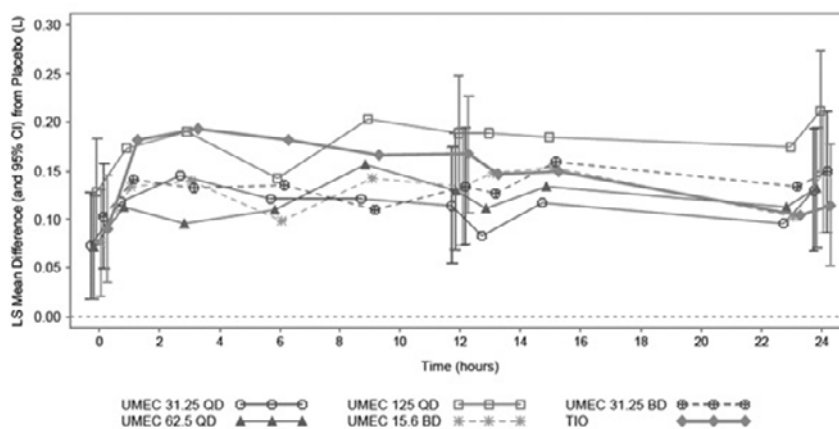
本邦において承認された用法・用量は、ウメクリジニウム臭化物 (ウメクリジニウムとして) 62.5µg 1日1回である。

海外第II相試験（AC4115321 試験）⁹⁾

慢性閉塞性肺疾患患者 163 例を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー、用量設定試験で、ウメクリジニウム臭化物 (UMEC) の 4 用量 (ウメクリジニウムとして 15.6 μ g、31.25 μ g、62.5 μ g 及び 125 μ g) を 1 日 1 回 7 日間投与及び UMEC の 2 用量 (ウメクリジニウムとして 15.6 μ g 及び 31.25 μ g) を 1 日 2 回 7 日間投与したときの用量反応性を、非盲検のチオトロピウム臭化物水和物 (TIO) (チオトロピウムとして 18 μ g) 1 日 1 回投与及びプラセボと比較評価した。

有効性の主要評価項目である投与 8 日目のトラフ FEV₁ 値を用いた母集団用量反応性モデルより、UMEC の 1 日 1 回投与後の ED₅₀ (予測される最大反応の 50%に必要な用量) の幾何平均値は 37 μ g (95%信頼区間 : 18, 57) であり、母集団から FEV₁ 値 (最大値) は 0.185L (95%信頼区間 : 0.154, 0.216) と予測され、本剤の気管支拡張作用が確認された。

副次評価項目である投与 7 日目の朝投与後 0~24 時間連続 FEV₁ 値の推移から、同一の 1 日用量を 1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与で比較したところ、気管支拡張効果に関して 1 日 2 回投与によるベネフィットは示されなかった。



解析は、平均ベースライン、治験薬投与期間ベースライン、治療群、治験薬投与期間、時間、時間と治験薬投与期間ベースラインの交互作用項、時間と平均ベースラインの交互作用項及び時間と治療群の交互作用項を固定効果、被験者を変量効果とした混合モデルを用いて行った。

投与 7 日目における FEV₁ 値 (L) のベースラインからの変化量のプラセボ群との
治療群間差の調整済平均値 (95%信頼区間) の経時的推移

治験薬と関連がある有害事象は、UMEC 15.6 μ g 1 日 1 回投与群に味覚異常が 1/60 例 (2%)、UMEC 125 μ g 1 日 1 回投与群に味覚異常が 2/60 例 (3%)、振戦及び鼻咽頭炎が各 1/60 例 (2%)、UMEC 15.6 μ g 1 日 2 回投与群に頭痛が 1/56 例 (2%) であった。治験期間中に治験薬と関連がある重篤な有害事象はみられなかった。

9) 承認時評価資料 : 海外第II相試験 (AC4115321 試験)

参考文献 : Church A, et al. : BMC Pulmonary Medicine. 2014 ; 14 (1) : 2.

本邦において承認された用法・用量は、ウメクリジニウム臭化物 (ウメクリジニウムとして) 62.5 μ g 1 日 1 回である。

2) 比較試験

第Ⅲ相国際共同試験 (AC4115408 試験) ³⁾

試験デザイン	ウメクリジニウム臭化物 (ウメクリジニウムとして) (UMEC) 62.5µg 及び 125µg をエリプタを用いて、1日1回12週間投与したときの有効性及び安全性を評価する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象	慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者 206 例 (日本人 21 例を含む)
主な登録基準	<p>< 前観察期間の組み入れ基準 ></p> <ul style="list-style-type: none"> ・外来患者 ・男性又は女性患者 (妊娠可能な女性は適切な避妊方法を実施すること) ・前観察期間の開始時に 40 歳以上の患者 ・米国胸部学会/欧州呼吸器学会による診断基準に従って COPD と診断されている患者 ・前観察期間の開始時に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患者 ・前観察期間の開始時のサルブタモール吸入後の 1 秒量 (FEV₁) / 努力性肺活量 (FVC) 比が 0.70 未満であり、サルブタモール吸入後の FEV₁ が、米国健康栄養試験調査 (NHANES) III 基準方程式を用いて算出した予測値の 70% 以下の患者 ・前観察期間の開始時に英国医学研究協議会の呼吸困難評価指標 (mMRC) スコアが 2 以上の患者 <p>< 無作為割付け時の選択基準 ></p> <ul style="list-style-type: none"> ・前観察期間中又は治療開始来院時に COPD の増悪又は下気道感染症が認められなかった患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・喘息と診断されている患者 ・COPD 以外の呼吸器疾患 (α1-アンチトリプシン欠損症、活動性結核、気管支拡張症、サルコイドーシス、肺線維症、肺高血圧症、間質性肺疾患など) を有する患者。なお、アレルギー性鼻炎の患者は組み入れ対象とした。 ・前観察期間の開始前 12 週間以内に COPD 又は肺炎のため入院した患者 ・前観察期間の開始前 12 ヶ月以内に肺切除歴のある患者
試験方法	前観察期間終了後、12 週間の治療期間を開始し、UMEC 62.5µg 群、UMEC 125µg 群及びプラセボ群に無作為に割り付けた。すべての治験薬は、1日1回 (朝) 投与された。
主要評価項目	・投与 85 日目のトラフ FEV ₁ 値 (投与 84 日目 (投与 12 週目) の投与後 23 時間及び投与後 24 時間に測定された FEV ₁ 値の平均値)
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・投与 1、28 日目及び投与 84 日目の投与後 0~6 時間の FEV₁ 加重平均値 ・投与 1 日目及び投与 84 日目の投与後 1、3、6、23 時間及び投与後 24 時間の連続 FEV₁ 値

本邦において承認された用法・用量は、ウメクリジニウム臭化物 (ウメクリジニウムとして) 62.5µg 1日1回である。

結果	<p>有効性：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与 85 日目のトラフ FEV₁ 値 投与 85 日目のトラフ FEV₁ 値におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値について、プラセボ群との群間差 (95%信頼区間) は、UMEC 62.5µg 群 0.127L (0.052, 0.202)、UMEC 125µg 群 0.152L (0.076, 0.229) であり、統計学的に有意な改善が認められた (p<0.001, 反復測定混合モデル解析)。 ・投与後 0~6 時間の FEV₁ 加重平均値 (投与 1, 28 日目及び投与 84 日目) 投与 1, 28 日目及び投与 84 日目の投与後 0~6 時間の FEV₁ 加重平均値におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値について、プラセボ群との群間差 (95%信頼区間) は、UMEC 62.5µg 群でそれぞれ 0.125L (0.083, 0.166)、0.165L (0.105, 0.224) 及び 0.166L (0.094, 0.239)、UMEC 125µg 群でそれぞれ 0.147L (0.105, 0.188)、0.196L (0.135, 0.256) 及び 0.191L (0.117, 0.265) であり、いずれにおいても統計学的に有意な改善が認められた (p<0.001, 反復測定混合モデル解析)。 ・24 時間の連続 FEV₁ 値 (投与 1 日目及び投与 84 日目) 投与 1 日目及び投与 84 日目の連続 FEV₁ 値の変化量の最小二乗平均値は、UMEC 62.5µg 群及び UMEC 125µg 群のいずれにおいても、プラセボ群と比較して、24 時間を通して測定したどの時点においても、統計学的に有意な改善が認められた (p≤0.003, 反復測定混合モデル解析)。 <p>安全性：</p> <p>治験薬と関連がある有害事象は、プラセボ群 1/68 例 (1%)、UMEC 62.5µg 群 2/69 例 (3%)、UMEC 125µg 群 1/69 例 (1%) に認められた。治験薬と関連がある重篤な有害事象はなかった。</p>
----	---

3) 承認時評価資料：第Ⅲ相国際共同試験 (AC4115408 試験)

参考文献：Trivedi R, et al. : Eur Respir J. 2014 ; 43 (1) : 72-81.

第Ⅲ相国際共同試験 (DB2113361 試験)¹⁰⁾

試験デザイン	ウメクリジニウム臭化物 (ウメクリジニウムとして) (UMEC) /ピランテロールトリフェニル酢酸塩 (ピランテロールとして) (VI) 125/25µg、UMEC 125µg 及び VI 25µg を 1 日 1 回 24 週間投与したときの有効性及び安全性を評価する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象	慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者 1489 例 (日本人 74 例を含む)
主な登録基準	<p>< 前観察期間の組み入れ基準 ></p> <ul style="list-style-type: none"> ・外来患者 ・前観察期間の開始時に 40 歳以上の患者 ・男性又は女性患者 (妊娠可能な女性は適切な避妊方法を実施すること) ・米国胸部学会/欧州呼吸器学会による診断基準に従って COPD と診断された患者 ・前観察期間の開始時に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患者 ・前観察期間の開始時のサルブタモール吸入後の 1 秒量 (FEV₁) /努力性肺活量 (FVC) 比が 0.70 未満であり、サルブタモール吸入後の FEV₁ が米国健康栄養試験調査 (NHANES) III 基準方程式を用いて算出した予測値の 70% 以下の患者 ・前観察期間の開始時の英国医学研究協議会 (MRC) の呼吸困難評価指標 (mMRC) が 2 以上である患者 <p>< 無作為割付け時の選択基準 ></p> <ul style="list-style-type: none"> ・前観察期間中又は治療開始来院時に COPD の増悪又は下気道感染が認められなかった患者 ・前観察期間の最後の 7 日間のうち電子日記を 4 日以上記入していた患者

本邦において承認された用法・用量は、ウメクリジニウム臭化物 (ウメクリジニウムとして) 62.5µg 1日1回である。

V. 治療に関する項目

主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・喘息と診断されている患者 ・COPD以外の呼吸器疾患（α1-アンチトリプシン欠損症、活動性結核、気管支拡張症、サルコイドーシス、肺線維症、肺高血圧症及び間質性肺疾患など）を有する患者。なお、アレルギー性鼻炎の患者は組入れ可能とした。 ・前観察期間の開始前12週間以内に、COPD又は肺炎のため入院した患者 ・前観察期間の開始前12ヵ月以内に肺容量減少術を受けた患者
試験方法	前観察期間終了後、24週間の治療期間に移行し、UMEC/VI 125/25 μ g群、UMEC 125 μ g群、VI 25 μ g群及びプラセボ群に無作為に割り付けた。すべての治験薬は、1日1回（朝）投与された。
主要評価項目	・投与169日目のトラフFEV ₁ 値（投与168日目（投与24週目）の投与後23時間及び投与後24時間に測定されたFEV ₁ 値の平均値）
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・投与168日目の transition dyspnea index（TDI）focal scoreの平均値（TDI focal score：呼吸困難に対する治療効果の指標。ベースラインからの改善が1以上を臨床的に意義のある最小差（MCID）とする。） ・投与168日目における投与後0～6時間のFEV₁加重平均値
結果	<p>有効性：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与169日目のトラフFEV₁値 投与169日目のトラフFEV₁値におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値について、プラセボ群との群間差（95%信頼区間）は、UMEC 125μg群 0.160L（0.122, 0.198）、VI 25μg群 0.124L（0.086, 0.162）、UMEC/VI 125/25μg群 0.238L（0.200, 0.276）であり、いずれにおいても統計学的に有意な改善が認められた（$p < 0.001$，反復測定混合モデル解析）。 また、UMEC/VI 125/25μg群は、UMEC 125μg群及びVI 25μg群との群間差（95%信頼区間）がそれぞれ0.079L（0.046, 0.112）及び0.114L（0.081, 0.148）であり、いずれとの比較においても統計学的に有意な改善が認められた（$p < 0.001$，反復測定混合モデル解析）。 <p>・投与168日目のTDI focal score UMEC 125μg群、VI 25μg群及びUMEC/VI 125/25μg群における投与168日目のTDI focal scoreは、臨床的に意義のある改善とされる1点以上であった。また、UMEC/VI 125/25μg群の投与168日目の最小二乗平均値はプラセボ群と比較して、統計学的に有意な改善が認められた（$p < 0.001$，反復測定混合モデル解析）。</p> <p>・投与168日目の投与後0～6時間のFEV₁加重平均値 投与168日目の投与後0～6時間のFEV₁加重平均値におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値について、プラセボ群との群間差（95%信頼区間）は、UMEC 125μg群 0.178L（0.141, 0.216）、VI 25μg群 0.145L（0.107, 0.182）及びUMEC/VI 125/25μg群 0.287L（0.250, 0.324）であり、いずれにおいても数値上の差が認められた。</p> <p>また、UMEC/VI 125/25μg群は、UMEC 125μg群及びVI 25μg群との群間差（95%信頼区間）がそれぞれ0.109L（0.076, 0.141）及び0.142L（0.109, 0.175）であり、いずれとの比較においても数値上の差が認められた。</p> <p>安全性：</p> <p>治験薬と関連がある有害事象は、プラセボ群 12/275例（4%）、UMEC 125μg群 34/407例（8%）、VI 25μg群 32/404例（8%）、UMEC/VI 125/25μg群 36/403例（9%）に認められた。治験薬と関連がある重篤な有害事象は、心房細動（UMEC 125μg群 1例及びVI 25μg群 1例）及び胸痛（UMEC 125μg群）であった。</p>

本邦において承認された用法・用量は、ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）62.5 μ g 1日1回である。

	<p>・UMEC 125μg 群の 60 歳代男性患者は、投与開始から 46 日後に、グレード 3 又は重度の発作性心房細動を発現した。患者はサルブタモールを 2 回吸入し、状態が増悪し、入院した。心エコーでは左心房の軽度の拡張が認められた。被験者の心拍数は、自然に一夜にして減少した。被験者は、治療することなく洞調律に移行した。被験者は、塩化ナトリウム及びジルチアゼム塩酸塩を投与された。治験薬の投与は中断したが、本事象が 2 日後に回復後、治験薬の投与を 3 日後に再開した。</p> <p>・VI 25μg 投与群に割り付けられた 60 歳代女性患者は、治験薬投与開始から 129 日後に、グレード 3 又は重度の心房細動を発現した。胸痛のために入院し、心電図で頻回心室応答を伴う心房細動が認められた。ニトログリセリン及びジルチアゼム塩酸塩を投与された。臨床検査で TSH 増加が認められ、被験者は非重篤な甲状腺機能低下症と診断され、synthroid を投与された。CT スキャンでは、左肺上葉に 7mm の高吸収域が認められた。治験薬の投与は継続した。本事象は 3 日後に回復し、被験者は、プレドニゾン を漸減して抗生物質を投与され退院した。</p> <p>・UMEC 125μg 投与群の 60 歳代男性患者は、治験薬投与開始から 140 日後に、グレード 3 又は重度の胸痛を発現した。ドブタミン負荷テストを行い、下方の虚血性異常が示唆された。心電図では、正常洞調律、心拍数 87 で、左房拡大が疑われた。下外側に広範な ST-T 変化を認め、虚血が示唆され下壁梗塞が疑われた。入院し、鈍縁枝の中央部へのステント留置を伴う心臓カテーテル術が行われ、本事象は回復した。クロピドグレル二硫酸塩を投与され、治験薬は入院から 7 日後に中止した。</p>
--	---

10) 承認時評価資料：第Ⅲ相国際共同試験 (DB2113361 試験)
 参考文献：Celli B, et al. : Chest. 2014 ; 145 (5) : 981-991.

第Ⅲ相国際共同試験 (DB2113373 試験) ⁴⁾

試験デザイン	ウメクリジニウム臭化物 (ウメクリジニウムとして) (UMEC) /ピランテロールトリフェニル酢酸塩 (ピランテロールとして) (VI) 62.5/25 μ g、UMEC 62.5 μ g 及び VI 25 μ g を、エリプタを用いて 1 日 1 回 24 週間投与したときの有効性及び安全性を評価する、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象	慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者 1532 例 (日本人 68 例を含む)
主な登録基準	<p><前観察期間の組み入れ基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・外来患者 ・前観察期間の開始時に 40 歳以上の患者 ・男性又は女性患者 (妊娠可能な女性は適切な避妊方法を実施すること) ・米国胸部学会/欧州呼吸器学会による診断基準にしたがって COPD と診断された患者 ・前観察期間の開始時に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患者 ・前観察期間の開始時のサルブタモール吸入後の 1 秒量 (FEV₁) /努力性肺活量 (FVC) 比が 0.70 未満であり、サルブタモール吸入後の FEV₁ が米国健康栄養試験調査 (NHANES) III 基準方程式を用いて算出した予測値の 70%以下の患者 ・前観察期間の開始時の英国医学研究協議会 (MRC) の呼吸困難評価指数 (mMRC) が 2 以上である患者 <p><無作為割付け時の選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・前観察期間中又は治療開始来院時に COPD の増悪又は下気道感染が認められなかった患者 ・前観察期間の最後の 7 日間のうち電子日記を 4 日以上記入していた患者

本邦において承認された用法・用量は、ウメクリジニウム臭化物 (ウメクリジニウムとして) 62.5 μ g 1日1回である。

V. 治療に関する項目

主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・喘息と診断されている患者 ・COPD以外の呼吸器疾患（α1-アンチトリプシン欠損症、活動性結核、気管支拡張症、サルコイドーシス、肺線維症、肺高血圧症及び間質性肺疾患など）を有する患者。なお、アレルギー性鼻炎の患者は組入れ可能とした。 ・前観察期間の開始前12週間以内に、COPD又は肺炎のため入院した患者 ・前観察期間の開始前12ヵ月以内に肺容量減少術を受けた患者 																												
試験方法	前観察期間終了後、24週間の治療期間に移行し、UMEC/VI 62.5/25 μ g群、UMEC 62.5 μ g群、VI 25 μ g群及びプラセボ群に無作為に割り付けた。すべての治験薬は、1日1回（朝）投与された。																												
主要評価項目	・投与169日目のトラフFEV ₁ 値（投与168日目（投与24週目）の投与後23時間及び投与後24時間に測定されたFEV ₁ 値の平均値）																												
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・投与168日目の transition dyspnea index（TDI）focal scoreの平均値（TDI focal score：呼吸困難に対する治療効果の指標。ベースラインからの改善が1以上を臨床的に意義のある最小差（MCID）とする。） ・投与168日目における投与後0～6時間のFEV₁加重平均値 																												
結果	<p>有効性：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与169日目のトラフFEV₁値 <p>投与169日目のトラフFEV₁値におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値について、プラセボ群との群間差は、UMEC 62.5μg群、VI 25μg群及びUMEC/VI 62.5/25μg群のいずれにおいても、統計学的に有意な改善が認められた（$p < 0.001$，反復測定混合モデル解析）。</p> <p>また、UMEC/VI 62.5/25μg群はUMEC 62.5μg群及びVI 25μg群との比較においても統計学的に有意な改善が認められた（$p = 0.004$及び$p < 0.001$，反復測定混合モデル解析）。</p> <table border="1" data-bbox="422 1097 1436 1556"> <thead> <tr> <th></th> <th>UMEC/VI 62.5/25μg群</th> <th>UMEC 62.5μg群</th> <th>VI 25μg群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">全体集団</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群との差 [95%信頼区間]^{a)}、 p値^{a)}</td> <td>0.167 [0.128, 0.207] p<0.001</td> <td>0.115 [0.076, 0.155] p<0.001</td> <td>0.072 [0.032, 0.112] p<0.001</td> </tr> <tr> <td>UMEC/VI 62.5/25μgとの差 [95%信頼区間]^{a)}、 p値^{a)}</td> <td style="text-align: center;">/</td> <td>0.052 [0.017, 0.087] p=0.004</td> <td>0.095 [0.060, 0.130] p<0.001</td> </tr> <tr> <td colspan="4">日本人部分集団</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群との差 [95%信頼区間]^{b)}</td> <td>0.201 [0.013, 0.388]</td> <td>0.215 [0.018, 0.412]</td> <td>0.114 [-0.076, 0.303]</td> </tr> <tr> <td>UMEC/VI 62.5/25μgとの差 [95%信頼区間]^{b)}</td> <td style="text-align: center;">/</td> <td>-0.014 [-0.177, 0.149]</td> <td>0.087 [-0.067, 0.241]</td> </tr> </tbody> </table> <p>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</p> <p>b) 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</p>		UMEC/VI 62.5/25 μ g群	UMEC 62.5 μ g群	VI 25 μ g群	全体集団				プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} 、 p値 ^{a)}	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 μ gとの差 [95%信頼区間] ^{a)} 、 p値 ^{a)}	/	0.052 [0.017, 0.087] p=0.004	0.095 [0.060, 0.130] p<0.001	日本人部分集団				プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{b)}	0.201 [0.013, 0.388]	0.215 [0.018, 0.412]	0.114 [-0.076, 0.303]	UMEC/VI 62.5/25 μ gとの差 [95%信頼区間] ^{b)}	/	-0.014 [-0.177, 0.149]	0.087 [-0.067, 0.241]
	UMEC/VI 62.5/25 μ g群	UMEC 62.5 μ g群	VI 25 μ g群																										
全体集団																													
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} 、 p値 ^{a)}	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 μ gとの差 [95%信頼区間] ^{a)} 、 p値 ^{a)}	/	0.052 [0.017, 0.087] p=0.004	0.095 [0.060, 0.130] p<0.001																										
日本人部分集団																													
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{b)}	0.201 [0.013, 0.388]	0.215 [0.018, 0.412]	0.114 [-0.076, 0.303]																										
UMEC/VI 62.5/25 μ gとの差 [95%信頼区間] ^{b)}	/	-0.014 [-0.177, 0.149]	0.087 [-0.067, 0.241]																										

本邦において承認された用法・用量は、ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）62.5 μ g 1日1回である。

- ・投与 168 日目の TDI focal score
 UMEC 62.5 μ g 群、VI 25 μ g 群、UMEC/VI 62.5/25 μ g 群における投与 168 日目の TDI focal score は、臨床的に意義のある改善とされる 1 点以上であった。また、UMEC 62.5 μ g 群、VI 25 μ g 群、UMEC/VI 62.5/25 μ g 群の最小二乗平均値はプラセボ群と比較して、統計学的に有意な改善が認められた ($p < 0.001$, 反復測定混合モデル解析)。
- ・投与 168 日目の投与後 0～6 時間の FEV₁ 加重平均値
 投与 168 日目の投与後 0～6 時間における FEV₁ 加重平均値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値について、プラセボ群との群間差 (95%信頼区間) は、UMEC 62.5 μ g 群 0.150L (0.110, 0.190)、VI 25 μ g 群 0.122L (0.082, 0.162) 及び UMEC/VI 62.5/25 μ g 群 0.242L (0.202, 0.282) であり、いずれにおいても数値上の差が認められた。また、UMEC/VI 62.5/25 μ g 群は、UMEC 62.5 μ g 群及び VI 25 μ g 群との群間差 (95%信頼区間) がそれぞれ 0.092L (0.056, 0.127) 及び 0.120L (0.084, 0.155) であり、いずれとの比較においても数値上の差が認められた。
- 安全性：
 治験薬と関連がある有害事象は、プラセボ群 19/280 例 (7%)、UMEC 62.5 μ g 群 34/418 例 (8%)、VI 25 μ g 群 26/421 例 (6%)、UMEC/VI 62.5/25 μ g 群 25/413 例 (6%) に認められた。治験薬と関連がある重篤な有害事象は、心房細動 (UMEC/VI 62.5/25 μ g 群)、頻脈 (UMEC 62.5 μ g 群) 及び突然死 (VI 25 μ g 群) であった。
- ・UMEC/VI 62.5/25 μ g 投与群の 60 歳代男性患者は、治験薬投与開始から 167 日後、かつ最終投与から 1 日後にグレード 2 又は中等度の発作性心房細動を発現した。心電図で心房細動が記録され、入院した。アミオダロン、ヘパリン及びメトプロロールを投与された。事象発現翌日に本事象は回復した。
- ・UMEC 62.5 μ g 投与群の 50 歳代女性患者は、治験薬投与開始から 145 日後にグレード 3 又は重度の COPD 増悪を発現した。7 日後に入院、同日に、心拍数 114 bpm のグレード 3 又は重度の頻脈を発現した。デキサメタゾン、リンゲル液、セフォタキシム、エノキサパリン、ドパミン、フロセミド、oxpentifylline、Euphyllin、塩化カリウム、硫酸マグネシウム及び塩化ナトリウムを投与された。治験薬の投与を入院日に中止した。翌日、グレード 3 又は重度の急性呼吸不全を発現した。頻脈について、後遺症は残ったが回復していたと報告された。被験者は無呼吸及び心停止を発現し、急性呼吸不全及び COPD 増悪のために死亡した。治験責任医師は、頻脈については、治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。
- ・VI 25 μ g 投与群の 60 歳代女性患者は、治験薬投与開始から 6 日後に、グレード 3 又は重度の突然死を発現した。被験者は治験薬投与開始 3 日後から吐き気がすると報告しており、嘔吐を引き起こした。その後、その週に被験者は軽度の悪心、食欲不振及び下痢を発現した。治験薬投与開始から 6 日後、浮動性めまいを訴え、気絶し、死亡した。

4) 承認時評価資料：第Ⅲ相国際共同試験 (DB2113373 試験)

参考文献：Donohue JF, et al. : Respir Med. 2013 ; 107 (10) : 1538-1546.

本邦において承認された用法・用量は、ウメクリジニウム臭化物 (ウメクリジニウムとして) 62.5 μ g 1日1回である。

V. 治療に関する項目

海外第Ⅲ相試験 (DB2113374 試験) ¹⁾

試験デザイン	ウメクリジニウム臭化物 (ウメクリジニウムとして) (UMEC) /ピランテロールトリフェニル酢酸塩 (ピランテロールとして) (VI) 62.5/25 μ g、UMEC/VI 125/25 μ g、UMEC 125 μ g 及びチオトロピウム臭化物水和物 (チオトロピウムとして) (TIO) 18 μ g を 1 日 1 回 24 週間投与したときの有効性及び安全性を評価する多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルブライント、実薬対照、並行群間比較試験
対象	慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者 869 例
主な登録基準	<p><前観察期間の組み入れ基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・外来患者 ・前観察期間の開始時に 40 歳以上の患者 ・男性又は女性患者 (妊娠可能な女性患者は、適切な避妊方法を実施すること) ・米国胸部学会/欧州呼吸器学会による診断基準に従って COPD と診断されている患者 ・前観察期間の開始時に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患者 ・前観察期間の開始時のサルブタモール吸入後の 1 秒量 (FEV₁) /努力性肺活量 (FVC) 比が 0.70 未満であり、サルブタモール吸入後の FEV₁ が、米国健康栄養試験調査 (NHANES) III 基準方程式を用いて算出した予測値の 70%以下の患者 ・前観察期間の開始時の英国医学研究協会 (MRC) の呼吸困難評価指標 (mMRC) のスコアが 2 以上である患者 <p><無作為割付け時の選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・前観察期間中又は治療開始来院時に COPD の増悪 (治験薬又は救済薬サルブタモール以外の治療を必要とする COPD 症状の悪化と定義) 又は下気道感染が認められなかった患者 ・前観察期間の最後の 7 日間のうち、電子日記を 4 日以上記入した患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・喘息と診断されている患者 ・COPD 以外の呼吸器疾患 (α1-アンチトリプシン欠損症、活動性結核、気管支拡張症、サルコイドーシス、肺線維症、肺高血圧症、間質性肺疾患など) を有する患者。なお、アレルギー性鼻炎の患者は組入れ可能とした。 ・前観察期間の開始前 12 週間以内に、COPD 又は肺炎のため入院した患者 ・前観察期間の開始前 12 ヶ月以内に肺容量減少術を受けた患者
試験方法	前観察期終了後、24 週間の治療期間を開始し、UMEC/VI 125/25 μ g、UMEC/VI 62.5/25 μ g、UMEC 125 μ g 又は TIO に無作為に割り付けた。すべての治験薬は 1 日 1 回 (朝)、UMEC/VI、UMEC 及びそのプラセボはエリプタを用いて、TIO 及びそのプラセボはハンディヘラーを用いて投与された。
主要評価項目	・投与 169 日目のトラフ FEV ₁ 値 (投与 168 日目 (投与 24 週目) の投与後 23 時間及び投与後 24 時間に測定された FEV ₁ 値の平均値)
副次評価項目	・投与 24 週目 (投与 168 日目) の投与後 0~6 時間の FEV ₁ 加重平均値
結果	<ul style="list-style-type: none"> ・投与 169 日目のトラフ FEV₁ 値 投与 169 日目のトラフ FEV₁ 値におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、UMEC 125μg 群 0.186L、UMEC/VI 62.5/25μg 群 0.208L、UMEC/VI 125/25μg 群 0.223L 及び TIO 群 0.149L であった。 TIO 群との群間差 (95%信頼区間) は、UMEC/VI 125/25μg 群 0.074L (0.025, 0.123) であり、統計学的に有意な改善が認められた (p=0.003, 反復測定混合モデル解析)。 また、UMEC/VI 62.5/25μg 群では 0.060L (0.010, 0.109) と数値上の差が認められた。

本邦において承認された用法・用量は、ウメクリジニウム臭化物 (ウメクリジニウムとして) 62.5 μ g 1日1回である。

・投与 24 週目（投与 168 日目）の投与後 0～6 時間の FEV₁ 加重平均値
 投与 168 日目の投与後 0～6 時間の FEV₁ 加重平均値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、UMEC 125µg 群 0.206L、UMEC/VI 62.5/25µg 群 0.276L、UMEC/VI 125/25µg 群 0.282L 及び TIO 群 0.180L であった。
 TIO 群との群間差（95%信頼区間）は、UMEC/VI 62.5/25µg 群 0.096L（0.050, 0.142）及び UMEC/VI 125/25µg 群 0.101L（0.055, 0.147）であり、数値上の差が認められた。

安全性：

治験薬と関連がある有害事象は、UMEC 125µg 群 28/222 例（13%）、UMEC/VI 62.5/25µg 群 16/217 例（7%）、UMEC/VI 125/25µg 群 17/215 例（8%）、TIO 群 16/215 例（7%）に認められた。

11) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験（DB2113374 試験）

参考文献：Decramer M, et al. : Lancet Respir Med. 2014 ; 2 (6) : 472-486.

海外第Ⅲ相試験（DB2114417 試験）¹²⁾

慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者 348 例を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験で、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）62.5/25µg、UMEC/VI 125/25µg、UMEC 62.5µg、UMEC 125µg 又は VI 25µg を 1 日 1 回 12 週間投与したときの有効性を評価した。

主要評価項目である投与 12 週目の投与後 3 時間の運動持続時間（EET）におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値について、プラセボ群との群間差（95%信頼区間）は、UMEC 62.5µg 群 26.5s（-25.9, 78.9）及び UMEC 125µg 群 13.1s（-38.9, 65.1）であり、いずれも統計学的に有意な差は認められなかった。投与 12 週目のトラフ FEV₁ 値におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値について、プラセボ群との群間差（95%信頼区間）は、UMEC 62.5µg 群 0.087L（0.030, 0.143）及び UMEC 125µg 群 0.140L（0.084, 0.196）であり、UMEC 125µg 群において数値上の差が認められた。

副次評価項目である投与 12 週目の最大吸気量（IC）、機能的残気量（FRC）及び残気量（RV）（トラフ値及び投与後 3 時間）におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、UMEC 62.5µg 群及び UMEC 125µg 群において、UMEC 62.5µg 群の IC トラフ値を除きプラセボ群と比較して数値上の改善が認められた。投与 12 週目の投与後 3 時間の FEV₁ 値におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値について、プラセボ群との群間差（95%信頼区間）は、UMEC 62.5µg 群 0.129L（0.070, 0.188）及び UMEC 125µg 群 0.163L（0.105, 0.221）であり、いずれにおいても数値上の差が認められた。

治験薬と関連がある有害事象は、プラセボ群 7/170 例（4%）、UMEC 62.5µg 群 0 例、UMEC 125µg 群 3/50 例（6%）、VI 25µg 群 4/76 例（5%）、UMEC/VI 62.5/25µg 群 4/152 例（3%）、UMEC/VI 125/25µg 群 3/144 例（2%）に認められた。治験薬と関連がある重篤な有害事象はなかった。

12) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験（DB2114417 試験）

参考文献：Maltais F, et al. : Ther Adv Respir Dis. 2014 ; 8 (6) : 169-181.

本邦において承認された用法・用量は、ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）62.5µg 1 日 1 回である。

海外第Ⅲ相試験 (DB2114418 試験)¹³⁾

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者 307 例を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験で、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) 62.5/25 μ g、UMEC/VI 125/25 μ g、UMEC 62.5 μ g、UMEC 125 μ g 又は VI 25 μ g を 1 日 1 回 12 週間投与したときの有効性を評価した。

主要評価項目である投与 12 週目の投与後 3 時間の運動持続時間 (EET) におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値について、プラセボ群との群間差 (95%信頼区間) は、UMEC 62.5 μ g 群 25.0s (-41.0, 91.0) 及び UMEC 125 μ g 群 74.7s (6.0, 143.4) であり、UMEC 125 μ g 群で統計学的に有意な改善が認められた ($p=0.033$, 反復測定混合モデル解析)。投与 12 週目のトラフ FEV₁ 値におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値について、プラセボ群との群間差 (95%信頼区間) は、UMEC 62.5 μ g 群 0.144L (0.086, 0.203) 及び UMEC 125 μ g 群 0.255 (0.193, 0.318) であり、いずれにおいても統計学的に有意な改善が認められた ($p<0.001$, 反復測定混合モデル解析)。

副次評価項目である投与 12 週目の最大吸気量 (IC)、機能的残気量 (FRC) 及び残気量 (RV) (トラフ値及び投与後 3 時間) におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、UMEC 62.5 μ g 群及び UMEC 125 μ g 群において、UMEC 62.5 μ g 群の IC トラフ値及び FRC トラフ値、UMEC 125 μ g 群の FRC トラフ値を除き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。投与 12 週目の投与後 3 時間の FEV₁ 値におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値について、プラセボ群との群間差 (95%信頼区間) は、UMEC 62.5 μ g 群 0.187L (0.124, 0.251) 及び UMEC 125 μ g 群 0.235L (0.166, 0.303) であり、いずれにおいても統計学的に有意な改善が認められた ($p<0.001$, 反復測定混合モデル解析)。

治験薬と関連がある有害事象は、プラセボ群 7/151 例 (5%)、UMEC 62.5 μ g 群 1/40 例 (3%)、UMEC 125 μ g 群 1/41 例 (2%)、VI 25 μ g 群 3/64 例 (5%)、UMEC/VI 62.5/25 μ g 群 8/130 例 (6%)、UMEC/VI 125/25 μ g 群 7/128 例 (5%) に認められた。治験薬と関連がある重篤な有害事象は、治験薬投与期間中の VI 25 μ g 群の 1 例にみられた白血球破碎性血管炎であった。VI 25 μ g 群の 50 歳代女性患者は、合併症に混合性結合組織病及び酒さがあり、ラモトリギン及びモルヒネを含む複数の併用薬を投与していた。治験薬投与開始から 19 日後で、ラモトリギン投与開始から 11 日後にグレード 3 又は重度のアレルギー性血管炎を発現した。入院後、被験者はプレドニゾロン、セチリジン塩酸塩及び bendrofluazide を投与された。事象発現後 16 日後に治験薬投与を中止した。顔及び体幹上部は明らかな改善が認められたが、体幹主要部及び四肢近位部には紫色の発疹が残っていた。

13) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験 (DB2114418 試験)

参考文献：Maltais F, et al. : Ther Adv Respir Dis. 2014 ; 8 (6) : 169-181.

本邦において承認された用法・用量は、ウメクリジニウム臭化物 (ウメクリジニウムとして) 62.5 μ g 1 日 1 回である。

海外第Ⅲ相試験 (AC4116135 試験) ¹⁴⁾

試験デザイン	フルチカゾンプロピオン酸エステル/サルメテロールキシナホ酸塩 (FP/SALM) 250/50 μ g の 1 日 2 回投与にウメクリジニウム臭化物 (ウメクリジニウムとして) (UMEC) 62.5 μ g 及び 125 μ g を 1 日 1 回 12 週間併用投与したときの有効性及び安全性を、FP/SALM 250/50 μ g とプラセボの併用投与と比較する多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験
対象	慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者 614 例
主な登録基準	<p><前観察期間の組み入れ基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・外来患者 ・男性又は女性患者 (妊娠可能な女性患者は適切な避妊方法を実施すること) ・前観察期間の開始時に 40 歳以上の患者 ・米国胸部学会/欧州呼吸器学会による診断基準に従って COPD と診断されている患者 ・前観察期間の開始時に喫煙している又は過去に 10 pack-years 以上の喫煙歴がある患者 ・前観察期間の開始時のサルブタモール吸入前後の 1 秒量 (FEV₁) / 努力性肺活量 (FVC) 比が 0.70 未満であり、サルブタモール吸入前後の FEV₁ が、米国健康栄養試験調査 (NHANES) III 基準方程式を用いて算出した予測値の 70% 以下の患者 ・前観察期間の開始時の英国医学研究協議会の呼吸困難評価指標 (mMRC) スコアが 2 以上の患者 <p><無作為割付け時の選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・前観察期間中又は治療開始来院時に、COPD の増悪 (治験薬又は救済薬サルブタモール以外の治療を必要とする COPD 症状の悪化と定義) 又は下気道感染症あるいは肺炎が認められなかった患者 ・非盲検下で投与される FP/SALM 250/50μg 1 日 2 回投与の服薬遵守率が 80~120% の患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・喘息と診断されている患者 ・COPD 以外の呼吸器疾患 [α1-アンチトリプシン欠損症、活動性の肺感染症 (結核など)、肺癌] を有する患者。気管支拡張症、肺高血圧症、サルコイドーシス及び間質性肺疾患などの重要な呼吸器疾患を有する患者は、治験責任医師の判断により除外 ・前観察期間の開始前 12 週間以内に COPD 又は肺炎による入院歴のある患者 ・前観察期間の開始前 12 ヶ月以内に肺容量減少術を受けた患者
試験方法	4 週間の前観察期間に移行後、FP/SALM 250/50 μ g を 1 日 2 回投与された。前観察期間完了後、12 週間の治療期間に移行し、UMEC 62.5 μ g+FP/SALM 群、UMEC 125 μ g+FP/SALM 群又はプラセボ+FP/SALM 群のいずれかに割り付けた。FP/SALM は非盲検下で ACCUHALER/DISKUS により 1 日 2 回 (朝と夜) 投与された。UMEC 62.5 μ g、UMEC 125 μ g 又はプラセボは二重盲検下でドライパウダー吸入器 (DPI) により 1 日 1 回 (朝) 投与された。朝の吸入は、FP/SALM、UMEC 又はプラセボの順とした。
主要評価項目	・投与 85 日目のトラフ FEV ₁ 値 (投与 84 日目 (投与 12 週目) の投与後 23 及び 24 時間の FEV ₁ 値の平均値)
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・投与 84 日目の投与後 0~6 時間の FEV₁ 加重平均値 (投与前、投与後 15 分、30 分、1 時間、3 時間及び 6 時間の FEV₁ 値から算出) ・救済薬サルブタモールの使用状況 (未使用日数の割合及び 1 日当たりの使用回数)
結果	<p>有効性 :</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与 85 日目のトラフ FEV₁ 値 <p>投与 85 日目のトラフ FEV₁ 値におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値について、プラセボ+FP/SALM 群との群間差 (95% 信頼区間) は、UMEC 62.5 μg+FP/SALM 群 0.147L (0.107, 0.187) 及び UMEC 125 μg+FP/SALM 群 0.138 (0.097, 0.178) であり、いずれにおいても統計学的に有意な改善が認められた (p<0.001, 反復測定混合モデル解析)。</p>

本邦において承認された用法・用量は、ウメクリジニウム臭化物 (ウメクリジニウムとして) 62.5 μ g 1 日 1 回である。

・投与 84 日目の投与後 0～6 時間の FEV₁ 加重平均値
 投与 84 日目の投与後 0～6 時間の FEV₁ 加重平均値におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値について、プラセボ+FP/SALM 群との群間差 (95%信頼区間) は、UMEC 62.5 μg+FP/SALM 群 0.164 (0.126, 0.203) 及び UMEC 125 μg+FP/SALM 群 0.160 (0.122, 0.199) であり、いずれにおいても統計学的に有意な改善が認められた (p<0.001, 反復測定混合モデル解析)。

・救済薬サルブタモールの使用状況
 投与 1～12 週目の救済薬未使用日数の割合におけるベースラインからの平均変化は、UMEC 62.5μg+FP/SALM 群 (13.3%) 及び UMEC 125μg+FP/SALM 群 (11.1%) のいずれにおいても、プラセボ+FP/SALM 群 (4.9%) と比較して高かった。
 ベースライン時の救済薬の平均使用回数は 1.9～2.1 回/日であった。
 投与 1～12 週目の救済薬の 1 日当たりの使用回数におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値について、プラセボ+FP/SALM 群との群間差 (95%信頼区間) は、UMEC 62.5 μg+FP/SALM 群-0.3 回/日 (-0.5, -0.1) 及び UMEC 125 μg+FP/SALM 群-0.3 回/日 (-0.5, -0.1) であり、いずれにおいても統計学的に有意な改善が認められた (p=0.016 及び p=0.015, 共分散分析 (ANCOVA))。

安全性：

治験薬と関連がある有害事象は、プラセボ+FP/SALM 群 17/205 例 (8%)、UMEC 62.5μg+FP/SALM 群 16/204 例 (8%)、UMEC 125μg+FP/SALM 群 22/205 例 (11%) に認められた。

治療期間中に死亡に至った有害事象は、過量投与、脳血管発作及び心肺停止の 1 例 (UMEC 125μg+FP/SALM 群) でいずれも治験薬と関連があると判断された。治験薬と関連がある死亡以外の重篤な有害事象は、UMEC 125μg+FP/SALM 群の同一被験者 1 例に認められた頭痛、視覚障害、プラセボ+FP/SALM 群の 1 例に認められた心房細動であった。

・UMEC 125μg+FP/SALM 群の 60 歳代男性患者は、治験薬投与開始 29 日後、グレード 2 又は中等度の薬剤/治験薬過量投与が認められた。治験薬投与開始 38 日後、グレード 3 又は重度の脳卒中と、グレード 3 又は重度の心肺停止を発現し、バソプレシン、アドレナリン及び塩化ナトリウムを投与された。治験薬及び FP/SALM の投与を中止し、治験を中止した。同日に心肺停止、薬剤/治験薬過量投与及び脳卒中のため死亡した。

・UMEC 125μg+FP/SALM 群の 60 歳代男性患者は、治験薬投与開始 6 日後、グレード 3 又は重度の視覚障害 (原因不明) と、グレード 3 又は重度の頭痛増悪 (原因不明) を発現し入院した。治験薬及び FP/SALM の投与を中止し、治験を中止した。入院翌日に本事象から回復した。

・プラセボ+FP/SALM 群の 60 歳代男性患者は、治験薬投与開始 7 日後、グレード 2 又は中等度の心房細動を発現し、入院した。neбивolol hydrochloride、ramipril、hydrochlorothiazide、phenprocoum 及び enoxaparin を投与された。入院 6 日後、本事象から回復し、被験者は退院した。

14) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験 (AC4116135 試験)

参考文献：Siler TM, et al. : COPD. 2016 ; 13 (1) : 1-10.

本邦において承認された用法・用量は、ウメクリジニウム臭化物 (ウメクリジニウムとして) 62.5μg 1日1回である。

海外第Ⅲ相試験 (AC4116136 試験) ¹⁵⁾

試験デザイン	フルチカゾンプロピオン酸エステル/サルメテロールキシナホ酸塩 (FP/SALM) 250/50 μ g の 1 日 2 回投与にウメクリジニウム臭化物 (ウメクリジニウムとして) (UMEC) 62.5 μ g 及び 125 μ g を 1 日 1 回 12 週間併用投与したときの有効性及び安全性を、FP/SALM 250/50 μ g とプラセボの併用投与と比較する多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験
対象	慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者 606 例
主な登録基準	<p><前観察期間の組み入れ基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・外来患者 ・男性又は女性患者 (妊娠可能な女性患者は適切な避妊方法を実施すること) ・前観察期間の開始時に 40 歳以上の患者 ・米国胸部学会/欧州呼吸器学会による診断基準に従って COPD と診断されている患者 ・前観察期間の開始時に喫煙している又は過去に 10 pack-years 以上の喫煙歴がある患者 ・前観察期間の開始時のサルブタモール吸入前後の 1 秒量 (FEV₁) /努力性肺活量 (FVC) 比が 0.70 未満であり、サルブタモール吸入前後の FEV₁ が、米国健康栄養試験調査 (NHANES) III 基準方程式を用いて算出した予測値の 70%以下の患者 ・前観察期間の開始時の英国医学研究協議会の呼吸困難評価指標 (mMRC) スコアが 2 以上の患者 <p><無作為割付け時の選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・前観察期間中又は治療開始来院時に、COPD の増悪 (治験薬又は救済薬サルブタモール以外の治療を必要とする COPD 症状の悪化と定義) 又は下気道感染症あるいは肺炎が認められなかった患者 ・非盲検下で投与される FP/SALM 250/50μg 1 日 2 回投与の服薬遵守率が 80~120%の患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・喘息と診断されている患者 ・COPD 以外の呼吸器疾患 [α1-アンチトリプシン欠損症、活動性の肺感染症 (結核など)、肺癌] を有する患者。気管支拡張症、肺高血圧症、サルコイドーシス及び間質性肺疾患などの重要な呼吸器疾患を有する患者は、治験責任医師の判断により除外 ・前観察期間の開始前 12 週間以内に COPD 又は肺炎による入院歴のある患者 ・前観察期間の開始前 12 ヶ月以内に肺容量減少術を受けた患者
試験方法	4 週間の前観察期間に移行後、FP/SALM 250/50 μ g を 1 日 2 回投与された。前観察期間完了後、12 週間の治療期間に移行し、UMEC 62.5 μ g+FP/SALM 群、UMEC 125 μ g+FP/SALM 群又はプラセボ+FP/SALM 群のいずれかに割り付けた。FP/SALM は非盲検下で ACCUHALER/DISKUS により 1 日 2 回 (朝と夜) 投与された。UMEC 62.5 μ g、UMEC 125 μ g 又はプラセボは二重盲検下でドライパウダー吸入器 (DPI) により 1 日 1 回 (朝) 投与された。朝の吸入は、FP/SALM、UMEC 又はプラセボの順とした。
主要評価項目	・投与 85 日目のトラフ FEV ₁ 値 (投与 84 日目 (投与 12 週目) の投与後 23 及び 24 時間の FEV ₁ 値の平均値)
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・投与 84 日目の投与後 0~6 時間の FEV₁ 加重平均値 (投与前、投与後 15 分、30 分、1 時間、3 時間及び 6 時間の FEV₁ 値から算出) ・救済薬サルブタモールの使用状況 (未使用日数の割合及び 1 日当たりの使用回数)
結果	<p>有効性:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与 85 日目のトラフ FEV₁ 値 <p>投与 85 日目のトラフ FEV₁ 値におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値について、プラセボ+FP/SALM 群との群間差 (95%信頼区間) は、UMEC 62.5 μg+FP/SALM 群 0.127L (0.089, 0.164) 及び UMEC 125 μg+FP/SALM 群 0.148 (0.111, 0.185) であり、いずれにおいても統計学的に有意な改善が認められた (p<0.001, 反復測定混合モデル解析)。</p>

本邦において承認された用法・用量は、ウメクリジニウム臭化物 (ウメクリジニウムとして) 62.5 μ g 1日1回である。

・投与 84 日目の投与後 0～6 時間の FEV₁ 加重平均値
 投与 84 日目の投与後 0～6 時間の FEV₁ 加重平均値におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値について、プラセボ+FP/SALM 群との群間差 (95%信頼区間) は、UMEC 62.5 μg+FP/SALM 群 0.144L (0.107, 0.182) 及び UMEC 125 μg+FP/SALM 群 0.165 (0.128, 0.203) であり、いずれにおいても統計学的に有意な改善が認められた (p<0.001, 反復測定混合モデル解析)。

・救済薬サルブタモールの使用状況
 投与 1～12 週目の救済薬未使用日数の割合におけるベースラインからの平均変化は、UMEC 62.5μg+FP/SALM 群 (8.4%) 及び UMEC 125μg+FP/SALM 群 (15.2%) のいずれにおいても、プラセボ+FP/SALM 群 (1.9%) と比較して高かった。
 ベースライン時の救済薬の平均使用回数は 2.2～2.4 回/日であった。
 投与 1～12 週目の救済薬の 1 日当たりの使用回数におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値について、プラセボ+FP/SALM 群との群間差 (95%信頼区間) は、UMEC 62.5 μg+FP/SALM 群-0.2 回/日 (-0.5, 0.0) 及び UMEC 125 μg+FP/SALM 群-0.5 回/日 (-0.8, -0.3) であり、UMEC 125 μg+FP/SALM 群において統計学的に有意な改善が認められた (p=0.085 及び p<0.001, 共分散分析 (ANCOVA))。

安全性 :

治験薬と関連がある有害事象は、プラセボ+FP/SALM 群 6/201 例 (3%)、UMEC 62.5μg+FP/SALM 群 17/203 例 (8%)、UMEC 125μg+FP/SALM 群 12/202 例 (6%) に認められた。治療期間中に死亡に至った有害事象は 2 例 (プラセボ+FP/SALM 群 1 例、UMEC 62.5μg+FP/SALM 群 1 例) で認められたが、いずれも FP/SALM 及び治験薬との関連はないと判断された。治験薬と関連がある死亡以外の重篤な有害事象は、プラセボ+FP/SALM 群の同一被験者 1 例で認められた急性呼吸不全及び COPD であった。

・UMEC 62.5μg+FP/SALM 群の 60 歳代男性患者は、治験薬投与開始 2 日後、グレード 3 又は重度の COPD 増悪を発現し、治験薬及び FP/SALM の投与を中止し、治験を中止した。その翌日、グレード 3 又は重度の急性低酸素性呼吸不全を発現し、入院した。
 potassium chloride、lorazepam、pantoprazole、methylprednisolone sodium succinate、frusemide、magnesium sulfate、morphine、Piperacillin/tazobactam、Oxycodone+acetaminophen、azithromycin、prednisone、Miracle mouthwash、paracetamol、Augmentin、Advair 及び Albuterol/ipratropium を投与された。治験薬及び FP/SALM の投与中止から 10 日後及び 26 日後に、急性低酸素性呼吸不全及び COPD 増悪からそれぞれ回復した。

15) 承認時評価資料 : 海外第Ⅲ相試験 (AC4116136 試験)

参考文献 : Siler TM, et al. : COPD. 2016 ; 13 (1) : 1-10.

本邦において承認された用法・用量は、ウメクリジニウム臭化物 (ウメクリジニウムとして) 62.5μg 1日1回である。

3) 安全性試験

海外第Ⅲ相試験 (DB2113359 試験) ¹⁶⁾

試験デザイン	ウメクリジニウム臭化物 (ウメクリジニウムとして) (UMEC)/ピランテロールトリフェニル酢酸塩 (ピランテロールとして) (VI) 125/25 μ g 及び UMEC 125 μ g を、1日1回 52週間 (12 ヶ月) 投与したときの安全性及び忍容性を評価する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象	慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者 562 例
主な登録基準	<p><前観察期間の組み入れ基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・外来患者 ・前観察期間の開始時に 40 歳以上の患者 ・男性又は女性患者 (妊娠可能な女性患者は、適切な避妊方法を実施すること) ・米国胸部学会/欧州呼吸器学会による診断基準に従って COPD と診断されている患者 ・前観察期間の開始時に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患者 ・前観察期間の開始時のサルブタモール吸入後の FEV₁/FVC 比が 0.70 未満であり、サルブタモール吸入後の FEV₁ が、米国健康栄養試験調査 (NHANES) III 基準方程式を用いて算出した予測値の 35~80% の患者 <p><無作為割付け時の選択基準></p> <p>前観察期間中又は治療開始来院時に COPD の増悪 (全身性ステロイド薬、抗生物質又は入院治療を必要とする COPD 症状の悪化と定義) 又は下気道感染が認められなかった患者</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・喘息と診断されている患者 ・COPD 以外の呼吸器疾患 (α1-アンチトリプシン欠損症、活動性結核、気管支拡張症、サルコイドーシス、肺線維症、肺高血圧症、間質性肺疾患など) を有する患者。なお、アレルギー性鼻炎の患者は組入れ可能とした。 ・前観察期間の開始前 12 週間以内に、COPD 又は肺炎のため入院した患者 ・前観察期間の開始前 12 ヶ月以内に肺容量減少術を受けた患者
試験方法	前観察期間終了後、52 週間の治療期間を開始し、UMEC/VI 125/25 μ g 群、UMEC 125 μ g 群又はプラセボ群に無作為に割り付けた。すべての治験薬は 1 日 1 回 (朝) 投与された。投与 12 ヶ月目の来院又は早期中止時の約 1 週間後に、安全性の後観察評価を電話連絡により実施した。
主要評価項目	<p>安全性 :</p> <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象の発現頻度 ・注目すべき有害事象 ・バイタルサイン、12 誘導心電図及び 24 時間ホルター心電図 ・COPD の増悪の発現頻度 ・救済薬サルブタモール又は臭化イプラトロピウムの使用 ・投与 6 ヶ月目及び投与 12 ヶ月目のトラフ FEV₁ 値
結果	<p>安全性 :</p> <p>有害事象の発現頻度は、プラセボ群 57/109 例 (52%)、UMEC 125μg 群 132/227 例 (58%)、UMEC/VI 125/25μg 群 120/226 例 (53%) であった。もっとも多く報告された有害事象は頭痛であり、その発現頻度はそれぞれ 8%、11%、9% であった。UMEC/VI 125/25μg 群では咳嗽を除き (UMEC/VI 125/25μg 群 3%、プラセボ群 <1%)、プラセボ群と同程度又はそれ以下であった。肺炎は、UMEC 125μg 群で報告されたが、UMEC/VI 125/25μg 群及びプラセボ群ではみられなかった。</p>

本邦において承認された用法・用量は、ウメクリジニウム臭化物 (ウメクリジニウムとして) 62.5 μ g 1日1回である。

治験薬と関連がある有害事象の発現頻度は、プラセボ群 14/109 例 (13%)、UMEC 125 μ g 群 28/227 例 (12%)、UMEC/VI 125/25 μ g 群 26/226 例 (12%) で、すべての治療群で同程度であった。UMEC 125 μ g 群の治験薬と関連がある有害事象の発現頻度は、上室性頻脈 (UMEC 125 μ g 群 2%、プラセボ群<1%) を除き、プラセボ群と同程度であった。UMEC/VI 125/25 μ g 群の治験薬と関連がある有害事象の発現頻度は、頭痛 (UMEC/VI 125/25 μ g 群 2%、プラセボ群<1%) を除き、プラセボ群と同程度又はそれ以下であった。治験薬と関連がある重篤な有害事象は、UMEC 125 μ g 群で報告された固有心室調律、心室性期外収縮の 1 例で認められた。患者は 50 歳代男性で、UMEC 125 μ g の投与開始から 184 日後にホルター心電図による検査でグレード 2 又は中等度の固有心室調律、二連発性心室性期外収縮と診断された。患者は無症状であった。他の検査は実施されず、本事象のための治療は実施されなかった。治験薬は投与開始 191 日後に中止され、治験薬の中止 21 日後に回復した。

・注目すべき有害事象

ムスカリン受容体拮抗薬及び β 刺激薬で知られている有害事象を注目すべき有害事象と設定した。治療期間中の心血管系作用の発現頻度は UMEC 125 μ g 群とプラセボ群では同程度であり、UMEC/VI 125/25 μ g 群では低かった (それぞれ 22%、23%及び 15%)。グルコースへの作用の発現頻度は UMEC 125 μ g 群<1%、UMEC/VI 125/25 μ g 群 4%であり、プラセボ群では報告されなかった。肺炎の発現頻度は UMEC 125 μ g 群 (5%) がプラセボ群 (2%) に比べて高かった。UMEC 125 μ g 群の内訳は、肺炎 (3%)、下気道感染 (1%)、気管支炎、肺臓炎及びウイルス性気管支炎 (各<1%) であった。

・バイタルサイン、12 誘導心電図及び 24 時間ホルター心電図

収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数のベースラインからの変化は治療期間を通じてすべての治療群で同程度であった。UMEC 125 μ g 群では異所性上室収縮及び短時間の上室性頻脈のような心房性不整脈の発現頻度がプラセボ群に比べて高かった。しかし、これらは臨床症状に関連した有害事象を伴うものではなかった。UMEC/VI 125/25 μ g 群及びプラセボ群の心房性不整脈の発現頻度は同程度であった。

・COPD の増悪

治療期間中に COPD の増悪が 1 回以上みられた被験者の割合は UMEC 125 μ g 群 15%、UMEC/VI 125/25 μ g 群 13%、プラセボ群 24%であった。後観察期間に COPD の増悪がみられた被験者は 4 例であった [プラセボ群 2 例 (2%)、UMEC 125 μ g 群及び UMEC/VI 125/25 μ g 群各 1 例 (<1%)]。また、最初の COPD の増悪までの時間の解析から、UMEC 125/25 μ g 群ではプラセボと比較して COPD の増悪リスクが低下することが示された [ハザード比 0.4 (95%信頼区間 : 0.3, 0.8)]。

・救済薬サルブタモール又はイプラトロピウムの使用

投与 1~52 週目における 1 日あたりの救済薬の使用回数のベースラインからの平均変化量のプラセボ群との差 (95%信頼区間) は、UMEC 125 μ g 群 -0.4 回/日 (-0.9, 0.1) 及び UMEC/VI 125/25 μ g 群 -1.0 回/日 (-1.4, -0.5) であった。

・投与 6 ヶ月目及び投与 12 ヶ月目のトラフ FEV₁ 値

トラフ FEV₁ 値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差 (95%信頼区間) は、投与 6 ヶ月目では、UMEC 125 μ g 群で 0.160L (0.083, 0.236)、UMEC/VI 125/25 μ g 群で 0.197L (0.121, 0.272) であり、投与 12 ヶ月目では UMEC 125 μ g 群で 0.178L (0.098, 0.258)、UMEC/VI 125/25 μ g 群で 0.231L (0.153, 0.310) であった。

16) 承認時評価資料 : 海外第Ⅲ相試験 (DB2113359 試験)

参考文献 : Donohue JF, et al. : Respir Res. 2014 ; 15 : 78.

本邦において承認された用法・用量は、ウメクリジニウム臭化物 (ウメクリジニウムとして) 62.5 μ g 1日1回である。

国内第Ⅲ相試験（AC4115361 試験）⁵⁾

試験デザイン	ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）（UMEC）125 μ g を1日1回、52週間投与したときの安全性及び忍容性を評価する多施設共同、オープン試験
対象	日本人の慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者 131 例
主な登録基準	<p><前観察期間の組み入れ基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・前観察期間の開始時に 40 歳以上の日本人男性又は女性の外来患者（妊娠可能な女性患者は、適切な避妊方法を実施すること） ・前観察期間の開始時に日本呼吸器学会 COPD ガイドラインにおいて COPD と診断されている患者 <ul style="list-style-type: none"> ・気管支拡張薬投与後のスパイロメトリーで 1 秒量（FEV₁）/努力性肺活量（FVC）<70%を満たすこと ・他の気流閉塞をきたし得る疾患を除外すること ・前観察期間の開始時に 10 pack-years 以上の喫煙歴がある患者（過去の喫煙者は前観察期間の開始時の 6 ヶ月以上前から禁煙しているものと定義） ・サルブタモール吸入後の FEV₁/FVC が 70%未満であり、FEV₁ が予測値の 80%未満の患者
主な除外基準	<p><前観察期間の開始時の除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・喘息と診断されている患者 ・COPD 以外の呼吸器疾患を有する患者（α1-アンチトリプシン欠損症、活動性の感染症、肺癌）。治験責任医師により、その他の重大な呼吸器疾患（臨床的に重大な気管支拡張症、肺高血圧症、サルコイドーシス、間質性肺炎など）を有すると判断された患者 ・前観察期間の開始前 12 週間以内に COPD 又は肺炎のために入院した患者 ・前観察期間の開始前 12 ヶ月以内に肺容量減少術を受けた患者 ・前観察期間の開始時の 12 誘導心電図検査で、Fridericia 式で補足した QT 間隔[QTc(F)] が 450msec 以上、脚ブロックを有する場合は QTc(F)が 480msec 以上の患者 ・1日 12 時間を超える長期酸素療法を受けている患者 ・ネブライザー療法として短時間作用性気管支拡張薬（アルブテロール/サルブタモールなど）を定期使用している患者 ・前観察期間の開始前4週間以内に急性期呼吸リハビリテーションプログラムを受けている患者 <p><治験薬投与開始時の除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・前観察期間中又は治験薬投与開始時に、COPD の増悪又は下気道感染症が認められた患者
試験方法	前観察期間終了後、52 週間の治療期間に移行し、UMEC 125 μ g をドライパウダー吸入器（DPI）により 1 日 1 回（朝）投与された。治療期間の最終評価時（52 週）の 1 週間後に、安全性の後観察を電話連絡により実施した。
主要評価項目	安全性： ・治療期間（52 週）に発現したすべての有害事象の発現頻度と重症度
副次評価項目	安全性： ・臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査） ・バイタルサイン ・12 誘導心電図検査

本邦において承認された用法・用量は、ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）62.5 μ g 1日1回である。

<p>結果</p>	<p>安全性：</p> <p>治療期間における有害事象の発現頻度は80%（105/131例）で、最も多く発現した有害事象は鼻咽頭炎（32%）、次いで肺炎（9%）、気管支炎（8%）、上気道の炎症（8%）及び便秘（8%）であった。治療期間中3%以上に発現した有害事象の時期別の発現頻度は、投与0～12週目71/131例（54%）、投与13～24週目53/126例（42%）、投与25～36週目42/121例（35%）及び投与37～52週目47/115例（41%）で、投与継続による有害事象の増加はなかった。</p> <p>治験薬と関連がある有害事象の発現頻度は13/131例（10%）で、そのうち治療期間中3%以上に発現した有害事象はなく、2例以上に発現した有害事象は発声障害（3例）、霧視（2例）及び便秘（2例）であった。</p> <p>治療期間中で死亡に至った有害事象はなく、重篤な有害事象の発現頻度は17/131例（13%）で、そのうち2例以上に発現した有害事象は肺炎及びCOPD（各3例、2%）であった。治験薬と関連がある重篤な有害事象は狭心症の1例のみであった。</p> <p>治療期間中の治験の中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象は15例（11%）に発現し、そのうち2例以上に発現した有害事象は肺炎（4例、3%）及びCOPD（2例、2%）であった。治験薬と関連がある有害事象は3例、6件（咽喉刺激感/発声障害、上室性頻脈、良性前立腺肥大症/便秘/霧視）であった。</p> <p>・UMEC 62.5µg 群の70歳代男性患者は、治験薬投与開始351日後、グレード1又は軽度の狭心症が発現した。被験者は仕事中に前胸部痛が発現し、2分後に消失した。治験薬投与開始358日後、仕事中に前胸部痛が発現し、1分後に消失した。治験薬投与開始363日後、治験薬の投与終了。治験薬投与開始364日後、心臓専門医を受診し8日後に入院、狭心症に対し、アスピリン、硝酸イソソルビド（頓用を含む）の投与が行われた。冠動脈造影にて狭窄は確認されず、治験薬投与開始375日後、本事象は軽快し被験者は退院した。</p> <p>・注目すべき有害事象 治療期間又は後観察期間における注目すべき有害事象のグループ別の発現頻度は、「下気道感染及び肺炎」グループで21/131例（16%）、「心血管系作用」グループで12/131例（9%）であった。3%以上に発現した注目すべき有害事象（PT）は、気管支炎（10例、8%）及び肺炎（12例、9%）であった。</p> <p>・臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査） 治療期間中の臨床検査値において、ベースラインからの明らかな変動がみられた臨床検査項目はなかった。 治験責任医師により臨床的に重要と判断された臨床検査値異常（血中クレアチンホスホキナーゼ増加（2例、2%）、血中ビリルビン増加（1例、1%未満）、γ-グルタミントランスフェラーゼ増加（1例、1%未満）及び白血球数増加（1例、1%未満））は有害事象として報告された。</p> <p>・バイタルサイン 坐位血圧（収縮期・拡張期）及び坐位脈拍数において、治療期間中に特記すべき変動はみられなかった。また、治療期間中にバイタルサインに関連する有害事象として高血圧（1例、1%未満）が報告された。</p> <p>・12誘導心電図検査 治療期間中に臨床的に重要な異常所見がみられた被験者は2例であり、いずれも有害事象（上室性頻脈）として報告された。その内1例は治験責任医師により治験薬と関連があると判断され、治験薬の投与を中止した。</p>
-----------	--

5) 承認時評価資料：国内第Ⅲ相試験（AC4115361試験）

参考文献：Yamagata E, et al. : Curr Med Res Opin. 2016 ; 32 (5) : 967-973.

本邦において承認された用法・用量は、ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）62.5µg 1日1回である。

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

グリコピロニウム臭化物、チオトロピウム臭化物水和物、アクリジニウム臭化物

2. 薬理作用

(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。

(2) 薬効を裏付ける試験成績¹⁷⁾

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 0.131nM 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。

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)

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 μ g 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 μ g) 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。

(3) 作用発現時間・持続時間

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 (1~100nM) 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。

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 μ g) 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 μ g) 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 μ g) 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。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

血漿中及び尿中のウメクリジニウム濃度は、高速液体クロマトグラフィー/タンデムマススペクトロメトリー (HPLC-MS/MS) 法で測定した。

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

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 のいずれかを単回吸入投与したときのウメクリジニウムの最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}) はいずれも 5 分 (中央値) であった¹⁸⁾。

<外国人のデータ>¹⁹⁾

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ウメクリジニウムの最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}) は 5 分 (中央値) であった。

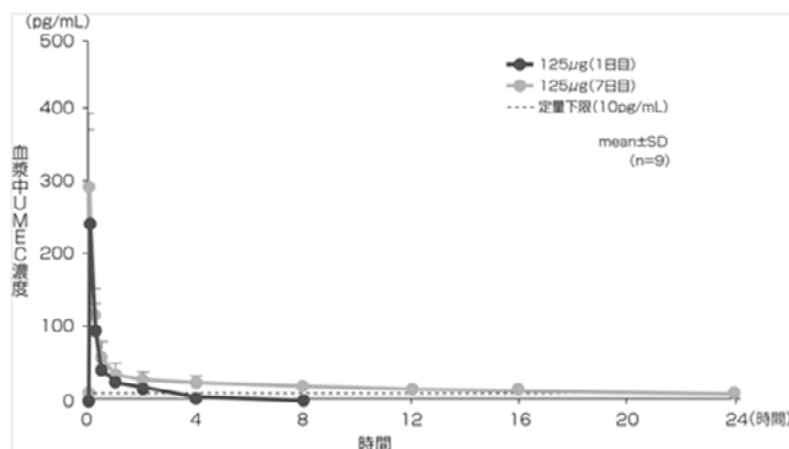
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

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 0.695ng/mL、500 μg で 1.318ng/mL、及び 1000 μg で 3.672ng/mL であった¹⁸⁾。

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¹⁸⁾。

<外国人のデータ>¹⁹⁾

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 220pg/mL 及び 283pg/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 (10pg/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。



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)

本邦において承認された用法・用量は、ウメクリジニウム臭化物 (ウメクリジニウムとして) 62.5 μg 1 日 1 回である。

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 μ g 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) AUC₀₋₂：投与0時間から2時間までのAUC

注3) AUC_{0- τ} ：投与0時間から投与間隔（24時間）のAUC

腎機能低下者：

<外国人のデータ>²⁰⁾

重度の腎機能低下者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）125 μ g 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AUC₀₋₂の平均値は、健康被験者と比べてそれぞれ11%及び10%低下した。

肝機能低下者：

<外国人のデータ>¹⁹⁾

中等度の肝機能低下者（Child-PughスコアB）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）125 μ g を7日間反復吸入投与したときのウメクリジニウムのC_{max}及びAUC₀₋₂の平均値は、健康被験者と比べてそれぞれ24%及び14%低下した。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 併用薬の影響

<外国人のデータ>²¹⁾

外国人の健康被験者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）500 μ g とCYP3A4阻害作用及びP-gp阻害作用を有するベラパミル240mg（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- τ} の平均値はそれぞれ5%及び39%増加した。

(6) 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

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）62.5 μ g 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次の通りである。

本邦において承認された用法・用量は、ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）62.5 μ g 1日1回である。

VII. 薬物動態に関する項目

慢性閉塞性肺疾患患者での血漿中のウメクリジニウム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	C_{max} (pg/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (pg•h/mL)
日本人	18	80.4 (63.8, 99.9)	372.1 (300.1, 464.0)
外国人	399	69.8 (66.4, 73.4)	314.7 (300.2, 330.7)

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

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

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。

(2) 吸収速度定数

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 $39.1 \text{ (h}^{-1}\text{)}$ と推定された。

(3) バイオアベイラビリティ

<外国人のデータ>²²⁾

外国人健康被験者9例にウメクリジニウム臭化物 $1000\mu\text{g}$ 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。

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

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、 218L/h と予測された。

(6) 分布容積

<外国人のデータ>²³⁾

外国人健康被験者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) $65\mu\text{g}$ 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 86L (幾何平均値) であった。

(7) 血漿蛋白結合率 (*in vitro*)

ウメクリジニウムのヒト血漿蛋白結合率は平均88.9%であった。

3. 吸収

該当資料なし

本邦において承認された用法・用量は、ウメクリジニウム臭化物 (ウメクリジニウムとして) $62.5\mu\text{g}$ 1日1回である。

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

有色ラットに¹⁴C-ウメクリジニウム臭化物 1000μg/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。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

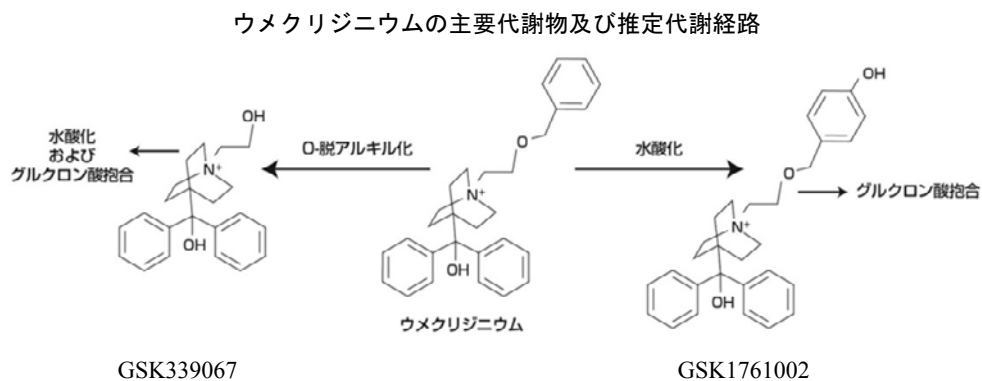
<参考>

有色ラットに¹⁴C-ウメクリジニウム臭化物 1000μg/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。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ウメクリジニウム臭化物の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。



本邦において承認された用法・用量は、ウメクリジニウム臭化物(ウメクリジニウムとして) 62.5μg 1日1回である。

VII. 薬物動態に関する項目

(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 により代謝される。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

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。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

ウメクリジニウム臭化物の主代謝経路は 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 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。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

<外国人のデータ>

外国人の健康被験者 6 例に ¹⁴C-ウメクリジニウム臭化物 65µg 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 ¹⁴C-ウメクリジニウム 1000µg 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。

(2) 排泄率

「(1) 排泄部位及び経路」の項参照

(3) 排泄速度

「(1) 排泄部位及び経路」の項参照

7. トランスポーターに関する情報

ウメクリジニウムは *in vitro* 試験において P-gp の基質であった。

8. 透析等による除去率

該当資料なし

本邦において承認された用法・用量は、ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）62.5µg 1日1回である。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- （1）閉塞隅角緑内障の患者 [抗コリン作用により、眼圧が上昇し症状を悪化させるおそれがある。]
- （2）前立腺肥大等による排尿障害がある患者 [抗コリン作用により、尿閉を誘発するおそれがある。]
- （3）本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

- （1）本剤の成分であるウメクリジニウム臭化物の抗コリン作用により眼圧が上昇し、急性緑内障発作を誘発する可能性がある。そのため、閉塞隅角緑内障のある患者では投与を避けること。
- （2）本剤の成分であるウメクリジニウム臭化物の抗コリン作用による膀胱括約筋の収縮と排尿筋の弛緩により、尿閉を誘発する可能性がある。そのため、前立腺肥大等による排尿障害のある患者では投与を避けること。
- （3）医薬品全般に対する一般的な注意事項である。

本剤の成分*に対して過敏症の既往歴のある患者では本剤の投与により、更に重篤な過敏症状が発現するおそれがある。本剤の投与に際しては問診などを行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合には、本剤の投与を行わないこと。

* 本剤の成分：ウメクリジニウム臭化物、乳糖水和物（夾雑物として乳蛋白を含む）、
ステアリン酸マグネシウム

ウメクリジニウム臭化物を含む他の製剤としては、アノーロ[®]エリプタ[®]（COPD 治療配合剤）がある。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」の項参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」の項参照

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 心不全、心房細動、期外収縮の患者又はこれらの既往歴のある患者 [心不全、心房細動、期外収縮が発現又は悪化するおそれがある。]
- (2) 前立腺肥大のある患者 [排尿障害が発現するおそれがある。]

（解説）

- (1) 心不全、心房細動、期外収縮の患者に対する注意喚起は、類薬（LAMA）の添付文書の記載に合わせて記載した。また、本剤の海外臨床試験において心房細動が報告されている。
本剤の成分であるウメクリジニウム臭化物の抗コリン作用により心不全、心房細動、期外収縮が発現又は悪化するおそれがあるので心不全、心房細動、期外収縮の患者又はこれらの既往歴のある患者には慎重に投与すること。
- (2) 本剤の成分であるウメクリジニウム臭化物の抗コリン作用による膀胱括約筋の収縮と排尿筋の弛緩により、排尿障害を誘発するおそれがある。したがって、前立腺肥大のある患者には慎重に投与すること。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 本剤は急性増悪の治療を目的としておらず、慢性閉塞性肺疾患に基づく症状を安定させるためには、本剤を継続して投与する必要がある。ただし、用法・用量どおり正しく使用しても効果が認められない場合には、本剤が適当でないと考えられるので、漫然と投与を継続せず中止すること。
- (2) 本剤の吸入後に奇異性気管支痙攣があらわれることがある。そのような状態では、患者の生命が脅かされる可能性があるため、気管支痙攣が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（解説）

- (1) 本剤は COPD の急性増悪の治療を目的とした薬剤ではない。本剤は継続的に使用することによって効果が認められる長期管理薬である。COPD の症状を安定させるには、毎日規則正しく使用するよう患者を指導すること。
ただし、用法・用量どおり正しく使用しても効果が認められない場合には、本剤の投与が適当でないと考えられるので、漫然と投与を継続せず本剤の投与を中止すること。
- (2) 吸入薬の一般的な注意として記載している。本剤吸入の際、気管支が刺激され、気管支痙攣が生じるおそれがある。
気管支痙攣が認められた場合は、直ちに本剤の投与を中止し、短時間作用性気管支拡張剤による治療を行う等適切な処置を行うこと。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

副作用

第Ⅲ相国際共同臨床試験 3 試験において、本剤又はウメクリジニウム（以下、UMEC）125 μg *が投与された 963 例（日本人 52 例を含む）中 71 例（7.4%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、咳嗽 6 例（0.6%）、呼吸困難 3 例（0.3%）、口腔咽頭痛 3 例（0.3%）、便秘 3 例（0.3%）、味覚異常 3 例（0.3%）、上気道感染 3 例（0.3%）であった。

国内長期投与試験において、UMEC 125 μg *が投与された 131 例中 13 例（9.9%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、発声障害 3 例（2.3%）であった。

（承認時）

*）本剤の承認された用量は、UMEC 62.5 μg 1 日 1 回である。

（解説）

本剤の第Ⅲ相国際共同試験及び国内長期投与試験の成績、海外で認められた本剤との関連性が否定できない有害事象（以下、副作用という）を基に、注意喚起が必要と考えられる副作用を記載した。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

心房細動（頻度不明^{注)}）：心房細動が発現することがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「慎重投与」の項参照）

注）自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

（解説）

本剤の国内の臨床試験では副作用としては報告されていないが、本剤の海外臨床試験において報告されている。

本剤の成分であるウメクリジニウム臭化物の抗コリン作用により心不全、心房細動、期外収縮が発現又は悪化するおそれがある。

(3) その他の副作用

その他の副作用

	0.5%以上	頻度不明 ^{注)}
過 敏 症		発疹、そう痒症、血管浮腫
循 環 器	頻脈	
呼 吸 器	咳嗽	
消 化 器	口内乾燥、便秘	
腎臓・泌尿器		尿閉
眼	霧視	眼痛

注）自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

（解説）

本剤の第Ⅲ相国際共同試験及び国内長期投与試験の成績、自発報告又は海外で認められた本剤との関連性が否定できない有害事象（以下、副作用という）を基に、注意喚起が必要と考えられる副作用を記載した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

第Ⅲ相国際共同試験 3 試験及び国内長期投与試験において、UMEC 125µg*が投与された日本人 183 例に認められた副作用を以下に示す。

* 本邦において承認された用法・用量は、ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）62.5µg 1 日 1 回である。

第Ⅲ相国際共同試験及び国内長期投与試験で認められた副作用一覧（日本人）

評価症例数	183 例
副作用発現例数（発現率）	17 例（9.3%）

(DB2113361、DB2113373、AC4115408、AC4115361)	
副作用名	発現例数（発現率）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
発声障害	3（1.6%）
咳嗽	1（0.6%）
咽頭刺激感	1（0.6%）
鼻閉	1（0.6%）
胃腸障害	
便秘	2（1.1%）
一般・全身障害および投与部位の状態	
口渇	1（0.6%）
口内乾燥	1（0.6%）
胸部不快感	1（0.6%）
眼障害	
霧視	2（1.1%）
医療機器色調の問題	1（0.6%）
感染症および寄生虫症	
带状疱疹	1（0.6%）
神経系障害	
頭痛	1（0.6%）
臨床検査	
血中ビリルビン増加	1（0.6%）
心臓障害	
上室性頻脈	1（0.6%）
頻脈	1（0.6%）
狭心症	1（0.6%）
動悸	1（0.6%）
生殖系および乳房障害	
良性前立腺肥大	1（0.6%）

MedDRA Version : 16.1

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

「2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」の項（解説）（3）参照

9. 高齢者への投与

高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら注意して投与すること。

（解説）

一般的に、高齢者は生理機能が低下していることが多いため、副作用の発現頻度が増加したり、副作用の症状が重症化する傾向がある。したがって、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

- (2) 授乳中の婦人に対しては、患者に対する本剤の重要性を考慮した上で授乳の中止あるいは本剤の投与を中止すること。

[ラットの授乳期に UMEC を皮下投与したとき、生後 10 日の出生児血漿中に UMEC が検出された (2/54 例)。]

（解説）

- (1) 妊婦への使用における臨床試験成績はなく安全性は確立されていないため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

- (2) 授乳婦における臨床試験成績はなく安全性は確立されていないため、授乳婦においては、母体に対する有益性と乳児への危険性を十分に考慮し、授乳の中止あるいは本剤の投与を中止すること。

乳汁中のウメクリジニウム濃度は測定していないため、ウメクリジニウムの乳汁移行性は不明である。

ラットにウメクリジニウム臭化物の 10～180 μ g/kg/日を妊娠 6 日から分娩 20 日まで皮下投与したとき、60 及び 180 μ g/kg/日群の生後 10 日の出生児各 1 例において血漿中に未変化体が定量された（それぞれ約 0.02 及び 0.03ng/mL）が、残りすべての出生児の血漿中では定量限界（0.02ng/mL）未満であった。

しかしながら、ウメクリジニウムが乳汁中に移行する可能性は完全には否定できないと考えられる。

11. 小児等への投与

小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

（解説）

小児等の使用経験がないため、これらの患者に対する安全性は確立していない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

過量投与

徴候・症状：本剤の過量投与により、抗コリン剤の薬理学的作用による症状（口内乾燥、視調節障害及び頻脈等）が発現するおそれがある。

処置：対症療法を行うとともに、必要に応じて患者をモニターすること。

（解説）

用法・用量を超えて本剤を過量に投与した場合には、抗コリン剤の薬理学的作用による症状（口内乾燥、視調節障害及び頻脈等）が発現又は増悪する可能性がある。

過量投与時の対応：

本剤が過量投与された場合には、症状の発現に注意し、患者の状態を確認しながら適切な処置を行うこと。また、本剤の成分に対する解毒剤はない。症状があらわれた場合は本剤の投与を中止し、対症療法を行うこと。

14. 適用上の注意

適用上の注意

本剤は口腔内への吸入投与にのみ使用すること（内服しても効果はみられない）。医療従事者は、患者に正しい使用方法を十分に説明すること。

（解説）

本剤は吸入用製剤である。専用の吸入器を使用し、正しく吸入するよう患者を指導すること。

ウメクリジニウム臭化物 1000 μg *を内服した臨床試験では血中のウメクリジニウム濃度は検出限界以下であり、ウメクリジニウム臭化物を内服してもほとんど吸収されないため、本剤は吸入にて投与すること。

* 本邦において承認された用法・用量は、ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）62.5 μg 1日1回である。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当しない

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

46種類の受容体、イオンチャンネル及びトランスポーターに対する結合親和性を *in vitro* で検討したときに、ウメクリジニウム臭化物は 1000nM でモルモット κ オピオイド受容体、ラット σ (非選択性) 受容体、ラット L 型 Ca^{2+} チャンネル (ベラパミルサイト)、ラット Na^{+} チャンネル (site 2) 及びヒトドパミントランスポーターのリガンド結合に対してのみ阻害作用を示し、その K_i はそれぞれ 69、220、330、170 及び 780nM であった。

(3) 安全性薬理試験

試験項目	動物種/系統	方法/観察項目	投与方法	投与量又は濃度	試験結果
中枢及び末梢神経系	ラット/Sprague Dawley	行動観察 (機能観察総合評価)、自発運動量及び直腸温	吸入	36、322、1994 μ g/kg	322、1994 : 中等度の瞳孔散大
心血管系	HEK-293細胞	hERG テール電流	<i>In vitro</i>	1、3、10、48.997 μ M	IC ₂₅ 、IC ₅₀ 、IC ₇₅ : 2.65、9.41、33.4 μ M
	イヌ/beagle	心血管系パラメータ	静脈内	0.3、3、10 μ g/kg	10 : 脈圧の軽度低下、心拍数増加、PR 間隔延長、RR 間隔短縮、独立 P 波
呼吸系	ラット/Sprague Dawley	呼吸パラメータ	吸入	36、215、2260 μ g/kg	215、2260 : 1 回換気量低下、呼吸数増加

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

動物種	投与経路、期間	投与量 (μ g/kg/日)	概略の致死量 (μ g/kg)
ラット	吸入、7日間	UMEC ^a : 0、325、1082、3418	>3418
イヌ	吸入、14日間	UMEC ^b : 314、961、3430	>3430

UMEC : ウメクリジニウム臭化物

a : 8% w/w セロビオースオクタアセテート (COA) 添加乳糖を媒体

b : 1% w/w ステアリン酸マグネシウム (MgSt) 添加乳糖を媒体

ラット及びイヌにウメクリジニウム臭化物を短期間反復吸入投与した際に、ラットでは死亡及び一般状態への影響はみられなかったが、体重減少及び体重増加抑制が認められた。イヌでは、投与開始初期に死亡はみられなかったが、全投薬群で口渇及び摂餌量の減少を伴う体重減少、961 μ g/kg/日以上群では浅速呼吸及び苦悶、3430 μ g/kg/日群では咳及び腹式呼吸などが観察された。単回吸入投与による概略の致死量は、ラットでは 3418 μ g/kg/日超、イヌでは 3430 μ g/kg/日超と推定された。

IX. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験

動物種	投与経路、期間	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)	無毒性量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)
ラット	吸入、13 週間	UMEC ^a : 0、38、102、288、924	288
ラット	吸入、26 週間	UMEC ^a : 0、87.1、289、987	87.1
イヌ	吸入、13 週間	UMEC ^a : 0、40.7、187、1070	1070
イヌ	吸入、39 週間	UMEC ^a : 0、109、421、1002	109

UMEC : ウメクリジニウム臭化物

a : 1% w/w MgSt 添加乳糖を媒体

ラット及びイヌにウメクリジニウム臭化物をそれぞれ最長 26 及び 39 週間吸入投与（ラットは鼻口部吸入投与、イヌは経口咽頭チューブによる吸入投与）した結果、ラットでは投与に関連した一般状態への影響はみられなかったが、イヌでは薬理作用に関連した影響として、口渇、鼻端乾燥及び涙液量減少が認められた。イヌでは対照群を含む全群で頸部腫脹がみられ、投薬群でその発現頻度及び各動物における発現回数が高かった。さらに、109 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上の群では薬理作用から予想される脈拍数/心拍数の増加がみられ、これに伴い呼吸性洞性不整脈の消失が観察された。病理組織学的検査での主要所見は、ラット及びイヌともに上気道における刺激性変化であり、ラット 26 週間投与試験の 987 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 群の雄でわずかに肺のマクロファージ集簇の発現頻度・程度の増加が認められた。6 週間の休薬によりいずれの変化にも回復傾向が認められた。また、イヌ 39 週間吸入投与試験では冠動脈外側に中等度の壊死性動脈炎が 421 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 群の雄 1 例及び 1002 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 群の雌 1 例にみられ、1002 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 群の雌 1 例では肺細動脈に単核炎症細胞浸潤が観察された。

(3) 生殖発生毒性試験

試験系	動物種 /系統	投与経路、投与期間	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)	無毒性量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)
雄受胎能	ラット	皮下、49～53 日間	UMEC ^a : 0、30、60、180	雄受胎能 : 180
雌受胎能及び初期胚発生	ラット	吸入、交配 14 日前～妊娠 7 日	UMEC ^b : 0、3.37、29.1、100、294	雌受胎能・初期胚発生 : 294
胚・胎児発生	ラット	吸入、妊娠 6～17 日	UMEC ^b : 0、31.7、96.9、278	母動物の生殖能及び胚・胎児発生 : 278
	ウサギ	吸入、妊娠 7～19 日	UMEC ^b : 0、28.5、88.9、306	母動物の生殖能及び胚・胎児発生 : 306
出生前・後発生及び母体機能	ラット	皮下、妊娠 6 日～分娩 20 日	UMEC ^a : 0、10、60、180	母動物の生殖能 : 180 次世代の出生前・後発生 : 60

UMEC : ウメクリジニウム臭化物

a : 生理食塩液を媒体 b : 1% w/w MgSt 添加乳糖を媒体

ラットの受胎能及び初期胚発生に関する試験において、雄ラットにウメクリジニウム臭化物を 180 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ まで皮下投与したが交尾能及び受胎能への影響はみられず、雌ラットに 294 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ まで吸入投与したが受胎能及び初期胚発生への影響は認められなかった。

胚・胎児発生に関する試験において、ラット及びウサギにウメクリジニウム臭化物をそれぞれ 278 及び 306 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ まで吸入投与したが、いずれの動物種においても胚・胎児発生に対する影響はみられなかった。

出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、ウメクリジニウム臭化物を 180 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ まで皮下投与したところ、F₀ 母動物の妊娠及び分娩並びに F₁ 出生児の生存性に対する悪影響はみられなかったが、母体毒性（体重増加量及び摂餌量の低下）が観察された 180 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 群で、生後 7～21 日に出生児体重のわずかな低値が観察された。その他に、出生前・後の発生への影響は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性試験

ウメクリジニウム臭化物を用いた細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験及びラット小核試験において、遺伝子突然変異及び染色体異常を示さなかったことから、ウメクリジニウム臭化物は遺伝毒性を有していないと判断した。

2) がん原性試験

マウスでは雌雄でそれぞれ 200 及び 533/295 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ (投与 1~66 週/67 週以降) まで、ラットでは 276/137 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ (投与 1~72 週/73 週以降) までのウメクリジニウム臭化物を 104 週間吸入投与したところ、いずれの動物種においても生存率に投与に関連する影響はみられず、投与に関連した腫瘍性病変の発現頻度の増加は認められなかった。非腫瘍性病変として、マウス及びラットともに上気道の刺激性変化及び鼻腔の上皮組織及び上皮粘膜炎に好酸性封入体の発現頻度の増加がみられ、ラットではハーダー腺のポルフィリン増加が認められた。

3) 局所刺激性試験

ヒト角膜上皮モデル (*in vitro*) において、ウメクリジニウム臭化物は軽度~中等度の眼刺激性を有するものと判定された。

4) 皮膚感作性試験：

マウス耳介塗布によるマウス局所リンパ節試験において、ウメクリジニウム臭化物は感作性物質に該当しないことが示された。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：2年

包装トレイ開封後は6週間以内に使用すること。

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

適用上の注意

本剤は口腔内への吸入投与にのみ使用すること（内服しても効果はみられない）。医療従事者は、患者に正しい使用方法を十分に説明すること。

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」の項参照

患者向け説明書：「XⅢ. 備考 その他の関連資料」の項参照

患者向医薬品ガイド：有り くすりのしおり：有り

【取扱い上の注意】

薬剤交付時

(1) 患者に使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。

(2) 本剤は防湿のためアルミ包装されているので、使用開始直前にアルミ包装を開封するよう指導すること。

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

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。

本剤は、平成 24 年 4 月 11 日付薬食安発 0411 第 1 号・薬食審査発 0411 第 2 号に基づく医薬品リスク管理計画書の策定対象医薬品である。

なお、本剤の「医薬品リスク管理計画」は下記 URL にて公表される。

医薬品医療機器情報提供ホームページ

「医薬品リスク管理計画（RMP：Risk Management Plan）について」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html>

6. 包装

エンクラッセ®62.5µg エリプタ® 7 吸入用×1

エンクラッセ®62.5µg エリプタ®30 吸入用×1

7. 容器の材質

<ブリスターストリップ>

アルミニウム

<エリプタ>

ABS 樹脂、ポリプロピレン、高密度ポリエチレン

<トレイ及び蓋>

アルミニウム

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：グリコピロニウム臭化物、チオトロピウム臭化物水和物、アクリジニウム臭化物

9. 国際誕生年月日

2014 年 4 月 16 日（カナダ）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2015 年 3 月 26 日

承認番号：

エンクラッセ®62.5µg エリプタ® 7 吸入用	22700AMX00633000
エンクラッセ®62.5µg エリプタ®30 吸入用	22700AMX00634000

X. 管理的事項に関する項目

11. 薬価基準収載年月日

2015年5月29日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

約7年4ヵ月* (2015年3月26日～2022年7月3日)

* 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配合剤であるアノーロ[®]エリプタ[®]7吸入用の残余期間

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT番号(9桁)	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
エンクラッセ [®] 62.5μg エリプタ [®] 7吸入用	124158701	2259714G1028	622415801
エンクラッセ [®] 62.5μg エリプタ [®] 30吸入用	124159401	2259714G2024	622415901

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 日本呼吸器学会COPDガイドライン第5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5版. 東京, メディカルレビュー社. 2018.
- 2) 承認時評価資料：海外第Ⅰ相試験（DB2114635試験）
- 3) 承認時評価資料：第Ⅲ相国際共同試験（AC4115408試験）
- 4) 承認時評価資料：第Ⅲ相国際共同試験（DB2113373試験）
- 5) 承認時評価資料：国内第Ⅲ相試験（AC4115361試験）
- 6) 承認時評価資料：海外第Ⅰ相試験（ILA116524試験）
- 7) 承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験（AC4113073試験）
- 8) 承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験（AC4113589試験）
- 9) 承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験（AC4115321試験）
- 10) 承認時評価資料：第Ⅲ相国際共同試験（DB2113361試験）
- 11) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験（DB2113374試験）
- 12) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験（DB2114417試験）
- 13) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験（DB2114418試験）
- 14) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験（AC4116135試験）
- 15) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験（AC4116136試験）
- 16) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験（DB2113359試験）
- 17) Salmon M, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2013 ; 345 : 260-270.
- 18) 承認時評価資料：国内第Ⅰ相試験（AC4113377試験）
- 19) 承認時評価資料：海外第Ⅰ相試験（DB2114637試験）
- 20) 承認時評価資料：海外第Ⅰ相試験（DB2114636試験）
- 21) 承認時評価資料：海外第Ⅰ相試験（DB2113950試験）
- 22) 承認時評価資料：海外第Ⅰ相試験（AC4112008試験）
- 23) 承認時評価資料：海外第Ⅰ相試験（AC4112014試験）

2. その他の参考文献

- DB2114635 試験：Kelleher D, et al. : Pulm Pharmacol Ther. 2014 ; 29 (1) : 49-57.
AC4115408 試験：Trivedi R, et al. : Eur Respir J. 2014 ; 43 (1) : 72-81.
DB2113373 試験：Donohue JF, et al. : Respir Med. 2013 ; 107 (10) : 1538-1546.
AC4115361 試験：Yamagata E, et al. : Curr Med Res Opin. 2016 ; 32 (5) : 967-973.
ILA116524 試験：Yang S, et al. : Adv Ther. 2015 ; 32 (2) : 157-171.
AC4113073 試験：Donohue JF, et al. : Respir Med. 2012 ; 106 : 970-979.
AC4113589 試験：Decramer M, et al. : Respir Physiol Neurobiol. 2013 ; 185 : 393-399.
AC4115321 試験：Church A, et al. : BMC Pulmonary Medicine. 2014 ; 14 (1) : 2.
DB2113361 試験：Celli B, et al. : Chest. 2014 ; 145 (5) : 981-991.
DB2113374 試験：Decramer M, et al. : Lancet Respir Med. 2014 ; 2 (6) : 472-486.
DB2114417 試験：Maltais F, et al. : Ther Adv Respir Dis. 2014 ; 8 (6) : 169-181.
DB2114418 試験：Maltais F, et al. : Ther Adv Respir Dis. 2014 ; 8 (6) : 169-181.
AC4116135 試験：Siler TM, et al. : COPD. 2016 ; 13 (1) : 1-10.
AC4116136 試験：Siler TM, et al. : COPD. 2016 ; 13 (1) : 1-10.
DB2113359 試験：Donohue JF, et al. : Respir Res. 2014 ; 15 : 78.
DB2114637 試験：Mehta R, et al. : Clin Ther. 2014 ; 36 (7) : 1016-1027.
DB2114636 試験：Mehta R, et al. : Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015 ; 10 : 15-23.
DB2113950 試験：Mehta R, et al. : Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2013 ; 8 : 159-167.

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、2014年4月に米国、欧州及びカナダにおいて承認を取得して以来、各国で承認されている。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。

[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

[用法及び用量]

通常、成人にはエンクラッセ 62.5µg エリプタ 1 吸入（ウメクリジニウムとして 62.5µg）を 1 日 1 回吸入投与する。

米国：2017年10月時点

販売名	INCRUSE ELLIPTA
承認年月日	2014年4月30日
剤形・規格	剤形：ドライパウダーインヘラー（Inhalation Powder） 規格：ウメクリジニウム 62.5µg
効能・効果	慢性閉塞性肺疾患（COPD）
用法・用量	INCRUSE ELLIPTA 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。

英国：2018年7月時点

販売名	Incruse 55 micrograms inhalation powder, pre-dispensed
承認年月日	2014年4月28日
剤形・規格	剤形：ドライパウダーインヘラー（Inhalation Powder） 規格：ウメクリジニウム 55µg*
効能・効果	慢性閉塞性肺疾患（COPD）
用法・用量	ウメクリジニウム臭化物 1 吸入を 1 日 1 回、同じ時間帯に吸入すること。 最大投与量はウメクリジニウム臭化物 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 62.5µg

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下の通りであり、米国 FDA の分類及びオーストラリアの分類とは異なる。

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2) 授乳中の婦人に対しては、患者に対する本剤の重要性を考慮した上で授乳の中止あるいは本剤の投与を中止すること。
[ラットの授乳期に UMEC を皮下投与したとき、生後 10 日の出生児血漿中に UMEC が検出された (2/54 例) 。]

	分類
FDA の分類：Pregnancy Category	C (2017 年 10 月 米国添付文書)
オーストラリアの分類：An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	B1 (2018 年 10 月 TGA* database)

*TGA : Therapeutic Goods Administration

(参考) 分類の概要

FDA の分類：Pregnancy Category

C : Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

オーストラリアの分類 (The Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

B1 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

(2) 小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下の通りであり、米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は小児に対する安全性は確立していない (使用経験がない) 。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2017 年 10 月)	8.4 Pediatric Use INCRUSE ELLIPTA is not indicated for use in children. The safety and efficacy in pediatric patients have not been established.
英国の SPC (2018 年 7 月)	4.2 Posology and method of administration <i>Paediatric population</i> There is no relevant use of Incruse Ellipta in the paediatric population (under 18 years of age) in the indication for COPD.

XIII. 備考

その他の関連資料

吸入器(エリプタ®)をご使用になる方へ



《お願い》 お薬がムダになってしまうので、
吸入するとき以外はカバーを開けないでください

表示の見方 カウンターの表示を確認してください

- 30 薬の残りの使用回数が表示されます。
未使用の状態では、最大使用回数[※]が表示されています。
- 9 薬の残りが「9」以下になると、左側が赤色に変わります。
- 0 薬がなくなり、カウンターが「0」になった後に
カバーを開けると、カウンター表示が赤色に変わります。
※「7」「14」「30」の3種類があります

用法・用量

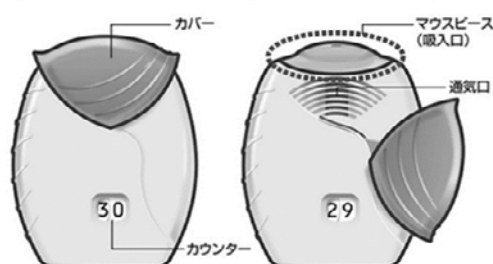
主治医から指示された用法・用量に従ってください。
(なるべく同じ時間帯に)1日1回1吸入してください。

注意事項

- 包装トレイは使用開始直前に開封してください。
- 包装トレイ開封後は6週間以内に使用してください。薬が残った場合、保管しないで廃棄してください。
- 高温多湿を避けて、室温で保管してください。
- カバーを開けるときに重さ(抵抗)を感じることや、きしみ音がすることがあります。
これは、吸入器の内部で薬がセットされるとき音で、故障ではありません。
- カバーを開けてから吸入するまで、振ったり叩いたりしないでください。

カバーを閉じた状態

カバーを開けた状態



- エリプタには、薬剤が7回分、14回分、30回分充填された3種類のタイプがありますので、使用前にご確認ください。

薬の吸入は裏面の使用説明書をよく読んでから行ってください

よくあるQ&A

Q. カバーを誤って開けた場合、薬はどうなりますか？

A. カバーを開ける毎に、1回分の薬がセットされます。そのまま吸入せずにカバーを閉じると、薬は内部に格納されるので、その1回分を再び使用することはできません。次回カバーを開けたときは、新しい薬がセットされるので、一度に2回分を吸入することはありません。

Q. 吸入を忘れた場合は、どのようにすればよいですか？

A. 通常通りに吸入できなかった場合は、気が付いた時点で、速やかに1回分を吸入してください。次の日からは、通常の時間帯に1日1回1吸入してください。吸入を忘れていた場合でも、1日1回を超えて吸入しない、一度に2回分を吸入しないよう、注意しましょう。

Q. 吸入した感覚はどのような感じでしょうか？

A. 薬が吸入されるとわずかな甘みや粉の感覚を口の中に感じます。しかし、薬の量がかくわずかであるため、甘みを感じない(吸入感を得られない)場合もあります。また、体調などによっても、甘みを感じない場合もあります。うまく吸入できているか不安な場合は、カバーを閉じずにそのまま追加で1~2回吸入を繰り返してください。

Q. 廃棄はどのようにすればよいですか？

A. 外側の容器はプラスチック製で、内部にはアルミシートが入っています。
分解せずに地方自治体により定められた廃棄物処理法に従い、廃棄してください。

パソコン、携帯電話から動画による吸入方法などもご覧いただけます。

▶ <http://kusurigsk.jp/pc/index.html>



2次元コードが読み取れない場合は、
インターネットに上記アドレスを直接ご入力ください。

エリプタの使い方のお問い合わせは

カスタマー・ケア・センター

TEL: 0120-562-306

(9:00~18:00/土日祝日および当社休業日を除く)

グラクソ・スミスクライン株式会社

吸入器(エリプタ®)の使い方



《お願い》 お薬がムダになってしまうので、吸入するとき以外はカバーを開けないでください

1



「カチッ」と音がするまでカバーを開ける

吸入の準備完了です。カウンターが1つ減ったことを確認してください。カバーを開け、吸入せずに閉じた場合、その1回分は吸入できません。

※カバーを開けるときに「カチッ」という音が聞こえにくい場合がありますが、カウンターが1つ減っていれば薬はセットされています

2



「フーッ」と息を吐き出す

無理をしない程度に息を吐き出してください。
マウスピース(吸入口)に息を吹きかけないよう、注意してください。

3



マウスピース(吸入口)全体をしっかりとくわえ 思いっきり「スーッ」と深く吸い込む

肺の奥まで、空気を送り届けるイメージです。



4



吸入器から口を離し3~4秒程度、息を止める

5



ゆっくりと息を吐き、いつも通りに呼吸する

吸入後は吸入器(エリプタ)のカバーを閉じてください。

6



吸入後はうがいをする

のどや口の中に残っている薬を、洗い流しましょう。
うがいは、副作用の予防になります。

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒107-0052 東京都港区赤坂 1-8-1