

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

COPD治療剤

アクリジニウム臭化物吸入剤

エク리라[®] 400 μ g ジェヌエア[®] 30 吸入用エク리라[®] 400 μ g ジェヌエア[®] 60 吸入用Eklira[®]Genuair[®]

剤形	吸入粉末剤		
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 回吸入量中（容器内で量り取られる量） アクリジニウム臭化物 400 μ g（アクリジニウムとして 343 μ g）		
一般名	和名：アクリジニウム臭化物（JAN） 洋名：Aclidinium Bromide（JAN）		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	エク리라 [®] 400 μ g ジェヌエア [®]	30 吸入用	60 吸入用
	製造販売承認年月日	2015 年 3 月 26 日	2015 年 3 月 26 日
	薬価基準収載年月日	2015 年 5 月 20 日	2016 年 5 月 25 日
	販売開始年月日	2015 年 5 月 20 日	2016 年 6 月 1 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：杏林製薬株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	杏林製薬株式会社 くすり情報センター TEL 0120-409341 受付時間：9:00～17:30（土・日・祝日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.kyorin-pharm.co.jp/prodinfo/		

本 I F は 2024 年 5 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。



(01)14987060008074



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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ (<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI F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I Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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利用者自らが内容を充実させ、I F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、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「X II. 参考資料」、「X III. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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

I Fを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いただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	7. 調製法及び溶解後の安定性.....	7
1. 開発の経緯.....	1	8. 他剤との配合変化(物理化学的変化).....	7
2. 製品の治療学的特性.....	1	9. 溶出性.....	7
3. 製品の製剤学的特性.....	1	10. 容器・包装.....	7
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	2	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な 容器・包装に関する情報.....	7
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 ..	2	(2) 包装.....	9
(1) 承認条件.....	2	(3) 予備容量.....	9
(2) 流通・使用上の制限事項.....	2	(4) 容器の材質.....	10
6. RMPの概要.....	2	11. 別途提供される資材類.....	10
II. 名称に関する項目	3	12. その他.....	10
1. 販売名.....	3	V. 治療に関する項目	11
(1) 和名.....	3	1. 効能又は効果.....	11
(2) 洋名.....	3	2. 効能又は効果に関連する注意.....	11
(3) 名称の由来.....	3	3. 用法及び用量.....	11
2. 一般名.....	3	(1) 用法及び用量の解説.....	11
(1) 和名(命名法).....	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠.....	11
(2) 洋名(命名法).....	3	4. 用法及び用量に関連する注意.....	11
(3) ステム(stem).....	3	5. 臨床成績.....	12
3. 構造式又は示性式.....	3	(1) 臨床データパッケージ.....	12
4. 分子式及び分子量.....	3	(2) 臨床薬理試験.....	12
5. 化学名(命名法)又は本質.....	3	(3) 用量反応探索試験.....	13
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3	(4) 検証的試験.....	16
III. 有効成分に関する項目	4	(5) 患者・病態別試験.....	22
1. 物理化学的性質.....	4	(6) 治療的使用.....	23
(1) 外観・性状.....	4	(7) その他.....	23
(2) 溶解性.....	4	VI. 薬効薬理に関する項目	25
(3) 吸湿性.....	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	25
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点.....	4	2. 薬理作用.....	25
(5) 酸塩基解離定数.....	4	(1) 作用部位・作用機序.....	25
(6) 分配係数.....	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績.....	26
(7) その他の主な示性値.....	4	(3) 作用発現時間・持続時間.....	29
2. 有効成分の各種条件下における安定性 ..	4	VII. 薬物動態に関する項目	30
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	4	1. 血中濃度の推移.....	30
IV. 製剤に関する項目	5	(1) 治療上有効な血中濃度.....	30
1. 剤形.....	5	(2) 臨床試験で確認された血中濃度.....	30
(1) 剤形の区別.....	5	(3) 中毒域.....	31
(2) 製剤の外観及び性状.....	5	(4) 食事・併用薬の影響.....	31
(3) 識別コード.....	5	2. 薬物速度論的パラメータ.....	32
(4) 製剤の物性.....	6	(1) 解析方法.....	32
(5) その他.....	6	(2) 吸収速度定数.....	32
2. 製剤の組成.....	6	(3) 消失速度定数.....	32
(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤 ..	6	(4) クリアランス.....	32
(2) 電解質等の濃度.....	6	(5) 分布容積.....	32
(3) 熱量.....	6	(6) その他.....	32
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	6	3. 母集団(ポピュレーション)解析.....	32
4. 力価.....	6	(1) 解析方法.....	32
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	6	(2) パラメータ変動要因.....	32
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	6	4. 吸収.....	33

5. 分布	33	(1) 薬効薬理試験	43
(1) 血液—脳関門通過性	33	(2) 安全性薬理試験	43
(2) 血液—胎盤関門通過性	33	(3) その他の薬理試験	44
(3) 乳汁への移行性	33	2. 毒性試験	45
(4) 髄液への移行性	33	(1) 単回投与毒性試験	45
(5) その他の組織への移行性	34	(2) 反復投与毒性試験	45
(6) 血漿蛋白結合率	34	(3) 遺伝毒性試験	45
6. 代謝	34	(4) がん原性試験	45
(1) 代謝部位及び代謝経路	34	(5) 生殖発生毒性試験	46
(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率	35	(6) 局所刺激性試験	47
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	35	(7) その他の特殊毒性	47
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	35	X. 管理的事項に関する項目	48
7. 排泄	35	1. 規制区分	48
8. トランスポーターに関する情報	35	2. 有効期間	48
9. 透析等による除去率	35	3. 包装状態での貯法	48
10. 特定の背景を有する患者	36	4. 取扱い上の注意	48
11. その他	36	5. 患者向け資材	48
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	37	6. 同一成分・同効薬	48
1. 警告内容とその理由	37	7. 国際誕生年月日	48
2. 禁忌内容とその理由	37	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	49
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	37	9. 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	49
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	37	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	49
5. 重要な基本的注意とその理由	37	11. 再審査期間	49
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	38	12. 投薬期間制限に関する情報	49
(1) 合併症・既往歴等のある患者	38	13. 各種コード	49
(2) 腎機能障害患者	38	14. 保険給付上の注意	49
(3) 肝機能障害患者	38	XI. 文献	50
(4) 生殖能を有する者	38	1. 引用文献	50
(5) 妊婦	38	2. その他の参考文献	51
(6) 授乳婦	38	XII. 参考資料	52
(7) 小児等	39	1. 主な外国での発売状況	52
(8) 高齢者	39	2. 海外における臨床支援情報	52
7. 相互作用	39	XIII. 備考	55
(1) 併用禁忌とその理由	39	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	55
(2) 併用注意とその理由	39	(1) 粉碎	55
8. 副作用	39	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	55
(1) 重大な副作用と初期症状	39	2. その他の関連資料	55
(2) その他の副作用	40		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	41		
10. 過量投与	42		
11. 適用上の注意	42		
12. その他の注意	42		
(1) 臨床使用に基づく情報	42		
(2) 非臨床試験に基づく情報	42		
IX. 非臨床試験に関する項目	43		
1. 薬理試験	43		

略語集

なし（個別に各項目において解説する。）

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤の有効成分であるアクリジニウム臭化物は、ムスカリン受容体 M₃ サブタイプに対し高い親和性を有する拮抗薬で慢性閉塞性肺疾患（以下 COPD）の症状を抑制する持続的気管支拡張薬としてスペイン Almirall, S. A. 社が創製した長時間作用性抗コリン薬である。

アクリジニウム臭化物は、吸入投与により肺に直接到達し、気道平滑筋のムスカリン受容体 M₃ サブタイプに競合的に結合することで、気道収縮を抑制し、呼吸機能を改善する。肺から吸収された後は、非酵素的または血漿中のエステラーゼにより、薬理的に不活性な代謝物に速やかに加水分解される。

また、ジェヌエア[®]（吸入器）は、操作が簡単で、音と信号により正しく吸入できたことを確認できる、新規ドライパウダー吸入器である。

本剤は、欧米においては 2012 年 7 月に承認され、本邦においては、杏林製薬株式会社により臨床開発が進められた。

その結果、COPD に対する有効性と安全性のデータに基づき、2015 年 3 月に「慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解」を効能又は効果として、エクリラ[®]400μg ジェヌエア[®]30 吸入用及び 60 吸入用が承認された。

2. 製品の治療学的特性

1. 1 日 2 回投与で終日呼吸機能を改善する。

また、臨床症状および QOL*を改善し、増悪を抑制する。

（「V. 1. 効能又は効果」、「V. 5. 臨床成績」の項参照）

※SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) スコア

2. 血中で活性のない代謝物に速やかに分解される。

（「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照）

3. 重大な副作用として、心房細動（頻度不明）が報告されている。

（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

4. 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

5. 効能又は効果に関連する注意

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。本剤は慢性閉塞性肺疾患の増悪時における急性期治療を目的として使用する薬剤ではない。

6. 用法及び用量

通常、成人には 1 回 1 吸入（アクリジニウム臭化物として 400 μg）を 1 日 2 回吸入投与する。

3. 製品の製剤学的特性

ジェヌエア[®]（吸入器）は操作が簡単で、音と信号（色）により、正しく吸入できたことを確認できる。

（「IV. 1. 剤形」、「IV. 10. 容器・包装」及び「XIII. 備考」の項参照）

I. 概要に関する項目

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

(2024年5月7日時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。(「I. 6. RMPの概要」の項参照)

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

(2023年4月26日提出)

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
なし	心血管系事象 気管支痙攣	なし
1.2. 有効性に関する検討事項		
使用実態下における有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
なし
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
なし

(2024年5月7日時点)

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

エクリラ[®]400 μ g ジェヌエア[®]30 吸入用

エクリラ[®]400 μ g ジェヌエア[®]60 吸入用

(2) 洋名

Eklira[®] 400 μ g Genuair[®] 30 doses

Eklira[®] 400 μ g Genuair[®] 60 doses

(3) 名称の由来

エクリラ：エクササイズ（日中の活動）とリラックス（夜間の安らぎ）から命名した。

ジェヌエア（吸入器）：Genuine（本物の、誠実な）と air（空気）から命名した。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

アクリジニウム臭化物（JAN）

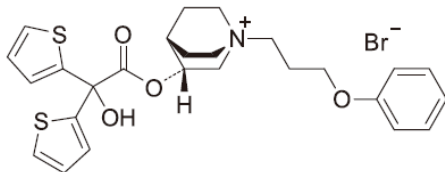
(2) 洋名(命名法)

Aclidinium Bromide（JAN）、acclidinium bromide（INN）

(3) ステム(stem)

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：C₂₆H₃₀BrNO₄S₂

分子量：564.56

5. 化学名(命名法)又は本質

(3*R*)-3-[2-Hydroxy-2,2-di(thiophen-2-yl)acetyloxy]-1-(3-phenyloxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分記号：KRP-AB1102

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色又はほとんど白色の粉末

(2) 溶解性

アクリジニウム臭化物は、メタノールにやや溶けにくく、水及びエタノールに極めて溶けにくく、アセトン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン及びトルエンにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：224～229℃

(5) 酸塩基解離定数

中性塩のため、算出できない。

(6) 分配係数

LogP=1.9 (HPLC 法)

(7) その他の主な示性値

pH：5.3 (0.6 mg/mL の飽和水溶液)

比旋光度： $[\alpha]_D^{20} = -25 \sim -21^\circ$ (1% N, N-ジメチルホルムアミド溶液中)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

表 アクリジニウム臭化物の安定性試験結果

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃、60%RH	二重ポリエチレン袋+紙製ドラム	60 箇月	変化なし
	30℃、65%RH	二重ポリエチレン袋+紙製ドラム	60 箇月	変化なし
加速試験	40℃、75%RH	二重ポリエチレン袋+紙製ドラム	6 箇月	変化なし

測定項目：性状、乾燥減量、純度試験(類縁物質)、粒子径、含量

光安定性試験(可視光及び紫外光下)の結果、アクリジニウム臭化物はわずかに不安定であった。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

1) 確認試験法

臭化物の定性反応

赤外吸収スペクトル法

2) 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) 剤形の区別

本剤は、吸入粉末剤（DPI）である。





吸入器（ジェヌエア）は、微粉化したアクリジニウム臭化物が1回当たり400 μ g（吸入口から放出される送達量としては375 μ g:アクリジニウムとして322 μ g）量り取られるように設計されている。

また、音と信号（色）により正しく吸入できたことを確認できる。

本剤には、以下の2種類の製剤があるが、それらの製剤は、吸入表示回数を示すカウンターが違うのみであり、処方及び充填量並びに容器は同一である。

- ・エクリラ 400 μ g ジェヌエア 30 吸入用
- ・エクリラ 400 μ g ジェヌエア 60 吸入用

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	エクリラ 400 μ g ジェヌエア	
	30 吸入用	60 吸入用
有効成分	1回吸入量*中 アクリジニウム臭化物 400 μ g（アクリジニウムとして 343 μ g）	
外観	表示：緑	
	30 吸入用 左側面	60 吸入用 左側面
		
	30 吸入用 右側面	60 吸入用 右側面
		
剤形・性状	吸入粉末剤で、内容物は白色又はほとんど白色の粒状の粉末である。	
味	人によっては、少しの甘み又は苦みを感じる	

※：容器内で量り取られる量

注）：写真と実物に相違がある場合は、実物を優先

(3) 識別コード

該当しない

IV. 製剤に関する項目

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	エクリラ 400 μ g ジェヌエア	
	30 吸入用	60 吸入用
有効成分	1 回吸入量*中 アクリジニウム臭化物 400 μ g (アクリジニウムとして 343 μ g)	
添加剤	乳糖水和物	

*：容器内で量り取られる量

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製造工程における中間体、副生成物及び分解物の混入が予想される。

6. 製剤の各種条件下における安定性

表 安定性試験 (エクリラ 400 μ g ジェヌエア 30 吸入用)

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C、60%RH	アルミラミネート袋包装	24 箇月	変化なし
	30°C、65%RH	アルミラミネート袋包装	24 箇月	変化なし
加速試験	40°C、75%RH	アルミラミネート袋包装	6 箇月	変化なし

測定項目：性状、確認試験、純度試験(類縁物質)、定量法、送達量均一性、微粒子量等

表 安定性試験 (エクリラ 400 μ g ジェヌエア 60 吸入用)

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C、60%RH	アルミラミネート袋包装	36 箇月	変化なし
加速試験	40°C、75%RH	アルミラミネート袋包装	6 箇月	変化なし

測定項目：性状、確認試験、純度試験(類縁物質)、定量法、送達量均一性、微粒子量等

IV. 製剤に関する項目

表 光安定性試験 (エクリラ 400 μ g ジェヌエア 60 吸入用)

保存形態	保存条件	結果
吸入粉末をカートリッジに充填し、吸入器にセット (アルミラミネート袋包装なし)	総照度 120 万 lx \cdot hr 以上 総近紫外放射エネルギー 200W \cdot h/m ² 以上	遮光した試料と曝光した試料との間に変化は認められなかった

測定項目：性状、純度試験 (類縁物質)、定量法、微粒子量等

表 開封後の安定性試験 (エクリラ 400 μ g ジェヌエア 60 吸入用)

開封後の保存条件 (保存期間)	結果
25 $^{\circ}$ C/60%RH アルミラミネート袋包装なし キャップなし (90 日間)	変化なし

測定項目：性状、純度試験 (類縁物質)、送達量均一性、微粒子量等

- ・エクリラ 400 μ g ジェヌエア 30 吸入用と 60 吸入用は、吸入表示回数を示すカウンターが違うのみであり、処方量及び充填量並びに容器は同一である。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

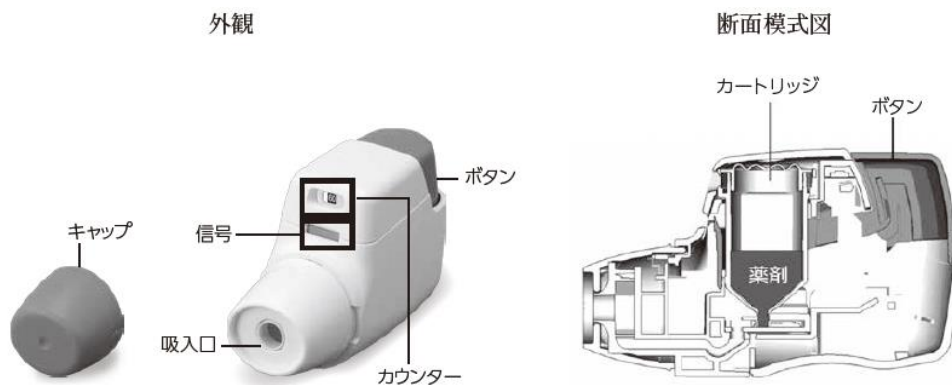
9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

1) ジェヌエア (吸入器) の構造



IV. 製剤に関する項目

2) カウンターの表示

- ・エクリラ 400 μ g ジェヌエア 30 吸入用

カウンターの数字は、最初は「30」でボタンをしっかりと下まで押しごとに少しずつ左にずれていき「20」、「10」、「0」の順にかわっていく。「0」がカウンターの中央にくると、「ボタン」が押されたままロックされ、完全には戻らなくなるが、この状態で最後の1回分の吸入は可能である。

- ・エクリラ 400 μ g ジェヌエア 60 吸入用

カウンターの数字は、最初は「60」でボタンをしっかりと下まで押しごとに少しずつ左にずれていき「50」、「40」、「30」、「20」、「10」、「0」の順にかわっていく。「0」がカウンターの中央にくると、「ボタン」が押されたままロックされ、完全には戻らなくなるが、この状態で最後の1回分の吸入は可能である。

カウンターの数字（薬剤の残量を表す。10 刻み）



「ボタン」がロックされた状態



3) 信号の表示

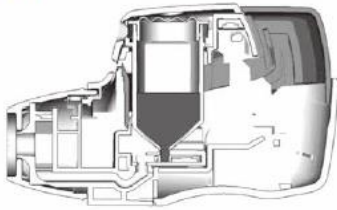
ボタンを押して放すと、吸入器内で1吸入分の薬剤がセットされ、信号が「赤色」から「緑色」になる。正しく吸入できると、「カチッ」という音がして、信号は「緑色」から「赤色」に戻る。



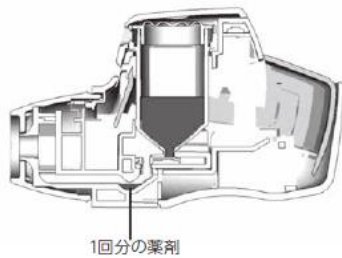
IV. 製剤に関する項目

4) 粉体の出方模式図

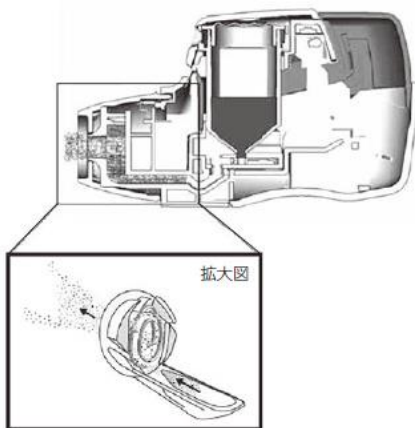
①操作前



②ボタンを押すと、1回分の薬剤が吸入器内で量り取られる



③吸い込んだ時の薬剤の流れ



(2) 包装

・エクリラ 400 μ g ジェヌエア 30 吸入用
吸入器：1 個

・エクリラ 400 μ g ジェヌエア 60 吸入用
吸入器：1 個

吸入器はアルミラミネート袋に個包装され、保存袋 1 枚と患者指導箋 1 部と共に紙箱に同梱されている。

(3) 予備容量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

(4) 容器の材質

	材質
本体	ポリエステル/ブチレン/テレフタレート アクリロニトリル/ブタジエン/スチレン ポリキシメチレン ポリカルボネート ポリスチレン ポリプロピレン
スプリング	ステンレス
キャップ	ポリカルボネート
アルミラミネート袋	ポリエチレンテレフタレート/アルミニウム/直鎖状低密度ポリエチレン

廃棄に関して注意すべき情報

地方自治体により定められた廃棄処理法に従うこと。

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

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。本剤は慢性閉塞性肺疾患の増悪時における急性期治療を目的として使用する薬剤ではない。

[解説]

本剤は、長時間作用性気管支拡張薬であることから、慢性閉塞性肺疾患(COPD)の症状の長期管理に用い、増悪時における急性期治療を目的として使用しないこと。増悪時には、本剤を使用せず、短時間作用性 β_2 刺激薬等を使用するよう、患者を指導すること。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人には1回1吸入（アクリジニウム臭化物として400 μ g）を1日2回吸入投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤200 μ gに比べ400 μ gでより高い有効性が期待できると考えられること、安全性についても本剤400 μ gにおいて200 μ gを上回る特段の懸念は認められていないこと等から、用法及び用量について、本剤400 μ gを1日2回吸入投与と設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

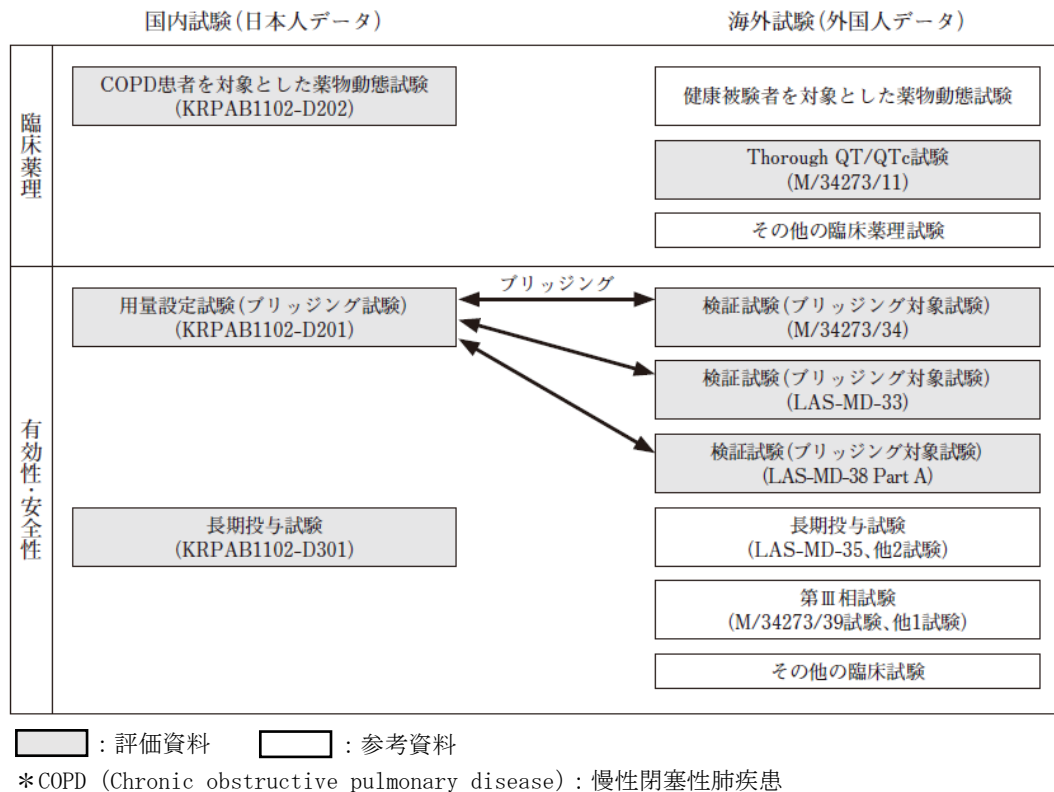


図 臨床データパッケージの概略図

本剤は海外での第Ⅲ相検証試験を外挿し承認された。国内での第Ⅲ相検証試験は実施していない。

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験

該当資料なし

2) 反復投与試験

(KRPAB1102-D202)

慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者 13 例を対象として、アクリジニウム臭化物 200 μ g 及び 400 μ g を 1 日 2 回 7 日間反復吸入投与した。

副作用は 200 μ g 群の頭痛 1 例 1 件、400 μ g 群の体位性めまい 1 例 1 件及び呼吸困難 1 例 1 件だったが、いずれも重症度は軽度であった。重篤な副作用は認められなかった¹⁾。

(「Ⅶ. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照)

注) : 本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人には 1 回 1 吸入 (アクリジニウム臭化物として 400 μ g) を 1 日 2 回吸入投与する。」である。

V. 治療に関する項目

3) Thorough QT/QTc 試験

(M/34273/11)

健康被験者(外国人)272例を対象としてアクリジニウム臭化物のQT間隔に対する影響を評価した。アクリジニウム臭化物(200又は800 μ g)、プラセボ又は陽性対照の1日1回3日間反復投与によるThorough QT/QTc試験を実施したところ、いずれのアクリジニウム臭化物投与群でも、投与初日及び定常状態でQT間隔を延長しないことが示された。12誘導心電図及びホルター心電図所見でも、特に問題とすべき変化や傾向は認められなかった。重篤な副作用は認められなかった²⁾。

注：本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人には1回1吸入(アクリジニウム臭化物として400 μ g)を1日2回吸入投与する。」である。

QT (Time in milliseconds from start of the Q wave to end of the T wave) : Q波開始からT波終了までの時間

QTc (QT interval corrected for heart rate) : 心拍数で補正したQT間隔

(3) 用量反応探索試験

国内第II相用量設定試験³⁾ (ブリッジング試験)

(KRPAB1102-D201)

慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者を対象にアクリジニウム臭化物(100 μ g、200 μ g及び400 μ g、1日2回)の4週間反復投与における有効性及び安全性を検討した。結果、呼吸機能検査、TDI総スコア及びSGRQ総スコア等の結果から、日本人COPD患者におけるアクリジニウム臭化物の臨床推奨用量は400 μ g1日2回投与が適切であると判断した。また、アクリジニウム臭化物400 μ g投与までの忍容性が確認された。

目的	慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者を対象にアクリジニウム臭化物(100 μ g、200 μ g及び400 μ g、1日2回)の4週間反復投与における有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験
対象	日本人、病期がII期からIII期のCOPD患者384例
主な登録基準	サルブタモール硫酸塩エアゾール吸入後のFEV ₁ /FVCが70%未満で、FEV ₁ が予測値の30%以上80%未満であり、10 pack year以上の喫煙歴を有する、40歳以上の日本人COPD患者とした。
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 成人気管支喘息の合併又は既往を有する 過去3箇月以内にCOPD急性増悪による入院を経験した 過去6週間以内に気道感染症(上気道炎も含む)を罹患した 呼吸器又は心循環器に関して臨床的に重大な症状を有する 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を有する(無症候性の前立腺肥大は除く)
試験方法	<p>アクリジニウム臭化物(100μg、200μg又は400μg)又はプラセボを1日2回、4週間吸入投与した。</p> <p>観測期(2週間) 治療期(4週間)</p> <p>無作為割付</p> <p>アクリジニウム臭化物 400μg 1日2回 93例</p> <p>アクリジニウム臭化物 200μg 1日2回 94例</p> <p>アクリジニウム臭化物 100μg 1日2回 96例</p> <p>プラセボ 1日2回 101例</p> <p>-2週 0週 4週</p>

V. 治療に関する項目

<p>評価項目</p>	<p>〈有効性〉 <u>主要評価項目</u>：投与4週のトラフFEV₁（朝）のベースラインからの変化量 <u>副次評価項目</u>：投与4週の投与3時間後FEV₁（朝）のベースラインからの変化量 その他の評価項目：TDI 総スコア、SGRQ 総スコア等</p> <p>〈安全性〉有害事象（自覚症状・他覚所見、臨床検査、バイタルサイン、12誘導心電図検査）</p>																																																		
<p>結果</p>	<p>〈有効性〉 <u>主要評価項目</u> アクリジニウム臭化物 100μg 群、200μg 群及び 400μg 群の投与4週のトラフFEV₁のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して有意な改善を示した。200μg 群及び 400μg 群のプラセボ群との群間差はそれぞれ 0.1087L 及び 0.1046L であり、臨床的に意義があるとされる改善（0.100L 以上改善）が認められた。</p> <p>表 投与4週のトラフFEV₁のベースラインからの変化量</p> <table border="1" data-bbox="424 607 1422 893"> <thead> <tr> <th></th> <th>100μg 群</th> <th>200μg 群</th> <th>400μg 群</th> <th>プラセボ群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>被験者数</td> <td>94</td> <td>91</td> <td>93</td> <td>99</td> </tr> <tr> <td>変化量 (L) (最小二乗平均 ±標準誤差*)</td> <td>0.0456 ±0.0166</td> <td>0.0844 ±0.0168</td> <td>0.0802 ±0.0166</td> <td>-0.0243 ±0.0161</td> </tr> <tr> <td>プラセボとの群間差 (L) (両側 95%信頼区間*)</td> <td>0.0700 (0.0245, 0.1154)</td> <td>0.1087 (0.0629, 0.1546)</td> <td>0.1046 (0.0590, 0.1501)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>p 値**</td> <td>p<0.01</td> <td>p<0.001</td> <td>p<0.001</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>※：投与群を固定効果とした分散分析モデル ベースライン：0週投与前値（データ欠損の場合は-2週値）</p> <p><u>副次評価項目</u> アクリジニウム臭化物 100μg 群、200μg 群及び 400μg 群の投与4週の投与3時間後FEV₁のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して有意な改善を示した。</p> <p>表 投与4週の投与3時間後FEV₁のベースラインからの変化量</p> <table border="1" data-bbox="424 1144 1422 1431"> <thead> <tr> <th></th> <th>100μg 群</th> <th>200μg 群</th> <th>400μg 群</th> <th>プラセボ群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>被験者数</td> <td>95</td> <td>93</td> <td>93</td> <td>101</td> </tr> <tr> <td>変化量 (L) (最小二乗平均 ±標準誤差*)</td> <td>0.1056 ±0.0168</td> <td>0.1429 ±0.0169</td> <td>0.1346 ±0.0169</td> <td>-0.0165 ±0.0163</td> </tr> <tr> <td>プラセボとの群間差 (L) (両側 95%信頼区間*)</td> <td>0.1221 (0.0762, 0.1680)</td> <td>0.1594 (0.1133, 0.2056)</td> <td>0.1512 (0.1050, 0.1973)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>p 値**</td> <td>p<0.001</td> <td>p<0.001</td> <td>p<0.001</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>※：投与群を固定効果とした分散分析モデル ベースライン：0週投与前値（データ欠損の場合は-2週値）</p>		100 μ g 群	200 μ g 群	400 μ g 群	プラセボ群	被験者数	94	91	93	99	変化量 (L) (最小二乗平均 ±標準誤差*)	0.0456 ±0.0166	0.0844 ±0.0168	0.0802 ±0.0166	-0.0243 ±0.0161	プラセボとの群間差 (L) (両側 95%信頼区間*)	0.0700 (0.0245, 0.1154)	0.1087 (0.0629, 0.1546)	0.1046 (0.0590, 0.1501)		p 値**	p<0.01	p<0.001	p<0.001			100 μ g 群	200 μ g 群	400 μ g 群	プラセボ群	被験者数	95	93	93	101	変化量 (L) (最小二乗平均 ±標準誤差*)	0.1056 ±0.0168	0.1429 ±0.0169	0.1346 ±0.0169	-0.0165 ±0.0163	プラセボとの群間差 (L) (両側 95%信頼区間*)	0.1221 (0.0762, 0.1680)	0.1594 (0.1133, 0.2056)	0.1512 (0.1050, 0.1973)		p 値**	p<0.001	p<0.001	p<0.001	
	100 μ g 群	200 μ g 群	400 μ g 群	プラセボ群																																															
被験者数	94	91	93	99																																															
変化量 (L) (最小二乗平均 ±標準誤差*)	0.0456 ±0.0166	0.0844 ±0.0168	0.0802 ±0.0166	-0.0243 ±0.0161																																															
プラセボとの群間差 (L) (両側 95%信頼区間*)	0.0700 (0.0245, 0.1154)	0.1087 (0.0629, 0.1546)	0.1046 (0.0590, 0.1501)																																																
p 値**	p<0.01	p<0.001	p<0.001																																																
	100 μ g 群	200 μ g 群	400 μ g 群	プラセボ群																																															
被験者数	95	93	93	101																																															
変化量 (L) (最小二乗平均 ±標準誤差*)	0.1056 ±0.0168	0.1429 ±0.0169	0.1346 ±0.0169	-0.0165 ±0.0163																																															
プラセボとの群間差 (L) (両側 95%信頼区間*)	0.1221 (0.0762, 0.1680)	0.1594 (0.1133, 0.2056)	0.1512 (0.1050, 0.1973)																																																
p 値**	p<0.001	p<0.001	p<0.001																																																

V. 治療に関する項目

その他の評価項目
 アクリジニウム臭化物 400 μ g 群の投与 4 週の TDI 総スコアは、プラセボ群と比較して有意な改善を示したが、100 μ g 群及び 200 μ g 群では有意な改善は認められなかった。
 400 μ g 群の投与 4 週の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して有意な改善を示したが、100 μ g 群及び 200 μ g 群では有意な改善は認められなかった。

表 投与 4 週の TDI 総スコア

	100 μ g 群	200 μ g 群	400 μ g 群	プラセボ群
被験者数	96	94	93	97
TDI スコア (最小二乗平均 ±標準誤差 [※])	0.5±0.2	0.6±0.2	0.9±0.2	0.3±0.2
プラセボとの群間差 (両側 95%信頼区間 [※])	0.2 (-0.3, 0.7)	0.3 (-0.2, 0.9)	0.6 (0.1, 1.1)	
p 値 [※]	0.4823	0.2438	p<0.05	

※：投与群を固定効果とした分散分析モデル

表 投与4週のSGRQ総スコアのベースラインからの変化量

	100 μ g 群	200 μ g 群	400 μ g 群	プラセボ群
被験者数	96	93	93	95
変化量 (最小二乗平均 ±標準誤差 [※])	-1.934 ±0.831	-2.361 ±0.844	-3.732 ±0.844	-0.635 ±0.835
プラセボとの群間差 (両側 95%信頼区間 [※])	-1.299 (-3.615, 1.018)	-1.726 (-4.061, 0.610)	-3.096 (-5.431, -0.761)	
p 値 [※]	0.2711	0.1470	p<0.01	

※：投与群を固定効果とした分散分析モデル
 ベースライン：0 週の SGRQ 総スコア

〈安全性〉
 副作用の発現率は、プラセボ群で9.9% (10/101例)、アクリジニウム臭化物100 μ g群で11.5% (11/96例)、200 μ g群で6.4% (6/94例)、400 μ g群で5.4% (5/93例)であった。
 主な副作用 (2件以上) はプラセボ群で発疹2例 (2.0%) 2件、アクリジニウム臭化物100 μ g群で血中カリウム増加2例 (2.1%) 2件、200 μ g群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加2例 (2.1%) 2件、400 μ g群で尿中ブドウ糖陽性2例 (2.2%) 2件であった。
 重篤な副作用はプラセボ群で心房細動1例1件であった。

注)：本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人には1回1吸入 (アクリジニウム臭化物として 400 μ g) を1日2回吸入投与する。」である。

FEV₁ (Forced expiratory volume in 1 second) : 1 秒量

FVC (Forced vital capacity) : 努力性肺活量

TDI (Transition dyspnea index) : 経過的呼吸困難指数 (定義 : 呼吸困難の評価指標)

SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) : セント・ジョージ呼吸器質問票 (定義 : COPD の疾患特異的な QOL 評価指標)

トラフ FEV₁ : 投与前の 1 秒量 (FEV₁)

pack year : 1 日の喫煙本数/20 本×喫煙年数

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 外国第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験⁴⁾ (ブリッジング対象試験) その1 (M/34273/34)

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者 (外国人) を対象にアクリジニウム臭化物 (200 μg 及び 400 μg、1 日 2 回) を 24 週間投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較検討した。

試験デザイン	無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験 (ヨーロッパ、南アフリカ等)																						
対象	外国人、病期がⅡ期からⅢ期の COPD 患者 819 例																						
主な登録基準	サルブタモール硫酸塩エアゾール吸入後の FEV ₁ /FVC が 70%未満で、FEV ₁ が予測値の 30%以上かつ 80%未満であり、10 pack year 以上の喫煙歴を有する 40 歳以上の COPD 患者																						
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・気管支喘息の合併又は既往のある患者 ・過去 6 週間以内に気道感染症又は COPD の増悪を経験した患者 ・過去 3 箇月以内に COPD 増悪による入院を経験した患者 ・COPD 以外の臨床的に重大な呼吸器疾患を有する患者 ・過去 6 箇月以内に心筋梗塞を含む不安定な心血管系疾患を有する患者 																						
試験方法	<p>アクリジニウム臭化物 (200 μg 又は 400 μg) 又はプラセボを 1 日 2 回、24 週間吸入投与した。</p> <p>観察期 (2週間) 治療期 (24週間)</p> <p>無作為割付</p> <p>アクリジニウム臭化物 400 μg 1日2回 269例</p> <p>アクリジニウム臭化物 200 μg 1日2回 277例</p> <p>プラセボ 1日2回 273例</p> <p>-2週 0週 24週</p>																						
評価項目	<p>〈有効性〉</p> <p><u>主要評価項目</u> : 投与 24 週のトラフ FEV₁ におけるベースラインからの変化量</p> <p><u>副次評価項目</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与 24 週のピーク FEV₁ におけるベースラインからの変化量 ・投与 24 週の TDI 総スコアにおいて臨床的に意義のある改善 (1 ユニット以上) を達成した被験者の割合 (%) ・投与 24 週の SGRQ の総スコアにおいてベースラインと比較して臨床的に意義のある改善 (4 ユニット以上) を達成した被験者の割合 (%) <p>その他の評価項目 : TDI 総スコア、SGRQ 総スコア、COPD 増悪等</p> <p>〈安全性〉</p> <p>有害事象 (自覚症状・他覚所見、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図検査)</p>																						
結果	<p>〈有効性〉</p> <p><u>主要評価項目</u></p> <p>アクリジニウム臭化物 200 μg 群及び 400 μg 群の投与 24 週のトラフ FEV₁ のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して有意な改善を示した。投与 24 週のトラフ FEV₁ のベースラインからの変化量は、400 μg 群と 200 μg 群で有意な差はないものの、400 μg 群が 200 μg 群よりも大きかった。</p> <p>表 投与 24 週のトラフ FEV₁ のベースラインからの変化量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>200 μg 群</th> <th>400 μg 群</th> <th>プラセボ群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>被験者数</td> <td>277</td> <td>269</td> <td>273</td> </tr> <tr> <td>変化量 (L) (最小二乗平均±標準誤差*)</td> <td>0.026±0.016</td> <td>0.055±0.016</td> <td>-0.073±0.016</td> </tr> <tr> <td>プラセボとの群間差 (L) (両側 95%信頼区間*)</td> <td>0.099 (0.057, 0.141)</td> <td>0.128 (0.085, 0.170)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>p 値*</td> <td>p<0.001</td> <td>p<0.001</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>※ : 投与群及び性別を固定効果、ベースラインの FEV₁ 及び年齢を共変量とした共分散分析モデル</p>				200 μg 群	400 μg 群	プラセボ群	被験者数	277	269	273	変化量 (L) (最小二乗平均±標準誤差*)	0.026±0.016	0.055±0.016	-0.073±0.016	プラセボとの群間差 (L) (両側 95%信頼区間*)	0.099 (0.057, 0.141)	0.128 (0.085, 0.170)		p 値*	p<0.001	p<0.001	
	200 μg 群	400 μg 群	プラセボ群																				
被験者数	277	269	273																				
変化量 (L) (最小二乗平均±標準誤差*)	0.026±0.016	0.055±0.016	-0.073±0.016																				
プラセボとの群間差 (L) (両側 95%信頼区間*)	0.099 (0.057, 0.141)	0.128 (0.085, 0.170)																					
p 値*	p<0.001	p<0.001																					

V. 治療に関する項目

結果	<p><u>副次評価項目</u></p> <p>アクリジニウム臭化物 200 μg 群及び 400 μg 群の投与 24 週のピーク FEV₁ のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して有意な改善を示した。</p> <p>投与 24 週のピーク FEV₁ のベースラインからの変化量は、400 μg 群と 200 μg 群で有意な差はないものの、400 μg 群が 200 μg 群よりも大きかった。</p> <p>表 投与 24 週のピーク FEV₁ のベースラインからの変化量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>200 μg 群</th> <th>400 μg 群</th> <th>プラセボ群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>被験者数</td> <td>277</td> <td>269</td> <td>273</td> </tr> <tr> <td>変化量 (L) (最小二乗平均±標準誤差*)</td> <td>0.206±0.017</td> <td>0.231±0.017</td> <td>0.022±0.017</td> </tr> <tr> <td>プラセボとの群間差 (L) (両側 95%信頼区間*)</td> <td>0.185 (0.139, 0.231)</td> <td>0.209 (0.163, 0.256)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>p 値**</td> <td>p<0.001</td> <td>p<0.001</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>※：投与群及び性別を固定効果、ベースラインの FEV₁ 及び年齢を共変量とした共分散分析モデル</p> <p>投与 24 週の TDI 総スコアが臨床的に意義があるとされる 1 ユニット以上改善した被験者の割合において、プラセボ群に対するオッズ比 (95%信頼区間) はアクリジニウム臭化物 200 μg 群が 1.47 (1.034, 2.091)、400 μg 群が 1.68 (1.183, 2.399) であり、共にプラセボ群と比較して有意に高かった (それぞれ p<0.05、p<0.01)。</p> <p>投与 24 週の SGRQ 総スコアが臨床的に意義があるとされる 4 ユニット以上改善した被験者の割合において、プラセボ群に対するオッズ比 (95%信頼区間) はアクリジニウム臭化物 200 μg 群が 1.83 (1.295, 2.594)、400 μg 群が 1.87 (1.320, 2.600) であり、共にプラセボ群と比較して有意に高かった (いずれも p<0.001)。</p> <p><u>その他の評価項目</u></p> <p>アクリジニウム臭化物 200 μg 群及び 400 μg 群の投与 24 週の TDI 総スコアは、プラセボ群と比較して有意な改善を示した (それぞれ p<0.05、p<0.001)。特に、400 μg 群とプラセボ群との群間差は 1.00 であり、臨床的に意義のある改善が認められた。</p> <p>200 μg 群及び 400 μg 群の投与 24 週の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して有意な改善を示した (いずれも p<0.001)。特に、400 μg 群とプラセボ群との群間差は -4.63 であり、臨床的に意義のある改善が認められた。</p> <p>200 μg 群及び 400 μg 群のプラセボ群に対する 1 年間における COPD 増悪率比 (95%信頼区間) はそれぞれ 0.72 (0.59, 0.99)、0.67 (0.48, 0.94) であり、いずれの群もプラセボ群と比較して約 30%程度、有意に COPD 増悪率が低下した (いずれも p<0.05)。</p>		200 μ g 群	400 μ g 群	プラセボ群	被験者数	277	269	273	変化量 (L) (最小二乗平均±標準誤差*)	0.206±0.017	0.231±0.017	0.022±0.017	プラセボとの群間差 (L) (両側 95%信頼区間*)	0.185 (0.139, 0.231)	0.209 (0.163, 0.256)		p 値**	p<0.001	p<0.001	
		200 μ g 群	400 μ g 群	プラセボ群																	
	被験者数	277	269	273																	
	変化量 (L) (最小二乗平均±標準誤差*)	0.206±0.017	0.231±0.017	0.022±0.017																	
プラセボとの群間差 (L) (両側 95%信頼区間*)	0.185 (0.139, 0.231)	0.209 (0.163, 0.256)																			
p 値**	p<0.001	p<0.001																			
<p>〈安全性〉</p> <p>副作用の発現率は、プラセボ群で 5.5% (15/273 例)、アクリジニウム臭化物 200 μg 群で 7.9% (22/277 例)、400 μg 群で 4.5% (12/269 例) であった。</p> <p>主な副作用 (2件以上) はプラセボ群で頭痛 3例 (1.1%) 3件、慢性閉塞性肺疾患 3例 (1.1%) 3件、浮動性めまい 2例 (0.7%) 2件、咽喉刺激感 2例 (0.7%) 2件、アクリジニウム臭化物 200 μg 群で頭痛 4例 (1.4%) 6件、口内乾燥 2例 (0.7%) 3件、下痢 2例 (0.7%) 2件、400 μg 群で頭痛 2例 (0.7%) 4件、鼻咽頭炎 2例 (0.7%) 2件、右脚ブロック 1例 (0.4%) 2件であった。</p> <p>重篤な副作用は認められなかった。</p>																					
結論	<p>アクリジニウム臭化物 200 μg 及び 400 μg を 1 日 2 回 24 週間投与した結果、200 μg 及び 400 μg 投与はプラセボ投与と比較して、呼吸機能、TDI 総スコア、SGRQ 総スコア、COPD 増悪頻度を有意に改善した。400 μg 投与では、これらの有効性に対する効果は 200 μg 投与と比較して、より顕著であった。</p> <p>また、アクリジニウム臭化物 200 μg 及び 400 μg 投与における忍容性は良好であり、安全性プロファイルは類似していた。</p>																				

注)：本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人には 1 回 1 吸入 (アクリジニウム臭化物として 400 μ g) を 1 日 2 回吸入投与する。」である。

トラフ FEV₁：投与前の 1 秒量 (FEV₁)

ピーク FEV₁：投与後 3 時間以内で最も高い 1 秒量 (FEV₁)

V. 治療に関する項目

②外国第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験⁵⁾（ブリッジング対象試験）その2

(LAS-MD-33)

慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象にアクリジニウム臭化物（200 μg 及び 400 μg、1日2回）を12週間投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較検討した。

試験デザイン	無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験（アメリカ、カナダ）
対象	外国人、病期がⅡ期からⅢ期のCOPD患者561例
主な登録基準	サルブタモール硫酸塩エアゾール吸入後のFEV ₁ /FVCが70%未満で、FEV ₁ が正常予測値の30%以上かつ80%未満であり、10 pack year以上の喫煙歴を有する40歳以上のCOPD患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・気管支喘息の合併又は既往のある患者 ・過去6週間以内に気道感染症又はCOPDの増悪を経験した患者 ・過去3箇月以内にCOPD増悪による入院を経験した患者 ・COPD以外の臨床的に重大な呼吸器疾患を有する患者 ・過去6箇月以内に心筋梗塞を含む不安定な心血管系疾患を有する患者
試験方法	<p>アクリジニウム臭化物（200 μg 又は 400 μg）又はプラセボを1日2回、12週間吸入投与した。</p> <p>観察期 (2週間) 治療期 (12週間)</p> <p>無作為割付</p> <p>2週 0週 12週</p> <p>アクリジニウム臭化物 400μg 1日2回 190例</p> <p>アクリジニウム臭化物 200μg 1日2回 185例</p> <p>プラセボ 1日2回 186例</p>
評価項目	<p>〈有効性〉</p> <p><u>主要評価項目</u>：投与12週のトラフFEV₁（朝）におけるベースラインからの変化量</p> <p><u>副次評価項目</u>：投与12週のピークFEV₁（朝）におけるベースラインからの変化量</p> <p><u>その他の評価項目</u>：TDI総スコア、SGRQ総スコア等</p> <p>〈安全性〉有害事象（自覚症状・他覚所見、臨床検査、バイタルサイン、12誘導心電図検査）</p>
結果	<p>〈有効性〉</p> <p><u>主要評価項目</u></p> <p>アクリジニウム臭化物200 μg群及び400 μg群の投与12週のトラフFEV₁のベースラインからの変化量はプラセボ群と比較して有意な改善を示した（いずれも p<0.001）。400 μg群は200 μg群と比較して有意な差はないものの、400 μg群とプラセボ群との群間差（95%信頼区間）は0.124L（0.08, 0.16）、200 μg群とプラセボ群との群間差（95%信頼区間）は0.086L（0.05, 0.13）であり、400 μg群の方が大きかった。</p> <p><u>副次評価項目</u></p> <p>アクリジニウム臭化物200 μg群及び400 μg群の投与12週のピークFEV₁のベースラインからの変化量はプラセボ群と比較して有意な改善を示した（いずれも p<0.001）。400 μg群は200 μg群と比較して有意に大きく（p<0.05）、400 μg群及び200 μg群でのプラセボ群との群間差（95%信頼区間）はそれぞれ0.192L（0.15, 0.24）及び0.146L（0.10, 0.19）であった。</p> <p><u>その他の評価項目</u></p> <p>アクリジニウム臭化物200 μg群及び400 μg群の投与12週のTDI総スコアはプラセボ群と比較して有意な改善を示した（いずれも p<0.01）。200 μg群及び400 μg群の投与12週のSGRQ総スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して有意な改善を示した（いずれも p<0.05）。</p> <p>〈安全性〉</p> <p>副作用の発現率は、プラセボ群で11.8%（22/186例）、アクリジニウム臭化物200 μg群で10.9%（20/184例）、400 μg群で8.9%（17/190例）であった。</p> <p>主な副作用（2件以上）はプラセボ群で上気道感染3例（1.6%）3件、上室性頻脈2例（1.1%）2件、口内乾燥2例（1.1%）2件、疲労2例（1.1%）2件、頭痛1例（0.5%）2件、アクリジニウム臭化物200 μg群で口内乾燥3例（1.6%）3件、不眠症2例（1.1%）2件、400 μg群で心電図異常3例（1.6%）3件、上室性頻脈2例（1.1%）3件、疲労2例（1.1%）2件、味覚異常2例（1.1%）2件、上室性期外収縮1例（0.5%）2件、心室性頻脈1例（0.5%）2件であった。</p> <p>重篤な副作用は、プラセボ群の脳血管発作1例1件であった。</p>

V. 治療に関する項目

結論	<p>アクリジニウム臭化物 200 μg 及び 400 μg を 1 日 2 回 12 週間投与した結果、200 μg 及び 400 μg 投与はプラセボ投与と比較して、呼吸機能、TDI 総スコア、SGRQ 総スコアを有意に改善した。さらに、400 μg 投与は 200 μg 投与と比較して、より大きな気管支拡張作用を有することが示された。</p> <p>また、アクリジニウム臭化物 200 μg 及び 400 μg 投与の忍容性は良好であり、安全性プロファイルは類似していた。</p>
----	--

注)：本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人には 1 回 1 吸入（アクリジニウム臭化物として 400 μ g）を 1 日 2 回吸入投与する。」である。

トラフ FEV₁：投与前の 1 秒量（FEV₁）

ピーク FEV₁：投与後 3 時間以内で最も高い 1 秒量（FEV₁）

③外国第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験⁶⁾（ブリッジング対象試験）その 3 (LAS-MD-38 PartA)

慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者（外国人）を対象にアクリジニウム臭化物（200 μ g 及び 400 μ g、1 日 2 回）を 12 週間投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較検討した。

試験デザイン	無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験（アメリカ、カナダ）
対象	外国人、病期がⅡ期からⅢ期の COPD 患者 542 例
主な登録基準	サルブタモール硫酸塩エアゾール吸入後の FEV ₁ /FVC が 70%未満で、FEV ₁ が正常予測値の 30%以上かつ 80%未満であり、10 pack year 以上の喫煙歴を有する、40 歳以上の COPD 患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・気管支喘息の合併又は既往のある患者 ・過去 6 週間以内に気道感染症又は COPD 増悪を経験した患者 ・過去 3 箇月以内に COPD 増悪により入院を経験した患者 ・COPD 以外の臨床的に重大な呼吸器疾患を有する患者 ・過去 6 箇月以内に心筋梗塞を含む不安定な心血管系疾患を有する患者
試験方法	<p>アクリジニウム臭化物（200 μg 又は 400 μg）又はプラセボを 1 日 2 回、12 週間吸入投与した。</p>
評価項目	<p>〈有効性〉</p> <p><u>主要評価項目</u>：投与 12 週のトラフ FEV₁（朝）におけるベースラインからの変化量</p> <p><u>副次評価項目</u>：投与 12 週のピーク FEV₁（朝）におけるベースラインからの変化量</p> <p><u>その他の評価項目</u>：TDI 総スコア、SGRQ 総スコア等</p> <p>〈安全性〉有害事象（自覚症状・他覚所見、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図検査）</p>

V. 治療に関する項目

結果	<p>〈有効性〉</p> <p><u>主要評価項目</u> アクリジニウム臭化物 200 μg 群及び 400 μg 群の投与 12 週のトラフ FEV₁ のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して有意な改善を示した(それぞれ p<0.05、p<0.01)。 400 μg 群は 200 μg 群と比較して有意な差はないものの、400 μg 群とプラセボ群との群間差 (95%信頼区間) は 0.072L (0.03, 0.12)、200 μg 群とプラセボ群との群間差 (95%信頼区間) は 0.051L (0.01, 0.09) であり、400 μg 群の方が大きかった。</p> <p><u>副次評価項目</u> アクリジニウム臭化物 200 μg 群及び 400 μg 群の投与 12 週のピーク FEV₁ のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して有意な改善を示した(いずれも p<0.001)。 400 μg 群は 200 μg 群と比較して有意な差はないものの、400 μg 群とプラセボ群との群間差 (95%信頼区間) は 0.125L (0.07, 0.18)、200 μg 群とプラセボ群との群間差 (95%信頼区間) は 0.115L (0.07, 0.16) であり、400 μg 群の方が大きかった。</p> <p><u>その他の評価項目</u> アクリジニウム臭化物 200 μg 群及び 400 μg 群の投与 12 週の TDI 総スコアはプラセボ群と比較して有意な改善を示した(それぞれ p<0.05、p<0.01)。 200 μg 群及び 400 μg 群の投与 12 週の SGRQ スコアのベースラインからの変化量はプラセボ群との間で有意差は認められなかった。</p>
	<p>〈安全性〉</p> <p>副作用の発現率は、プラセボ群で7.7% (14/182例)、アクリジニウム臭化物200 μg群で7.7% (14/183例)、400 μg群で10.2% (18/177例)であった。 主な副作用 (2件以上) はプラセボ群で悪心3例 (1.6%) 3件、頭痛3例 (1.6%) 3件、アクリジニウム臭化物200 μg群で頭痛3例 (1.6%) 3件、口腔咽頭痛3例 (1.6%) 3件、口内乾燥2例 (1.1%) 2件、高血圧2例 (1.1%) 2件、400 μg群で頭痛4例 (2.3%) 5件、嘔吐2例 (1.1%) 2件、咳嗽2例 (1.1%) 2件、咽喉刺激感1例 (0.6%) 2件であった。 重篤な副作用は、400 μg群の慢性閉塞性肺疾患(COPD増悪)1例1件であった。</p>
結論	<p>アクリジニウム臭化物 200 μg 及び 400 μg を 1 日 2 回 12 週間投与した結果、200 μg 及び 400 μg 投与はプラセボ投与と比較して、呼吸機能、TDI 総スコアを有意に改善した。 また、アクリジニウム臭化物 200 μg 及び 400 μg 投与の忍容性は良好であり、安全性プロファイルは類似していた。</p>

注) : 本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人には 1 回 1 吸入 (アクリジニウム臭化物として 400 μ g) を 1 日 2 回吸入投与する。」である。

トラフ FEV₁ : 投与前の 1 秒量 (FEV₁)

ピーク FEV₁ : 投与後 3 時間以内で最も高い 1 秒量 (FEV₁)

④外国第Ⅲb 相試験⁷⁾ (チオトロピウムとの比較試験)

(M/34273/39)

病期がⅡ期からⅢ期の慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者 (外国人) 414 例を対象にアクリジニウム臭化物 (400 μg、1 日 2 回)、プラセボ又はチオトロピウム (18 μg、1 日 1 回) を 6 週間投与したときの有効性及び安全性を比較検討した。

〈有効性〉

主要評価項目：アクリジニウム臭化物 400 μg 群及びチオトロピウム 18 μg 群の投与 6 週の標準化 FEV₁AUC₀₋₂₄ のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して有意に増加した (いずれも p<0.001)。

アクリジニウム臭化物 400 μg 群での変化量のプラセボ群との群間差 (95%信頼区間) は 0.150L (0.094, 0.205) であり、チオトロピウム 18 μg 群では 0.140L (0.083, 0.196) であった。

副次評価項目：アクリジニウム臭化物 400 μg 群及びチオトロピウム 18 μg 群の投与 6 週の標準化 FEV₁AUC₁₂₋₂₄ のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して有意に増加した (いずれも p<0.001)。

アクリジニウム臭化物 400 μg 群での変化量のプラセボ群との群間差 (95%信頼区間) は 0.160L (0.103, 0.217) であり、チオトロピウム 18 μg 群では 0.123L (0.065, 0.181) であった。

その他の有効性評価項目：

アクリジニウム臭化物 400 μg 群の投与 6 週の早朝症状の重症度 (全体スコア及び痰、息切れ、喘鳴、咳の症状別スコア) はプラセボ群と比較し、有意な改善を示した (それぞれ p<0.001、p<0.05、p<0.01、p<0.05、p<0.01)。

アクリジニウム臭化物 400 μg 群の投与 6 週の夜間症状及び慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 症状による活動の制限はプラセボ群と比較し、有意な改善を示した (いずれも p<0.01)。また、400 μg 群はチオトロピウム 18 μg 群と比較し、COPD 症状による活動の制限を有意に改善した (p<0.05)。

〈その他の評価項目〉

吸入器の利便性の評価：

6 週間の投与期間において、80.1%の患者がジェヌエア吸入器をハンディヘラー吸入器よりも利便性が良いと回答した。ジェヌエア吸入器の被験者の継続使用意思をスコア化した値は 88.8 であり、ハンディヘラー吸入器のスコア (45.4) と比較して有意に大きかった (p<0.001)。

〈安全性〉

副作用の発現率は、プラセボ群で 0.0% (0/85 例)、アクリジニウム臭化物 400 μg 群で 2.9% (5/171 例)、チオトロピウム群で 3.8% (6/158 例) であった。全被験者で最も発現率が高かった副作用は口内乾燥 (アクリジニウム臭化物 400 μg 群 1 例、チオトロピウム群 2 例) であり、その他の副作用はいずれかの投与群で 1 例ずつであった。重篤な副作用は認められなかった。

FEV₁AUC₀₋₂₄ (FEV₁AUC from time zero to 24 hours after administration)

: 投与後 0 時間から 24 時間後までの FEV₁AUC

FEV₁AUC₁₂₋₂₄ (FEV₁AUC from time 12 hours to 24 hours after administration)

: 投与後 12 時間から 24 時間後までの FEV₁AUC

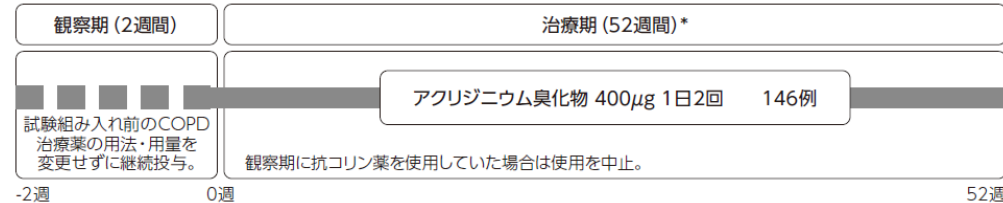
V. 治療に関する項目

2) 安全性試験

国内第Ⅲ相長期投与試験⁸⁾

(KRPAB1102-D301)

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者を対象に、アクリジニウム臭化物 (400 μg、1日2回) を長期 (52週間) 投与した時の安全性及び有効性を検討した。

試験デザイン	非対照非盲検試験
対象	日本人、病期がⅠ期からⅢ期の COPD 患者 146 例
主な登録基準	サルブタモール硫酸塩エアゾール吸入後の FEV ₁ /FVC が 70%未満、かつ FEV ₁ が予測値の 30%以上であり、10 pack year 以上の喫煙歴を有する、40 歳以上の日本人 COPD 患者とした。
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 成人気管支喘息を合併している 過去 4 週間以内に COPD 治療薬の内容が変更された 過去 3 箇月以内に COPD 急性増悪により入院した 過去 4 週間以内に気道感染症 (上気道炎も含む) を罹患した又は COPD 増悪が認められた 試験参加に問題となる呼吸器・心・肝・腎・血液疾患等を合併している 急性尿閉、前立腺肥大 (無症候性の場合又は薬物治療により症状がコントロールされている場合は除く)、膀胱頸部閉塞、閉塞隅角緑内障を合併している
試験方法	<p>アクリジニウム臭化物 400 μg を 1 日 2 回、52 週間吸入投与した。</p>  <p>観察期 (2週間) 治療期 (52週間)*</p> <p>試験組み入れ前の COPD 治療薬の用法・用量を変更せずに継続投与。</p> <p>観察期に抗コリン薬を使用していた場合は使用を中止。</p> <p>-2週 0週 52週</p> <p>アクリジニウム臭化物 400μg 1日2回 146例</p>
評価項目	<p>〈安全性〉</p> <p>有害事象 (自覚症状・他覚所見、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図検査)</p> <p>〈有効性〉</p> <p>呼吸機能検査 (トラフ FEV₁)、TDI 総スコア、SGRQ 総スコア、SABA 使用回数 (吸入頻度、未使用日数)、COPD 症状スコア等</p>
結果	<p>〈安全性〉</p> <p>副作用の発現率は 10.3% (15/146 例) であった。主な副作用 (2 件以上) は浮動性めまい 2 例 (1.4%) 2 件であった。重篤な副作用は肺炎 1 例 1 件であった。副作用の発現時期に一定の傾向は認められなかった。臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図所見及び心電図パラメータでは、臨床的に大きな問題となる事項は認められなかった。</p> <p>〈有効性〉</p> <p>アクリジニウム 400 μg を 1 日 2 回、52 週間投与した結果、治験期間を通してトラフ FEV₁ のベースラインからの変化量は -0.006 ~ 0.031 L で推移し、各測定時点でのトラフ FEV₁ はベースラインと同程度であった⁹⁾。</p> <p>投与 52 週の TDI 総スコアは、0.6 ± 1.9 (平均値 ± 標準偏差) と有意に増加した (p < 0.001)。投与 52 週の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量は -0.175 ± 9.894 であり、ベースラインと同程度の値を維持した。また、TDI 総スコアおよび SGRQ 総スコアの臨床的に意義のある改善がみられた被験者の割合はそれぞれ 31.3% (45/144 例) および 34.3% (49/143 例) であった。</p> <p>投与 52 週の 1 日あたりの SABA 使用回数のベースラインからの変化量は -0.12 ± 0.97 回であり、有意に減少した (p < 0.05)。投与 52 週の SABA 未使用日数の割合のベースラインからの変化量は 6.31 ± 31.53% であり、有意に増加した (p < 0.05)。投与 52 週の COPD 症状スコアのベースラインからの変化量は -0.55 ± 2.25 であり、有意に減少した (p < 0.001)。</p>
結論	アクリジニウム臭化物 400 μg を 1 日 2 回、52 週間投与した結果、アクリジニウムの長期投与により、安全性に関して特に大きな問題となる事項は認められなかった。有効性に関して、呼吸機能 (トラフ FEV ₁)、SGRQ 総スコアおよび TDI 総スコアは 52 週間を通して維持され、SABA の使用および COPD 症状は、ベースラインと比較して有意な改善を示した。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

- ・特定使用成績調査(長期使用に関する調査)(終了)

試験の目的	製造販売後の使用実態下において、本剤の長期使用症例における安全性及び有効性を検討する。
調査対象	慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者
調査方式	中央登録方式
調査期間等	調査期間:平成27年11月1日~平成30年10月31日 登録期間:平成27年11月1日~平成29年7月31日 観察期間:1年間
主な評価項目	【安全性検討事項】 【有効性評価項目】 重点調査事項:心血管系・脳血管系及び抗コリン作用に関連する有害事象の発現状況
症例数	海外臨床試験(長期試験)における重篤な心血管系の有害事象の発現率は1.7%(17/1,005)程度であることから、重篤な有害事象の発現率を1.5%と考え、仮にその発現リスクが2倍になると想定した場合(発現率3%)に、90%以上の確率で検出できる症例数を計算すると928例であり、症例数は1,000例と設定した。
主な試験結果	(審査中)

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

1) 国内第Ⅱ相用量設定試験

慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者384例を対象に、用量設定試験として無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験を実施し、アクリジニウム臭化物100、200又は400 μ gを1回1吸入1日2回4週間投与した。アクリジニウム臭化物400 μ g投与群とプラセボ投与群の投与4週後のトラフFEV₁のベースラインからの変化量は以下の表のとおりであり、アクリジニウム臭化物400 μ g投与群とプラセボ投与群との比較において、統計学的に有意な差が認められた³⁾。

副作用発現頻度は、アクリジニウム臭化物400 μ g投与群で5.4%(5/93例)、プラセボ投与群で9.9%(10/101例)であった。主な副作用は、アクリジニウム臭化物400 μ g投与群で尿中ブドウ糖陽性2.2%(2/93例)であった。

表 投与4週後のトラフFEV₁におけるベースラインからの変化量(L)

	アクリジニウム臭化物400 μ g	プラセボ
ベースライン	1.307 \pm 0.422 (93)	1.313 \pm 0.453 (101)
投与4週後	1.387 \pm 0.431 (93)	1.296 \pm 0.461 (99)
変化量	0.080 \pm 0.158 (93)	-0.024 \pm 0.143 (99)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p値 ^{a)}	0.105 [0.059, 0.150] p<0.0001	

平均値 \pm 標準偏差(例数)

a) 投与群を説明変数とした分散分析モデル

(KRPAB1102-D201)

注): 本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人には1回1吸入(アクリジニウム臭化物として400 μ g)を1日2回吸入投与する。」である。

V. 治療に関する項目

2) 外国第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験

慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者（外国人）819例を対象に、無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験を実施し、アクリジニウム臭化物 200 又は 400 μ g を 1 回 1 吸入 1 日 2 回 24 週間投与した。アクリジニウム臭化物 400 μ g 投与群とプラセボ投与群の投与 24 週後のトラフ FEV₁ のベースラインからの変化量は表のとおりであり、アクリジニウム臭化物 400 μ g 投与群とプラセボ投与群との比較において、統計学的に有意な差が認められた。また、アクリジニウム臭化物 400 μ g 投与群はプラセボ投与群と比較して、疾患特異的な健康関連 QOL（St. George's Respiratory Questionnaire での評価）、呼吸困難（Transitional Dyspnea Index での評価）及び COPD 増悪頻度を改善した⁴⁾。副作用発現頻度は、アクリジニウム臭化物 400 μ g 投与群で 4.5%（12/269 例）、プラセボ投与群で 5.5%（15/273 例）であった。主な副作用は、アクリジニウム臭化物 400 μ g 投与群で鼻咽頭炎及び頭痛 0.7%（2/269 例）であった。

表 投与 24 週後のトラフ FEV₁ におけるベースラインからの変化量（L）

	アクリジニウム臭化物 400 μ g	プラセボ
ベースライン	1.508 \pm 0.525 (269)	1.500 \pm 0.489 (273)
投与 24 週後	1.573 \pm 0.537 (269)	1.442 \pm 0.502 (273)
変化量	0.066 \pm 0.274 (269)	-0.058 \pm 0.244 (273)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{a)}	0.128 [0.085, 0.170] p<0.0001	

平均値 \pm 標準偏差（例数）

a) 投与群、性別、ベースラインの FEV₁ 及び年齢を説明変数とした共分散分析モデル

(M/34273/34)

注：本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人には 1 回 1 吸入（アクリジニウム臭化物として 400 μ g）を 1 日 2 回吸入投与する。」である。

3) 国内第Ⅲ相長期投与試験

慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者 146 例を対象に、アクリジニウム臭化物 400 μ g を 1 回 1 吸入 1 日 2 回 52 週間投与した。有効性の評価項目であるトラフ FEV₁ のベースラインからの変化量は表のとおりである⁸⁾。副作用発現頻度は 10.3%（15/146 例）であった。主な副作用は浮動性めまい 1.4%（2/146 例）であった。

表 トラフ FEV₁ におけるベースラインからの変化量（L）

治療期	ベースラインからの変化量
投与 12 週後	0.015 \pm 0.141 (146)
投与 24 週後	0.031 \pm 0.158 (146)
投与 36 週後	0.023 \pm 0.165 (146)
投与 52 週後	0.010 \pm 0.175 (146)

平均値 \pm 標準偏差（例数）

(KRPAB1102-D301)

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

抗コリン薬（吸入剤）

一般名：イプラトロピウム臭化物水和物、ウメクリジニウム臭化物、グリコピロニウム臭化物、チオトロピウム臭化物水和物

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 作用部位

肺・気道

2) 作用機序

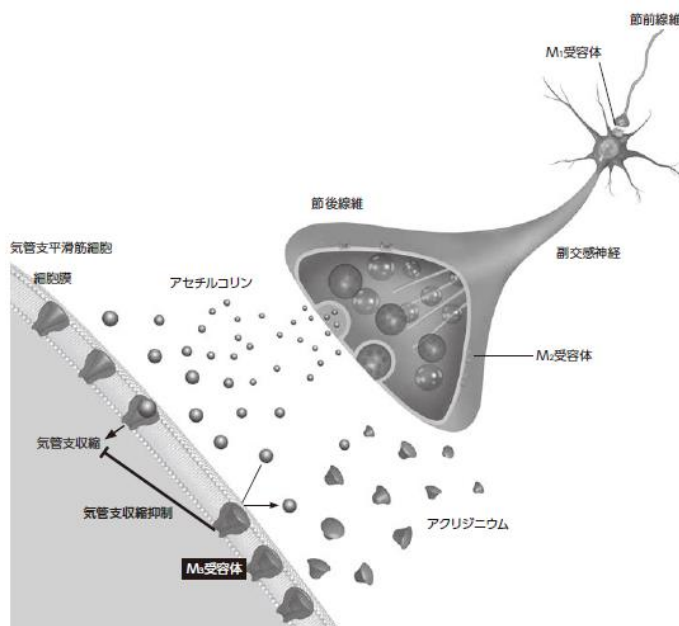
アクリジニウム臭化物は、長時間作用性のムスカリン受容体拮抗薬であり、気道平滑筋のムスカリン M_3 受容体に結合することによってアセチルコリンによる収縮効果を抑制する。

3) ムスカリン受容体に対する親和性

アクリジニウム臭化物は、ムスカリン M_1 ～ M_5 受容体すべてに対して高い親和性を有し、これらの親和性はチオトロピウム臭化物と同程度であった。また、アクリジニウム臭化物の M_3 受容体からの解離は M_2 受容体よりも遅かった⁹⁾ (*in vitro*)。

4) 気管収縮抑制作用

アクリジニウム臭化物は、カルバコールで誘発したモルモットの摘出気管収縮に対して抑制作用を示した⁹⁾ (*in vitro*)。



VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ヒトムスカリン受容体サブタイプに対する親和性 (*in vitro*)

アクリジニウム臭化物は、ヒトムスカリン $M_1 \sim M_5$ 受容体すべてに対して高い親和性を示した⁹⁾。

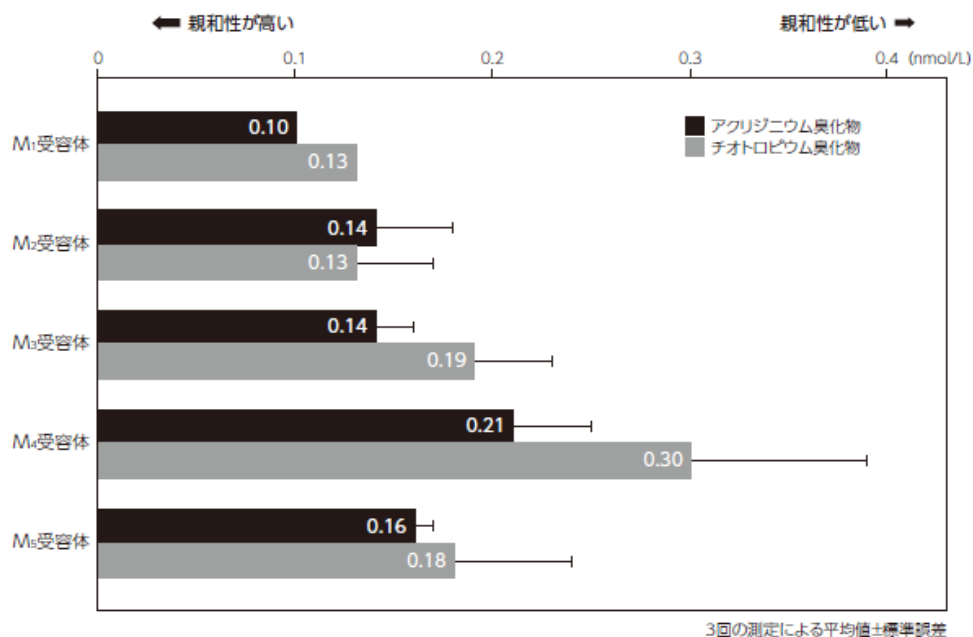


図 ヒトムスカリン受容体 (M_1 , M_2 , M_3 , M_4 及び M_5) に対する親和性

【方法】

ヒトムスカリン $M_1 \sim M_5$ 受容体の遺伝子を導入/発現させたチャイニーズハムスター卵巣-K1 細胞の膜標本を用いた $^3\text{H-NMS}$ の結合阻害試験により、アクリジニウム臭化物及びチオトロピウム臭化物のヒトムスカリン $M_1 \sim M_5$ 受容体に対する親和性を評価した。

$^3\text{H-NMS}$: 1-[*N*-Methyl- ^3H]-scopolamine methyl chloride : 1-[*N*-メチル ^3H]-スコポラミンメチルクロライド

2) ムスカリン受容体からの解離半減期 (*in vitro*)

^3H -アクリジニウム臭化物及び ^3H -チオトロピウム臭化物の M_3 受容体からの解離半減期は M_2 受容体からの解離半減期よりも遅かった⁹⁾。

^3H -アクリジニウム臭化物の解離半減期の M_3/M_2 比は 6.2 であり、 M_3 受容体への選択性を示した⁹⁾。

表 解離半減期

化合物	解離半減期 (hr)	
	M_2 受容体	M_3 受容体
^3H -アクリジニウム臭化物	4.69 ± 0.29	29.24 ± 0.61
^3H -チオトロピウム臭化物	15.11 ± 1.57	62.19 ± 2.96

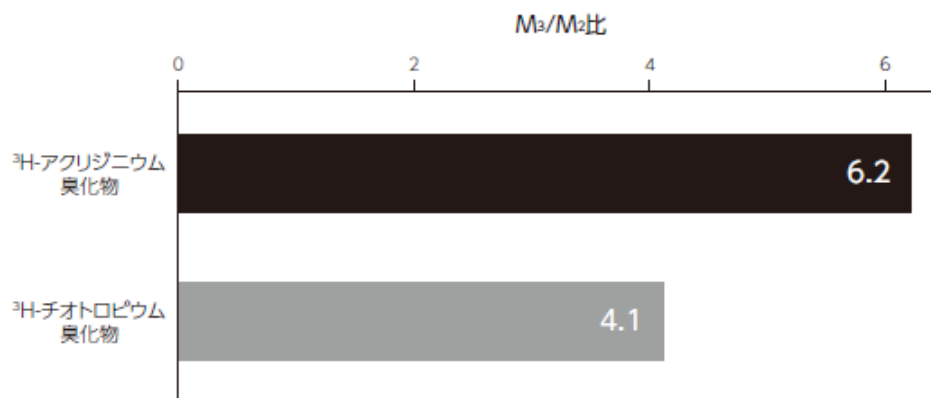


図 解離半減期の M₃/M₂比 (*in vitro*)

【方法】

ヒトムスカリン M₂、M₃ 受容体の遺伝子を導入/発現させたチャイニーズハムスター卵巣-K1 細胞の膜標本を用いて、³H-アクリジニウム臭化物 (2.5nmol/L) 及び ³H-チオトロピウム臭化物 (2.5nmol/L) のヒトムスカリン M₂、M₃ 受容体に対する解離動態プロファイルを評価した。

3) カルバコール誘発性気管収縮に対する阻害作用 (*in vitro*)

アクリジニウム臭化物の添加から 50%阻害までの作用発現時間 (作用発現の t_{1/2}) は 6.8 分、最大作用発現時間 (t_{max}) は 35.9 分であった⁹⁾。

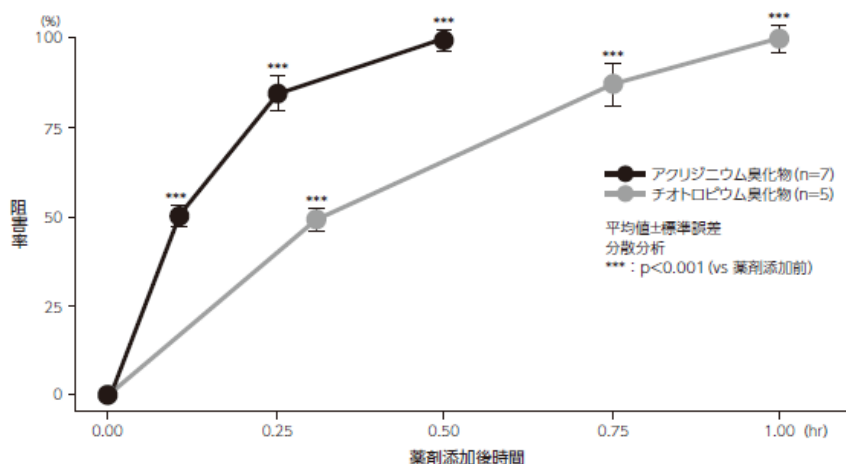


図 カルバコール誘発性気管収縮に対する阻害作用 (*in vitro*)

【方法】

モルモット摘出気管を用いて、10 μmol/L のカルバコール誘発性気管収縮に対するアクリジニウム臭化物 (2nmol/L) 及びチオトロピウム臭化物 (6nmol/L) の作用発現速度を薬剤添加から 50%阻害までの時間 (作用発現の t_{1/2}) 及び最大作用発現時間 (t_{max}) として評価した。

VI. 薬効薬理に関する項目

4) アセチルコリン誘発性気管支収縮に対する最大作用発現時間(モルモット)

アクリジニウム臭化物の最大作用発現時間は30分であった⁹⁾。

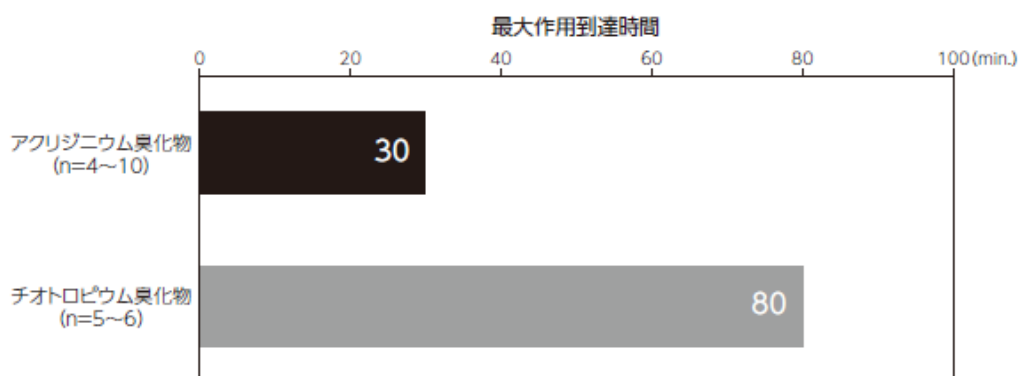


図 麻酔下モルモットのアセチルコリン誘発気管支収縮に対する各化合物の最大作用発現時間

【方法】

麻酔下モルモットにアクリジニウム臭化物 (100~1000 $\mu\text{g/mL}$)、チオトロピウム臭化物 (30~300 $\mu\text{g/mL}$) をネブライザーで吸入投与後、5分~120分後にアセチルコリン (10~60 $\mu\text{g/kg}$) を静脈内投与し、最大作用発現時間を検討した。

5) アセチルコリン誘発性気管支収縮に対する作用持続時間 (モルモット)

アクリジニウム臭化物の作用持続時間 (1時間の時点で到達した最大作用が50%低下するのに必要な時間) は29時間であった⁹⁾。

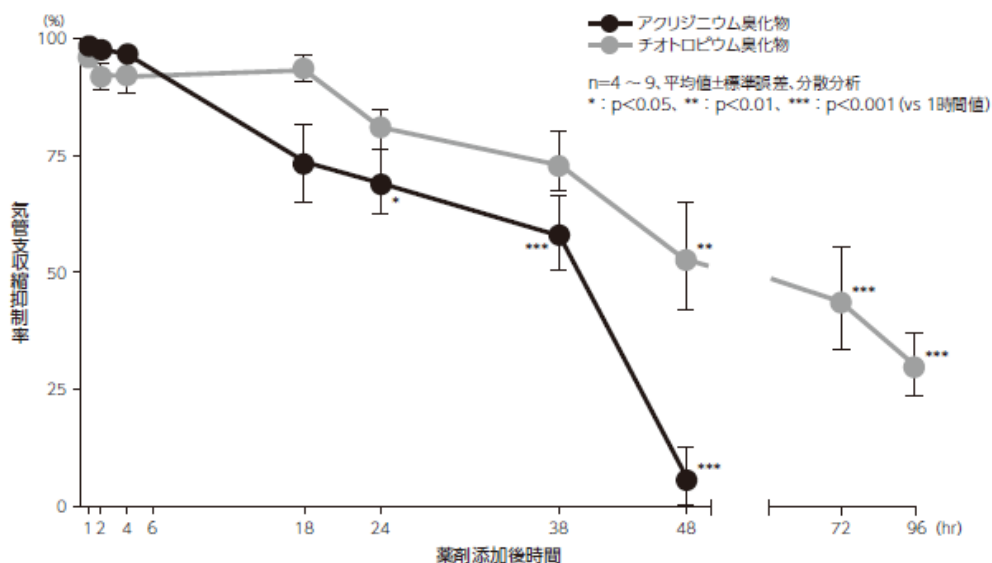


図 麻酔下モルモットのアセチルコリン誘発性気管支収縮に対する作用持続時間

【方法】

麻酔下モルモットにアクリジニウム臭化物 (100 $\mu\text{g/mL}$)、チオトロピウム臭化物 (10 $\mu\text{g/mL}$) をネブライザーで吸入投与後、1~96時間後にアセチルコリン (30 $\mu\text{g/kg}$) を静脈内投与し、アセチルコリン誘発性気管支収縮に対する作用持続時間を検討した。

6) その他の試験

①各種酵素活性に及ぼす影響 (*in vitro*)

アクリジニウム臭化物及びその主要代謝物（アルコール代謝物及びカルボン酸代謝物）の各種酵素活性に対する阻害作用を検討した結果、いずれの酵素に対しても阻害作用を示さなかった。

②各種受容体に対する親和性 (*in vitro*)

アクリジニウム臭化物及びその主要代謝物（アルコール代謝物及びカルボン酸代謝物）の各種受容体に対する親和性を検討した。アクリジニウム臭化物は α_1 受容体、 H_1 受容体、 NK_1 受容体及び5-HT取り込み部位に対し、中程度の親和性($IC_{50} \geq 1 \mu\text{mol/L}$)を示した（ムスカリン受容体を除く）。また、主要代謝物はムスカリン受容体も含めていずれの受容体に対しても親和性を示さなかった。

IC_{50} : 50%阻害濃度

③主要代謝物（アルコール代謝物及びカルボン酸代謝物）の薬理作用

主要代謝物のアルコール代謝物及びカルボン酸代謝物はムスカリン受容体に対し、 $10 \mu\text{mol/L}$ で結合阻害作用を示さず（全て抑制率は10%以下）、アセチルコリン誘発性気管支収縮の抑制作用も示さなかった。

(3) 作用発現時間・持続時間

1) 慢性閉塞性肺疾患患者（外国人）での作用発現時間¹⁰⁾

慢性閉塞性肺疾患患者（外国人）107例にアクリジニウム臭化物 $200 \mu\text{g}$ を単回吸入投与したとき、投与後に FEV_1 がベースラインから10%以上増加した被験者の割合(%)について、投与後10分（初回測定時間）から投与3時間までのすべての評価時点において、プラセボと比較して有意に高い割合を示した ($p < 0.05$)。 (M/34273/24)

注) : 本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人には1回1吸入（アクリジニウム臭化物として $400 \mu\text{g}$ ）を1日2回吸入投与する。」である。

2) アセチルコリン誘発気道収縮の抑制作用（モルモット）

アクリジニウム臭化物は、モルモットにおけるアセチルコリン誘発気道収縮を抑制した。その作用発現はチオトロピウム臭化物より速く、イプラトロピウム臭化物と同程度であった。また、その持続時間はチオトロピウム臭化物より短く、イプラトロピウム臭化物より長かった⁹⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回吸入投与

慢性閉塞性肺疾患患者 13 例にアクリジニウム臭化物 400 μ g を 1 日 2 回 7 日間反復吸入投与した。その初回投与後のアクリジニウム臭化物の血漿中濃度は、速やかに C_{max} に達した¹⁾。

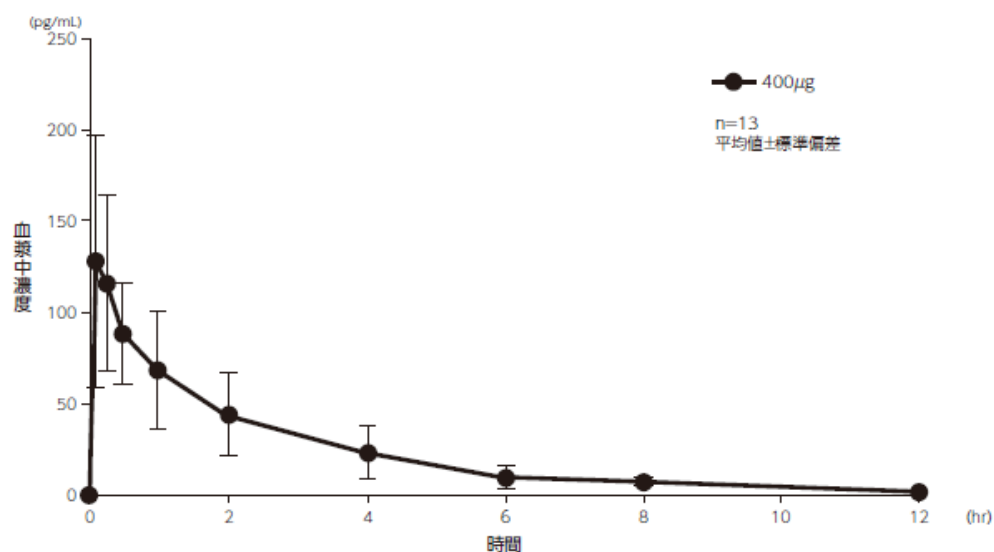


図 アクリジニウム臭化物を 1 日 2 回 7 日間反復吸入投与時の初回投与後におけるアクリジニウム臭化物の血漿中濃度推移

表 アクリジニウム臭化物を 1 日 2 回 7 日間反復吸入投与時の初回投与後におけるアクリジニウム臭化物の薬物動態パラメータ

投与量	C_{max} (pg/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{inf} (pg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
400 μ g	144 ± 57.0	0.340 ± 0.395	330 ± 115	4.91 ± 4.49

(n=13、平均値 ± 標準偏差)

VII. 薬物動態に関する項目

2) 反復吸入投与

慢性閉塞性肺疾患患者 13 例にアクリジニウム臭化物 400 μ g を 1 回 1 吸入 1 日 2 回 7 日間反復投与したとき、アクリジニウム臭化物の血漿中濃度は投与 7 日目の最終投与時まで定常状態に達した。定常状態における C_{max} 及び AUC は単回投与後に比べ、それぞれ 1.77 倍であった¹⁾。

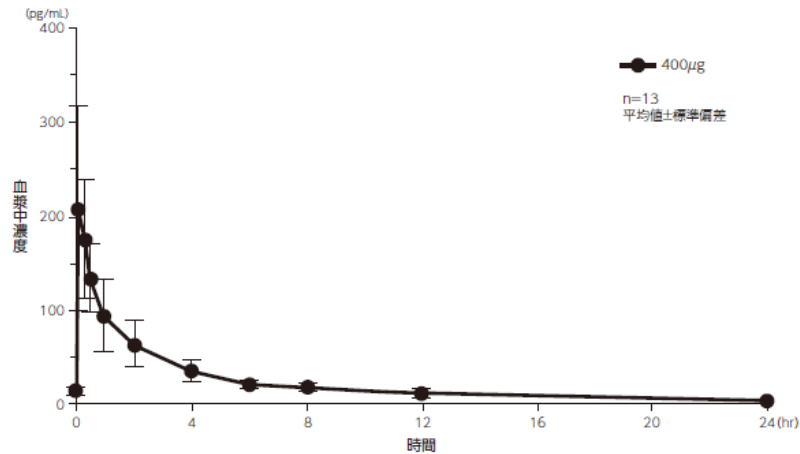


図 1 日 2 回 7 日間反復吸入投与したときの最終投与後の血漿中濃度推移

表 7 日間反復吸入投与したときの最終投与後のアクリジニウム臭化物の薬物動態パラメータ

投与量	C_{max} (pg/mL)	t_{max} (hr)	AUC _{τ} (pg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
400 μ g	224 \pm 93.6	0.212 \pm 0.267	482 \pm 121	13.6 \pm 9.11

(n=13、平均値 \pm 標準偏差)

アクリジニウム臭化物 400 μ g の 1 日 2 回 7 日間反復投与時のトラフ濃度は、投与 7 日目までに一定値を示し、定常状態に達したと考えられた。

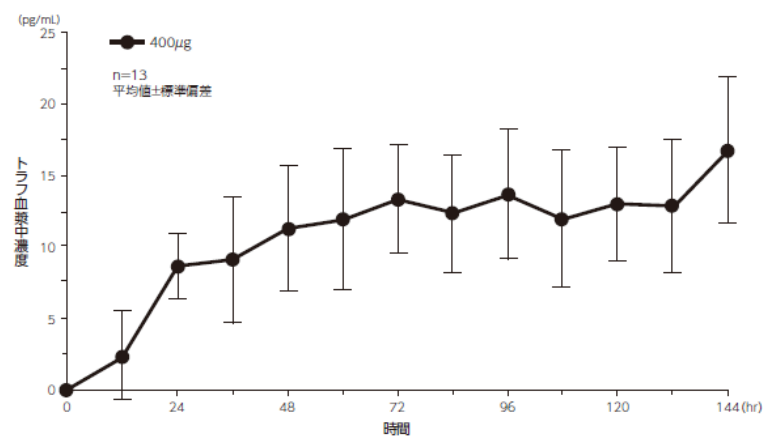


図 1 日 2 回 7 日間反復投与した時のトラフ血漿中濃度推移

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

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 (n=13) に 7 日間反復吸入投与後の血漿中濃度測定結果から、初回投与後と最終投与後の薬物動態パラメータをノンコンパートメントモデルにより解析した¹⁾。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

慢性閉塞性肺疾患患者 (n=13) を対象として、アクリジニウム臭化物 400 μ g を 1 日 2 回 7 日間反復投与したときの初回投与後及び 7 日間投与後のアクリジニウム臭化物及び主代謝物(アルコール代謝物及びカルボン酸代謝物)の消失速度定数(Ke1)は以下のとおりである。

表 アクリジニウム臭化物 400 μ g を 1 日 2 回 7 日間反復投与時の各成分の消失速度定数

	消失速度定数 (1/hr)	
	初回投与後	7 日間投与後
アクリジニウム臭化物	0.224 \pm 0.121	0.0831 \pm 0.0681
アルコール代謝物	0.121 \pm 0.0394	0.0559 \pm 0.0189
カルボン酸代謝物	0.153 \pm 0.0376 [#]	0.0781 \pm 0.0195

半減期 ($t_{1/2}$) = $\ln 2 / Ke1$ 、平均値 \pm 標準偏差 # : n=12

(4) クリアランス

慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、アクリジニウム臭化物 400 μ g を 1 日 2 回 7 日間反復吸入投与時の最終投与後におけるアクリジニウム臭化物の見かけの全身クリアランス (n=13、平均値 \pm 標準偏差)は、881 \pm 228L/hr であった。

(5) 分布容積

健康成人 (外国人) に、アクリジニウム臭化物を 200~400 μ g 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¹⁾。

(6) その他

該当しない

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

1) 吸収率

該当資料なし

〈参考〉

アクリジニウム臭化物は消化管から吸収されにくい4級アンモニウム塩である¹²⁾。また、非臨床薬物動態試験において、吸入投与後は肺から速やかに吸収されたが、嚥下による消化管からの吸収率は低かった。

2) バイオアベイラビリティ

健康成人（外国人）にアクリジニウム臭化物 200 μ g 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¹¹⁾。（外国試験成績）

注）：本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人には1回1吸入（アクリジニウム臭化物として400 μ g）を1日2回吸入投与する。」である。

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

〈参考〉

白色ラットの雌雄に放射性標識したアクリジニウム臭化物 1mg/kg を単回静脈投与したところ、脳内放射能濃度が低いことが示され、アクリジニウム臭化物及びその主要代謝物は、血液脳関門の通過量が少ないことが示唆された。

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考〉

妊娠17日目の雌性ラットを用いて¹⁴C-アクリジニウム臭化物（1mg/kg）単回静脈内投与の胎盤通過を評価したところ、投与2時間後（血漿中濃度：0.051 μ g/mL、胎盤濃度：2.18 μ g/g wet weight tissue）に最高値の放射能が検出され、アクリジニウム臭化物及び代謝物が胎盤を通じて胎児へ移行する可能性が示唆された。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考〉

分娩後約14日後の雌性ラットに、¹⁴C-アクリジニウム臭化物（1mg/kg）を単回静脈内投与したとき、母乳中放射能濃度は投与6時間後に最高値（161.3ng/g）を示し、アクリジニウム臭化物及び代謝物が乳汁中へ移行する可能性が示唆された。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性

健康成人（外国人）にアクリジニウム臭化物 200 μ g を単回吸入投与したときのアクリジニウム臭化物の肺全体への沈着率は 30.1%であった。肺内における沈着は、肺の中心部で最大(9.9%)であり、最も外側が最小(2.6%)で、肺の各領域に分布した¹³⁾。（外国試験成績）

注）：本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人には1回1吸入（アクリジニウム臭化物として400 μ g）を1日2回吸入投与する。」である。

（参考）

ラットに、^[14C]-アクリジニウム臭化物（1mg/kg）を静脈内投与したところ、ほとんどの組織に放射能が分布し、特に膀胱、脾、腎及び消化管で高濃度を示した。経口投与時は放射能の吸収率が低く、投与後2～6時間に消化管で最高濃度を観察した。気管内投与後の吸収及び分布は、経口投与後と類似していた。

雄の有色ラットに静脈内投与した後の組織分布を評価したところ、眼及び有色部分の皮膚の放射能濃度は低く、メラニン含有組織と親和性が低いことが確認された。

(6) 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。放射性標識体を用いた *in vitro* 試験の結果、主要代謝物であるアルコール代謝物及びカルボン酸代謝物の血漿蛋白結合率はそれぞれ15%及び87%と推定された。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

In vitro 試験において、アクリジニウム臭化物の主な代謝物は、アクリジニウム臭化物の化学構造に含まれるエステル結合が加水分解したアルコール代謝物及びカルボン酸代謝物であった¹⁴⁾。

ヒト血漿中の主な代謝物は、エステル結合の加水分解により生じるアルコール代謝物及びカルボン酸代謝物であった。排泄物中には更にアルコール代謝物が水酸化された代謝物や、カルボン酸代謝物の還元体などが認められた¹⁵⁾。（外国試験成績）

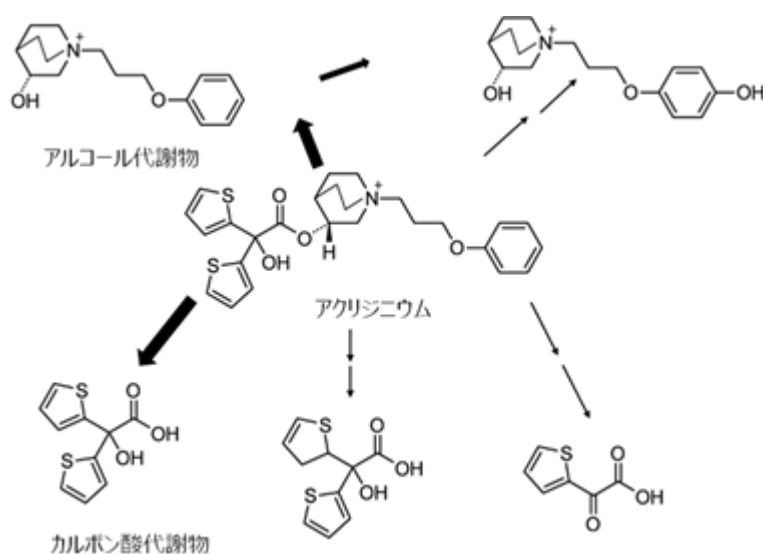


図 アクリジニウムの推定代謝経路

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

アクリジニウム臭化物のエステル結合の加水分解は酵素的及び非酵素的に進行し、酵素的には主に血漿中に存在するブチリルコリンエステラーゼが関与することが示唆された¹⁴⁾。また、非酵素的には 50mmol/L リン酸緩衝液中 (pH 7.4, 37°C) で半減期 1.2 時間で加水分解は進行した¹⁶⁾。

In vitro における薬物相互作用試験では、アクリジニウム臭化物及びその主要代謝物であるアルコール代謝物及びカルボン酸代謝物は、主要な CYP アイソザイムに対して、アクリジニウム臭化物が CYP2D6 (IC₅₀ 値: 2.4 μmol/L) 及び CYP3A4/5 (IC₅₀ 値: 約 90 μmol/L)、アルコール代謝物が CYP2D6 (IC₅₀ 値: 20.6 μmol/L) で阻害を示した以外、100 μmol/L までの基質濃度で阻害を示さなかった。ヒト培養肝細胞を用いた CYP 誘導の検討では、アクリジニウム臭化物及びその主要代謝物はそれぞれ 2.30、3.80 及び 172nmol/L までの濃度で CYP 1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A4/5 に対して誘導作用を示さなかった¹⁷⁾。

アクリジニウム臭化物はブチリルコリンエステラーゼに対して阻害を示した (Ki 値 2.7 μmol/L)¹⁴⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

血漿中の主代謝物であるカルボン酸代謝物及びアルコール代謝物は、薬理的に不活性である¹⁶⁾。

7. 排泄

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 400 μg 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としては 1% が尿中のみ排泄され、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¹⁵⁾。

(外国試験成績)

健康成人 (外国人) にアクリジニウム臭化物 400 μg 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¹⁸⁾。(外国試験成績)

8. トランスポーターに関する情報

Caco-2 細胞を用いて、アクリジニウム臭化物、アルコール代謝物及びカルボン酸代謝物の P 糖タンパク質 (P-gp) による輸送を検討した。見かけの透過係数^{*}は、アクリジニウム臭化物 0.34、2.97 及び 32.23 μg/mL でそれぞれ 2.28±0.43、1.77±0.57 及び 2.42±0.70、アルコール代謝物 0.18、1.96 及び 18.82 μg/mL でそれぞれ 0.73±0.13、2.64±0.76 及び 3.81±1.14、カルボン酸代謝物 1.32 及び 13.19 μg/mL でそれぞれ 1.14±0.43 及び 0.94±0.22 であった。P-gp 阻害作用を有するシクロスポリン (25 μmol/L) 存在下ではアクリジニウム臭化物及びアルコール代謝物の見かけの透過係数比は約 1 であったことから、アクリジニウム臭化物及びアルコール代謝物は P-gp の基質であることが示唆された。

また、アクリジニウム臭化物、アルコール代謝物及びカルボン酸代謝物による Caco-2 細胞における [³H]-ジゴキシン輸送に対する阻害作用を検討した結果、それぞれ 26.96、18.82 及び 13.19 μg/mL (47.8、55.0 及び 50.3 μmol/L) まで、阻害作用は認められなかった¹⁹⁾。

※: apical 側 (A: 腸管側) から basolateral 側 (B: 側底 (血管) 側) への見かけの透過係数 (PappA→B) と B から A への見かけの透過係数 (PappB→A) との比 (PappB→A/PappA→B)。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

1) 肝障害患者

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。

2) 腎機能障害患者

正常な腎機能を有する被験者(健康成人)6例と、軽度、中等度又は重度の腎機能障害患者18例(各群n=6)を対象に、アクリジニウム臭化物の薬物動態に対する腎疾患の影響を検討した(外国人)。アクリジニウム臭化物400 μ g単回吸入投与したとき、腎機能障害によりアクリジニウム臭化物の尿中排泄率は低下したが(健康成人:0.09%、中等度腎機能障害患者:0.06%、高度腎機能障害患者:0.02%)、健康成人と腎機能障害患者で C_{max} 及びAUCに明らかな差はなかった($p \geq 0.05$ 、Wilcoxonの順位和検定¹⁸⁾)。

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	>80 mL/min	>50- \leq 80 mL/min	>30- \leq 50 mL/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)

3) 高齢者

慢性閉塞性肺疾患患者(外国人)である非高齢者(40~59歳)12例と高齢者(70歳以上)12例にアクリジニウム臭化物400 μ gを単回吸入投与した時のアクリジニウム臭化物の C_{max} 及びAUCの平均値による高齢者/非高齢者比はそれぞれ86.4%及び88.5%であり、高齢者と非高齢者間で明らかな差は認められなかった($p \geq 0.05$ 、Wilcoxonの順位和検定²⁰⁾)。

注:本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人には1回1吸入(アクリジニウム臭化物として400 μ g)を1日2回吸入投与する。」である。

表 非高齢及び高齢の慢性閉塞性肺疾患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血漿中薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	非高齢患者 (40~59歳)	高齢患者 (70歳以上)
AUC _t (pg \cdot hr/mL)	193.5(51.4)	171.3(56.7)
C_{max} (pg/mL)	82.3(32.0)	71.1(58.2)

(平均値(変動係数))

11. その他

該当しない

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 閉塞隅角緑内障の患者 [抗コリン作用により、眼圧が上昇し症状が悪化するおそれがある。]
- 2.2 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。] [9.1.2 参照]
- 2.3 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

[解説]

- 2.1 抗コリン作用により眼圧を上昇させ、閉塞隅角緑内障患者の症状を悪化させるおそれがあることから、閉塞隅角緑内障の患者には投与を禁忌とした。
- 2.2 前立腺肥大等による排尿障害を有する患者に本剤を投与した場合、抗コリン作用により排尿障害を悪化させ尿閉等を起こすおそれがあることから、排尿障害を有する患者には投与を禁忌とした。
- 2.3 一般的な注意事項として記載した。
本剤の成分（アクリジニウム臭化物、乳糖水和物）に対して過敏症の既往歴のある患者は、アナフィラキシー等の重篤な過敏症を起こすおそれがあることから、本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者には投与を禁忌とした。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 吸入薬の場合、薬剤の吸入により気管支痙攣が誘発され生命を脅かすおそれがある。気管支痙攣が認められた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8.2 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、本剤が適当では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。

[解説]

- 8.1 吸入薬の場合、薬剤の吸入により気管支痙攣が誘発される可能性があり、発現した場合、重篤な転帰をたどることもあることから設定した。気管支痙攣が発現した場合には、本剤の投与を中止するとともに適切な処置を行うこと。
- 8.2 本剤は長期管理薬であり、急性増悪時に用いる薬剤ではない。慢性閉塞性肺疾患の症状を安定させるため、継続した投与が必要であることから、本剤を用法・用量どおりに継続して吸入するよう患者への説明を行うこと。用法・用量どおり継続して治療を行っても、改善が認められない場合は、本剤を中止し、他の治療法に切り替えること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心不全、心房細動、期外収縮の患者、又はそれらの既往歴のある患者

心不全、心房細動、期外収縮が発現することがある。[11.1.1 参照]

9.1.2 前立腺肥大（排尿障害がある場合を除く）のある患者

抗コリン作用により排尿障害が発現することがある。[2.2 参照]

[解説]

9.1.1 抗コリン作用は、心拍数増加、心拍出量の増加をもたらし、心臓に過負荷をかけるおそれがある。海外臨床試験*において重篤な心房細動、洞不全症候群等の発現が認められている。また、承認時までの国内の臨床試験においても非重篤の心房細動、心室性期外収縮等が認められていることから、心不全、心房細動、期外収縮の患者又はそれらの既往歴のある患者に対しては、慎重に投与すること。

*：国内申請時の1日2回投与安全性併合解析集団及びM/34273/39 試験

9.1.2 抗コリン作用により、前立腺肥大患者に排尿障害が発現するおそれがある。前立腺肥大患者に対しては慎重に投与すること。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。動物実験（ラット）で胎児に移行することが認められている。

[解説]

妊婦を対象とした臨床試験は実施しておらず安全性は確立されていない。動物における実験では、妊娠ラットに対する静脈内投与(1mg/kg)で胎盤移行が認められている。妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが認められている。

[解説]

授乳婦を対象とした臨床試験は実施しておらず安全性は確立されていない。動物における実験では、授乳ラットに対する静脈内投与(1mg/kg)で乳汁移行が認められている。授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

[解説]

小児等（低出生体重児、新生児、乳児、幼児）に対する臨床試験は実施しておらず安全性は確立していないことから設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。[16.6.2 参照]

[解説]

高齢者は、一般的に生理機能が低下し副作用の発現頻度や副作用の症状が重症化する可能性があることから、高齢者への一般的な注意事項として設定した。高齢者に投与する場合は、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 心房細動（頻度不明）

[9.1.1 参照]

[解説]

承認時までの国内臨床試験において重大な副作用に該当する「心房細動」は確認されていない。また、本剤のEU 及び米国添付文書*において、心臓障害系の副作用の記載はない。しかし、類剤（抗コリン系薬剤）での発現が認められていることから、記載した（承認時）。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。

*：2014年12月現在

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用		
	2%以上	頻度不明
呼吸器		鼻咽頭炎、副鼻腔炎、鼻炎、発声障害、 口腔咽頭不快感、咳嗽
臨床検査		尿中ブドウ糖陽性、CK 増加、血中カリウム増加
循環器		不整脈
消化器		下痢、歯痛、嘔吐、便秘、口内乾燥
皮膚		発疹、そう痒症
その他	めまい	霧視、転倒、尿閉、過敏症、血管浮腫、頭痛

[解説]

慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相長期投与試験（D301）で、2例以上発現しためまい（回転性めまい1例、浮動性めまい2例：3/146例：2.1%）を、2%以上の欄に記載した。また、慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした承認時までに実施した国内臨床試験（D201、D202、D301）の合計において、2例以上発現した副作用（めまいを除く）及び外国添付文書*（EU及び米国）に記載された副作用のうち、海外臨床試験**で発現したものを頻度不明の欄に記載した。

*:2014年12月現在

**：海外臨床試験：国内申請時の1日2回投与安全性併合解析集団及びM/34273/39試験

◆副作用発現頻度一覧表

表 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

試験	国内第Ⅱ相 用量設定試験 KRPAB1102-D201	国内薬物動態試験 KRPAB1102-D202	国内長期投与試験 KRPAB1102-D301	承認時までの国内 臨床試験成績 ^{注1)} 集計
1日投与量	100 μg、200 μg 400 μg	200 μg/400 μg	400 μg	
被験者数	283	13	146	442
発現被験者数	22	3	15	40
発現件数	26	3	19	48
発現率(%)	7.8	23.1	10.3	9.0
副作用の種類	発現被験者数 ^{注2)}			発現被験者数 ^{注2)} (発現率%)
心臓障害	3	0	2	5(1.1)
心房細動	1	0	0	1(0.2)
右脚ブロック	0	0	1	1(0.2)
洞性頻脈	1	0	0	1(0.2)
上室性期外収縮	0	0	1	1(0.2)
心室性期外収縮	1	0	0	1(0.2)
耳および迷路障害	0	0	2	2(0.5)
耳鳴	0	0	1	1(0.2)
回転性めまい	0	0	1	1(0.2)
突発難聴	0	0	1	1(0.2)
胃腸障害	3	0	3	6(1.4)
腹部膨満	1	0	0	1(0.2)
便秘	1	0	1	2(0.5)
口内乾燥	0	0	1	1(0.2)
胃食道逆流性疾患	0	0	1	1(0.2)
口内炎	1	0	0	1(0.2)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類 つづき	発現被験者数 ^{注2)}			発現被験者数 ^{注2)} (発現率%)
感染症および寄生虫症	2	0	3	5(1.1)
毛包炎	1	0	0	1(0.2)
口腔カンジダ症	0	0	1	1(0.2)
歯周炎	0	0	1	1(0.2)
肺炎	0	0	1	1(0.2)
気道感染	1	0	0	1(0.2)
臨床検査	11	0	1	12(2.7)
血中クレアチンホスホ キナーゼ増加	2	0	1	3(0.7)
血中乳酸脱水素酵素増加	1	0	0	1(0.2)
血中カリウム増加	2	0	0	2(0.5)
血中尿酸増加	1	0	0	1(0.2)
尿中ブドウ糖陽性	3	0	0	3(0.7)
心電図異常T波	1	0	0	1(0.7)
好酸球百分率増加	1	0	0	1(0.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	2	2(0.5)
筋力低下	0	0	1	1(0.2)
関節リウマチ	0	0	1	1(0.2)
神経系障害	0	2	2	4(0.9)
浮動性めまい	0	0	2	2(0.5)
体位性めまい	0	1	0	1(0.2)
頭痛	0	1	0	1(0.2)
感覚鈍麻	0	0	1	1(0.2)
精神障害	1	0	0	1(0.2)
睡眠障害	1	0	0	1(0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	1	2	7(1.6)
慢性閉塞性肺疾患	1	0	0	1(0.2)
発声障害	1	0	1	2(0.5)
呼吸困難	0	1	0	1(0.2)
口腔咽頭不快感	1	0	1	2(0.5)
口腔咽頭痛	1	0	0	1(0.2)
皮膚および皮下組織障害	2	0	0	2(0.5)
そう痒症	1	0	0	1(0.2)
発疹	1	0	0	1(0.2)

*：嗄声(MedDRA/J 基本語：発声障害)

注1) 国内第Ⅱ相用量設定試験(KRPAB1102-D201)、国内薬物動態試験(KRPAB1102-D202)及び国内長期投与試験(KRPAB1102-D301)のアクリジニウム臭化物を投与した慢性呼吸器肺疾患患者の集計

注2) 同一症例で複数の副作用が発現している

MedDRA/J ver15.1

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

抗コリン作用性の徴候及び症状（口内乾燥、動悸等）が発現するおそれがある。

[解説]

本剤を過量投与した場合、抗コリン作用性の徴候及び症状（口内乾燥、動悸等）が発現する可能性がある。過量投与による症状が認められた場合には、対症療法を行うとともに必要に応じて患者の状態を確認し適切な処置を行うこと。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 吸入前

本剤の投与にあたって、吸入器の操作方法、吸入方法等の正しい使用方法を患者に十分に説明すること。

[解説]

本剤は、正しく吸入することで、有効性を発揮し、安全性を確保することができる。吸入器を使用するにあたり、事前に正しい吸入器の操作方法、吸入法等について、患者に十分説明すること。

14.1.2 保管時

- (1) 使用後は必ずキャップを閉めて保管すること。
- (2) 本体に強い衝撃を与えたり、分解しないように指導すること。

[解説]

- (1) マウスピースを保護するために、使用後は必ずキャップを閉めて保管すること。
- (2) 本剤は、吸入器の構造が複雑なため、吸入器本体に強い衝撃を与えたり、分解しないように指導すること。
（「IV. 10. (1)1) ジェヌエア（吸入器）の構造」の項参照）

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤と他の抗コリン作用性気管支拡張剤との併用に関する臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確立していないことから、併用は推奨されない。

[解説]

本剤と他の抗コリン作用性気管支拡張剤との併用に関する臨床試験は実施しておらず、有効性、安全性は確立していない。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

試験項目		動物種 (n)	投与経路	投与量	結果	無影響量 または 最高用量*	ヒト曝露量 との C _{max} 比 [#]
中枢神経系	Irwin 法による一般症状	覚醒下 マウス (6)	経口 (単回)	30, 100, 300 mg/kg	顕著な変化なし	300mg/kg*	>76 倍 ^{##}
	自発運動量試験	覚醒下 マウス (9)	経口 (単回)	30, 100, 300 mg/kg	影響なし	300mg/kg*	>76 倍 ^{##}
心血管系	hERG チャンネルに及ぼす影響	HEK - 293 細胞 (5)	<i>In vitro</i>	0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30 μ mol/L	濃度依存的に抑制 IC ₅₀ : 19.7 μ mol/L	0.3 μ mol/L	760 倍
	活動電位に及ぼす影響	仔ブタから単離した プルキンエ線維 (6)	灌流持続投与 30 分間隔で 濃度を漸増	0.1, 0.3, 1, 3, 10 μ mol/L	3 μ mol/L 以上で MRD、10 μ mol/L 以上で AMP、APD ₆₀ が減少	1 μ mol/L	2500 倍
	心電図に及ぼす影響	麻酔下モルモット (10)	静脈内 (単回)	1000 μ g/kg	影響なし	1000 μ g/kg*	>170 倍
	心電図に及ぼす影響 (テレメトリー)	覚醒下 ビーグル犬 (4)	静脈内 (単回)	100 μ g/kg	心拍数の増加 QT 間隔への影響は 無視できる変化	100 μ g/kg*	>67 倍 ^{##}
	血圧及び心拍数に及ぼす影響	覚醒下 ビーグル犬 (3)	静脈内 (15 分 間隔で累積投与)	1, 10, 100 μ g/kg	100 μ g/kg で心拍数の 増加	10 μ g/kg	5.4 倍

: アクリジニウム臭化物 400 μ g を 1 日 2 回 7 日間反復吸入投与時の定常状態 (最終投与後) におけるアクリジニウム臭化物の最高血中濃度 (C_{max,ss}) : 224pg/mL (0.397nmol/L) との比較 (KRPAB1102-D202 試験)

: 推定値

hERG : Human ether-à-go-go related gene : ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャンネル遺伝子

MRD : 脱分極時の活動電位最大立ち上がり速度

AMP : 活動電位振幅

APD₆₀ : 60%再分極時の活動電位持続時間

IC₅₀ : 50%阻害濃度

C_{max,ss} : 定常状態における最高血漿中濃度

IX. 非臨床試験に関する項目

試験項目		動物種(n)	投与経路	投与量	結果	無影響量 または 最高用量*	ヒト曝露量 とのC _{max} 比 [#]
呼吸器系	呼吸パラメータに及ぼす影響	覚醒下 モルモット(6)	吸入(単回)	1000 μg/mL	影響なし	1000 μg/mL*	—
	粘液線毛輸送速度に及ぼす影響	仔ブタ摘出気管	<i>In vitro</i>	100, 300, 1000 μmol/L	影響なし	1000 μmol/L*	>2500 倍
		麻酔下 モルモット(5)	静脈内 (単回)	1000 μg/kg	影響なし	1000 μg/kg*	>170 倍 ^{##}
腎・泌尿器系	尿排出量及び尿中電解質に及ぼす影響	水負荷ラット(10)	皮下(単回)	10, 100, 1000 μg/kg	影響なし	1000 μg/kg*	>290 倍 ^{##}
	膀胱内圧に及ぼす影響	麻酔下 モルモット(6)	気管内 (単回)	3, 10, 30, 100 μg/kg	影響なし	100 μg/kg*	>45 倍
	腎機能に及ぼす影響	麻酔下 ビーグル犬(4)	静脈内 (単回)	1000 μg/kg	影響なし	1000 μg/kg*	>83 倍 ^{##}
消化器系	唾液分泌に及ぼす影響	麻酔下マウス(8)	吸入(単回)	10~3000 μg/mL	EC ₅₀ : 711 μg/mL	—	—
	(ピロカルピン誘発性流涎)	覚醒下ラット(6~14)	皮下(単回)	0.1, 1, 10, 100, 1000 μg/kg	用量依存的に抑制 ED ₅₀ :38 μg/kg	—	—
	大腸運動に及ぼす影響	麻酔下モルモット(3~6)	皮下(単回)	10, 100, 1000 μg/kg	影響なし	1000 μg/kg*	—
	糞排泄量に及ぼす影響	覚醒下ラット(5)	皮下(単回)	10, 100, 1000 μg/kg	24時間糞排泄量減少 ED ₅₀ : 501 μg/kg	100 μg/kg	29 倍 ^{##}

: 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定常状態（最終投与後）におけるアクリジニウム臭化物の最高血中濃度(C_{max, ss}):224pg/mL(0.397nmol/L)との比較(KRPAB1102-D202 試験)

: 推定値

EC₅₀ : Effective concentration at 50% : 50%有効濃度

ED₅₀ : Effective dose at 50% : 50%有効量

(3) 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	投与期間	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ (mg/kg)
マウス	経口	単回	500, 1000, 2000	>2000
ラット	吸入	単回	3.7 (雄), 3.8 (雌)	>3.7 (雄), >3.8 (雌)
	経口	単回	500, 1000, 2000	>2000
	静脈内	単回	0.3, 0.6, 1.2	>1.2

(2) 反復投与毒性試験

動物種	投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg/day)	無毒性量 (mg/kg/day)	ヒト曝露量との AUC 比 [#]	主な所見
マウス	吸入	13 週間	0.20, 0.61, 2.5	0.61	—	体重増加率減少、肝相対重量増加
ラット	吸入	26 週間	0.010, 0.035, 0.082, 0.20	0.035	7 倍	唾液分泌減少による死亡、肺胞マクロファージのヘモシデリン沈着、鼻腔の嗅粘膜のヒアリン封入体、ハーダー腺のボルフィリン沈着及び肥大、耳下腺の腺房細胞好塩基性巣及び肥大、喉頭の扁平上皮化生
イヌ	吸入	39 週間	0.031, 0.225, 1.662/0.810 ^{##}	0.225	7.9 倍	死亡、不穏状態、摂餌量減少、体重減少、涙液産生量減少、心拍数増加

: アクリジニウム臭化物 400 μ g を 1 日 2 回 7 日間反復吸入投与時の最終投与後におけるアクリジニウム臭化物の $AUC_{\tau,ss}$:482pg·hr/mL を 1 日投与量 (800 μ g/mL) に換算 (KRPAB1102-D202 試験)

: 投与 43 日目から 0.810mg/kg/day に変更

$AUC_{\tau,ss}$: 定常状態における投与後 0 時間から投与間隔時間までの血漿中濃度時間曲線下面積

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験として、*in vitro* の細菌を用いる複数の復帰突然変異試験 (Ames 試験)、複数のマウスリンフォーマ試験、マウス骨髄小核試験 (経口投与 500、1000、2000mg/kg) 及びラット肝臓不定期 DNA 合成試験 (皮下投与 8 及び 20mg/kg) を実施した。

その結果、*in vitro* 試験では陽性結果が示された試験が認められたが、結果に一貫性がなく、高曝露で実施された *in vivo* 試験は陰性の結果であったことから、アクリジニウム臭化物の臨床使用に当たり遺伝毒性に係る特段の懸念はないと判断した。

なお、マウス骨髄小核試験の無毒性量は 2000mg/kg/day、ヒト曝露量との AUC 比は 1843 倍、ラット肝臓不定期 DNA 合成試験の無毒性量は 20mg/kg/day、ヒト曝露量との C_{max} 比は 1871 倍であった。

(4) がん原性試験

マウスに 0.29、0.79、2.4mg/kg/day、またラットに 0.019、0.069、0.20mg/kg/day のアクリジニウム臭化物を 104 週間吸入投与した結果、体重及び体重増加量の減少が見られたが、がん原性は認められなかった。無毒性量は、マウスで 2.4mg/kg/day、ラットで 0.20mg/kg/day であり、ヒト曝露量との AUC 比は、マウスで 51 倍、ラットで 16 倍であった。

IX. 非臨床試験に関する項目

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験(生殖I試験)

動物種	投与経路	投与期間		投与量(mg/kg/回) 1日2回投与	無毒性量(mg/kg/回) 1日2回投与 [ヒト曝露量とのAUC比 [#]]	主な所見
ラット	吸入	雄	交配28日前から交配期間	0.39, 0.99, 3.1	受胎能の無毒性量 0.99 [76倍]	受胎能(交配完了までの期間の延長、受胎率低下、黄体数減少、着床前胚損失増加、着床数及び胚数減少)に対する影響が認められた。 雄への影響: 高用量群で着床前及び着床後胚損失増加 雌への影響: 中及び高用量群で黄体数減少、着床数減少、胚数減少
			交配後から剖検実施前日	0.40, 0.96, 2.4		
		雌	交配14日前から交配期間	0.39, 0.99, 3.1	受胎能の無毒性量 0.39 [65倍]	
			交配後から妊娠6日	0.40, 0.96, 2.4		

: 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最終投与後におけるアクリジニウム臭化物の $AUC_{\tau,ss}$:482pg·hr/mL を 1 日投与量 (800 µg/mL) に換算(KRPAB1102-D202 試験)

2) 胚・胎児発生に関する試験(生殖III試験)

動物種	投与経路	投与期間	投与量(mg/kg/回) 1日2回投与	無毒性量(mg/kg/回) 1日2回投与 [ヒト曝露量とのAUC比] [#]	主な所見
ラット	吸入	妊娠6日~17日	0.39, 0.88, 2.51	2.51 ^{##} [73倍]	胚毒性・催奇形性を認めず
				母動物: -	母動物: 摂餌量および体重増加率の用量依存的減少
				胎児: -	胎児: 軽度の胎児体重減少、骨化遅延
ウサギ	吸入	妊娠6日~19日	0.20, 0.57, 1.79	1.79 ^{##} [11倍]	胚毒性・催奇形性を認めず
				母動物: -	母動物: 摂餌量および体重増加率の減少
				胎児: 1.79	胎児: 影響なし

: 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最終投与後におけるアクリジニウム臭化物の $AUC_{\tau,ss}$:482pg·hr/mL を 1 日投与量 (800 µg/mL) に換算(KRPAB1102-D202 試験)

: 催奇形性を誘発しない用量

- : 無毒性量を決定できず

IX. 非臨床試験に関する項目

3) 出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験(生殖Ⅱ試験)

動物種	投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg/day)	無毒性量・最大無作用量 (mg/kg/day) [ヒト曝露量とのAUC比 [#]]	主な所見
ラット	吸入	妊娠6日～20日 分娩後1日～20日	0.018, 0.20, 1.9	F0母動物: 最大無作用量0.018 [1.7倍]	母動物: 摂餌量減少、体重増加率減少
				F1出生児: 最大無作用量0.018 [1.7倍] F1出生児の生殖能: 無毒性量1.9 [59倍]	出生児: 体重増加率減少

: 外挿法による推定値

アクリジニウム臭化物 400 μ g を 1 日 2 回 7 日間反復吸入投与時の最終投与後におけるアクリジニウム臭化物の $AUC_{\tau,ss}$: 482pg \cdot hr/mL を 1 日投与量 (800 μ g/mL) に換算 (KRPAB1102-D202 試験)

(6) 局所刺激性試験

ウサギの皮膚にアクリジニウム臭化物 0.5g (1%水溶液) を単回塗布した結果、皮膚に対する刺激性は認められなかった。また、ウサギの眼にアクリジニウム臭化物 0.1g (希釈無し) を点眼した結果、刺激性は認められなかったが、散瞳を伴う可逆性の結膜発赤が認められた。

(7) その他の特殊毒性

抗原性試験 (皮膚感作性試験)

マウスに濃度 2.5、5 及び 10% のアクリジニウム臭化物を 1 日 1 回 3 日間、耳介背部に塗布した結果、非感作性物質と判断した。

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)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：該当しない

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

地方自治体により定められた廃棄処理法に従うこと。

[解説]

(「IV. 10. (4) 容器の材質」の項参照)

5. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の資料：あり

(「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照)

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：チオトロピウム臭化物水和物 (スピリーバ 1.25 μ g レスピマット 60 吸入/2.5 μ g レスピマット 60 吸入/吸入用カプセル 18 μ g、日本ベーリンガーインゲルハイム)、グリコピロニウム臭化物 (シーブリ吸入用カプセル 50 μ g、ノバルティスファーマ)、ウメクリジニウム臭化物 (エンクラッセ 62.5 μ g エリプタ 7 吸入用/62.5 μ g エリプタ 30 吸入用、GSK)

7. 国際誕生年月日

2012年7月20日 (EU、ノルウェー及びアイスランド)

X. 管理的事項に関する項目

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
エクリラ 400 μ g ジェヌエア 30吸入用	2015年3月26日	22700AMX00636000	2015年5月20日	2015年5月20日
エクリラ 400 μ g ジェヌエア 60吸入用	2015年3月26日	22700AMX00637000	2016年5月25日	2016年6月1日

9. 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

10. 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

11. 再審査期間

8年：2015年3月26日～2023年3月25日

12. 投薬期間制限に関する情報

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。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
エクリラ 400 μ g ジェヌエア 30吸入用	2259713G1023	2259713G1023	124147101	622414701
エクリラ 400 μ g ジェヌエア 60吸入用	2259713G2020	2259713G2020	124148801	622414801

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 永井 厚志 他. :臨床医薬. 2015 ;31 :197-206
- 2) Lassetter, KC. et al. :J. Clin. Pharmacol. 2011 ;51(6) :923-932 (PMID: 20959525)
- 3) 巽 浩一郎 他. :臨床医薬. 2015 ;31 :207-220
- 4) Jones, P.W. et al. :Eur. Respir. J. 2012 ;40 :830-836 (PMID: 22441743)
- 5) Kerwin, EM. et al. :COPD. 2012 ;9(2) :90-101 (PMID: 22320148)
- 6) Rennard, SI. et al. :Clin. Drug Investig. 2013 ;33(12) :893-904 (PMID: 24085591)
- 7) Beier, J. et al. :COPD. 2013 ;10(4) :511-522 (PMID: 23819698)
- 8) 社内資料：国内第Ⅲ相長期投与試験（2015年3月26日承認, CTD2.7.6.2.31)
- 9) Gavaldà, A. et al. :J.Pharmacol.Exp.Ther. 2009 ;331 :740-751 (PMID: 19710368)
- 10) Vestbo, J. et al. :COPD. 2010 ;7(5) :331-336 (PMID: 20854047)
- 11) Stephan, O. et al. :J.Clin.Pharmacol. 2012 ;52(6) :819-827 (PMID: 21628603)
- 12) Cavallito, CJ, O' Dell TB. :J.Am.Pharm.Assoc. 1958 ;47(3.Part 1) :169-173 (PMID: 13525212)
- 13) Newman, S.P. et al. :Respiration. 2009 ;78 :322-328 (PMID: 19451700)
- 14) Joan, A. et al. :Drug Metab. Dispos. 2010 ;38 :1202-1210 (PMID: 20332199)
- 15) Stephan, O. et al. :Biopharm. Drug Dispos. 2012 ;33 :39-45 (PMID: 22275272)
- 16) Sentellas, S. et al. :Eur.J.Pharm.Sci. 2010 ;39(5) :283-290 (PMID: 20093184)
- 17) 社内資料：アクリジニウム臭化物のP450代謝酵素に関する検討（2015年3月26日承認、CTD2.6.4.5)
- 18) Karin, S. et al. :Clin. Ther. 2010 ;32 :1798-1812 (PMID: 21194604)
- 19) 社内資料：アクリジニウム臭化物のP糖タンパク質との相互作用検討（輸送及び阻害）（2015年3月26日承認、CTD2.6.4.5)
- 20) Stephan, M. et al. :Int.J. Clin. Pharmacol. Ther. 2012 ;50(6) :403-412 (PMID: 22541745)

2. その他の参考文献

なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 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

6. 用法及び用量

通常、成人には1回1吸入（アクリジニウム臭化物として400 μ g）を1日2回吸入投与する。

海外での承認状況（2024年2月28日時点）

地域	販売名	会社名	承認年月	効能又は効果	用法及び用量	改訂
EU	●Eklira Genuair 322 micrograms inhalation powder ●Bretaris Genuair 322 micrograms inhalation powder	Astra Zeneca	2012年7 月20日	Eklira Genuair or Bretaris Genuair is indicated as a maintenance bronchodilator treatment to relieve symptoms in adult patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).	The recommended dose is one inhalation of 322 μ g aclidinium twice daily.	2017年 4月
米国	TUDORZA PRESSAIR	Astra Zeneca	2012年7 月23日	TUDORZA PRESSAIR is indicated for the long- term, maintenance treatment of bronchospasm associated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), including chronic bronchitis and emphysema.	The recommended dose of TUDORZA PRESSAIR is one oral inhalation of 400 μ g, twice daily.	2019年 3月

EUの用法及び用量は delivered dose として、米国の用法及び用量は metered dose として記載。

上記を含み、2018年7月20日現在、米国、英国、スペイン等、海外88カ国で承認されている。

海外での販売名：EKLIRA GENUAIR、BRETARIS GENUAIR、TUDORZA PRESSAIR、TUDORZA GENUAIR、IMILIRA ZOLOPRESS

2. 海外における臨床支援情報

1) 妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

日本の電子添文の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA（米国添付文書）、オーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。動物実験（ラット）で胎児に移行することが認められている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが認められている。

FDA (米国添付文書の記載)

(TUDORZA® PRESSAIR® : 2019年3月改訂)

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no adequate and well controlled studies of TUDORZA PRESSAIR in pregnant women to inform drug associated risks.

No adverse developmental effects were seen with inhalation administration of acclidinium bromide to pregnant rats and rabbits during organogenesis at 15 or 20 times, respectively, the maximum recommended human daily inhaled dose (MRHDID). However, reduced pup weights were seen when pregnant rats continued inhalation administration through lactation at 5 times the MRHDID of acclidinium bromide. Adverse developmental effects occurred when rabbits were orally dosed with acclidinium bromide at approximately 1,400 times the MRHDID [*see Data*].

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage of the indicated populations is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Data

Animal Data

In an embryo-fetal development study in pregnant rats dosed during the period of organogenesis from gestation days 6-17, no evidence of structural alterations was observed at approximately 15 times the MRHDID [based on summed AUCs of acclidinium bromide and its metabolites at inhaled doses less than or equal to 5.0 mg/kg/day]. However, in a pre- and post-natal development study, decreased pup weights were observed when pregnant rats were exposed from gestation day 6 and continuing during the lactation period at approximately 5 times the MRHDID [based on summed AUCs of acclidinium bromide and its metabolites at inhaled doses greater than or equal to 0.2 mg/kg/day]. Maternal toxicity was also observed at inhaled doses greater than or equal to 0.2 mg/kg/day.

In an embryo-fetal development study in pregnant Himalayan rabbits administered inhaled doses of acclidinium bromide during the period of organogenesis from gestation days 6-19, no evidence of structural alterations was observed at approximately 20 times the MRHDID [based on summed AUCs of acclidinium bromide and its metabolites at inhaled doses less than or equal to 3.6 mg/kg/day]. However, in another embryo-fetal development study in pregnant Himalayan rabbits dosed orally from gestation days 6-19, increased incidences of additional liver lobes (3-5%), as compared to 0% in the control group, were observed at approximately 1,400 times the MRHDID [based on summed AUCs of acclidinium bromide and its metabolites at oral doses greater than or equal to 150 mg/kg/day], and decreased fetal body weights were observed at approximately 2,300 times the MRHDID [based on summed AUCs of acclidinium bromide and its metabolites at oral doses greater than or equal to 300 mg/kg/day]. These fetal findings were observed in the presence of maternal toxicity.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no available data on the effects of TUDORZA PRESSAIR or acclidinium bromide on the breastfed child or on milk production or presence in human milk. Acclidinium bromide is present in milk of lactating female rats [*see Data*]. When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for TUDORZA PRESSAIR and any potential adverse effects on the breastfed child from TUDORZA PRESSAIR or from the underlying maternal condition.

Data

In a pharmacokinetic study, levels of radioactivity in milk and plasma in rats were measured after a single intravenous dose of 1 mg/kg of radiolabeled acclidinium bromide on approximately

XII. 参考資料

post-natal day 14 [see Use in Specific Populations (8.1)]. The maximum concentration of radioactivity [¹⁴Caclidinium] in milk was measured at 6 hours post-dose and was found to be 10-14 times higher than in plasma.

(2024年2月28日時点)

オーストラリアの分類: An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy

B3 (2023年9月13日改訂)

(BRIMICA® GENUAIR® 340/12: aclidinium bromide and formoterol (eformoterol) fumarate dihydrate Powder for Inhalation)

B3: 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 shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

(2024年2月28日時点)

2) 小児等に関する記載

日本の電子添文の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及びEUの共通添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 ●TUDORZA PRESSAIR (2019年3月)	Pediatric Use TUDORZA PRESSAIR is approved for use in the maintenance treatment of bronchospasm associated with COPD. COPD does not normally occur in children. The safety and effectiveness of TUDORZA PRESSAIR in pediatric patients have not been established.
EU 共通の添付文書 ●Eklira Genuair 322 micrograms inhalation powder ●Bretaris Genuair 322 micrograms inhalation powder (2017年4月)	4.2 Posology and method of administration <u>Posology</u> The recommended dose is one inhalation of 322 micrograms aclidinium twice daily. If a dose is missed the next dose should be taken as soon as possible. However, if it is nearly time for the next dose, the missed dose should be skipped.

(2024年2月28日時点)

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

1) 弊社インターネットサイト

- ・医療従事者向けサイト（電子添文、インタビューフォーム、剤形写真、お知らせ、製品コード等）
<https://www.kyorin-pharm.co.jp/prodinfo/>

- 2) その他の関連資料
 ・患者向け資料

エクリラ[®] ジェヌエア[®] を お使いになる患者さんへ

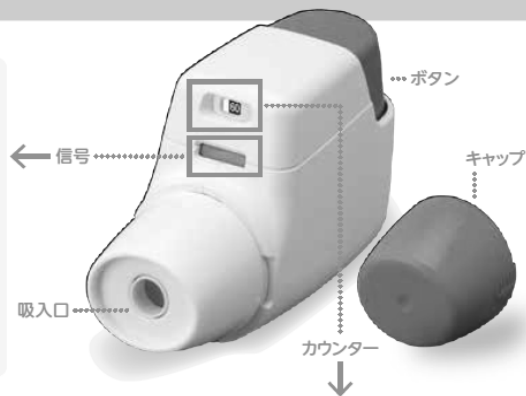
エクリラ[®] は1回1吸入、1日2回のお薬です。

- エクリラ[®]が入っているアルミ袋は、使用開始直前に開封してください。
- 医師の指示どおりに毎日正しく使用してください。

ジェヌエア[®] (吸入器) について



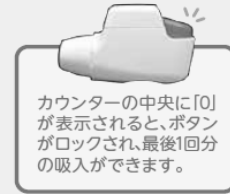
- ・ボタンを押すと、1吸入分の薬剤がセットされ、信号が赤色から緑色に変わります。
- ・正しく吸入できると、「カチッ」という音が出て、信号が緑色から赤色に戻ります。
- ・吸入しないときは薬剤をセットしないでください。セットしてしまった場合、吸入口から薬剤がこぼれる可能性があるため、次の吸入まで注意してください。



薬剤の残量を表示する カウンター (10回刻み)



ボタンを下までしっかりと押すごとに
 少しずつ左に動きます。



取り扱い上の注意

- キャップを閉めて室温で保管してください。
- 強い衝撃を与えたり、分解したり、濡らさないように注意してください。
- お手入れする場合は、清潔な乾いた布やティッシュで拭いてください。
- 吸入器は、プラスチックと金属で作られています。
 使い終わった吸入器は、自治体により定められた方法に従って廃棄してください。

パソコン、スマートフォンなどから吸入方法の動画をご覧いただけます。

<http://www.ek-kyunyu.jp>

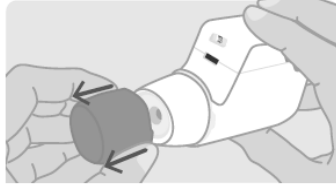


杏林製薬株式会社



エクリラ[®] ジェヌエア[®]の吸入方法 Kyorin

吸入準備 キャップ両側の矢印部分を軽く押し引っぱり、外します。

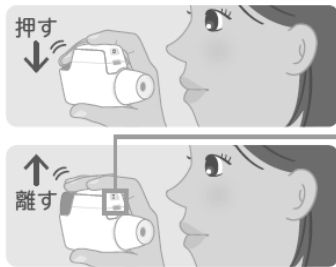


吸入方法

全ての操作は、ボタンを上にして吸入器を水平に行いましょう。

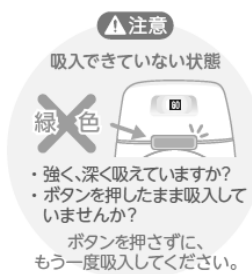
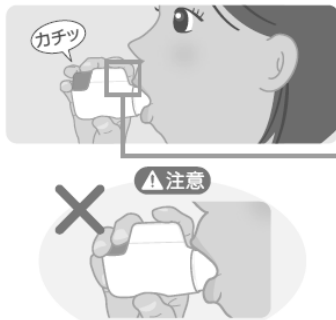
ステップ 1 ボタンを押して離す

① ボタンを下までしっかりと押し離します。



ステップ 2 吸入する

② しっかり息を吐いてから、吸入口を軽くかんで唇で包むように深くくわえ、強く深く吸い込みます。



③ 吸入口から口を離し、3～5秒程度(苦しくない程度)息を止めてから、ゆっくりと息を吐きます。

吸入終了後

- 吸入が終わったら、キャップを付けて保管してください。
- 患者さんによっては甘みや苦みを感じる場合があります。のどや口の中に残った薬剤が気になる方はうがいをしてください。

製造販売元

杏林製薬株式会社

東京都千代田区大手町一丁目3番7号