

2015 年度 薬物治療塾 D コース後期第 4 回・第 5 回勉強会要旨

開催日時 : 第 4 回 2015 年 2 月 28 日 第 5 回 2015 年 3 月 21 日 13:10~16:20

場所 : タワーホール船堀

検討医薬品: COPD 治療剤 アクリジニウム臭化物吸入剤(エクリラ[®]400 μg)

主な検討資料

医薬品インタビューフォーム: エクリラ[®]400 μg ジェヌエア[®]30 吸入用

2015 年 5 月改訂(第 2 版) 杏林製薬株式会社

審査報告書: エクリラ 400 μg ジェヌエア 30 吸入用、同 400 μg ジェヌエア 60 吸入用

平成 27 年 1 月 9 日 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

論文: Efficacy and safety of twice-daily acclidinium bromide in COPD patients: the **ATTAIN** study Eur Respir J 2012; 40: 830 - 836

医薬品パンフレット: COPD 治療剤 エクリラ[®]400 μg ジェヌエア[®]30 吸入用

改訂年月 2015.6 EK0022

Acclidinium Bromide PK 特徴づけシート

医薬品名: エクリラ 400μg ジェヌエア

参照資料: ①IF : 2015 年 5 月改訂 (第 2 版) ②審査報告書 平成 27 年 1 月 9 日 ③申請資料

【PK パラメータ】

- 健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- 体重は 60kg、体表面積は 1.6 m²を標準的値として、/kg、/m²のパラメータ値は絶対値にして考察を進める
- この医薬品は肺への局所適用を目的とする。したがって、以下の PK の特徴付けの活用は、全身循環血中に到達した薬剤による副作用を考察する目的に限定される。

パラメータ	値	情報源
F	0.0437	①P33 (3) BA 健康成人(外国人)にアクリジニウム臭化物 200μg を単回吸入投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 4.37%であった。(外国試験成績) ②P34 a)海外バイオアベイラビリティ試験 健康成人(各群 12 例)を対象とした海外 2 剤 2 期クロスオーバー試験において、本薬 200μg を単回静脈内投与又はジェヌエア吸入器(以下、「本剤吸入器」)を用いて単回吸入投与したときそれぞれの投与期における血漿中未変化体濃度の Cmax は 9882 ± 3898 及び 52.7 ± 33.6Pg/mL、AUC ₀₋₆ は 1744 ± 704 及び 71.1 ± 37.5Pg/mL、Aucinf は 1816 ± 976 及び 76.8 ± 33.4Pg/mL であり、AUC ₀₋₆ より算出した吸入投与時における絶対的バイオアベイラビリティは 4.37%であった。
Ae(%)	1	① P36 6.排泄 (1) 排泄部位及び経路、(2) 排泄率、(3) 排泄速度 健康成人(外国人) 12 例に 14C で標識したアクリジニウム臭化物 400μg を単回静脈内投与したとき、投与量の 65%が尿中に排泄され、33%が糞中に排泄された。アクリジニウム臭化物

	(ほぼ0)	<p>としては1%が尿中にのみ排泄され、残りは加水分解した代謝物として排泄された。アクリジニウム臭化物の放射能は、投与後96時間までに93.3%が回収された。(外国試験成績)</p> <p>健康成人(外国人)にアクリジニウム臭化物400μgを単回吸入投与したとき、尿中には未変化体として0.09%、アルコール代謝物として6.81%、カルボン酸代謝物として17.37%が排泄された。(外国試験成績)</p>
CLtot(mL/min)	2,828.3	<p>②P36 表9 外国人を対象とした試験：健康成人を対象とした単回静脈内投与試験 169.7 \pm 60.5L/h\Rightarrow2828.3ml/min (400μg IV : 25~100μg の試験結果は示されていない)</p>
Vd(L)	302.4 (400ug)	<p>①P33 (6) 分布容積 健康成人(外国人)に、アクリジニウム臭化物を200~400μg静脈内投与したときの見かけの分布容積は95~302Lであった。(95 + 302) / 2 = 198.5L</p> <p>②P36 表9 200~400μg IV : Vz = 140.0~302.4</p> <p>③2.7.2.3.2.2 分布 ~用量間における分布容積の差は個体間変動が大きいこと、及び各用量の被験者数が少なかったことに起因していると考えられた(CV%は200μg 静脈内投与で81%、400μg静脈内投与で79%)</p>
fuB	(-)	<p>①P33 (7) 血漿蛋白結合率 アクリジニウム臭化物は血漿中で速やかに加水分解されるため、未変化体としての蛋白結合率は測定できない</p> <p>②P16-17 2) 血漿タンパク結合 ヒト血清アルブミン (40 mg/mL) 又はα1-酸性糖タンパク質 (2 mg/mL) に本薬 [phenyl-U-14C]標識体又は本薬 [glycolyl-U-14C]標識体を 0.1 及び 1.0 μg/mL の濃度で添加したときのタンパク結合率は、ヒト血清アルブミンではそれぞれ 7.3~12.0 及び 89.2~90.3%、α1-酸性糖タンパク質ではそれぞれ 81.1~84.0 及び 82.5~85.1%であった。 なお、<u>添加 3 時間後の血漿サンプル中には、未変化体は検出されず、LAS34850 及び LAS34823 が検出された。</u></p>
B/P	(-)	記載なし

【特徴付け】

パラメータ*	計算値**	基準	分類
Ae	ほぼ0%	< 30%	腎外消失型

Vd'	302.4 /0.5 <50L	特徴付けできない	特徴付けできない
EH	該当しない	該当しない	
ER	該当しない	該当しない	
fuB	(一)		

* :B/P、もしくは B/P=0.5 で補正を行った場合は各パラメータに「'」をつけて記載

** :各パラメータの計算は信頼性の最も高い値が算出できる方法で検討を行う(下記参考資料を参照)

注)分類の基準については目安であり、明確にパラメータを分類するものではない。

■本剤は、循環血自体が消失臓器であることから、エステラーゼの活性のみが固有クリアランス影響因子となる。

【薬物動態のグラフ】

■該当せず

【蓄積率】

投与間隔 $\tau = 12\text{h}$

$kel = CL/Vd$ or $T1/2$ の値を使用して算出

■血中濃度推移から検討：参考資料②

・P36 健康成人を対象とした単回静脈内投与試験 400 μg IV : $T1/2 = 1.35\text{h}$

$\tau = n \cdot T1/2$ より $n = 8.9$ 蓄積係数 $= 1 / \{1 - (1/2)^n\} = 1 \Rightarrow$ 蓄積なし

・P36 表 8 日本人 COPD 患者に本剤 200 又は 400 μg を 7 日間反復吸入投与したときの薬物動態パラメータ

400 μg 吸入後 AUC_{inf} 初回 $330 \pm 115 \text{ pg} \cdot \text{h/mL}$ 最終投与後 $603 \pm 142 \text{ pg} \cdot \text{h/mL}$

\Rightarrow 蓄積あり。

参考資料③ 2.7.2.3.2.6 反復投与時の薬物動態

外国人健康被験者にアクリジニウム臭化物を 1 日 2 回 7 日間反復吸入投与した時、アクリジニウム臭化物の血漿中濃度は、投与 7 日目の朝及び夜投与前と 7 日目の夜投与後 12 時間で同程度であった。また、投与 7 日目の朝及び夜投与後の $AUC_{\tau,ss}$ についても同程度であり、アクリジニウム臭化物の反復投与によるクリアランスの変化はなかった。これらの結果から、反復投与 7 日目までに定常状態に到達していると考えられた(2.7.2.2.3.4)。

初回投与後と最終投与後の C_{max} 及び AUC の比較による蓄積係数は、日本人及び外国人ともに、アクリジニウム臭化物、LAS34823 及び LAS34850 で 2 前後であった(表 2.7.2.3-2)。

表 2.7.2.3-2 日本人(KRPAB1102-D202 試験、n = 13)及び外国人(LAS-PK-12 試験、n = 8)において
 アクリジニウム臭化物 400 µg を 1 日 2 回 7 日間反復吸入投与時の蓄積係数

Compound	Pharmacokinetic parameter	KRPAB1102-D202		LAS-PK-12	
		Mean ± SD		Mean ± SD	
aclidinium bromide	R _{Cmax}	1.77	± 1.04	1.40	± 0.85
	R _{AUC}	1.77	± 0.524	1.59	± 0.40
LAS34823	R _{Cmax}	2.17	± 0.664	2.38	± 0.96
	R _{AUC}	2.44	± 0.460	2.71	± 0.85
LAS34850	R _{Cmax}	1.49	± 0.345	1.77	± 0.54
	R _{AUC}	1.76	± 0.231	1.93	± 0.58

Source: CSR KRPAB1102-D202(5.3.3.2-1), 表 11.4-2, 表 11.4-4 and 表 11.4-6 and CSR LAS-PK-12(5.3.3.1-1), Table 14.2-20.

※LAS34823 および LAS34850 について

②P9 3) 各種酵素活性及び受容体に対する本薬代謝物の作用 (4.2.1.2-4)

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

よって、本薬代謝物の臨床での作用についてはほとんど影響しないと考えられる。

③2.7.2.3.2.4 排泄及び消失

アクリジニウム臭化物の t_{1/2} は、400 µg 単回吸入投与後 2.33 時間であった(腎機能正常群、2.7.2.2.4.1)。一方、アクリジニウム臭化物 400 µg を 1 日 2 回 7 日間反復吸入投与したとき(2.7.2.2.2.1 及び 2.7.2.2.3.4)、最終投与後の t_{1/2} が長かったが(投与初日：4.91～5.91 時間、7 日目：13.6～17.03 時間、日本人及び外国人)、これは投与初日よりも 7 日目の方が最終相における定量可能な採血点が増加したためと考えられた。

⇒AUC の増加は、CL の低下ではないと解釈してよいだろう。

⇒吸入することで薬剤が肺局所にとどまり、循環血への吸収には flip-flop が起きている可能性がある。その場合、繰り返し投与により薬剤は肺局所に蓄積するため、半減期は吸収速度定数を反映して延長している可能性が考えられるが、憶測にとどまる。いずれにせよ、吸入における BA が非常に小さいことから、蓄積率 2 が臨床的に問題になることはない判断する。

【定常状態到達時間】

7 日目までに定常状態に達している。(上記)

【病態の変化に伴う薬物動態の変化】

上記で検討したパラメータの決定因子をもとに病態変化時に予想される動態変化を実データと比較検証し、考察を行う

<肝機能低下患者での薬物動態>

②P31 臨床試験なし

アクリジニウム臭化物は主に化学的(非酵素的)及び血漿中のエステラーゼにより酵素的に代謝されるため、全身クリアランスに対する肝代謝の寄与は非常に小さい。このため、肝障害を有する患者で用量調節の必要はないと考えられ、肝機能障害患者を対象とした臨床試験は行っていない。

<添付文書での肝機能変化時の用量調節について>

記載なし

<考察>

肝機能障害時に用量調節を必要とする情報なし。

<腎機能低下患者における薬物動態>

②P32 Ae%の比較に臨床的意味合いなし

表 腎機能正常者及び腎機能障害患者におけるアクリジニウム臭化物を400 μ g単回吸入投与後のアクリジニウム臭化物の薬物動態パラメータ

	健康成人 (n=6)	腎機能障害患者		
		軽度 (n=6)	中等度 (n=6)	高度 (n=6)
被験者のクレアチニンクリアランス	>80mL/min	>50- \leq 80mL/min	>30- \leq 50mL/min	\leq 30mL/min
尿中排泄率(%)	0.090 \pm 0.045	0.097 \pm 0.068	0.062 \pm 0.044	0.023 \pm 0.032
AUC _t (pg \cdot hr/mL)	124.2 \pm 93.6	388.3 \pm 417.0	414.5 \pm 522.2	388.7 \pm 268.4
C _{max} (pg/mL)	113.9 \pm 92.8	116.5 \pm 92.8	106.3 \pm 38.8	98.5 \pm 68.0

(平均値 \pm 標準偏差)

②P38

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

	健康成人 (6例)	軽度腎機能障害患者 (6例)	中等度腎機能障害患者 (6例)	重度腎機能障害患者 (6例)	
CL _{cr} (mL/min)	98.7 \pm 7.2	65.7 \pm 9.2	39.2 \pm 8.1	20.2 \pm 5.9	
未変化体の薬物動態パラメータ					
血漿中	C _{max} (pg/mL)	113.9 \pm 92.8	116.5 \pm 98.7	106.3 \pm 38.8	98.5 \pm 68.0
	AUC _t (pg \cdot h/mL)	124.2 \pm 93.6	388.3 \pm 417.0	414.5 \pm 522.2	388.7 \pm 268.4
	AUC _{0-∞} (pg \cdot h/mL)	147.2 \pm 100.9	474.2 \pm 500.8	149.8 \pm 72.7	288.6 \pm 180.0
	T _{max} (h)	0.08 (0.08-0.25)	0.08 (0.08-1.00)	0.08 (0.08-0.08)	0.08 (0.08-0.53)
	t _{1/2} (h)	2.3 \pm 1.2	10.6 \pm 11.6	2.6 \pm 1.3	6.2 \pm 5.2
	CL/F(L/h)	3651.3 \pm 1742.2	1905.5 \pm 1273.2	3054.6 \pm 1076.7	1887.2 \pm 1141.4
	V _d /F(L)	10352.3 \pm 3814.1	13512.9 \pm 3607.0	9946.3 \pm 1514.6	12323.0 \pm 3954.8
尿中	Ae (ng)	360.5 \pm 180.0	387.3 \pm 271.5	246.7 \pm 175.3	92.6 \pm 127.3
	fe (%)	0.09 \pm 0.05	0.10 \pm 0.07	0.06 \pm 0.04	0.02 \pm 0.03
	CL _r (mL/min)	58.6 \pm 52.2	26.3 \pm 26.7	13.5 \pm 4.6	3.5 \pm 4.4
LAS34823の薬物動態パラメータ					
血漿中	C _{max} (pg/mL)	79.3 \pm 53.1	67.4 \pm 47.8	64.1 \pm 28.7	49.0 \pm 53.1
	AUC _t (pg \cdot h/mL)	507.2 \pm 194.4	518.9 \pm 287.4	590.5 \pm 363.7	696.5 \pm 837.5
	AUC _{0-∞} (pg \cdot h/mL)	641.1 \pm 235.0	646.0 \pm 327.3	749.4 \pm 444.4	654.9 \pm 810.1
	T _{max} (h)	0.75 (0.08-2.0)	1.25 (0.08-2.0)	1.0 (0.25-2.0)	1.25 (0.08-16.0)
	t _{1/2} (h)	14.5 \pm 8.7	13.6 \pm 5.0	17.0 \pm 13.4	9.5 \pm 4.7
	尿中	Ae (ng)	14753.4 \pm 5155.4	9780.1 \pm 5030.3	5756.9 \pm 2657.0
fe (%)		6.8 \pm 2.4	4.5 \pm 2.3	2.7 \pm 1.2	2.5 \pm 2.4
CL _r (mL/min)		442.1 \pm 113.1	286.3 \pm 74.5	188.2 \pm 95.2	195.7 \pm 140.7
LAS34850の薬物動態パラメータ					
血漿中	C _{max} (pg/mL)	2675.0 \pm 831.1	2521.7 \pm 716.4	2806.7 \pm 886.9	2841.7 \pm 1374.2
	AUC _t (pg \cdot h/mL)	22427.9 \pm 5179.8	21534.8 \pm 2955.6	31574.4 \pm 9453.8	36947.0 \pm 15385.7
	AUC _{0-∞} (pg \cdot h/mL)	23757.2 \pm 5429.7	23425.8 \pm 3212.7	33370.9 \pm 9095.9	38807.0 \pm 15697.5
	T _{max} (h)	4.0 (2.0-4.0)	4.0 (2.0-4.0)	4.0 (4.0-4.0)	4.0 (2.0-8.0)
	t _{1/2} (h)	5.9 \pm 1.9	9.5 \pm 5.9	9.2 \pm 2.5	9.9 \pm 2.2
尿中	Ae (ng)	34444.6 \pm 6669.4	24479.1 \pm 10617.7	14798.8 \pm 5658.7	7769.3 \pm 7046.8
	fe (%)	17.4 \pm 3.4	12.3 \pm 5.4	7.5 \pm 2.9	3.9 \pm 3.6
	CL _r (mL/min)	24.8 \pm 3.8	17.6 \pm 6.9	7.6 \pm 2.0	3.1 \pm 1.9

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

②P41 (2) 肝機能障害及び腎機能障害の影響について:機構とのやりとりから

～、LAS34823及びLAS34850は、腎臓のみでなく一部は肝臓を介して胆汁中に排泄されると考えられる。しかし、本剤を臨床用量でヒトに投与したときの両代謝物の血漿中濃度は薬理作用が認められる濃度に対して十

分に低いと考えられ、肝機能障害時にも安全性に影響を及ぼすほどの血漿中濃度の上昇は生じないと考えられる。

<添付文書での腎機能変化時の用量調節についての記載>

記載なし。

<考察>

腎機能障害時に用量調節を必要とする情報なし。

文献評価シート：エクリラ acclidinium bromide

論文名：Efficacy and safety of twice-daily acclidinium bromide in COPD patients: the **ATTAIN** study Eur Respir J 2012; 40: 830 - 836

(臨床試験の結果に影響を与えるかの有無に基づき総合評価を判定してください。)

N、NA となった項目が潜在的な研究の限界点である

項目	総合評価	記載場所・評価理由・疑義点など
Introduction		
1. 研究目的の記載があるか。 ~which assessed the efficacy and safety of acclidinium 200 mg and 400 mg b.i.d. versus placebo over 24 weeks in patients with moderate to severe COPD.	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	前文に記載あり。 acclidinium bromide の効果と安全性を 2 規格 (200 μ g・400 μ g) とプラセボを 24W 時点で比較する。(Phase III study)
Introduction の限界点 長期の評価も目的としているが、臨床試験であることからすると 24 週 (6 ヶ月) という期間の評価も妥当かもしれない。 1 日 1 回吸入で十分な効果が見込めなかったことから、1 日 2 回吸入へ用法変更したことから第 3 相試験でも更に用量設定の検証が目的となっているようである。		

Method		
1. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。 (例) ランダム化、オープンダブルブラインド、ダブルダミーパラレル、クロスオーバー、要因、漸増、固定用量プラセボ対照、実薬対照 (active-controlled)、無処置対照、多施設	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	・ Study design に記載あり。 ダブルブラインド・ランダム化・プラセボ、パラレル比較の第 III 相試験 ・ 割り付け比 1 : 1 : 1
2. 参加者の適格基準について、組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外基準 (exclusion criteria) の記載があるか。 除外基準は適切か、又その除外は結果に影響がないものか。 ■組み入れ患者： ・ 40 歳以上の男女 ・ 喫煙本数：1 箱/日*10 年以上の喫煙者または喫煙経験者 ・ GOLD 分類で COPD と診断されている ・ 肺機能検査の手技に問題がない ■除外基準： ・ 喘息の既往 ・ スクリーニング前又は、run-in 期間の 6W 以内に呼吸器感染又は COPD の増悪歴 (入院を要した場合には 3M 以内) ・ COPD 以外の呼吸器疾患 ・ 不安定な心機能;6M 以内の MI 含む) ・ 抗コリン剤使用禁忌に該当	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Study subjects に記載あり。
3. 再現可能となるような詳細な各群の介入 (治療やプロトコール) についての記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA (実行可能な範	Study subjects・Measurements に記載

<p>用法、用量、剤型、プラセボ薬、コンプライアンス確認、併用薬、食事との関係、生活状況などを述べているか 期間は効果をみるうえで適切か、wash-out 期間は適切か データの収集及び測定方法について述べているか</p> <p>測定法：(例) 部位、時間、回数、値、使用器具、測定者の質の均一か データ収集：(例)前向き試験・・・データ収集のタイミング、比較群間で均一か</p> <p>■併用薬の注意： ・屯用サルブタモールの使用可。ただし、来院 6h 前まで。 以下の薬剤はスクリーニング前 4W 以上状態が安定していた場合には許可 ・吸入ステロイド ・テオフィリン徐放剤 ・PSL 換算 10mg の全身投与 ・酸素療法 15L/日未満 用法用量：記載あり 剤型：ジェヌエア使用</p> <p>評価： ・上記の記録をもとに COPD の症状を評価する COPD 増悪判定基準： 2 日間連続で COPD 症状の増加⇒結果的に SABA や (合剤の場合には) 吸入ステロイドの使用量増加、抗菌薬の使用、ステロイド内服、入院 食事・生活状況：記載なし</p> <p>■肺機能機器 ・標準化されている。 ・詳細なマニュアルと訓練を行っている。 スパイロ測定： ・day1 の朝投与前 (base)、1,4,8,12,18,24W ・吸入 0.5,1,2,3h 後の一秒量、努力肺活量 ・吸入 3h 後の呼吸容量 day1, 1,4,12,24W ・測定結果は電子的にデータマネジメントセンターに送られ、質の評価を行い、使用可能と判断されたデータのみを受け入れる。</p> <p>■安全性： 有害事象のモニタリング、L/D,BP, 12 誘導 ECG</p>	<p>囲内)</p>	<p>あり。</p> <p>試験期間中の禁煙・喫煙の状況が不明 コンプライアンスの確認方法をどのようにしていたのか不明 (吸入器より確認可能か?) 屯用薬使用状況や併用薬も患者の記録をもとにしている。 COPD の症状に関するの評価も患者日誌をもとに評価 (患者が正確に記録しているかに評価は依存する可能性がある)</p>
<p>4. 事前に特定され明確に定義された主要 (副次的) 評価項目 (primary endpoint、secondary endpoints) について記載があるか Primary:24W 時点における、朝の投与前一秒量のベースからの変化量 secondary endpoints: ・24W 時点における最高 (朝の吸入 3h 以内の最高値) 一秒量のベースからの変化量 ・24W 時点における、SGRQtotal score と TDifocal score の臨床的な改善が得られた患者割合 ・追加項目：主要・副次的評価項目の 12W 時点の値 (FDA のルール)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>Statistical analysis</p>
<p>5. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>GOLD 分類</p>
<p>6. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input checked="" type="checkbox"/>NA</p>	
<p>7. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。 α、検出力、事前に設定した差などの必要な数値、両側 (片側) 検定についての記載を含む。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>Study design に記載あり。 α：両側 5% β：10% SD:240ml 24W 時点のプラセボ比較でトラフ一秒量 90ml の差 ⇒各群 244 名</p>
<p>8. 事前に設定した差について、その根拠の記載があるか、またそれは臨床的に意味があるものか。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>プラセボとの差 90ml MCID が 100~140ml (序論に記載あり) 規定されている MCID より差の設定は小さいが 90ml は臨床的意味があるとも記載ない</p>
<p>9. 行われた場合、中間解析と中止基準についての記載があるか。</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input checked="" type="checkbox"/>NA</p>	

10. ブラインドについての記載があるか（患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者）。ブラインドの方法を含む。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	・study design にダブルブラインドとは記述されている。
11. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。 LOCF：linear interpolation と time-matched LOCF を適用 ■肺機能パラメータ・SGRQと TDI score の変化：ANCOVA グループ別・性別：固定因子 年齢・ベースの値：共変量 ■臨床的改善SGRQ(減少 \geq 4U)およびTDI scores (増加 \geq 1U) の得られた患者割合：ロジステック回帰分析 グループ別・性別・年齢・ベースの値：共変量 ■屯用薬剤使用の比較：ANCOVA グループ別・性別：固定因子 年齢・対応するベースの値：共変量 ■年間COPD増悪頻度：ポアソン 回帰分析調整) グループ別・性別・ベースのCOPD重症度：固定因子 年齢：共変量 ■1回以上のCOPD増悪患者の割合：ロジステック回帰分析 グループ別・ベースのCOPD重症度：共変量 ■安全性： 対象：試験薬を1回以上使用した患者 副作用は記述式,L/D,BP, 12誘導 ECG	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Statistical analysis に記載あり。 効果判定対象者：ITT と記載しているが、本来の ITT の意味ではない。定義は記載あり。 (9人はベースのデータなし \rightarrow いずれも解析結果には影響なし) Missing data の取り扱い： 感度分析を事前に計画しているか不明
12. 資金提供者と他の支援者（薬剤の供給者など）の記載があるか。資金提供者の役割の記載を含む。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	SUPPORT STATEMENT の記載あり

Method の限界点

- ・喘息患者が除外されていること、心機能・COPD の症状が安定している患者がエントリーされていることから、外部妥当性を評価する際には注意が必要（有効性を評価する点では妥当）
- ・FEV1 のプラセボとの差 90ml の設定は、MCID100~140ml の誤差範囲としてよいかどうか。
- ・主要・副次評価項目以外の解析が多い
- ・サンプルサイズは副次評価項目の治療の差も十分検出できるように設定したと記載あるがこれらの複数の副次評価項目の多重性の考慮がどのようにされているのか不明
- ・自覚症状改善の評価や COPD 増悪判定は、患者による評価や患者の併用薬等の記録に委ねられており、客観性が担保できるかどうか不明。

Results		
12. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。フローチャートの図示を含む	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Patient characteristics に記載あり。 Figure1
13. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者（脱落者）や追跡不能者が理由とともに記載されているか。その人数は結果に影響をあたえるものではないか。 転居など治療とは無関係のもの、副作用による途中辞退など有効性や安全性評価に影響のあるものとの区別。途中で試験を脱落した被験者の数、質などが比較群間で同じか、最終的に最初に割り付けられたバランスが維持されているかの確認。長期治療の場合は 15%未満、短期治療は 10%未満が許容範囲	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Figure1 プラセボ群で患者希望による早期中止、有効性の欠如多い
14. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	
15. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	
16. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Table1

<p>研究対象集団、及び、その結果はその疾患を代表しているか。 各群は均質か。差異がある場合結果に影響を与えるものでないか。</p>		
<p>17. 有効性・安全性の各解析における解析集団（分母となる数）の記載があるか。 ITT、FAS、PPS など適切な解析集団が選択されているか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	ITT (FAS)
<p>18 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果-リスク比（ハザード比）が信頼区間とともに記載されているか。 平均値（中央値）を記載する際、標準偏差（レンジ、四分位値）も記載しているか。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	一部の評価項目に CI なし SGRQ,TDI : CI なし
<p>19. 解析で得られる P 値が記載されているか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	有意差ない項目で一部表記なし。
<p>20. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。 副作用、有害事象の定義と確認方法は適切か。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	有害事象：2%以上で認められた症状

Result の限界点

- ・ 主要・副次的評価項目以外の解析が多い。
- ・ 副次評価項目についても検出力が十分な症例数を設定したと記載があることから、各評価項目の p 値のみではなく、結果のプラセボとの差が各評価指標の MCID とどうであるか確認する必要がある。
- ・ 副次評価項目の SGRQ・TDI の臨床的改善（点数として）は定義されているが、プラセボでも改善がみられていることから、効果判定ポイントにおけるプラセボ比較の差がどの程度で臨床的に意味があるのか不明という意見。一方では効果判定はプラセボ比較の差で見えるものなので差が定義された SGRQ・TDI の臨床的改善の点数を超えているかどうかで判断するのではないかの意見があり。
- ・ プラセボでは FEV1 が改善していないが、SGRQ・TDI score は改善傾向があることから、SGRQ・TDI はプラセボ効果が影響する可能性があるかもしれない。
- ・ 結果がすべて SE で示されている。
- ・ 心機能不安定な状態の患者は組み入れされていないが、試験中に実薬群で MI と AHF で死亡している。（試験薬との因果関係否定されている。）
- ・ 実薬対照群を入れても良かったのではないか？（プラセボ群の脱落多いことから）

Discussion は検討する時間がなくなり、発表担当者の意見のみ

Discussion		
<p>21. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか 統計的な有意差あり（なし）の判定と共に、試験結果は事前に設定した差を確保しているか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<ul style="list-style-type: none"> ・ 主要評価項目の結果は事前に設定した差を担保している。 ・ 中程度以上の COPD 増悪率に本薬群で低下傾向がみられるが、試験の設定から十分な患者が組み入れられていないことが述べられている。 <p>MCID と比較して考察している 副次評価である TDI,SGRQ の得られた結果が事前に設定された臨床的意味のある差を超えたとしている</p>
<p>22. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	
<p>23. 試験の限界について記載があるか。 バイアスの可能性、試験精度の問題、解析上での問題、今回のデザインでは明確にできない内容の問題など</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<ul style="list-style-type: none"> ・ 200 μg 製剤と 400 μg 製剤を比較した試験ではないとは述べられているが、結果的に比較している。 ・ 統計学的有意であることと臨床的改善度が一致しない。
<p>24. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	2規格を比較している試験では

導かれているか。		ないので、400 μ g 製剤がすぐれているとはこの試験のみでは判断できない。 肺機能評価について既存薬の tiotropium と比較しているが既存薬と比べて何がベネフィットなのか不明
----------	--	--

Discussion の限界点

- ・喘息患者が組み入れられていない。実臨床では喘息と COPD を合併している患者が比較的多いことからこの結果をそのまま実際の患者に適応できるかは注意が必要
- ・呼吸機能の改善と臨床的（自覚症状的）改善が相反する結果
- ・本剤における死亡例については、本薬との関連なしとなっているが、薬剤の性質上注意はしておくべきではないか。
- ・1日2回吸入、臨床試験の管理下での有効性の結果であり臨床においては1日2回吸入によるアドヒアランス低下からの有効性不十分となる可能性が考えられる
- ・評価時期ではない、Day1 のピーク FEV1 の改善を述べているが 24W では改善は低下傾向

Y：はい、N：いいえ、NA：Not Applicable 該当しない

審議結果報告書評価シート

医薬品名：エクリラ 400 μ g ジェヌエア吸入用

<承認審査の評価>

審議結果報告書から、以下の項目を中心に検討する。

審議結果報告書の内容を検討する際には、「申請者と機構の見解が食い違う点」、「機構が申請者の説明を却下している点」、「現時点の情報では結論付けられないとし、今後の情報収集を必要としている点」、「医療現場に情報提供するよう強調している点」、「文献評価した臨床試験の追加情報から気になる点」、「申請者の見解に対して機構も強く言及していない点」などに着目し、それらの中から重要だと思われる点をピックアップする。

1. 審査医薬品はどのような臨床的位置づけになっているか

（「従来の治療の代替療法」、「今ある治療法の欠点を補うもの」、「治療の選択肢を増やすため」など、承認するメリットをどこにおいた医薬品なのか。）

<p>申請者 p66</p> <p>既存のLAMAと比べて夜間及び早朝症状の改善をもたらし、COPDのトータルコントロールに有用。腎疾患を有する患者に対しても使用が可能。既承認のLAMAよりも幅広く使用が可能で新たな吸入治療の選択肢となる。</p>
<p>機構</p> <p>既存のLAMAと同様の位置づけとみなすことは可能。</p>
<p>意見（審議結果報告書に引用されている試験の種類は十分か等に着目）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・チオトロピウムと比較した試験の主要評価項目は6週の標準化FEV₁AUC₀₋₂₄のベースラインからの変化量となっており、プラセボ及びチオトロピウムとの比較となっている（M/34273/39試験）。主要評価項目に対し、プラセボとは有意な改善を示したが、チオトロピウム群として有意な差は認めら

れなかったため、既存のLAMAと比べて有用とは言えない。

- ・ 申請資料概要(2.7.6.2.27.2.2)からは、チオトロピウムとの比較でDay1の標準化FEV₁AUC₀₋₂₄、朝投与前FEV₁、夜ピークFEV₁のベースラインからの変化量に有意差がみられており、申請者はこの結果をもって既存のLAMAと比べて夜間及び早朝症状の改善をもたらすと述べている可能性があるが、審査報告書には記載されていない。また、1日目の変化が有意となっているが6週では差がなく、このことから既存のLAMAと比べて改善をもたらすとは言えないのではないか。
- ・ この薬剤を必要とする患者群がよく分からない。(明確な位置付けが不明)

2. 有効性

申請者 p53

- ・ 海外第Ⅲ相試験の早期部分の成績を国内第Ⅱ相用量反応試験に対するブリッジング試験と位置付け、FEV₁トラフ値のベースラインからの変化量について因子別の部分集団解析を実施した結果、いずれの試験においても各集団間で明らかな相違は認められなかったため、海外第Ⅲ相試験の全体成績を日本人COPD患者に外挿している。
- ・ 海外第Ⅲ相試験3試験の結果から、12及び24週後のFEV₁トラフ値のベースラインからの変化量について、200 μg群及び400 μg群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、400 μg群でより高い改善傾向が認められた。
- ・ チオトロピウムを実薬対照として設定した海外第Ⅲ相試験において、本剤400 μg群における投与6週間後の標準化FEV₁AUC₀₋₂₄のベースラインからの変化量のプラセボとの群間差はチオトロピウム群と同程度であった。

機構

FEV₁トラフ値のベースラインからの変化量、及び自覚症状を反映したTDI focalスコア、SGRQ総スコア等について400 μgの結果が200 μgを上回る傾向がみられ、またチオトロピウムとの比較でも大きく異なる成績であった。

意見

- ・ 実薬のチオトロピウムを対照にした海外第Ⅲ相試験の結果は同程度であり、既存薬よりも勝るものではない。
- ・ ブリッジング試験は、通常はPKが同一であることが必要であるが、今回の医薬品は血中濃度が有効性、安全性の指標にならずPKの検討が不適な薬剤であるため、それが当てはまらない。
- ・ 臨床症状からブリッジング試験を設定している点は問題ないとする。
- ・ 地域によりCOPD患者への使用薬や患者背景が異なる点は安全性の面など注意が必要である。

3. 安全性

申請者 p57

海外のプラセボ対照の第Ⅲ相試験の併合集団(グループ1A)、海外長期安全性試験の併合集団(グループ1B)、海外プラセボ対照クロスオーバー試験の併合集団(グループ1C)、国内第Ⅱ相試験、国内長期投与試験の結果に基づき説明。

- ・ グループ1A、1Bで発現率が最も高かった有害事象は慢性閉塞性肺疾患であった。
- ・ 海外第Ⅲ相試験でチオトロピウム群の安全性プロファイルに大きな差異は認められなかった。
- ・ 国内試験で発現が認められた事象は海外と大きな違いは認められなかった。
- ・ 長期化に伴い有害事象の発現率が増加する傾向は認められなかった。
- ・ その他に多く認められた重篤な有害事象は、急性心筋梗塞、冠動脈疾患、肺炎、肺腺癌、急性腎不全、心筋梗塞、胸膜炎があった。

以上より、プラセボ及び類薬と比較し、特段の問題は認められない。

<p>心血管系有害事象 p60</p> <p>申請者p60</p> <ul style="list-style-type: none"> ・重篤な心血管系有害事象は群間で大きな違いはなく、グループ1Aでは狭心症、第一度房室ブロック、1Bでは急性心筋梗塞、冠動脈疾患がみられた。 ・海外における製造販売後データにおいて、重篤な心血管系有害事象は24件(心停止及び辛抱細動、狭心症、不整脈、上室性頻脈等)報告されていた。 ・グループ1Aでの心血管系関連死は200 μgで1例(心筋梗塞)、400 μgで1例(急性心不全)が認められたが、因果関係は否定された。グループ1Bでは400 μgで3例(心停止2例、くも膜下出血1例)に認められたが、因果関係は否定された。 <p>本剤で認められた心血管系及びMACEに関する有害事象は患者背景に起因する可能性が考えられ、発現リスクの上昇は示唆されないと考える。</p>
<p>機構p63</p> <p>国内臨床試験の例数が限られていること、抗コリン薬の吸入投与により心血管系イベントによる死亡等のリスク上昇が報告されていることから、引き続き慎重に検討する必要がある、既承認のLAMAと同様に注意喚起することが適切である。</p>
<p>意見</p> <ul style="list-style-type: none"> ・機構と同様であり、海外の製造販売後データで重篤な心血管系有害事象が報告されていることから注意が必要。
<p>抗コリン作用に起因する有害事象について P61</p>
<p>申請者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・各投与群間で発現率に大きな違いはない。 ・チオトロピウムと比較して同程度であった。また、本群で特に高い発現率を示す事象は認められなかった。 ・国内第Ⅱ相試験では投与群間で大きな差はなかった。
<p>機構p63</p> <p>臨床特特に問題となる発現傾向は示されていないが、使用実態下における発現状況を検討する必要がある。</p>
<p>意見</p> <ul style="list-style-type: none"> ・国内第Ⅱ相試験では急性尿閉、前立腺肥大、膀胱頸部閉塞、閉塞隅角緑内障の合併患者は除外されている(申請資料概要より)ことは注意が必要である(添付文書には閉塞隅角緑内障と排尿障害は禁忌となっている)。
<p>年齢及び体重による安全性への影響 p63</p>
<p>申請者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・海外臨床試験において75歳以上の集団で重篤な有害事象が増加する傾向が認められたが、年齢、合併症、既往歴等に起因するものと考えられ、治験薬との因果関係は否定されている。また、有害事象、中止に至った有害事象及び心血管系有害事象も75歳以上で増加する傾向が認められたが、加齢による影響が大きい。 ・体重別の有害事象の発現頻度も大きな違いはない。
<p>機構</p> <ul style="list-style-type: none"> ・75歳以上の高齢者で有害事象が多い傾向が認められていること、臨床試験に組み入れられた50kg未満の低体重患者は非常に限られること、本邦でCOPD患者は高齢者が多く低体重、心血管系有害事象に対するリスク因子を有する患者も多いため、更に検討する必要がある。
<p>意見</p> <ul style="list-style-type: none"> ・機構と同様

2. 機構が申請者の説明を不適切としている内容や今後の情報収集を必要としている点、医療現場に情報提供するように注意喚起している点など、企業パンフレット、添付文書等の記載内容の確認が必要な情報があれば挙げておく。

<評価のまとめ>

機構と申請者で行われた審議の内容を受けて医薬品の承認は適切に評価され承認されたと考えられるか。不適切とする場合はその理由。

- ・ 類薬との差別化、位置付けについては不明であり、臨床現場で使用するメリットが不明確。この点について、機構の具体的な言及がない点は適切に評価されたとは言えない。

エクリラパンフレット評価

引用：エクリラ製品情報概要

企業パンフレットの記述において PMDA が作成する審議結果報告書と日本製薬工業協会作成するプロモーションコード（以下、PC）をもとに記載内容を評価する。PC に逸脱する内容があるときには PC の逸脱する項目（番号）についてもあげること。

医療用医薬品 PC 用印刷物および広告等の作成と使用より

- (1) 効能・効果、用法・用量等は承認を受けた範囲を逸脱して記載しない。
- (2) 有効性、安全性については、虚偽、誇大な表現または誤解を招く表示・レイアウト、表現を用いない。とくに「副作用が少ない」等安全性を特徴（特性）のひとつとする場合には、限定条件なしには用いず、その根拠となるデータの要約を付記する。
- (3) 有効性に偏ることなく、副作用等の安全性に関する情報も公平に記載する。
- (4) 他剤との比較は、客観性のあるデータに基づき原則として一般的名称をもって行う。
- (5) 他社および他社品を中傷・誹謗した記載をしない。
- (6) 例外的なデータを取り上げ、それが一般的事実であるかのような印象を与える表現はしない
- (7) 誤解を招いたり、医薬品としての品位を損なうような写真・イラスト等を用いない。
- (8) 品名のみを主体とする広告では、記載事項は名称（販売名）、薬効分類名（製品タイトル）、規制区分、一般的名称、薬価基準収載の有無とし、併せて当該製品に関する資料請求先を明示する。
- (9) プロモーション用印刷物および広告等は、会員会社内に医療用医薬品製品情報概要管理責任者等を中心とする管理体制を確立し、その審査を経たもののみを使用する。

パンフレットの記載内容 (ページ)	意見・評価 (審査結果報告書の内容、PC から検討)
P3 COPD 患者さんは、日中以外の時間帯にも症状がありませんか？	・エクリラが既存の薬剤と比較して日中以外の症状も改善するという誘導のような記載になっている。 この点は臨床試験で証明されたものではなく、同様の位置づけにとどまっている。 ・夕方から朝にかけて症状が発現～との記載があるが、グラフでは決まった時間はないという数値も大きく、明確に言えるのは朝の発現患者の割合

	<p>が高いことだけなのではないか？</p> <ul style="list-style-type: none"> ・カッコつきの用語があるが、その説明文の記載が見つからない。(Ex, FEV¹) や AUC²) 他のページも同様にカッコつきの用語があるが、その説明文の記載が見つからない。
<p>P4 エクリラは1日2回投与で終日呼吸機能を改善します。</p>	<p>FEV1改善させるというデータから呼吸機能改善というのは同義として扱うのは許容なのか</p> <p>(他の吸入剤も同様に FEV1 改善を呼吸機能改善としているため、許容範囲か)。</p> <p>同頁の右下のグラフが主要評価項目の結果である。評価項目でない内容が頁の初めに記載されることは試験の内容を誤解させる可能性がある。</p> <p>また審査報告書内であまり議論されていない結果が載せられている。</p>
<p>P5、p6, p7</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・臨床試験では副次的評価項目としての位置づけであり、研究概要に評価項目を記載したり、副次評価項目という注釈をつけることも必要なのではないか。 <p>評価項目だけ記載を抜いているようにもとれる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ベースライン 0.1 刻みの変化が臨床的にどうなのか？評価スコアの最小・最大値の記載もない ・論文のグラフのように臨床的に意味のある差が明記されておらず、文章は「有意な差が認められた」とのみ記載されている。(p6) ・臨床的に意義のある差の「4点」や「1点」はグラフではベースラインからの差で表現している。群間差としてなのか？各群のベースライン時からの差として意義がある差の指標なのか不明確(p7)
<p>P8 ムスカリン受容体に対する親和性と解離半減期</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・この薬物はわずかしか全身循環にいかないということを記載しておいたほうが良いのではないか。 ・薬物動態に関する「血漿中での安定性」の記載より IF p33 の絶対バイオアベイラビリティの結果を明記するほうが良かったのではないか。

<p>P9 副作用情報について</p>	<p>副作用が表の羅列のみであり、潜在的リスクと位置づけている心血管系事象などを強調するなど、違いがあっても良いのではないかと。 ・ブリッジング試験であることから国内臨床試験のみの結果では情報が少ないことに注意する必要がある。</p>
<p>P14 吸入器の継続使用希望スコア</p>	<p>吸入器自体の評価であり、使用回数の違い(ジェヌエアは1日2回)は考慮されていないことにも留意が必要。 吸入器は既存の製剤のものより使いやすいと思えるが、このデータは海外のものであることに注意が必要。</p>

※表は適宜、追加(拡大)して下さい。