2026年7月改訂（第11版）

日本標準商品分類番号　872259

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成（一部2018に準拠）

ＣＯＰＤ治療配合剤
ウメクリジニウム臭化物・ビランテロールトリフェニル酢酸塩
ドライパウダーインヘラー

アノーロエリプタ7吸入用
アノーロエリプタ30吸入用

ANORO ELLIPTA 7doses
ANORO ELLIPTA 30doses

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	アノーロエリプタ：それぞれ1ブリスター中、ウメクリジニウム臭化物74.2μg（ウメクリジニウムとして62.5μg）及びビランテロールトリフェニル酢酸塩40μg（ビランテロールとして25μg）を含有する
一般名	和名：ウメクリジニウム臭化物（JAN）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（JAN） 洋名：Umeclidinium Bromide（JAN）/Vilanterol Trifenatate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	アノーロエリプタ7吸入用 製造販売承認年月日：2014年 7月 4日 薬価基準収載年月日：2014年 9月 2日 発 売 年 月 日：2014年 9月 4日 アノーロエリプタ30吸入用 製造販売承認年月日：2014年 7月 4日 薬価基準収載年月日：2015年 5月29日 発 売 年 月 日：2015年10月 1日
開発・製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	グラクソ・スミスクライン株式会社　メディカル・インフォメーション TEL：0120-561-007（9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://gskpro.com

本IFは2025年10月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ https://www.pmda.go.jp/ にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

―日本病院薬剤師会―

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

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

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

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

2. IF とは

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

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

[IF の様式]

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

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

[IF の作成]

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

[IF の発行]

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

3. IF の利用にあたって

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

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

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

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

（2013 年 4 月改訂）

目　　次

Ⅰ．概要に関する項目 …… 1
1. 開発の経緯 …… 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 …… 1

Ⅱ．名称に関する項目 …… 2
1. 販売名 …… 2
(1) 和名 …… 2
(2) 洋名 …… 2
(3) 名称の由来 …… 2
2. 一般名 …… 2
(1) 和名（命名法） …… 2
(2) 洋名（命名法） …… 2
(3) ステム …… 2
3. 構造式又は示性式 …… 2
4. 分子式及び分子量 …… 3
5. 化学名（命名法） …… 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 …… 3
7. CAS登録番号 …… 3

Ⅲ．有効成分に関する項目 …… 4
1. 物理化学的性質 …… 4
(1) 外観・性状 …… 4
(2) 溶解性 …… 4
(3) 吸湿性 …… 5
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 …… 5
(5) 酸塩基解離定数 …… 5
(6) 分配係数 …… 5
(7) その他の主な示性値 …… 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 … 6
3. 有効成分の確認試験法 …… 6
4. 有効成分の定量法 …… 6

Ⅳ．製剤に関する項目 …… 7
1. 剤形 …… 7
(1) 投与経路 …… 7
(2) 剤形の区別、外観及び性状 …… 7
(3) 製剤の物性 …… 7
(4) 識別コード …… 7
(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等 …… 7
(6) 無菌の有無 …… 7
2. 製剤の組成 …… 8
(1) 有効成分（活性成分）の含量 …… 8
(2) 添加物 …… 8
(3) 添付溶解液の組成及び容量 …… 8
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法 …… 8
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 …… 8
5. 製剤の各種条件下における安定性 …… 8
6. 溶解後の安定性 …… 8
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化） … 9
8. 溶出性 …… 9
9. 生物学的試験法 …… 9
10. 製剤中の有効成分の確認試験法 …… 9
11. 製剤中の有効成分の定量法 …… 9
12. 力価 …… 9
13. 混入する可能性のある夾雑物 …… 9
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 …… 9
15. 刺激性 …… 9
16. その他 …… 10

Ⅴ．治療に関する項目 …… 11
1. 効能又は効果 …… 11
2. 用法及び用量 …… 11
3. 臨床成績 …… 11
(1) 臨床データパッケージ …… 11
(2) 臨床効果 …… 12
(3) 臨床薬理試験 …… 13
(4) 探索的試験 …… 13
(5) 検証的試験 …… 14
(6) 治療的使用 …… 33

Ⅵ．薬効薬理に関する項目 …… 34
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 …… 34
2. 薬理作用 …… 34
(1) 作用部位・作用機序 …… 34
(2) 薬効を裏付ける試験成績 …… 34
(3) 作用発現時間・持続時間 …… 35

Ⅶ．薬物動態に関する項目 …… 37
1. 血中濃度の推移・測定法 …… 37
(1) 治療上有効な血中濃度 …… 37
(2) 最高血中濃度到達時間 …… 37
(3) 臨床試験で確認された血中濃度 …… 37
(4) 中毒域 …… 40
(5) 食事・併用薬の影響 …… 40
(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因 …… 41
2. 薬物速度論的パラメータ …… 41
(1) 解析方法 …… 41
(2) 吸収速度定数 …… 41
(3) バイオアベイラビリティ …… 42
(4) 消失速度定数 …… 42
(5) クリアランス …… 42
(6) 分布容積 …… 42
(7) 血漿蛋白結合率 …… 42
3. 吸収 …… 42
4. 分布 …… 43
(1) 血液－脳関門通過性 …… 43
(2) 血液－胎盤関門通過性 …… 43
(3) 乳汁への移行性 …… 43
(4) 髄液への移行性 …… 43
(5) その他の組織への移行性 …… 43

5. 代謝 ····· 44
(1) 代謝部位及び代謝経路 ····· 44
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種 ····· 44
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 ··· 44
(4) 代謝物の活性の有無及び比率 ····· 45
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ ··· 45
6. 排泄 ····· 45
(1) 排泄部位及び経路 ····· 45
(2) 排泄率 ····· 45
(3) 排泄速度 ····· 45
7. トランスポーターに関する情報 ····· 45
8. 透析等による除去率 ····· 45

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目·· 46
1. 警告内容とその理由 ····· 46
2. 禁忌内容とその理由 ····· 46
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ····· 46
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ····· 46
5. 重要な基本的注意とその理由 ····· 47
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 ·· 49
(1) 合併症・既往歴等のある患者 ····· 49
(2) 腎機能障害患者 ····· 50
(3) 肝機能障害患者 ····· 50
(4) 生殖能を有する者 ····· 50
(5) 妊婦 ····· 50
(6) 授乳婦 ····· 50
(7) 小児等 ····· 51
(8) 高齢者 ····· 51
7. 相互作用 ····· 51
(1) 併用禁忌とその理由 ····· 51
(2) 併用注意とその理由 ····· 51
8. 副作用 ····· 53
(1) 重大な副作用と初期症状 ····· 53
(2) その他の副作用 ····· 53
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 ····· 55
10. 過量投与 ····· 56
11. 適用上の注意 ····· 56
12. その他の注意 ····· 57
(1) 臨床使用に基づく情報 ····· 57
(2) 非臨床試験に基づく情報 ····· 57

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 ····· 58
1. 薬理試験 ····· 58
(1) 薬効薬理試験 ····· 58
(2) 副次的薬理試験 ····· 58
(3) 安全性薬理試験 ····· 58
(4) その他の薬理試験 ····· 59
2. 毒性試験 ····· 59
(1) 単回投与毒性試験 ····· 59
(2) 反復投与毒性試験 ····· 60
(3) 生殖発生毒性試験 ····· 62
(4) その他の特殊毒性 ····· 64

Ⅹ. 管理的事項に関する項目 ····· 66
1. 規制区分 ····· 66
2. 有効期間又は使用期限 ····· 66
3. 貯法・保存条件 ····· 66
4. 薬剤取扱い上の注意点 ····· 66
(1) 薬局での取扱い上の留意点について ····· 66
(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等） ····· 66
(3) 調剤時の留意点について ····· 66
5. 承認条件等 ····· 67
6. 包装 ····· 67
7. 容器の材質 ····· 67
8. 同一成分・同効薬 ····· 67
9. 国際誕生年月日 ····· 67
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 ····· 67
11. 薬価基準収載年月日 ····· 67
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 ····· 68
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 ····· 68
14. 再審査期間 ····· 68
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 ····· 68
16. 各種コード ····· 68
17. 保険給付上の注意 ····· 68

ⅩⅠ. 文献 ····· 69
1. 引用文献 ····· 69
2. その他の参考文献 ····· 69

ⅩⅡ. 参考資料 ····· 71
1. 主な外国での発売状況 ····· 71
2. 海外における臨床支援情報 ····· 72
(1) 妊婦に関する海外情報 ····· 72
(2) 小児等に関する記載 ····· 73

ⅩⅢ. 備考 ····· 74
その他の関連資料 ····· 74

略語一覧

略語（略称）	定義・省略されていない名称
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
C_{max}	最高血漿中濃度
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease：慢性閉塞性肺疾患
ED_{50}	E_{max} の 50%応答が得られる用量
EET	運動持続時間
ESWT	シャトルウォーキング試験
FEV_1	1 秒量
FF	フルチカゾンフランカルボン酸エステル
FRC	機能的残気量
GOLD	慢性閉塞性肺疾患の診断・管理・予防のグローバルストラテジー
IC	最大吸気量
LABA	Long-Acting β_2 Agonist：長時間作用性 β_2 刺激薬
LAMA	Long-Acting Muscarinic Antagonist：長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬
PEF	最大呼気流量
P-gp	P-糖蛋白質
QOL	生活の質
QTc(B)	Bazett 補正法により補正した QTc 間隔
QTc(F)	Fridericia 補正法により補正した QTc 間隔
RV	残気量
SE	標準誤差
TDI	Transition dyspnea index
TIO	チオトロピウム臭化物水和物
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間
UMEC	ウメクリジニウム/ウメクリジニウム臭化物
VI	ビランテロール/ビランテロールトリフェニル酢酸塩

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

アノーロは、長時間作用性吸入抗コリン薬（LAMA）であるウメクリジニウム臭化物と、長時間作用性吸入 β_2 刺激薬(LABA)であるビランテロールトリフェニル酢酸塩の 2 つの有効成分を含む吸入粉末剤である。

ビランテロールトリフェニル酢酸塩に関しては、喘息治療薬として吸入ステロイド薬（ICS）であるフルチカゾンフランカルボン酸エステルとの配合薬であるレルベアが 2013 年 9 月に承認されている。

ビランテロールトリフェニル酢酸塩は、吸入後気管支拡張効果が発現し、効果の持続が長い LABA である。また、ウメクリジニウム臭化物は、気道平滑筋のムスカリン受容体に対するアセチルコリンの結合を競合的に阻害し、長時間作用する LAMA である。さらに、アノーロは、単一操作で作動するドライパウダー吸入器エリプタを採用した製剤である。この吸入器には、2 つの両面アルミニウム製のストリップ（帯状のアルミシート）が装填されており、一方のストリップのブリスターには微粉化したウメクリジニウム臭化物（ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物との混合粉末)、他方のストリップのブリスターには微粉化したビランテロールトリフェニル酢酸塩（ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物との混合粉末）が充填されている。1 回の吸入により、2 つのストリップからそれぞれブリスター1 個分の内容物が同時に放出される機構になっている。

アノーロは、安定期慢性閉塞性肺疾患（COPD）の管理を目的として開発された LAMA/LABA 配合剤であり、「慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解（長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合)」を効能又は効果として国内製造販売承認申請を行い、2014 年 7 月に承認を取得した。2023 年 12 月に、成人の慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解（長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）における用法及び用量が、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

なお、アノーロエリプタは 2013 年 12 月に米国、2014 年 5 月に欧州において、COPD を適応として承認されている。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

アノーロは、LAMA と LABA の配合剤である。

1. 呼吸機能（トラフ FEV_1 値、FEV_1 値）を改善した。(「Ⅴ．治療に関する項目　3．臨床成績　(5）検証的試験　2）比較試験」の項、DB2113361、DB2113373 参照)
2. COPD による労作時の息切れ（TDI Focal スコア）を改善した。
   (「Ⅴ．治療に関する項目　3．臨床成績　(5）検証的試験　2）比較試験」の項、DB2113361、DB2113373 参照)
3. エリプタは 1 アクションで操作が可能なデバイスである。
   (「Ⅳ．製剤に関する項目　16．その他」の項参照)
4. プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、ウメクリジニウム（UMEC）/ビランテロール（VI）62.5/25μg が投与された 413 例中 25 例（6%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、頭痛 1%未満（4/413 例）であった。第Ⅲ相国際共同臨床試験 2 試験において、本剤又はウメクリジニウム（UMEC）/ビランテロール（VI）125/25μg*が投与された 816 例（日本人 39 例を含む)中 61 例(7.5%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、頭痛 7 例(0.9%)、口内乾燥 7 例（0.9%)、咳嗽 6 例（0.7%)、味覚異常 5 例（0.6%）であった。
   国内長期投与試験において、UMEC/VI 125/25μg*が投与された 130 例中 8 例（6%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、高血圧 2 例（2%）であった。(承認時)
   重大な副作用として心房細動があらわれることがある。
   (「Ⅴ．治療に関する項目　3．臨床成績　(2) 臨床効果」、「Ⅴ．治療に関する項目　3．臨床成績　(5）検証的試験　2）比較試験」の項、DB2113361、DB2113373、DB2115362 参照)
   ＊）本剤の承認された用量は、ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）62.5/25μg 1 日 1 回吸入投与である。

Ⅱ．名称に関する項目

1．販売名

(1) 和名

アノーロエリプタ 7 吸入用
アノーロエリプタ 30 吸入用

(2) 洋名

ANORO ELLIPTA 7 doses
ANORO ELLIPTA 30 doses

(3) 名称の由来

アノーロ：該当資料なし
エリプタ：楕円形（ellipse）

2．一般名

(1) 和名（命名法）

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

(2) 洋名（命名法）

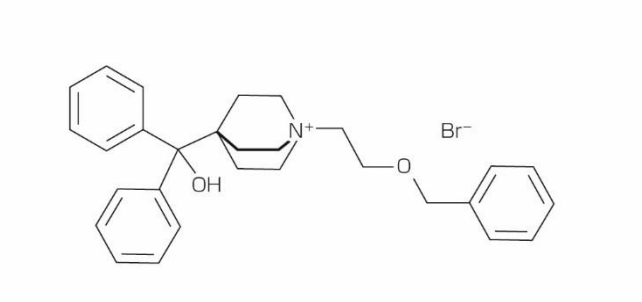
Umeclidinium Bromide（JAN）
Vilanterol Trifenatate（JAN）

(3) ステム

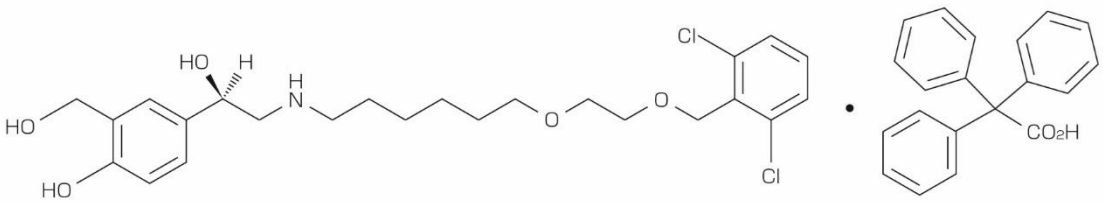
ウメクリジニウム臭化物
　ムスカリン受容体拮抗剤：-clidinium
ビランテロールトリフェニル酢酸塩
　気管支拡張剤、フェネチルアミン誘導体：-terol

3．構造式又は示性式

ウメクリジニウム臭化物



ビランテロールトリフェニル酢酸塩



4. 分子式及び分子量

ウメクリジニウム臭化物：

分子式：$C_{29}H_{34}BrNO_2$

分子量：508.49

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

分子式：$C_{24}H_{33}Cl_2NO_5 \cdot C_{20}H_{16}O_2$

分子量：774.77

5. 化学名（命名法）

ウメクリジニウム臭化物：

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

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

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

和名：4-{(1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-ジクロロベンジル)オキシ]エトキシ}ヘキシル)アミノ]-1-
ヒドロキシエチル}-2-(ヒドロキシメチル)フェノール 一(2,2,2-トリフェニル酢酸塩)

洋名：4-{(1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-Dichlorobenzyl)oxy]ethoxy}hexyl)amino]-1-hydroxyethyl}-
2-(hydroxymethyl)phenol mono(2,2,2,-triphenylacetate)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

ウメクリジニウム臭化物：GSK573719A

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：GW642444M

7. CAS 登録番号

ウメクリジニウム臭化物：869113-09-7

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：503070-58-4

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

ウメクリジニウム臭化物：白色の粉末

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：白色の粉末

(2) 溶解性

1) 各種溶媒における溶解度

ウメクリジニウム臭化物

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

ビランテロールトリフェニル酢酸塩

溶媒（20℃）	溶解度（mg/mL）	日本薬局方の 溶解度表記
ジメチルスルホキシド	＞343	溶けやすい
ジクロロメタン	＞215	溶けやすい
メタノール	56.7	やや溶けやすい
エタノール	7.6	溶けにくい
2-プロパノール	1.5	溶けにくい
アセトニトリル	1.3	溶けにくい
トルエン	0.1	ほとんど溶けない
水	0.050	ほとんど溶けない
ヘプタン	＜0.1	ほとんど溶けない

2）各種 pH 溶媒に対する溶解度

ウメクリジニウム臭化物：該当資料なし

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：該当資料なし

3）塩基（ウメクリジニウム、ビランテロール）の溶解度

ウメクリジニウム：該当資料なし

ビランテロール：該当資料なし

(3) 吸湿性

ウメクリジニウム臭化物：0～90%RH での水分吸着量は約 0.1%であった。

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：0～90%RH での水分量の可逆的変動は約 0.3%であった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

ウメクリジニウム臭化物：融点　約 237℃

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：融点　約 133℃

(5) 酸塩基解離定数

ウメクリジニウム臭化物：pKa11.8（水酸基、計算値）

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：pKa9.8（第二級アミン、実測値）、10.0（フェノール、計算値）

(6) 分配係数

ウメクリジニウム臭化物：logP 0.0988（pH=7）（オクタノール/水系（23℃））

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：logD 0.09（pH=5）、1.4（pH=7）、及び 1.4（pH=9）
（オクタノール/水系（20℃））

(7) その他の主な示性値

旋光度

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：〔α〕$^{20}_{589}$－14.3～－14.5°（メタノール）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

ウメクリジニウム臭化物

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

ビランテロールトリフェニル酢酸塩

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	ポリエチレン袋＋アルミニウム袋	60 ヵ月	規格内
加速試験		40℃/75%RH	ポリエチレン袋＋アルミニウム袋	6 ヵ月	規格内
苛酷試験	温度	-20℃7 日間/30℃7 日間を繰り返す	ポリエチレン袋＋アルミニウム袋	1 ヵ月	規格内
		50℃（湿度調節せず）	ポリエチレン袋	3 ヵ月	規格内
	湿度	40℃/75%RH	ポリエチレン袋	3 ヵ月	規格内
	光	ライトキャビネット[注 1)]	ポリエチレン袋	7 日間	規格内

試験項目：含量、性状、純度試験

注 1） 約 25℃/白色蛍光ランプで総照度として 120 万 lux･hr 以上及び近紫外蛍光ランプで総近紫外放射エネルギーとして 200W･h/m^2 以上の光を照射

3. 有効成分の確認試験法

ウメクリジニウム臭化物：赤外吸収スペクトル測定法

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：赤外吸収スペクトル測定法

4. 有効成分の定量法

ウメクリジニウム臭化物：液体クロマトグラフィー

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：液体クロマトグラフィー

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 投与経路

吸入

(2) 剤形の区別、外観及び性状

販　売　名	アノーロエリプタ 7 吸入用 アノーロエリプタ 30 吸入用
剤形の区別	吸入粉末剤
性　　状	定量式吸入粉末剤で、ブリスターの内容物は白色の粉末である。
外　　観 (30 吸入用)	カバー：赤色 ラベル：赤色に白字 

(3) 製剤の物性

ブリスターの内容物は白色の粉末である。

(4) 識別コード

該当しない

(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

該当しない

(6) 無菌の有無

本剤は無菌製剤ではない。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

	アノーロエリプタ 7 吸入用/30 吸入用	
	ウメクリジニウム臭化物	ビランテロールトリフェニル酢酸塩
1 ブリスター中の量	74.2μg（ウメクリジニウムとして 62.5μg）	40μg（ビランテロールとして 25μg）

(2) 添加物

乳糖水和物（夾雑物として乳蛋白を含む）、ステアリン酸マグネシウム

(3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

＜アノーロエリプタ＞

製剤	試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
30 吸入用	長期保存試験	25℃/60%RH	蓋付きアルミニウム製トレイ＋乾燥剤	24 ヵ月	規格内
	加速試験	40℃/75%RH		6 ヵ月	規格内
	苛酷試験（温度）	温度サイクル[注 1)]		1 ヵ月	規格内
		50℃（湿度調節せず）		3 ヵ月	規格内
	苛酷試験	25℃/75%RH	吸入器[注 2)]	1.5 ヵ月	規格内
7 吸入用	30 吸入用製剤との相対比較試験	40℃/75%RH	蓋付きアルミニウム製トレイ＋乾燥剤	3 ヵ月	30 吸入用製剤との差は認められなかった

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

注 1）-5℃及び 40℃で各 6 時間のサイクル

注 2）蓋付きアルミニウム製トレイから取り出した状態

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）
該当しない

8. 溶出性
該当しない

9. 生物学的試験法
該当しない

10. 製剤中の有効成分の確認試験法
ウメクリジニウム臭化物：紫外可視吸光度測定法、液体クロマトグラフィー
ビランテロールトリフェニル酢酸塩：液体クロマトグラフィー

11. 製剤中の有効成分の定量法
ウメクリジニウム臭化物：液体クロマトグラフィー
ビランテロールトリフェニル酢酸塩：液体クロマトグラフィー

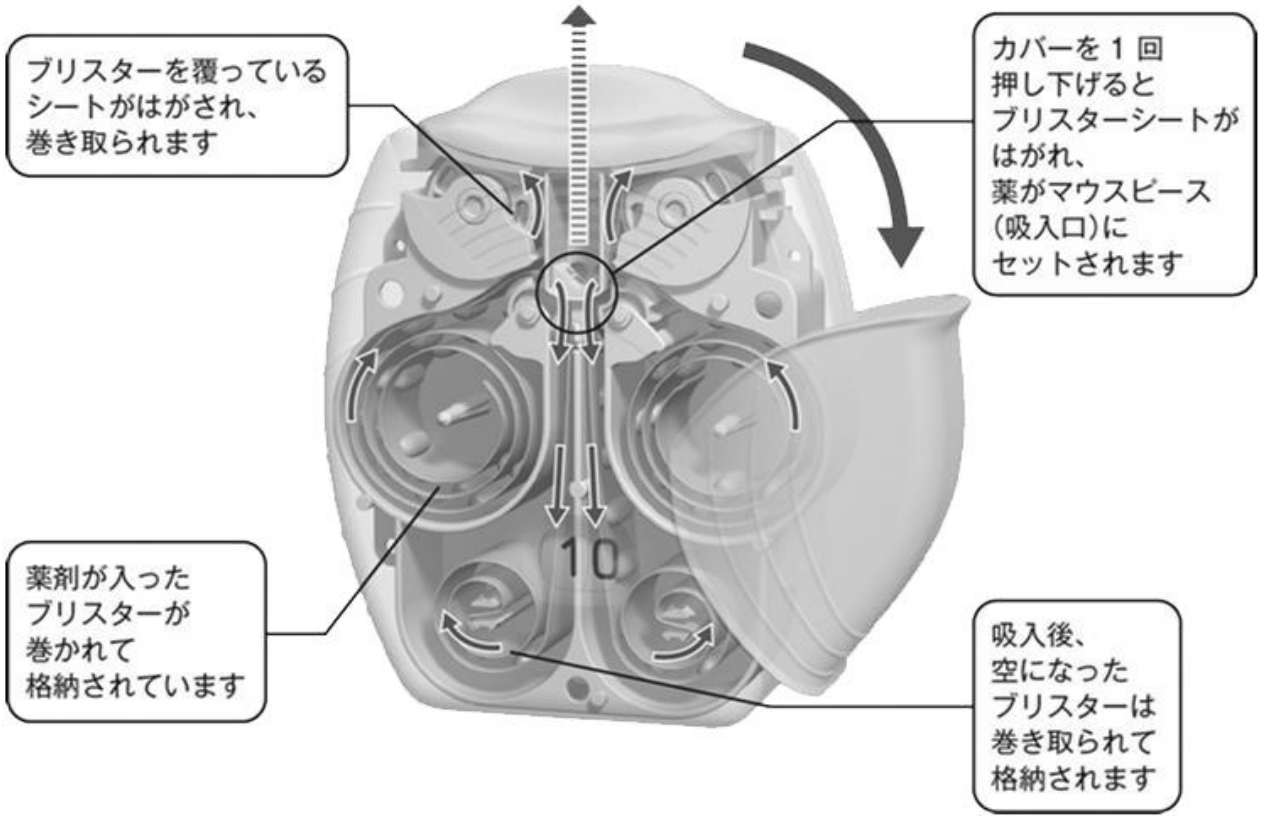
12. 力価
該当しない

13. 混入する可能性のある夾雑物
ウメクリジニウム臭化物及びビランテロールトリフェニル酢酸塩それぞれの製造工程由来の類縁物質、又は製剤の製造工程におけるビランテロールトリフェニル酢酸塩由来の分解生成物の混在が予想される。

14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報
該当しない

15. 刺激性
該当資料なし

16. その他



エリプタの内部構造とその機能

Ⅴ．治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

> 5. 効能又は効果に関連する注意
> 5.1 本剤は慢性閉塞性肺疾患の症状の長期管理に用いること。
> 5.2 本剤は慢性閉塞性肺疾患の増悪時の急性期治療を目的として使用する薬剤ではない。［8.1 参照］
> 5.3 本剤は気管支喘息治療を目的とした薬剤ではないため、気管支喘息治療の目的には使用しないこと。

（解説）

5.1 本剤は、長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬（LAMA）であるウメクリジニウム臭化物（UMEC）と長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）であるビランテロールトリフェニル酢酸塩（VI）の配合剤である長時間作用性気管支拡張薬であり、安定期慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者に対する長期管理に使用される薬剤である。日本のガイドラインでは安定期 COPD 患者に対する薬物療法の中心として長時間作用性気管支拡張薬の定期使用が推奨されている [1]。

5.2 本剤は、COPD の増悪時の急性期治療を目的として使用する薬剤ではない。
急性期治療を目的とする場合には、短時間作用性気管支拡張薬や経口・静注のステロイド剤、抗菌薬などにより適切な治療を行うこと。

5.3 本剤は、気管支喘息治療を目的とした薬剤ではないので、気管支喘息治療の目的では本剤を使用しないこと。

2. 用法及び用量

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

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

評価資料

Phase	試験番号	対象	治験デザイン
国内第Ⅰ相	AC4113377	日本人健康成人男性 48 例	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量増量、単回及び反復投与試験
国内第Ⅰ相	DB2113208	日本人健康成人男性 16 例	単施設、無作為化、プラセボ対照、4 期クロスオーバー試験
海外第Ⅰ相	DB2114635	健康成人 103 例	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験、反復投与試験
海外第Ⅱ相	DB2113120	慢性閉塞性肺疾患患者 51 例	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
海外第Ⅱ相	AC4113073	慢性閉塞性肺疾患患者 176 例	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験
海外第Ⅱ相	AC4113589	慢性閉塞性肺疾患患者 285 例	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験
海外第Ⅱ相	AC4115321	慢性閉塞性肺疾患患者 163 例	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー、用量設定試験
海外第Ⅱ相	B2C109575	気管支喘息患者 607 例	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、用量設定試験
海外第Ⅱ相	B2C111045	慢性閉塞性肺疾患患者 602 例	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験
海外第Ⅱ相	HZA113310	気管支喘息患者 75 例	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験
海外・国内第Ⅲ相	DB2113361	慢性閉塞性肺疾患患者 1489 例（日本人 74 例含む）	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験

Phase	試験番号	対象	治験デザイン
海外・国内 第Ⅲ相	DB2113373	慢性閉塞性肺疾患患者 1532 例 （日本人 68 例を含む）	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
海外第Ⅲ相	DB2113360	慢性閉塞性肺疾患患者 843 例	無作為化、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、並行群間比較試験
海外第Ⅲ相	DB2113374	慢性閉塞性肺疾患患者 869 例	無作為化、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、並行群間比較試験
海外第Ⅲ相	DB2114417	慢性閉塞性肺疾患患者 348 例	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験
海外第Ⅲ相	DB2114418	慢性閉塞性肺疾患患者 307 例	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験
海外・国内 第Ⅲ相	AC4115408	慢性閉塞性肺疾患患者 206 例 （日本人 21 例を含む）	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
海外第Ⅲ相	DB2113359	慢性閉塞性肺疾患患者 562 例	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
国内第Ⅲ相	DB2115362	日本人慢性閉塞性肺疾患患者 130 例	非盲検試験

本剤は、上記臨床試験の成績に基づいて承認された。このため、一部国内の承認用量と異なる用量で実施された試験の成績が含まれる。

（2）臨床効果

1）第Ⅲ相国際共同臨床試験（日本人を含む）（DB2113373 試験）[2)]

慢性閉塞性肺疾患患者 1532 例（日本人患者 68 例を含む）を対象に実施したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）（UMEC）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）（VI）62.5/25μg を 1 日 1 回 24 週間投与したときのトラフ FEV_1 値（L）は下表のとおりであった[2)]。

		UMEC/VI 62.5/25μg 群	UMEC 62.5μg 群	VI 25μg 群	プラセボ群
全体集団					
トラフ FEV_1 (L)	ベースライン	1.282 ± 0.556 (413)	1.199 ± 0.488 (417)	1.247 ± 0.485 (421)	1.200 ± 0.469 (280)
	投与 24 週後	1.461 ± 0.557 (330)	1.357 ± 0.516 (322)	1.358 ± 0.492 (317)	1.226 ± 0.475 (201)
	変化量	0.164 ± 0.246 (330)	0.123 ± 0.225 (322)	0.083 ± 0.234 (317)	0.004 ± 0.230 (201)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間][a)]、 p 値 [a)]	0.167 [0.128, 0.207] p<0.001	0.115 [0.076, 0.155] p<0.001	0.072 [0.032, 0.112] p<0.001	
	UMEC/VI 62.5/25μg との差 [95%信頼区間][a)]、 p 値 [a)]		0.052 [0.017, 0.087] p=0.004	0.095 [0.060, 0.130] p<0.001	
日本人部分集団					
トラフ FEV_1 (L)	ベースライン	0.890 ± 0.328 (20)	1.118 ± 0.349 (18)	1.094 ± 0.450 (18)	1.204 ± 0.508 (12)
	投与 24 週後	1.079 ± 0.342 (19)	1.329 ± 0.453 (13)	1.184 ± 0.509 (18)	1.286 ± 0.564 (8)
	変化量	0.201 ± 0.153 (19)	0.205 ± 0.144 (13)	0.091 ± 0.170 (18)	-0.006 ± 0.140 (8)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間][b)]	0.201 [0.013, 0.388]	0.215 [0.018, 0.412]	0.114 [-0.076, 0.303]	
	UMEC/VI 62.5/25μg との差 [95%信頼区間][b)]		-0.014 [-0.177, 0.149]	0.087 [-0.067, 0.241]	

UMEC：ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）　VI：ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）

平均値±標準偏差（例数）

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

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

本剤の承認された用量は、ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）62.5/25μg 1 日 1 回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロールの単剤での投与は承認されていない。

副作用発現頻度は、UMEC/VI 62.5/25μg 群で 6%（25/413 例）であった。主な副作用は、頭痛 1%未満（4/413 例）であった。

2）承認時評価資料：第Ⅲ相国際共同試験（DB2113373 試験）

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

2）国内第Ⅲ相試験（DB2115362 試験）[3)]

日本人の慢性閉塞性肺疾患患者 130 例を対象に実施した 52 週間の国内長期投与試験において、ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）（UMEC）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）（VI）125/25μg を 1 日 1 回投与したところ、治療期間を通し FEV_1 の改善が維持された[3)]。

副作用発現頻度は、6%（8/130 例）であった。主な副作用は、高血圧 2%（2/130 例）であった。

3）承認時評価資料：国内第Ⅲ相試験（DB2115362 試験）

参考文献：南方良章 ほか：呼吸．2014；33（10）：1037-1047.

3）臨床薬理試験

海外第Ⅰ相試験（DB2114635 試験）[4)]

健康成人 103 例を対象とした無作為化、プラセボ対照、クロスオーバー、反復投与試験で、ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）（UMEC）500μg、UMEC/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）（VI）125/25μg 及び 500/100μg を 10 日間吸入投与したときの心電図パラメータへの影響、薬物動態を検討した。

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

4）承認時評価資料：海外第Ⅰ相試験（DB2114635 試験）

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

（3）探索的試験

海外前期第Ⅱ相試験（DB2113120 試験）[5)]

慢性閉塞性肺疾患患者 51 例を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験で、ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）（UMEC）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）（VI）500/25μg の 1 日 1 回 4 週間投与における安全性及び忍容性をプラセボと比較検討した。

主要評価項目である投与 28 日目の投与後 0～6 時間における脈拍数加重平均値のベースラインからの調整済平均値の変化量は UMEC/VI 500/25μg 群で 0.9bpm、プラセボ群で 1.4bpm であり、治療群間差は-0.5bpm（95%信頼区間：-5.5, 4.5）であった。信頼区間上限が事前に設定した非劣性の限界値である 10bpm 未満であったため、UMEC/VI 500/25μg 群のプラセボ群に対する非劣性が示された。

治験薬と関連がある有害事象は、口内乾燥、舌腫脹及び異常な夢で、いずれも UMEC/VI 500/25μg 群の 1 例に発現した。本治験中に重篤な有害事象はみられなかった。

5）承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験（DB2113120 試験）

参考文献：Feldman G，et al.：Pulm Pharmacol Ther．2012；25：465-471.

本剤の承認された用量は、ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）62.5/25μg 1 日 1 回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロールの単剤での投与は承認されていない。

（4）検証的試験

1）無作為化並行用量反応試験

海外第Ⅱ相試験（AC4113073 試験）[6)]

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

いずれの UMEC 群及び TIO 群においても、投与 15 日目のトラフ FEV_1 値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた（p≦0.03、混合モデルによる解析）。プラセボ群と UMEC 群の差は、UMEC QD 群では 0.095～0.186L、UMEC BD 群では 0.079～0.172L であった。UMEC 群のプラセボ群との差は、TIO 群のプラセボ群との差（0.105L）と同程度であった。

QD 群において、投与量とトラフ FEV_1 値のベースラインからの変化量との間に線形の用量反応性はみられなかった。

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

6）承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験（AC4113073 試験）

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

海外第Ⅱ相試験（AC4113589 試験）[7)]

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

投与 29 日目のトラフ FEV_1 値のベースラインからの変化量のプラセボ群との差は、UMEC 125μg 群 159mL、UMEC 250μg 群 168mL 及び UMEC 500μg 群 150mL で、いずれの投与群でも統計学的に有意であった（いずれも $p<0.001$、反復測定混合モデルによる解析）。ベースラインからの変化量に UMEC の用量反応性は認められなかった。

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

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

7）承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験（AC4113589 試験）

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

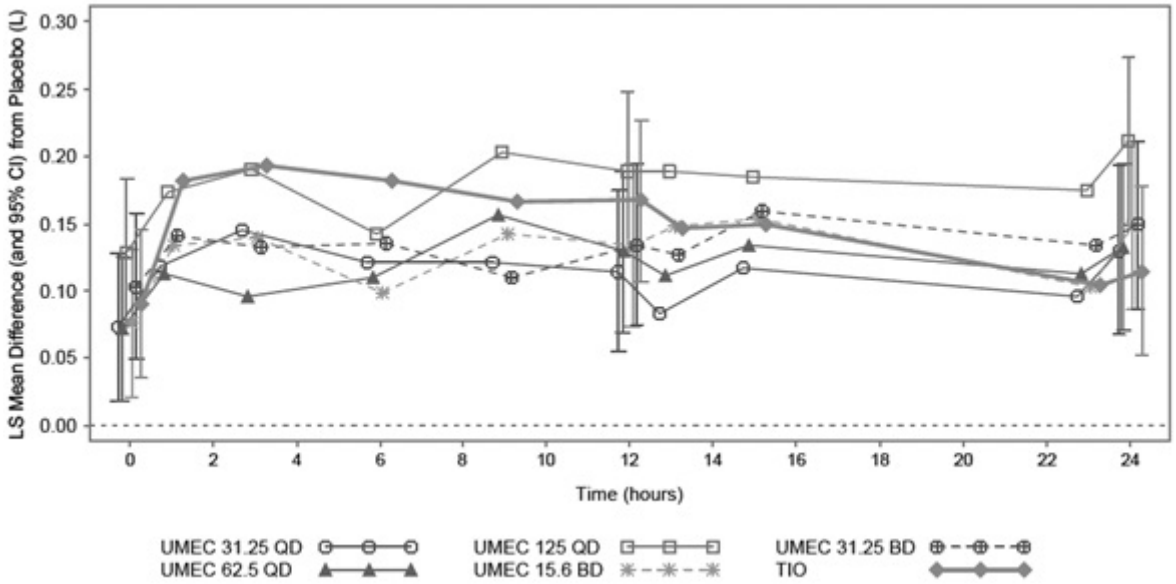
本剤の承認された用量は、ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）62.5/25μg 1 日 1 回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロールの単剤での投与は承認されていない。

海外第Ⅱ相試験（AC4115321 試験）[8)]

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

有効性の主要評価項目である投与 8 日目のトラフ FEV_1 値を用いた母集団用量反応性モデルより、UMEC の 1 日 1 回投与後の ED_{50}（予測される最大反応の 50%に必要な用量）の幾何平均値は 37μg（95%信頼区間：18, 57）であり、母集団から FEV_1 値（最大値）は 0.185L（95%信頼区間：0.154, 0.216）と予測された。

副次評価項目である投与 7 日目の朝投与後 0～24 時間連続 FEV_1 値の推移から、同一の 1 日用量を 1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与で比較したところ、気管支拡張効果に関して 1 日 2 回投与によるベネフィットは示されなかった。



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

投与 7 日目における FEV_1 値（L）のベースラインからの変化量のプラセボ群との治療群間差の調整済平均値（95%信頼区間）の経時的推移

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

8）承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験（AC4115321 試験）

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

本剤の承認された用量は、ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）62.5/25μg 1 日 1 回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロールの単剤での投与は承認されていない。

海外第Ⅱ相試験（B2C109575 試験）[9)]

気管支喘息患者 607 例を対象とした 28 日間の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、用量設定試験で、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）（VI）3、6.25、12.5、25 及び 50μg、1 日 1 回夜投与の用量反応性及び有効性をプラセボと比較検討した。

トラフ FEV_1 値における用量反応の線形性の検定では、有意であった（p=0.003、線形性検定）。投与 28 日目におけるトラフ FEV_1 値のベースラインからの変化量の解析において、VI の各用量でのプラセボとの比較の結果を下表に示す。

治療期間終了時におけるトラフ FEV_1 値（L）のベースラインからの変化量の解析結果

投与 28 日目	VI（μg、1 日 1 回）				
	3 （N=101）	6.25 （N=101）	12.5 （N=100）	25 （N=101）	50 （N=102）
プラセボ群との比較					
最小二乗平均値の差	0.064	0.069	0.130	0.121	0.162
95%信頼区間	−0.036, 0.164	−0.029, 0.168	0.030, 0.230	0.023, 0.220	0.062, 0.261
p 値（反復測定混合モデルによる解析）	0.208	0.169	0.011	0.016	0.001

VI：ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）

FEV_1 加重平均値（0～24 時間）では、投与 28 日目においてすべての VI 用量でプラセボに比べ有意差が認められ[p≦0.023、共分散分析（ANCOVA）]、その群間差は VI 6.25μg 群の 103mL（95%信頼区間：14, 192）から VI 50μg 群の 172mL（95%信頼区間：84, 260）の範囲にわたった。VI のすべての用量で、28 日間の治療期間中における朝と夜の PEF（朝：p≦0.001、夜：p≦0.014、ANCOVA）及び 24 時間救済薬未使用期間の割合（p≦0.023、ANCOVA）でプラセボに対する有意な改善が認められた。VI 6.25μg 以上の用量では 24 時間無症状期間の割合の有意な改善が認められた（p≦0.04、ANCOVA）。投与 1 日目及び 28 日目におけるベースラインからの FEV_1（投与後 0～4 時間）の増加が≧200mL かつ≧12%であった被験者の割合は、VI の用量と共に増加した。

治療期間中に治験薬と関連がある有害事象は、プラセボ群で 7%、VI 群で 4～8%であった。治験薬と関連がある長時間作用性 β_2 刺激薬の class effect としてよくみられる有害事象の報告は、振戦が VI 6.25μg 群 1 例、動悸がプラセボ群、VI 3μg 群及び VI 6.25μg 群で 1%未満～2%報告された。これらの患者では血漿中 VI 濃度はいずれも定量限界未満（30pg/mL）であった。治療期間中に治験薬と関連がある重篤な有害事象はみられなかった。

9）承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験（B2C109575 試験）

参考文献：Lötvall J，et al.：Eur Respir J．2012；40（3）：570-579.

本剤の承認された用量は、ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）62.5/25μg 1 日 1 回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロールの単剤での投与は承認されていない。

海外第Ⅱ相試験（B2C111045 試験）[10)]

慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者 602 例を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験で、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（VI）の 5 用量（ビランテロールとして 3μg、6.25μg、12.5μg、25μg 及び 50μg）を 1 日 1 回 28 日間投与したときの用量反応性、有効性及び安全性を評価した。

主要評価項目である投与 29 日目のトラフ FEV_1 値のベースラインからの変化量の調整済平均値は、すべての VI 群においてプラセボ群と比較して統計学的に有意で［p<0.001、共分散分析（ANCOVA）］、用量依存的な改善差が認められた。トラフ FEV_1 値に臨床的に重要な改善（プラセボ群と比較して 100mL 以上）がみられた VI 群は、VI 12.5μg 群（0.110L）、VI 25μg 群（0.137L）及び VI 50μg 群（0.165L）であり、VI 25μg 群及び VI 50μg 群において 130mL 以上の改善がみられた。

治験薬と関連がある有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 10%、VI 3μg、6.25μg、12.5μg、25μg 群で 5%、VI 50μg 群で 7%であった。治験薬と関連がある重篤な有害事象は、2 例（VI 3μg 群で慢性閉塞性肺疾患、VI 50μg 群で高カリウム血症）認められた。VI 3μg 群の患者は 40 歳代女性で、投与開始から 30 日後（最終投与から 3 日後）、重度の COPD 増悪（グレード 3）を発現し入院した。硫酸サルブタモール、ヒドロコルチゾン及び酸素による治療が行われ、治療後、患者は文章で話せるようになり、喘鳴は減少したが、鎖骨上陥凹は依然として存在していた。VI 50μg 群の患者は 60 歳代男性で、治験薬の最終投与日、臨床検査結果より、カリウムが 8.5mmol/L（正常範囲：3.5～5.3）、尿素窒素が 11.4mmol/L（正常範囲：2.5～9.0）、クレアチニンが 365μmol/L（正常範囲：44～124）であった。治験薬の投与開始から 29 日後（最終投与から 2 日後）、患者は重度の高カリウム血症（グレード 3）を発現した。腎疾患の症状はなかった。この事象は最終投与から 7 日後に回復し、最終投与から 7 日後の臨床検査結果はカリウムが 3.9mmol/L、尿素窒素が 6.0mmol/L、クレアチニンが 66μmol/L と正常範囲内であった。

10）承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験（B2C111045 試験）

参考文献：Hanania NA，et al.：Chest．2012；142(1)：119-127.

海外第Ⅱ相試験（HZA113310 試験）[11)]

気管支喘息患者 75 例を対象とした 7 日間の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験で、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）（VI）6.25、12.5 及び 25μg、1 日 1 回夜吸入投与及び 6.25μg、1 日 2 回吸入投与のトラフ FEV_1 値に対する相対効果をプラセボと比較検討した。

投与 7 日目のトラフ FEV_1 値において、いずれの用法、用量でもプラセボ群に比べ有意な改善が認められた［p<0.001、共分散分析（ANCOVA）］。トラフ FEV_1 値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値において、プラセボ群との群間差は、VI 6.25μg 1 日 1 回投与群の 94mL（95%信頼区間：49, 140）から VI 6.25μg 1 日 2 回投与群の 140mL（95%信頼区間：95, 185）までの範囲にわたった。

投与 7 日目の FEV_1 加重平均値（0～24 時間）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値では、実薬群でプラセボ群に比べ有意な増加を認め（p<0.001、ANCOVA）、その群間差は VI 6.25μg 1 日 1 回投与群の 153mL（95%信頼区間：115, 192）から VI 25μg 1 日 1 回投与群の 185mL（95%信頼区間：146, 223）の範囲にわたった。また、プラセボ群との群間差は、VI 12.5μg 1 日 1 回投与群で 168mL（95%信頼区間：130, 206）、VI 6.25μg 1 日 2 回投与群で 166mL（95%信頼区間：128, 204）であり、1 日用量が同じ場合では 1 日 2 回投与に 1 日 1 回投与を上回る利点は認められなかった。

本治験中に治験薬と関連がある有害事象はみられなかった。

11）承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験（HZA113310 試験）

参考文献：Sterling R，et al.：Respir Med．2012；106(8)：1110-1115.

本剤の承認された用量は、ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）62.5/25μg 1 日 1 回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロールの単剤での投与は承認されていない。

2）比較試験

第Ⅲ相国際共同試験（DB2113361 試験）[12)]

試験デザイン	ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）（UMEC）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）（VI）125/25μg、UMEC 125μg 及び VI 25μg を 1 日 1 回 24 週間投与したときの有効性及び安全性を評価する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象	慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者 1489 例（日本人 74 例を含む）
主な登録基準	＜前観察期間の組み入れ基準＞ ·外来患者 ·前観察期間の開始時に 40 歳以上の患者 ·男性又は女性患者（妊娠可能な女性は適切な避妊方法を実施すること） ·米国胸部学会/欧州呼吸器学会による診断基準に従って COPD と診断された患者 ·前観察期間の開始時に喫煙している又は過去に喫煙しており 10pack-years 以上の喫煙歴がある患者 ·前観察期間の開始時のサルブタモール吸入後の 1 秒量（FEV_1）/努力性肺活量（FVC）比が 0.70 未満であり、サルブタモール吸入後の FEV_1 が米国健康栄養試験調査（NHANES）Ⅲ基準方程式を用いて算出した予測値の 70%以下の患者 ·前観察期間の開始時の英国医学研究協議会（MRC）の呼吸困難評価指標（mMRC）が 2 以上である患者 ＜無作為割付け時の選択基準＞ ·前観察期間中又は治療開始来院時に COPD の増悪又は下気道感染が認められなかった患者 ·前観察期間の最後の 7 日間のうち電子日記を 4 日以上記入していた患者
主な除外基準	·喘息と診断されている患者 ·COPD 以外の呼吸器疾患（α1-アンチトリプシン欠損症、活動性結核、気管支拡張症、サルコイドーシス、肺線維症、肺高血圧症及び間質性肺疾患など）を有する患者。なお、アレルギー性鼻炎の患者は組入れ可能とした。 ·前観察期間の開始前 12 週間以内に、COPD 又は肺炎のため入院した患者 ·前観察期間の開始前 12 ヵ月以内に肺容量減少術を受けた患者
試験方法	前観察期間終了後、24 週間の治療期間に移行し、UMEC/VI 125/25μg 群、UMEC 125μg 群、VI 25μg 群及びプラセボ群に無作為に割り付けた。すべての治験薬は、1 日 1 回（朝）投与された。
主要評価項目	·投与 169 日目のトラフ FEV_1 値（投与 168 日目（投与 24 週目）の投与後 23 時間及び投与後 24 時間に測定された FEV_1 値の平均値）
副次評価項目	·投与 168 日目の transition dyspnea index（TDI）focal score の平均値（TDI focal score：呼吸困難に対する治療効果の指標。ベースラインからの改善が 1 以上を臨床的に意義のある最小差（MCID）とする。） ·投与 168 日目における投与後 0～6 時間の FEV_1 加重平均値

本剤の承認された用量は、ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）62.5/25μg 1 日 1 回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロールの単剤での投与は承認されていない。

結果	有効性： ･投与 169 日目のトラフ FEV_1 値 投与 169 日目におけるトラフ FEV_1 値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値について、プラセボ群との群間差（95%信頼区間）は、UMEC/VI 125/25μg 群 0.238L（0.200,0.276）、UMEC 125μg 群 0.160L（0.122,0.198）、VI 25μg 群 0.124L（0.086,0.162）であり、いずれにおいても統計学的に有意な改善が認められた（p<0.001、反復測定混合モデル解析）。 また、UMEC/VI 125/25μg 群は、UMEC 125μg 群及び VI 25μg 群との群間差（95%信頼区間）がそれぞれ 0.079L（0.046,0.112）及び 0.114L（0.081,0.148）であり、いずれとの比較においても統計学的に有意な改善が認められた（p<0.001、反復測定混合モデル解析）。 ･投与 168 日目の TDI focal score UMEC/VI 125/25μg 群、UMEC 125μg 群及び VI 25μg 群における投与 168 日目の TDI focal score は、臨床的に意義のある改善とされる 1 点以上であった。また、UMEC/VI 125/25μg 群の投与 168 日目の最小二乗平均値はプラセボ群と比較して、統計学的に有意な改善が認められた（p<0.001、反復測定混合モデル解析）。 ･投与 168 日目の投与後 0～6 時間の FEV_1 加重平均値 投与 168 日目の投与後 0～6 時間における FEV_1 加重平均値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値について、プラセボ群との群間差（95%信頼区間）は、UMEC/VI 125/25μg 群 0.287L（0.250, 0.324）、UMEC 125μg 群 0.178L（0.141, 0.216）及び VI 25μg 群 0.145L（0.107, 0.182）であった。 また、UMEC/VI 125/25μg 群は、VI 25μg 群及び UMEC 125μg 群との群間差（95%信頼区間）がそれぞれ 0.142L（0.109, 0.175）及び 0.109L（0.076, 0.141）であった。 安全性： 治験薬と関連がある有害事象は、プラセボ群 12/275 例（4%）、UMEC/VI 125/25μg 群 36/403 例（9%）、UMEC 125μg 群 34/407 例（8%）、VI 25μg 群 32/404 例（8%）に認められた。治験薬と関連がある重篤な有害事象は、心房細動（UMEC 125μg 群 1 例及び VI 25μg 群 1 例）及び胸痛（UMEC 125μg 群）であった。 ･UMEC 125μg 群の 60 歳代男性患者は、投与開始から 46 日後に、グレード 3 又は重度の発作性心房細動を発現した。患者はサルブタモールを 2 回吸入し、状態が増悪し、入院した。心エコーでは左心房の軽度の拡張が認められた。被験者の心拍数は、自然に一夜にして減少した。被験者は、治療することなく洞調律に移行した。被験者は、塩化ナトリウム及びジルチアゼム塩酸塩を投与された。治験薬の投与は中断したが、本事象が 2 日後に回復後、治験薬の投与を 3 日後に再開した。 ･VI 25μg 投与群に割り付けられた 60 歳代女性患者は、治験薬投与開始から 129 日後に、グレード 3 又は重度の心房細動を発現した。胸痛のために入院し、心電図で頻回心室応答を伴う心房細動が認められた。ニトログリセリン及びジルチアゼム塩酸塩を投与された。臨床検査で TSH 増加が認められ、被験者は非重篤な甲状腺機能低下症と診断され、synthroid を投与された。CT スキャンでは、左肺上葉に 7mm の高吸収域が認められた。治験薬の投与は継続した。本事象は 3 日後に回復し、被験者は、プレドニゾンを漸減して抗生物質を投与され退院した。 ･UMEC 125μg 投与群の 60 歳代男性患者は、治験薬投与開始から 140 日後に、グレード 3 又は重度の胸痛を発現した。ドブタミン負荷テストを行い、下方の虚血性異常が示唆された。心電図では、正常洞調律、心拍数 87 で、左房拡大が疑われた。下外側に広範な ST-T 変化を認め、虚血が示唆され下壁梗塞が疑われた。入院し、鈍縁枝の中央部へのステント留置を伴う心臓カテーテル術が行われ、本事象は回復した。クロピドグレル二硫酸塩を投与され、治験薬は入院から 7 日後に中止した。

12）承認時評価資料：第Ⅲ相国際共同試験（DB2113361 試験）

参考文献：Celli B，et al.：Chest．2014；145（5）：981-991.

本剤の承認された用量は、ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）62.5/25μg 1 日 1 回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロールの単剤での投与は承認されていない。

第Ⅲ相国際共同試験（DB2113373 試験）[2)]

試験デザイン	ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）（UMEC）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）（VI）62.5/25μg、UMEC 62.5μg 及び VI 25μg を、エリプタを用いて 1 日 1 回 24 週間投与したときの有効性及び安全性を評価する、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象	慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者 1532 例（日本人 68 例を含む）
主な登録基準	＜前観察期間の組み入れ基準＞ ·外来患者 ·前観察期間の開始時に 40 歳以上の患者 ·男性又は女性患者（妊娠可能な女性は適切な避妊方法を実施すること） ·米国胸部学会/欧州呼吸器学会による診断基準にしたがって COPD と診断された患者 ·前観察期間の開始時に喫煙している又は過去に喫煙しており 10 pack-years 以上の喫煙歴がある患者 ·前観察期間の開始時のサルブタモール吸入後の 1 秒量（FEV_1）/努力性肺活量（FVC）比が 0.70 未満であり、サルブタモール吸入後の FEV_1 が米国健康栄養試験調査（NHANES）Ⅲ基準方程式を用いて算出した予測値の 70%以下の患者 ·前観察期間の開始時の英国医学研究協議会（MRC）の呼吸困難評価指数（mMRC）が 2 以上である患者 ＜無作為割付け時の選択基準＞ ·前観察期間中又は治療開始来院時に COPD の増悪又は下気道感染が認められなかった患者 ·前観察期間の最後の 7 日間のうち電子日記を 4 日以上記入していた患者
主な除外基準	·喘息と診断されている患者 ·COPD 以外の呼吸器疾患（α1-アンチトリプシン欠損症、活動性結核、気管支拡張症、サルコイドーシス、肺線維症、肺高血圧症及び間質性肺疾患など）を有する患者。なお、アレルギー性鼻炎の患者は組入れ可能とした。 ·前観察期間の開始前 12 週間以内に、COPD 又は肺炎のため入院した患者 ·前観察期間の開始前 12 ヵ月以内に肺容量減少術を受けた患者
試験方法	前観察期間終了後、24 週間の治療期間に移行し、UMEC/VI 62.5/25μg 群、UMEC 62.5μg 群、VI 25μg 群及びプラセボ群に無作為に割り付けた。すべての治験薬は、1 日 1 回（朝）投与された。
主要評価項目	·投与 169 日目のトラフ FEV_1 値（投与 168 日目（投与 24 週目）の投与後 23 時間及び投与後 24 時間に測定された FEV_1 値の平均値）
副次評価項目	·投与 168 日目の transition dyspnea index（TDI）focal score の平均値（TDI focal score：呼吸困難に対する治療効果の指標。ベースラインからの改善が 1 以上を臨床的に意義のある最小差（MCID）とする。） ·投与 168 日目における投与後 0～6 時間の FEV_1 加重平均値

本剤の承認された用量は、ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）62.5/25μg 1 日 1 回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロールの単剤での投与は承認されていない。

結果

有効性：

·投与 169 日目のトラフ FEV_1 値

投与 169 日目におけるトラフ FEV_1 値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値について、プラセボ群との群間差は、UMEC/VI 62.5/25μg 群、UMEC 62.5μg 群及び VI 25μg 群のいずれにおいても、統計学的に有意な改善が認められた（p<0.001、反復測定混合モデル解析）。また、UMEC/VI 62.5/25μg 群は UMEC 62.5μg 群及び VI 25μg 群との比較においても統計学的に有意な改善が認められた（p=0.004 及び p<0.001、反復測定混合モデル解析）。

	UMEC/VI 62.5/25μg 群	UMEC 62.5μg 群	VI 25μg 群
全体集団			
プラセボ群との差 [95%信頼区間][a)]、p 値 [a)]	0.167 [0.128, 0.207] p<0.001	0.115 [0.076, 0.155] p<0.001	0.072 [0.032, 0.112] p<0.001
UMEC/VI 62.5/25μg との差 [95%信頼区間][a)]、p 値 [a)]		0.052 [0.017, 0.087] p=0.004	0.095 [0.060, 0.130] p<0.001
日本人部分集団			
プラセボ群との差 [95%信頼区間][b)]	0.201 [0.013, 0.388]	0.215 [0.018, 0.412]	0.114 [-0.076, 0.303]
UMEC/VI 62.5/25μg との差 [95%信頼区間][b)]		-0.014 [-0.177, 0.149]	0.087 [-0.067, 0.241]

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

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

·投与 168 日目の TDI focal score

UMEC/VI 62.5/25μg 群、UMEC 62.5μg 群、VI 25μg 群における投与 168 日目の TDI focal score は、臨床的に意義のある改善とされる 1 点以上であった。また、UMEC/VI 62.5/25μg 群、UMEC 62.5μg 群、VI 25μg 群の最小二乗平均値はプラセボ群と比較して、統計学的に有意な改善が認められた（p<0.001、反復測定混合モデル解析）。

·投与 168 日目の投与後 0～6 時間の FEV_1 加重平均値

投与 168 日目の投与後 0～6 時間における FEV_1 加重平均値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値について、プラセボ群との群間差（95%信頼区間）は、UMEC/VI 62.5/25μg 群 0.242L（0.202, 0.282）、UMEC 62.5μg 群 0.150L（0.110, 0.190）及び VI 25μg 群 0.122L（0.082, 0.162）であった。また、UMEC/VI 62.5/25μg 群は、VI 25μg 群及び UMEC 62.5μg 群との群間差（95%信頼区間）がそれぞれ 0.120L（0.084, 0.155）及び 0.092L（0.056, 0.127）であった。

安全性：

治験薬と関連がある有害事象は、プラセボ群 19/280 例（7%）、UMEC/VI 62.5/25μg 群 25/413 例（6%）、UMEC 62.5μg 群 34/418 例（8%）、VI 25μg 群 26/421 例（6%）に認められた。治験薬と関連がある重篤な有害事象は、心房細動（UMEC/VI 62.5/25μg 群）、頻脈（UMEC 62.5μg 群）及び突然死（VI 25μg 群）であった。

本剤の承認された用量は、ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）62.5/25μg 1 日 1 回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロールの単剤での投与は承認されていない。

結果（つづき）	·UMEC/VI 62.5/25μg 投与群の 60 歳代男性患者は、治験薬投与開始から 167 日後、かつ最終投与から 1 日後にグレード 2 又は中等度の発作性心房細動を発現した。心電図で心房細動が記録され、入院した。アミオダロン、ヘパリン及びメトプロロールを投与された。事象発現翌日に本事象は回復した。 ·UMEC 62.5μg 投与群の 50 歳代女性患者は、治験薬投与開始から 145 日後にグレード 3 又は重度の COPD 増悪を発現した。7 日後に入院、同日に、心拍数 114bpm のグレード 3 又は重度の頻脈を発現した。デキサメタゾン、リンゲル液、セフォタキシム、エノキサパリン、ドパミン、フロセミド、oxpentifylline（本邦未承認）、Euphyllin（本邦未承認）、塩化カリウム、硫酸マグネシウム及び塩化ナトリウムを投与された。治験薬の投与を入院日に中止した。翌日、グレード 3 又は重度の急性呼吸不全を発現した。頻脈について、後遺症は残ったが回復していたと報告された。被験者は無呼吸及び心停止を発現し、急性呼吸不全及び COPD 増悪のために死亡した。治験責任医師は、頻脈については、治験薬によって引き起こされた合理的な可能性があると判断した。 ·VI 25μg 投与群の 60 歳代女性患者は、治験薬投与開始から 6 日後に、グレード 3 又は重度の突然死を発現した。被験者は治験薬投与開始 3 日後から吐き気がすると報告しており、嘔吐を引き起こした。その後、その週に被験者は軽度の悪心、食欲不振及び下痢を発現した。治験薬投与開始から 6 日後、浮動性めまいを訴え、気絶し、死亡した。

2）承認時評価資料：第Ⅲ相国際共同試験（DB2113373 試験）

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

海外第Ⅲ相試験（DB2113360 試験）[13)]

試験デザイン	ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）（UMEC）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）（VI）62.5/25μg、UMEC/VI 125/25μg、VI 25μg 及びチオトロピウム臭化物水和物（チオトロピウムとして）（TIO）18μg を 1 日 1 回 24 週間投与したときの有効性及び安全性を評価する、多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、並行群間比較試験
対象	慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者 843 例
主な登録基準	＜前観察期間の組み入れ基準＞ ·外来患者 ·前観察期間の開始時に 40 歳以上の患者 ·男性又は女性患者（妊娠可能な女性患者は、適切な避妊方法を実施すること） ·米国胸部学会/欧州呼吸器学会による診断基準に従って COPD と診断されている患者 ·前観察期間の開始時に喫煙している又は過去に喫煙しており 10pack-years 以上の喫煙歴がある患者 ·前観察期間の開始時のサルブタモール吸入後の 1 秒量（FEV_1）/努力性肺活量（FVC）比が 0.70 未満であり、サルブタモール吸入後の FEV_1 が、米国健康栄養試験調査（NHANES）Ⅲ基準方程式を用いて算出した予測値の 70%以下の患者 ·前観察期間の開始時の英国医学研究協議会（MRC）の呼吸困難評価指標（mMRC）のスコアが 2 以上である患者 ＜無作為割付け時の選択基準＞ ·前観察期間中又は治療開始来院時に COPD の増悪（治験薬又は救済用サルブタモール以外の治療を必要とする COPD 症状の悪化と定義）又は下気道感染が認められなかった患者 ·前観察期間の最後の 7 日間のうち、電子日記を 4 日以上記入した患者

本剤の承認された用量は、ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）62.5/25μg 1 日 1 回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロールの単剤での投与は承認されていない。

主な除外基準	·喘息と診断されている患者 ·COPD 以外の呼吸器疾患（α1-アンチトリプシン欠損症、活動性結核、気管支拡張症、サルコイドーシス、肺線維症、肺高血圧症、間質性肺疾患など）を有する患者。なお、アレルギー性鼻炎の患者は組入れ可能とした。 ·前観察期間の開始前 12 週間以内に、COPD 又は肺炎のため入院した患者 ·前観察期間の開始前 12 ヵ月以内に肺容量減少術を受けた患者
試験方法	前観察期間終了後、24 週間の治療期間に移行し、UMEC/VI 125/25μg、UMEC/VI 62.5/25μg、VI 25μg 又は TIO に無作為に割り付けた。すべての薬剤は 1 日 1 回（朝）、UMEC/VI、VI 及びそのプラセボはエリプタを用いて、TIO 及びそのプラセボはハンディヘラーを用いて投与された。
主要評価項目	·投与 169 日目のトラフ FEV_1 値 （投与 168 日目（投与 24 週目の来院）の投与後 23 時間及び投与後 24 時間に測定された FEV_1 値の平均）
副次評価項目	投与 24 週目（投与 168 日目）の投与後 0～6 時間の FEV_1 加重平均値
結果	有効性： ·投与 169 日目のトラフ FEV_1 値 投与 169 日目のトラフ FEV_1 値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、UMEC/VI 62.5/25μg 群 0.211L、UMEC/VI 125/25μg 群 0.209L、VI 25μg 群 0.121L 及び TIO 群 0.121L であった。 TIO 群との群間差（95%信頼区間）は、UMEC/VI 62.5/25μg 群 0.090L（0.039,0.141）、UMEC/VI 125/25μg 群 0.088L（0.036,0.140）であり統計学的に有意な改善が認められた（p<0.001、反復測定混合モデル解析）。 ·投与 24 週目（投与 168 日目）の投与後 0～6 時間の FEV_1 加重平均値 投与 168 日目の投与後 0～6 時間の FEV_1 加重平均値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、UMEC/VI 62.5/25μg 群 0.254L、UMEC/VI 125/25μg 群 0.263L、VI 群 25μg 群 0.178L 及び TIO 群 0.181L であった。 TIO 群との群間差（95%信頼区間）は、UMEC/VI 62.5/25μg 群 0.074L（0.022, 0.125）及び UMEC/VI 125/25μg 群 0.083L（0.031, 0.134）であり、統計学的に有意な改善が認められた（p=0.005 及び p=0.002、反復測定混合モデル解析）。 安全性： 治験薬と関連がある有害事象は、UMEC/VI 62.5/25μg 群 11/212 例（5%）、UMEC/VI 125/25μg 群 9/214 例（4%）、TIO 群 7/208 例（3%）、VI 25μg 群 12/209 例（6%）に認められた。治験薬と関連がある重篤な有害事象は、上室性期外収縮、急性心筋梗塞及び慢性閉塞性肺疾患（VI 25μg 群各 1 例）であった。 ·VI 25μg 投与群の 60 歳代女性患者は、治験薬投与開始から 69 日後に、動悸、胸痛及び呼吸困難増悪の症状を発現し、グレード 2 又は中等度の上室性期外収縮がみられた。カルベジロールが投与され、治験薬の投与は事象発現後 14 日後のみ中断され、事象発現後 16 日後に回復した。 ·VI 25μg 投与群の 50 歳代男性患者は、治験薬投与開始から 59 日後に、グレード 3 又は重度の急性心筋梗塞を発現した。また、同日に突然の血圧上昇（収縮期血圧が 180mmHg）、両腕にまで拡散する胸痛、不安、疲労及び発汗を発現した。胸痛は約 1 時間続いた。翌日症状が再発し、入院した。心電図検査では過去の左心室下壁の心筋梗塞所見が示されたが、ST 偏位及び新しい Q 波はみられなかった。メトプロロール、イソソルビド二硝酸塩、クロピドグレル、エナラプリル、シンバスタチン、フォンダパリヌクスナトリウム、アスピリン及びイソソルビド硝酸塩で治療された。治験薬の投与は継続された。本事象は事象発現後 26 日後に回復した。

本剤の承認された用量は、ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）62.5/25μg 1 日 1 回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロールの単剤での投与は承認されていない。

結果(つづき)	·VI 25μg 投与群の 50 歳代女性患者は、治験薬投与開始から 191 日後で最終投与から 23 日後に、グレード 2 又は中等度の慢性閉塞性肺疾患の急性増悪を発現した。プレドニゾン漸減に伴い呼吸困難の増悪が発現し、入院。プレドニゾン、酸素、サルブタモール硫酸塩、セフロキシムアキセチル及びアドエアディスカスによる治療が行われた。3 日後に回復し、退院。

13）承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験（DB2113360 試験）

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

海外第Ⅲ相試験（DB2113374 試験）[14)]

試験デザイン	ウメクリジニウム臭化物(ウメクリジニウムとして)(UMEC)/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）(VI) 62.5/25μg、UMEC/VI 125/25μg、UMEC 125μg 及びチオトロピウム臭化物水和物（チオトロピウムとして）(TIO) 18μg を 1 日 1 回 24 週間投与したときの有効性及び安全性を評価する多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、並行群間比較試験
対象	慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者 869 例
主な登録基準	＜前観察期間の組み入れ基準＞ ·外来患者 ·前観察期間の開始時に 40 歳以上の患者 ·男性又は女性患者（妊娠可能な女性患者は、適切な避妊方法を実施すること） ·米国胸部学会/欧州呼吸器学会による診断基準に従って COPD と診断されている患者 ·前観察期間の開始時に喫煙している又は過去に喫煙しており 10pack-years 以上の喫煙歴がある患者 ·前観察期間の開始時のサルブタモール吸入後の 1 秒量（FEV_1）/努力性肺活量（FVC）比が 0.70 未満であり、サルブタモール吸入後の FEV_1 が、米国健康栄養試験調査（NHANES）Ⅲ基準方程式を用いて算出した予測値の 70%以下の患者 ·前観察期間の開始時の英国医学研究協会（MRC）の呼吸困難評価指標（mMRC）のスコアが 2 以上である患者 ＜無作為割付け時の選択基準＞ ·前観察期間中又は治療開始来院時に COPD の増悪（治験薬又は救済用サルブタモール以外の治療を必要とする COPD 症状の悪化と定義）又は下気道感染が認められなかった患者 ·前観察期間の最後の 7 日間のうち、電子日記を 4 日以上記入した患者
主な除外基準	·喘息と診断されている患者 ·COPD 以外の呼吸器疾患（α1-アンチトリプシン欠損症、活動性結核、気管支拡張症、サルコイドーシス、肺線維症、肺高血圧症、間質性肺疾患など）を有する患者。なお、アレルギー性鼻炎の患者は組入れ可能とした。 ·前観察期間の開始前 12 週間以内に、COPD 又は肺炎のため入院した患者 ·前観察期間の開始前 12 ヵ月以内に肺容量減少術を受けた患者
試験方法	前観察期終了後、24 週間の治療期間を開始し、UMEC/VI 125/25μg、UMEC/VI 62.5/25μg、UMEC 125μg 又は TIO に無作為に割り付けた。すべての治験薬は 1 日 1 回（朝）、UMEC/VI、UMEC 及びそのプラセボはエリプタを用いて、TIO 及びそのプラセボはハンディヘラーを用いて投与された。

本剤の承認された用量は、ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）62.5/25μg 1 日 1 回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロールの単剤での投与は承認されていない。

主要評価項目	·投与 169 日目のトラフ FEV_1 値（投与 168 日目（投与 24 週目）の投与後 23 時間及び投与後 24 時間に測定された FEV_1 値の平均値）
副次評価項目	·投与 24 週目（投与 168 日目）の投与後 0～6 時間の FEV_1 加重平均値
結果	有効性： ·投与 169 日目のトラフ FEV_1 値 投与 169 日目のトラフ FEV_1 値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、UMEC/VI 125/25μg 群 0.223L、UMEC/VI 62.5/25μg 群 0.208L、UMEC 125μg 群 0.186L 及び TIO 群 0.149L であった。 TIO 群との群間差（95%信頼区間）は、UMEC/VI 125/25μg 群 0.074L（0.025, 0.123）であり、統計学的に有意な改善が認められた（p=0.003、反復測定混合モデル解析）。また、UMEC/VI 62.5/25μg 群では 0.060L（0.010, 0.109）であった。 ·投与 24 週目（投与 168 日目）の投与後 0～6 時間の FEV_1 加重平均値 投与 168 日目の投与後 0～6 時間の FEV_1 加重平均値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、UMEC/VI 125/25μg 群 0.282L、UMEC/VI 62.5/25μg 群 0.276L、UMEC 125μg 群 0.206L 及び TIO 群 0.180L であった。 TIO 群との群間差（95%信頼区間）は、UMEC/VI 62.5/25μg 群 0.096L（0.050, 0.142）及び UMEC/VI 125/25μg 群 0.101L（0.055, 0.147）であった。 安全性： 治験薬と関連がある有害事象は、UMEC/VI 62.5/25μg 群 16/217 例（7%）、UMEC/VI 125/25μg 群 17/215 例（8%）、TIO 群 16/215 例（7%）、UMEC 125μg 群 28/222 例（13%）に認められた。

14）承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験（DB2113374 試験）

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

海外第Ⅲ相試験（DB2114417 試験）[15)]

試験デザイン	ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）（UMEC）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）（VI）62.5/25μg、UMEC/VI 125/25μg、UMEC 62.5μg、UMEC 125μg 又は VI 25μg を 1 日 1 回 12 週間投与したときの有効性を評価する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験
対象	慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者 348 例
主な登録基準	＜前観察期間の組み入れ基準＞ ·前観察期間の開始時に 40 歳以上の外来患者 ·男性又は女性患者（妊娠可能な女性患者は、適切な避妊方法を実施すること） ·米国胸部学会/欧州呼吸器学会による診断基準に従って COPD と診断されている患者 ·前観察期間の開始時に喫煙している又は過去に喫煙しており 10 pack-years 以上の喫煙歴がある患者 ·前観察期間の開始時のサルブタモール吸入後の 1 秒量（FEV_1）/努力性肺活量（FVC）比が 0.70 未満であり、サルブタモール吸入後の FEV_1 が、米国健康栄養試験調査（NHANES）Ⅲ基準方程式を用いて算出した予測値の 35～70%の患者 ·前観察期間の開始時に英国医学研究協議会（MRC）の呼吸困難評価指標スコア（mMRC）が 2 以上の患者 ·前観察期間の開始時に機能的残気量（FRC）が、FRC の予測値の 120%以上の患者

本剤の承認された用量は、ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）62.5/25μg 1 日 1 回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロールの単剤での投与は承認されていない。

主な登録基準（つづき）	＜無作為割付け時の選択基準＞ ･前観察期間中又は治療開始来院時に COPD の増悪（救済用サルブタモール吸入以外の治療を必要とする COPD 症状の悪化と定義）又は下気道感染が認められなかった患者 ･前観察期間の開始 14 日目及び治療開始来院時にシャトルウォーキング試験（ESWT）を実施できた患者 ･前観察期間の開始 14 日目及び治療開始来院時の ESWT による運動持続時間（EET）が 15 分を超えない患者 ･前観察期間の開始 14 日目及び治療開始来院時で ESWT による EET の差が 2 分を超えない患者 ･前観察期間の開始 14 日目の ESWT 中の酸素飽和度（SpO_2）が 85%以上の患者 ･ESWT の実施に酸素補給が必要ない患者
主な除外基準	･喘息と診断されている患者 ･COPD 以外の呼吸器疾患（α1-アンチトリプシン欠損症、活動性結核、気管支拡張症、サルコイドーシス、肺線維症、肺高血圧症及び間質性肺疾患など）を有する患者。なお、アレルギー性鼻炎の患者は組入れ可能とした。 ･前観察期間の開始前 12 ヵ月以内に肺容量減少術を受けた患者 ･前観察期間の開始前 12 週間以内に COPD 又は肺炎のため入院した患者
試験方法	前観察期間終了後、無作為に割り付け、UMEC/VI 125/25μg、UMEC/VI 62.5/25μg、UMEC 125μg、UMEC 62.5μg、VI 25μg、プラセボのうち 2 種類が 1 日 1 回 12 週間投与された。運動持続時間（EET）の評価には定常式負荷を用いたシャトルウォーキング試験（ESWT）を用いた。ESWT 実施時の歩行速度は漸増シャトルウォーキング試験（ISWT）により決定した。
主要評価項目	･投与 12 週目の投与後 EET：投与 12 週目の投与後 3 時間に測定した EET ･投与 12 週目のトラフ FEV_1 値（投与 84 日目の投与後 24 時間に測定した FEV_1）
副次評価項目	･投与 12 週目来院時の投与後 3 時間の FEV_1
結果	有効性： ･投与 12 週目の投与後 EET 投与 12 週目の投与後 3 時間の EET におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値について、プラセボ群との群間差（95%信頼区間）は、UMEC/VI 62.5/25μg 群 21.9s（-14.2, 58.0）、UMEC/VI 125/25μg 群 32.4s（-3.9, 68.8）であり、いずれにおいても統計学的に有意な差は認められなかった（反復測定混合モデル解析）。 ･投与 12 週目のトラフ FEV_1 値 投与 12 週目のトラフ FEV_1 値におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値について、プラセボ群との群間差（95%信頼区間）は、UMEC/VI 62.5/25μg 群 0.211L（0.172, 0.249）及び UMEC/VI 125/25μg 群 0.169L（0.129, 0.209）であった。 ･投与 12 週目における投与後 3 時間の FEV_1 投与 12 週目の投与後 3 時間の FEV_1 におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値について、プラセボ群との群間差（95%信頼区間）は、UMEC/VI 62.5/25μg 群 0.261L（0.221, 0.301）及び UMEC/VI 125/25μg 群 0.224L（0.183, 0.265）であった。 安全性： 治験薬と関連がある有害事象は、プラセボ群 7/170 例（4%）、UMEC 62.5μg 群 0 例、UMEC 125μg 群 3/50 例（6%）、VI 25μg 群 4/76 例（5%）、UMEC/VI 62.5/25μg 群 4/152 例（3%）、UMEC/VI 125/25μg 群 3/144 例（2%）に認められた。治験薬と関連がある重篤な有害事象はなかった。

15）承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験（DB2114417 試験）

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

本剤の承認された用量は、ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）62.5/25μg 1 日 1 回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロールの単剤での投与は承認されていない。

海外第Ⅲ相試験（DB2114418 試験）[16)]

試験デザイン	ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）（UMEC）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）（VI）62.5/25μg、UMEC/VI 125/25μg、UMEC 62.5μg、UMEC 125μg 又は VI 25μg を 1 日 1 回 12 週間投与したときの有効性を評価する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験
対象	慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者 307 例
主な登録基準	＜前観察期間の組み入れ基準＞ ·前観察期間の開始時に 40 歳以上の外来患者 ·男性又は女性患者（妊娠可能な女性患者は、適切な避妊方法を実施すること） ·米国胸部学会/欧州呼吸器学会による診断基準に従って COPD と診断されている患者 ·前観察期間の開始時に喫煙している又は過去に喫煙しており 10pack-years 以上の喫煙歴がある患者 ·前観察期間の開始時のサルブタモール吸入後の 1 秒量（FEV_1）/努力性肺活量（FVC）比が 0.70 未満であり、サルブタモール吸入後の FEV_1 が、米国健康栄養試験調査（NHANES）Ⅲ基準方程式を用いて算出した予測値の 35～70%の患者 ·前観察期間の開始時に英国医学研究協議会（MRC）の呼吸困難評価指標スコア（mMRC）が 2 以上の患者 ·前観察期間の開始時に機能的残気量（FRC）が、FRC の予測値の 120%以上の患者 ＜無作為割付け時の選択基準＞ ·前観察期間中又は治療開始来院時に COPD の増悪（治験薬又は救済用サルブタモール吸入以外の治療を必要とする COPD 症状の悪化と定義）又は下気道感染が認められなかった患者 ·前観察期間の開始 14 日目及び治療開始来院時にシャトルウォーキング試験（ESWT）を実施できた患者 ·前観察期間の開始 14 日目及び治療開始来院時の ESWT による運動持続時間（EET）が 15 分を超えない患者 ·前観察期間の開始 14 日目及び治療開始来院時の ESWT による EET の差が 2 分を超えない患者 ·前観察期間の開始 14 日目の ESWT 中の酸素飽和度（SpO_2）が 85%以上の患者 ·ESWT の実施に酸素補給が必要ない患者
主な除外基準	·喘息と診断されている患者 ·COPD 以外の呼吸器疾患（α1-アンチトリプシン欠損症、活動性結核、気管支拡張症、サルコイドーシス、肺線維症、肺高血圧症及び間質性肺疾患など）を有する患者。なお、アレルギー性鼻炎の患者は組入れ可能とした。 ·前観察期間の開始前 12 ヵ月以内に肺容量減少術を受けた患者 ·前観察期間の開始前 12 週間以内に COPD 又は肺炎のため入院した患者
試験方法	前観察期間終了後、無作為に割り付け、UMEC/VI 125/25μg、UMEC/VI 62.5/25μg、UMEC 125μg、UMEC 62.5μg、VI 25μg、プラセボのうち 2 種類が 1 日 1 回 12 週間投与された。運動持続時間（EET）の評価には定常式負荷を用いたシャトルウォーキング試験（ESWT）を用いた。ESWT 実施時の歩行速度は漸増シャトルウォーキング試験（ISWT）により決定した。
主要評価項目	·投与 12 週目の投与後 EET：投与 12 週目の投与後 3 時間に測定した EET ·投与 12 週目のトラフ FEV_1 値（投与 84 日目の投与後 24 時間に測定した FEV_1）
副次評価項目	·投与 12 週目来院時の投与後 3 時間の FEV_1

本剤の承認された用量は、ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）62.5/25μg 1 日 1 回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロールの単剤での投与は承認されていない。

結果	有効性： ･投与 12 週目の投与後 EET 投与 12 週目の投与後 3 時間の EET におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値について、プラセボ群との群間差（95%信頼区間）は、UMEC/VI 62.5/25μg 群 69.4s（24.5, 114.4）及び UMEC/VI 125/25μg 群 65.8s（20.3, 111.3）であり、いずれにおいても統計学的に有意な改善が認められた（p=0.003 及び p=0.005、反復測定混合モデル解析）。 ･投与 12 週目のトラフ FEV_1 値 投与 12 週目のトラフ FEV_1 値におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値について、プラセボ群との群間差（95%信頼区間）は、UMEC/VI 62.5/25μg 群 0.243L（0.202, 0.284）及び UMEC/VI 125/25μg 群 0.261L（0.220, 0.303）であり、いずれにおいても統計学的に有意な改善が認められた。（p<0.001、反復測定混合モデル解析） ･投与 12 週目における投与後 3 時間の FEV_1 投与12週目の投与後3時間のFEV_1におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値について、プラセボ群との群間差（95%信頼区間）は、UMEC/VI 62.5/25μg群0.316L（0.272, 0.361）、UMEC/VI 125/25μg群0.362L（0.317, 0.407）であった。 安全性： 治験薬と関連がある有害事象は、プラセボ群 7/151 例（5%）、UMEC 62.5μg 群 1/40 例（3%）、UMEC 125μg 群 1/41 例（2%）、VI 25μg 群 3/64 例（5%）、UMEC/VI 62.5/25μg 群 8/130 例（6%）、UMEC/VI 125/25μg 群 7/128 例（5%）に認められた。治験薬と関連がある重篤な有害事象は、治験薬投与期間中の VI 25μg 群の 1 例にみられた白血球破砕性血管炎であった。VI 25μg 群の 50 歳代女性患者は、合併症に混合性結合組織病及び酒さがあり、ラモトリギン及びモルヒネを含む複数の併用薬を投与していた。治験薬投与開始から 19 日後で、ラモトリギン投与開始から 11 日後にグレード 3 又は重度のアレルギー性血管炎を発現した。入院後、被験者はプレドニゾロン、セチリジン塩酸塩及び bendrofluazide（本邦未承認）を投与された。事象発現後 16 日後に治験薬投与を中止した。顔及び体幹上部は明らかな改善が認められたが、体幹主要部及び四肢近位部には紫色の発疹が残っていた。

16）承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験（DB2114418 試験）

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

第Ⅲ相国際共同試験（AC4115408 試験）[17)]

慢性閉塞性肺疾患患者 206 例（日本人 21 例を含む）を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験で、米国、日本及びドイツの合計 27 施設の医療機関で被験者を無作為に治療群に割り付けた。ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）（UMEC）62.5μg 及び 125μg を 1 日 1 回 12 週間投与したときの有効性及び安全性を評価した。主要評価項目である投与 85 日目のトラフ FEV_1 値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値について、プラセボ群との治療群間差（95%信頼区間）は、UMEC 62.5μg 群 0.127L（0.052，0.202）、UMEC 125μg 群 0.152L（0.076, 0.229）であり、統計学的に有意な改善が認められた（p<0.001、反復測定混合モデル解析）。

治験薬と関連がある有害事象の発現頻度は、プラセボ群 1%（1/68 例）、UMEC 62.5μg 群 3%（2/69 例）、UMEC 125μg 群 1%（1/69 例）であった。治験薬と関連がある重篤な有害事象はなかった。

17）承認時評価資料：第Ⅲ相国際共同試験（AC4115408 試験）

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

本剤の承認された用量は、ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）62.5/25μg 1 日 1 回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロールの単剤での投与は承認されていない。

3）安全性試験

海外第Ⅲ相試験（DB2113359 試験）[18)]

試験デザイン	ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）（UMEC）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）（VI）125/25μg 及び UMEC 125μg を、1 日 1 回 52 週間（12 ヵ月）投与したときの安全性及び忍容性を評価する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象	慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者 562 例
主な登録基準	＜前観察期間の組み入れ基準＞ ·外来患者 ·前観察期間の開始時に 40 歳以上の患者 ·男性又は女性患者（妊娠可能な女性患者は、適切な避妊方法を実施すること） ·米国胸部学会/欧州呼吸器学会による診断基準に従って COPD と診断されている患者 ·前観察期間の開始時に喫煙している又は過去に喫煙しており 10pack-years 以上の喫煙歴がある患者 ·前観察期間の開始時のサルブタモール吸入後の FEV_1/FVC 比が 0.70 未満であり、サルブタモール吸入後の FEV_1 が、米国健康栄養試験調査（NHANES）Ⅲ基準方程式を用いて算出した予測値の 35～80%の患者 ＜無作為割付け時の選択基準＞ 前観察期間中又は治療開始来院時に COPD の増悪（全身性ステロイド薬、抗生物質又は入院治療を必要とする COPD 症状の悪化と定義）又は下気道感染が認められなかった患者
主な除外基準	·喘息と診断されている患者 ·COPD 以外の呼吸器疾患（α1-アンチトリプシン欠損症、活動性結核、気管支拡張症、サルコイドーシス、肺線維症、肺高血圧症、間質性肺疾患など）を有する患者。なお、アレルギー性鼻炎の患者は組入れ可能とした。 ·前観察期間の開始前 12 週間以内に、COPD 又は肺炎のため入院した患者 ·前観察期間の開始前 12 ヵ月以内に肺容量減少術を受けた患者
試験方法	前観察期間終了後、52 週間の治療期間を開始し、UMEC/VI 125/25μg 群、UMEC 125μg 群又はプラセボ群に無作為に割り付けた。すべての治験薬は 1 日 1 回（朝）投与された。投与 12 ヵ月目の来院又は早期中止時の約 1 週間後に、安全性の後観察評価を電話連絡により実施した。
主要評価項目	安全性： ·有害事象の発現頻度 ·注目すべき有害事象 ·バイタルサイン、12 誘導心電図及び 24 時間ホルター心電図 ·COPD の増悪の発現頻度 ·救済用サルブタモール又は臭化イプラトロピウムの使用 ·投与 6 ヵ月目及び投与 12 ヵ月目のトラフ FEV_1 値

本剤の承認された用量は、ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）62.5/25μg 1 日 1 回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロールの単剤での投与は承認されていない。

結果	安全性： 治療期間中の有害事象の発現頻度は、プラセボ群 57/109 例（52%）、UMEC 125μg 群 132/227 例（58%）、UMEC/VI 群 125/25μg 120/226 例（53%）であった。もっとも多く報告された有害事象は頭痛であり、その発現頻度はそれぞれ 8%、11%、9%であった。UMEC/VI 125/25μg 群では咳嗽を除き（UMEC/VI 125/25μg 群 3%、プラセボ群 <1%）、プラセボ群と同程度又はそれ以下であった。肺炎は、UMEC 125μg 群で報告されたが、UMEC/VI 125/25μg 群及びプラセボ群ではみられなかった。 治療期間中及び後観察期間に治験薬と関連があると判断された有害事象の発現頻度は、プラセボ群 14/109 例（13%）、UMEC 125μg 群 28/227 例（12%）、UMEC/VI 群 125/25μg 26/226 例（12%）であった。いずれかの治療群で 1%以上にみられた治験薬と関連がある有害事象の発現頻度は、心室性期外収縮（プラセボ群 3%、UMEC 125μg 群 3%、UMEC/VI 125/25μg 群 3%）、期外収縮（プラセボ群 2%、UMEC 125μg 群 2%、UMEC/VI 125/25μg 群 2%）、上室性頻脈（プラセボ群<1%、UMEC 125μg 群 2%、UMEC/VI 125/25μg 群<1%）、呼吸困難（プラセボ群 2%）、頭痛（プラセボ群<1%、UMEC/VI 125/25μg 群 2%）であった。治験薬と関連がある重篤な有害事象は、UMEC 125μg 群で報告された固有心室調律、心室性期外収縮の 1 例で認められた。患者は 50 歳代男性で、UMEC 125μg の投与開始から 184 日後にホルター心電図による検査でグレード 2 又は中等度の固有心室調律、二連発性心室性期外収縮と診断された。患者は無症状であった。他の検査は実施されず、本事象のための治療は実施されなかった。治験薬は投与開始 191 日後に中止され、治験薬の中止 21 日後に回復した。 ・注目すべき有害事象： ムスカリン受容体拮抗薬及びβ刺激薬で知られている有害事象を注目すべき有害事象と設定した。治療期間中の心血管系作用の発現頻度は UMEC 125μg 群 22%、プラセボ群 23%、UMEC/VI 125/25μg 群 15%であった。 グルコースへの作用の発現頻度は UMEC 125μg 群<1%、UMEC/VI 125/25μg 群 4%であり、プラセボ群では報告されなかった。 肺炎の発現頻度は UMEC 125μg 群 5%、プラセボ群 2%であった。UMEC 125μg 群の内訳は、肺炎（3%）、下気道感染（1%）、気管支炎、肺臓炎及びウイルス性気管支炎（各<1%）であった。 ・バイタルサイン、12 誘導心電図及び 24 時間ホルター心電図 収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数のベースラインからの変化は治療期間を通じてすべての治療群で同程度であった。UMEC 125μg 群では異所性上室収縮及び短時間の上室性頻脈のような心房性不整脈の発現頻度がプラセボ群に比べて高かった。しかし、これらは臨床症状に関連した有害事象を伴うものではなかった。 ・COPD の増悪： 治療期間中に COPD の増悪が 1 回以上みられた被験者の割合は UMEC 125μg 群 15%、UMEC/VI 125/25μg 群 13%、プラセボ群 24%であった。後観察期間に COPD の増悪がみられた被験者は 4 例であった[プラセボ群 2 例(2%)、UMEC 125μg 群及び UMEC/VI 125/25μg 群各 1 例（<1%)]。

本剤の承認された用量は、ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）62.5/25μg 1 日 1 回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロールの単剤での投与は承認されていない。

結果(つづき)	・救済用サルブタモール又はイプラトロピウムの使用： 投与 1～52 週目における 1 日あたりの救済薬の使用回数のベースラインからの平均変化量のプラセボ群との差（95%信頼区間）は、UMEC 125μg 群 -0.4 回/日（-0.9, 0.1）及び UMEC/VI 125/25μg 群 -1.0 回/日（-1.4, -0.5）であった。 ・投与 6 ヵ月目及び投与 12 ヵ月目のトラフ FEV_1 値： トラフ FEV_1 値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差（95%信頼区間）は、投与 6 ヵ月目では、UMEC 125μg 群で 0.160L（0.083, 0.236）、UMEC/VI 125/25μg 群で 0.197L（0.121, 0.272）であり、投与 12 ヵ月目では UMEC 125μg 群で 0.178L（0.098, 0.258）、UMEC/VI 125/25μg 群で 0.231L（0.153, 0.310）であった。

18）承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験（DB2113359 試験）

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

国内第Ⅲ相試験（DB2115362 試験）[3)]

試験デザイン	ウメクリジニウム臭化物(ウメクリジニウムとして)(UMEC)/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）（VI）125/25μg を 1 日 1 回 52 週間投与したときの安全性及び忍容性を検討する多施設共同、非盲検試験
対象	日本人の慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者 130 例
主な登録基準	＜前観察期間の組み入れ基準＞ ・前観察期間の開始時に 40 歳以上の日本人男性又は女性の外来患者（妊娠可能な女性患者は、適切な避妊方法を実施すること） ・スクリーニング時に日本のガイドラインにおいて COPD と診断されている患者 ・気管支拡張薬投与後のスパイロメトリーで 1 秒量（FEV_1）/努力性肺活量（FVC）<70%を満たすこと。 ・他の気流閉塞をきたし得る疾患を除外すること。 ・前観察期間の開始時に 10pack-years 以上の喫煙歴がある患者。過去の喫煙者はスクリーニング時の 6 ヵ月以上前から禁煙しているものと定義した。 ・サルブタモール吸入後の FEV_1/FVC が 70%未満であり、FEV_1 が予測値の 80%未満の患者 ＜治験薬投与開始時の選択基準＞ ・前観察期間中又は治療開始来院時に、COPD の増悪又は下気道感染症が認められなかった患者
主な除外基準	・喘息と診断されている患者 ・COPD 以外の呼吸器疾患（α1-アンチトリプシン欠損症、活動性結核、気管支拡張症、サルコイドーシス、肺線維症、肺高血圧症、間質性肺炎など）を有する患者 ・前観察期間の開始前 12 週間以内に、COPD 又は肺炎のため入院した患者 ・前観察期間の開始前 12 ヵ月以内に肺容量減少手術を受けた患者 ・前観察期間の 12 誘導心電図検査で、QTc(F)が 450msec 以上、脚ブロックを有する場合は QTc(F)が 480msec 以上の患者 ・ネブライザー療法として短時間作用性気管支拡張薬（サルブタモール等）を定期使用している患者
試験方法	前観察期間終了後、52 週間の治療期間を開始し、UMEC/VI 125/25μg 1 日 1 回朝、1 回 1 吸入を投与した。

本剤の承認された用量は、ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）62.5/25μg 1 日 1 回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロールの単剤での投与は承認されていない。

主要評価項目	治療期間（52 週）に発現したすべての有害事象の発現頻度と重症度
副次評価項目	·臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査） ·バイタルサイン ·12 誘導心電図検査
結果	·有害事象の発現頻度と重症度 治療期間における有害事象の発現頻度は 87%（113/130 例）で、治療期間中にもっとも多くみられた有害事象は、鼻咽頭炎（38%）であり、次いで気管支炎（10%）、咽頭炎（7%）であった。発現時期別の有害事象の発現頻度に大きな差は認められず、投与継続による有害事象の増加はみられなかった。また、投与 0～12 週で発現頻度が 0%であった肺炎及び慢性閉塞性肺疾患の投与 13 週以降の発現頻度は低く、個別事象でみても継続投与による有害事象の増加はみられなかった。治験薬と関連がある有害事象の発現頻度は 6%（8/130 例）であり、2 例以上にみられた事象は高血圧（2 例）であった。治験期間をとおして治験薬と関連がある重篤な有害事象はなかった。 ·臨床検査値の評価 治療期間をとおして個々の被験者で報告された臨床検査値関連の有害事象の発現頻度は 10%（13/130 例）であったが、いずれも治験薬との関連はないと判断された。 ·バイタルサイン 坐位の血圧（収縮期・拡張期）及び脈拍数に、治療期間中に特記すべき変動はみられなかった。 ·12 誘導心電図 治療期間中の測定結果に、前観察期からの変化はみられなかった。

3）承認時評価資料：国内第Ⅲ相試験（DB2115362 試験）

参考文献：南方良章 ほか：呼吸．2014；33（10）：1037-1047.

4）患者・病態別試験

該当資料なし

本剤の承認された用量は、ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）62.5/25μg 1 日 1 回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロールの単剤での投与は承認されていない。

(5) 治療的使用

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

慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象とした使用成績調査（終了）[19)]

試験の目的	COPD と診断され、本剤が初めて投与された患者を対象として、本剤の日常診療下における安全性および有効性を検討する。
調査方式	中央登録方式
症例数	安全性解析対象症例：2169 例、有効性解析対象症例：1883 例
調査期間等	調査期間：2015 年 2 月～2018 年 10 月 観察期間（本剤投与期間）：本剤投与開始後 1 年間
主な評価項目	安全性評価：副作用の発現状況 有効性評価：調査担当医師による総合評価、COPD の増悪、COPD アセスメントテスト（CAT）スコアの変化および呼吸機能検査（スパイロメトリー）値の変化
主な試験結果	安全性 安全性解析対象症例 2169 例中 81 例（3.7%）に副作用が認められ、主な副作用は咳嗽 17 例（0.8%）、口腔咽頭不快感 9 例（0.4%）、排尿困難 7 例（0.3%）、発声障害および尿閉各 4 例（各 0.2%）などであった。重篤な副作用は 11 例であり、尿閉 4 例、肺炎 2 例などで、転帰は、尿閉*および疾患進行*各 1 例（*：同一症例）の未回復を除き、回復または軽快であった。 本調査において発現した副作用一覧は、「Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 8．副作用　(2) その他の副作用」の項◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧参照。 有効性 有効性解析対象症例 1883 例における総合評価※での有効割合は 89.9%（1692/1883 例）であった。 ※本剤投与開始日から 1 年後または投与中止・終了時に、本剤投与開始から観察期間終了時までの自覚症状の経過、臨床症状の経過、呼吸機能検査値の推移、COPD の増悪、COPD アセスメントテスト（CAT）スコアの推移などより、調査担当医師が有効、無効のいずれかで有効性を総合的に評価した。なお、何らかの理由により判定ができない場合は判定不能とした。

19）再審査報告書（2023 年 12 月 06 日）

参考文献：大竹理恵 ほか：Prog Med. 2020；40（3）：287-301.

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

本剤の承認された用量は、ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）62.5/25μg 1 日 1 回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロールの単剤での投与は承認されていない。

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

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、アクリジニウム臭化物

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：インダカテロールマレイン酸塩、サルブタモール硫酸塩、サルメテロールキシナホ酸塩、ホルモテロールフマル酸塩水和物、オロダテロール塩酸塩等の β_2 刺激薬

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：肺・気道局所

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

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ウメクリジニウム臭化物[20]：

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

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

b) 気管支収縮抑制作用（*in vitro*）

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

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

c) 気管支収縮抑制作用（*in vivo*）

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

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

2）ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

a）ヒト β_2 受容体選択性（*in vitro*）

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

b）気管支弛緩作用（*in vitro*）

ヒト剖検肺より作製した気管支灌流標本の PGF2α 誘発収縮反応に対して、ビランテロール酢酸塩は強力な弛緩作用を示し、その pEC_{50} は 7.74（EC_{50}：18nM）であった。イソプレナリンの pEC_{50} は 7.07（EC_{50}：85nM）、ホルモテロールの pEC_{50} は 8.30（EC_{50}：5nM）であった。

モルモットの摘出気管灌流標本の電気刺激誘発収縮反応に対して、ビランテロール酢酸塩は弛緩作用を示し、その pEC_{50} は 7.87 であった。イソプレナリン（pEC_{50}：7.50）、サルメテロール（pEC_{50}：7.68）及びサルブタモール（pEC_{50}：7.27）と同程度、ホルモテロール（pEC_{50}：9.35）の約 1/30 の効力であった。

c）気管支弛緩作用（*in vivo*）

モルモットにビランテロール酢酸塩を噴霧投与し、投与 30 分後にヒスタミンを噴霧して気管支収縮を誘発し肺機能を測定したときに、ビランテロール酢酸塩はヒスタミン誘発気管支収縮を用量依存的に抑制した。ビランテロール酢酸塩、サルメテロールの EC_{60} は噴霧投与の薬液濃度としてそれぞれ 9×10^{-6}M、4.5×10^{-6}M であった。

(3) 作用発現時間・持続時間

1）ウメクリジニウム臭化物：

a）作用発現時間・持続時間（*in vitro*）

ヒト摘出肺より作製した気管支灌流標本のカルバコール誘発収縮反応に対して、ウメクリジニウム臭化物（1～100nM）の抑制作用発現時間（On $t_{1/2}$）はチオトロピウム及びイプラトロピウムよりも長く、作用発現は緩徐であった。被験物質除去後の作用持続時間（Off $t_{1/2}$）はイプラトロピウムよりも長かった。

ヒト摘出気管支灌流標本のカルバコール誘発収縮反応に対する抑制作用発現時間及び作用持続時間

被験物質	On $t_{1/2}$（分）			Off $t_{1/2}$（分）		
	1nM	10nM	100nM	1nM	10nM	100nM
ウメクリジニウム臭化物	63	27	14	119	145	299
チオトロピウム	17	8	2	106	167	435
イプラトロピウム	29	10	4	20	29	86

平均値（n=4）

b）作用持続時間（*in vivo*）

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

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

2）ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

a）作用発現時間（*in vitro*）

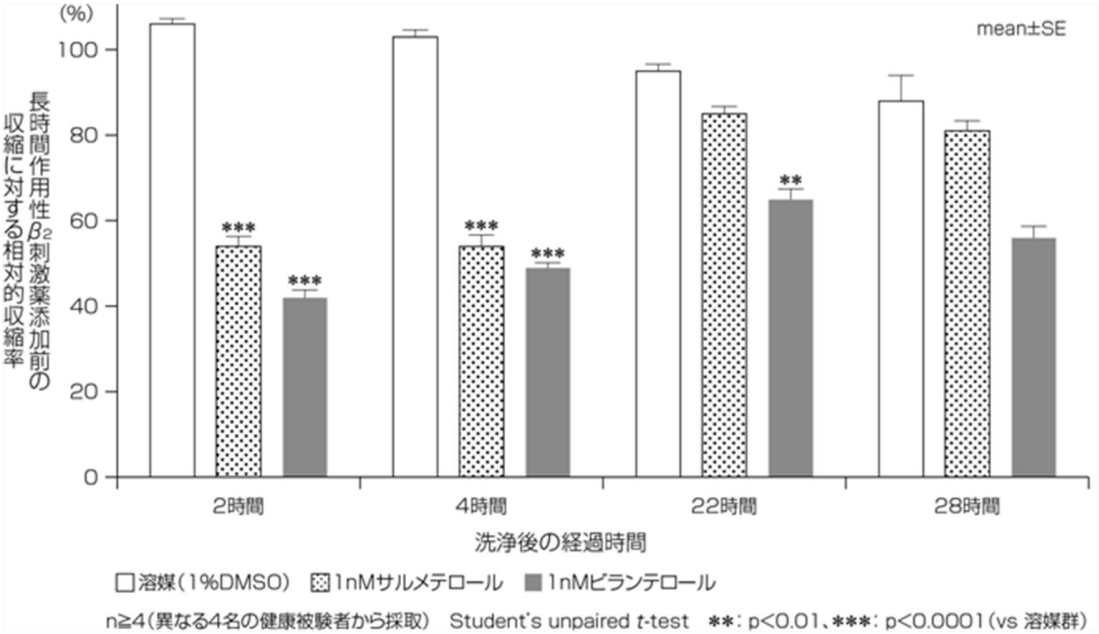
ヒト剖検肺より作製した気管支灌流標本の PGF2α 誘発の収縮反応に対して、ビランテロールの抑制作用の発現は OT_{50}*が 8 分であった。イソプレナリンの OT_{50} は 3 分、ホルモテロールの OT_{50} は 5 分であった。

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

b）作用持続時間

i）（*in vitro*）

ヒト肺切片をビランテロール又はサルメテロール（1nM）で 1 時間インキュベートしたのち洗浄し、薬剤非存在下で更にインキュベートを継続して、洗浄の 2、4、22 及び 28 時間後にカルバコールで収縮させたときに、ビランテロールの収縮抑制作用はサルメテロールより持続し、22 時間後においても約 30%の有意な収縮抑制作用を示した（$p<0.01$、対溶媒群、Student's unpaired t-test）[21]。



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

ii）（*in vivo*）

モルモットに EC_{90} に相当する薬液濃度のビランテロール酢酸塩を噴霧投与し、24 時間後までの複数の時点でヒスタミン投与及び肺機能測定を行ったときに、ヒスタミン誘発気管支収縮に対するビランテロール酢酸塩の抑制作用は投与 18 時間後まで持続した。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

ウメクリジニウム臭化物：

日本人健康成人男性 36 例にウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）250、500 及び 1000μg のいずれかを単回吸入投与したときのウメクリジニウムの最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）はいずれも 5 分（中央値）であった [22]。

＜外国人のデータ＞

外国人健康成人男女 9 例（白人）にウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）125μg を 1 日 1 回 7 日間吸入投与したときのウメクリジニウムの最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は 5 分（中央値）であった [23]。

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

日本人健康成人男性 12 例にビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）12.5 及び 25μg を単回吸入投与したときのビランテロールの最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は 5 分（中央値）であった [24]。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

ウメクリジニウム臭化物：

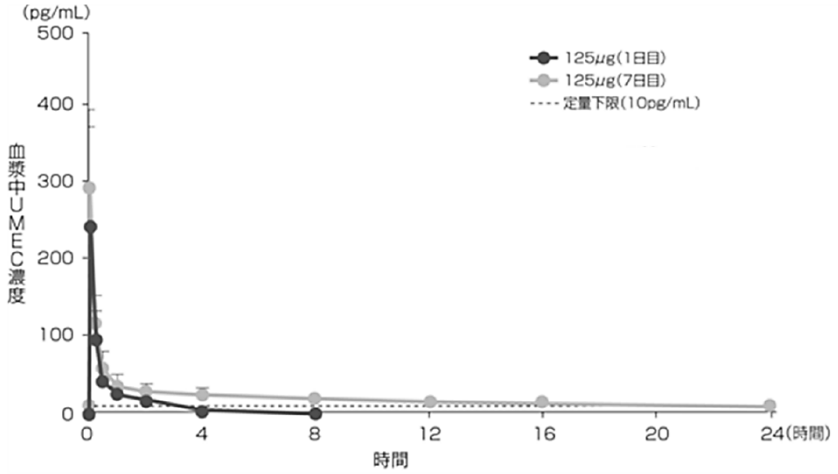
日本人健康成人男性 36 例にウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）250、500 及び 1000μg のいずれかを 1 日 1 回 7 日間吸入投与したときの投与 7 日目のウメクリジニウムの最高血漿中濃度（C_{max}）（幾何平均値）は 250μg で 0.695ng/mL、500μg で 1.318ng/mL、及び 1000μg で 3.672ng/mL であった [22]。

単回及び反復投与後、いずれもウメクリジニウムは急速に吸収されて、t_{max} の中央値は全投与量で 5 分であり、その後、血漿中濃度は急速に減少した [22]。

＜外国人のデータ＞

外国人健康成人男女 9 例（白人）にウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）125μg を 1 日 1 回 7 日間吸入投与したときの投与 1 日目と 7 日目のウメクリジニウムの最高血漿中濃度（C_{max}）はそれぞれ 220pg/mL 及び 283pg/mL（幾何平均値）であり、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は 5 分（中央値）であった。その後、血漿中ウメクリジニウム濃度は速やかに消失し、投与 1 日目の投与後 12 時間には全被験者で定量下限（10pg/mL）未満となった。投与 7 日目の投与後 12 時間以降の血漿中ウメクリジニウム濃度は定量下限付近で推移した [23]。

本剤の承認された用量は、ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）62.5/25μg 1 日 1 回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロールの単剤での投与は承認されていない。



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

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

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

幾何平均値（95%信頼区間）、9 例
注 1）中央値（範囲）
注 2）AUC_{0-2}：投与 0 時間から 2 時間までの AUC
注 3）$AUC_{0-\tau}$：投与 0 時間から投与間隔（24 時間）の AUC

ビランテロールトリフェニル酢酸塩 [24]：

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

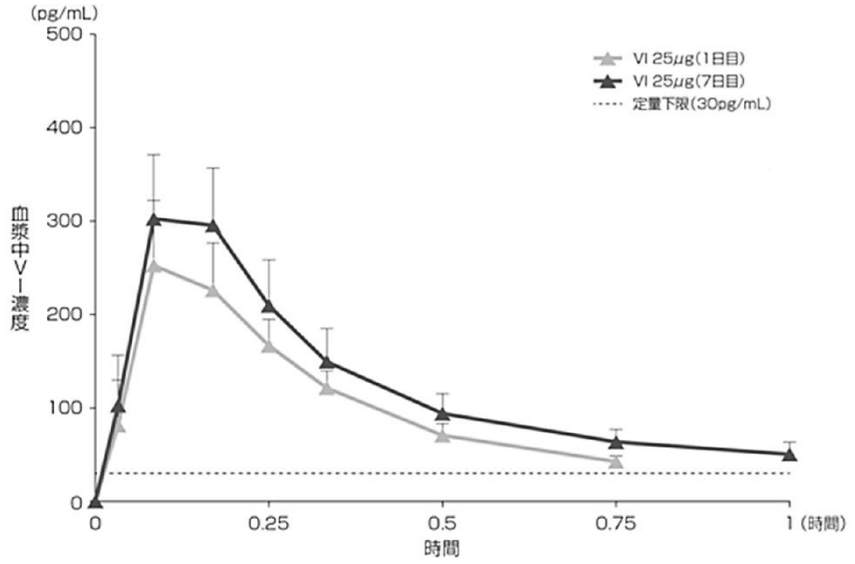
血漿中ビランテロールの最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は 5～10 分（中央値）であった。その後、血漿中ビランテロール濃度は投与後 6 時間には、全被験者で定量下限（30pg/mL）未満となった。

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

投与日	C_{max}（pg/mL）	t_{max}（h）注 1)	AUC_{0-1}（pg•h/mL）注 2)
投与初日（1 日目）	253.7（218.6, 294.5）	0.08（0.08 - 0.17）	104.3（86.1, 126.3）注 3)
最終投与日（7 日目）	310.4（276.2, 348.9）	0.13（0.08 - 0.17）	123.5（108.7, 140.2）

幾何平均値（95%信頼区間）、12 例
注 1）中央値（範囲）
注 2）AUC_{0-1}：投与 0 時間から 1 時間までの AUC
注 3）n=6

本剤の承認された用量は、ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）62.5/25μg 1 日 1 回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロールの単剤での投与は承認されていない。

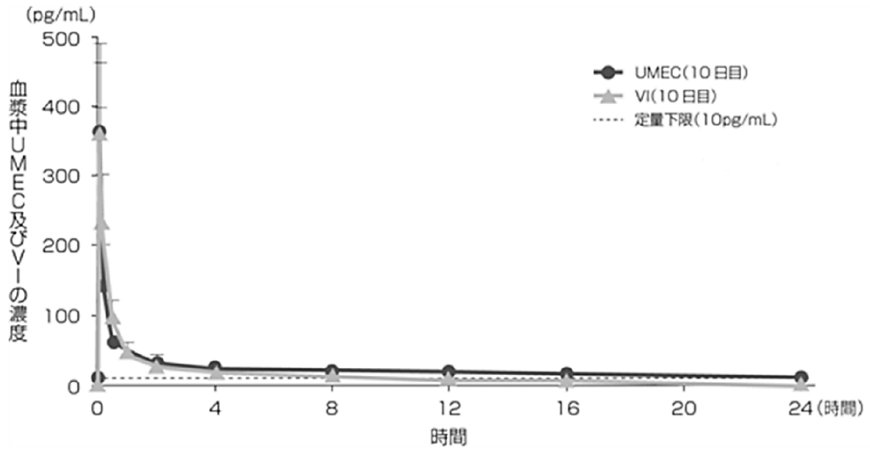


健康成人男性にビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）（VI）25μg を
1 日 1 回 7 日間反復吸入投与したときの血漿中ビランテロール濃度推移（平均値+標準偏差、12 例）

ウメクリジニウム臭化物/ビランテロールトリフェニル酢酸塩 [4]：

＜外国人のデータ＞

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



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

本剤の承認された用量は、ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）62.5/25μg 1 日 1 回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロールの単剤での投与は承認されていない。

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

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

幾何平均値（95%信頼区間）、各 74 例
注 1）中央値（範囲）

腎機能低下者 [25]：

＜外国人のデータ＞

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

肝機能低下者 [23]：

＜外国人のデータ＞

中等度の肝機能低下者（Child-Pugh スコア B）及び健康成人各 9 例にウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）125/25μg を単回吸入投与したときのウメクリジニウムの C_{max} 及び AUC_{0-t} は健康成人と比べてそれぞれ 15 及び 6%低下し、ビランテロールの C_{max} 及び AUC_{0-t} はそれぞれ 22 及び 26%低下した。重度の肝機能低下者にウメクリジニウム臭化物とビランテロールトリフェニル酢酸塩を併用投与する試験は実施されていない。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 併用薬の影響

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

その他の併用薬の影響については「Ⅷ. 安全性（使用上の注意）に関する項目　7. 相互作用」の項を参照すること。

本剤の承認された用量は、ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）62.5/25μg 1 日 1 回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロールの単剤での投与は承認されていない。

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

ウメクリジニウム臭化物/ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

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

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

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

幾何平均値（95%信頼区間）
DB2113361 試験及び DB2113373 試験のデータの統合解析において作成した母集団薬物動態モデル

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ウメクリジニウム臭化物：

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

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

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

(2) 吸収速度定数

ウメクリジニウム臭化物：

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

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

該当資料なし

本剤の承認された用量は、ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）62.5/25μg 1 日 1 回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロールの単剤での投与は承認されていない。

(3) バイオアベイラビリティ

ウメクリジニウム臭化物：

外国人健康成人 9 例にウメクリジニウム臭化物 1000μg を吸入投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、12.8%であった[26]。

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

外国人健康成人 16 例にビランテロールトリフェニル酢酸塩/フルチカゾンフランカルボン酸エステル 100/800μg を吸入投与したときのビランテロールの絶対的バイオアベイラビリティは 27.3%であった[27]。

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

ウメクリジニウム臭化物：

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

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

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

(6) 分布容積

ウメクリジニウム臭化物：

＜外国人のデータ＞

外国人健康成人 6 例にウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）65μg を静脈内投与したときの定常状態でのウメクリジニウムの分布容積は 86L（幾何平均値）であった[28]。

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

＜外国人のデータ＞

外国人健康成人 16 例にビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）55μg を静脈内投与したときの定常状態でのビランテロールの分布容積は 165L（幾何平均値）であった[27]。

(7) 血漿蛋白結合率（*in vitro*）

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

3. 吸収

該当資料なし

本剤の承認された用量は、ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）62.5/25μg 1 日 1 回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロールの単剤での投与は承認されていない。

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

＜参考＞

ウメクリジニウム臭化物：

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

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

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

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

＜参考＞

ウメクリジニウム臭化物：

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

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

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

血球移行

ウメクリジニウム及びビランテロール（いずれも50～500ng/mL）のヒト血液/血漿比は、それぞれ0.541～0.560及び0.73～0.81であった（*in vitro*試験）。

本剤の承認された用量は、ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）62.5/25μg 1日1回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロールの単剤での投与は承認されていない。

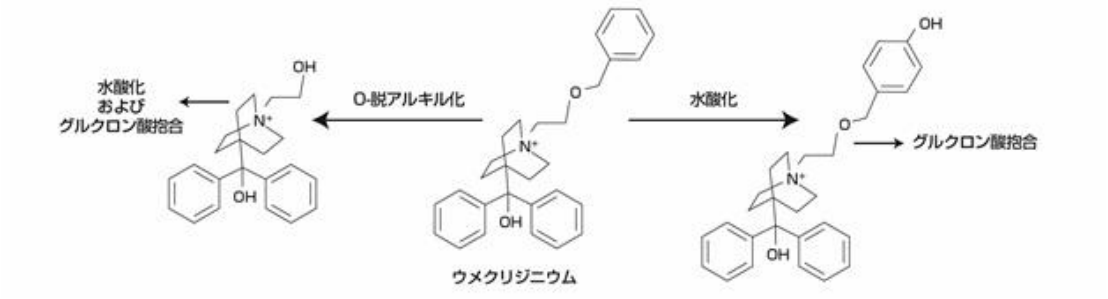
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ウメクリジニウム臭化物：

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

ウメクリジニウムの主要代謝物及び推定代謝経路



GSK339067　　GSK1761002

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

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

ビランテロールの主代謝経路



GW630200

GSK932009

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

ウメクリジニウムは主にCYP2D6により、ビランテロールは主にCYP3A4により代謝される。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

ウメクリジニウム臭化物：

ウメクリジニウム臭化物は経口吸収率が低く、初回通過効果が大きい。

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

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

本剤の承認された用量は、ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）62.5/25μg 1日1回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロールの単剤での投与は承認されていない。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

ウメクリジニウム臭化物：

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

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

ビランテロールの主代謝物に薬理活性はない。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

ウメクリジニウム臭化物：

＜外国人のデータ＞

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

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

＜外国人のデータ＞

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

(2) 排泄率

「(1) 排泄部位及び経路」の項参照

(3) 排泄速度

「(1) 排泄部位及び経路」の項参照

7. トランスポーターに関する情報

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

8. 透析等による除去率

該当資料なし

本剤の承認された用量は、ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）62.5/25μg 1 日 1 回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロールの単剤での投与は承認されていない。

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、眼圧が上昇し症状を悪化させるおそれがある。］
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。］［9.1.5参照］
2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

2.1 本剤の配合成分であるウメクリジニウム臭化物の抗コリン作用により眼圧が上昇し、急性緑内障発作を誘発する可能性がある。そのため、閉塞隅角緑内障のある患者では投与を避けること。

2.2 本剤の配合成分であるウメクリジニウム臭化物の抗コリン作用による膀胱括約筋の収縮と排尿筋の弛緩により、尿閉を誘発する可能性がある。そのため、前立腺肥大等による排尿障害のある患者では投与を避けること。

2.3 医薬品全般に対する一般的な注意事項である。
本剤の成分*に対して過敏症の既往歴のある患者では本剤の投与により、更に重篤な過敏症状が発現するおそれがある。本剤の投与に際しては問診などを行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合には、本剤の投与を行わないこと。

＊本剤の成分：
ウメクリジニウム臭化物、ビランテロールトリフェニル酢酸塩、乳糖水和物（夾雑物として乳蛋白を含む）、ステアリン酸マグネシウム

ビランテロールトリフェニル酢酸塩を含む他の製剤としては、レルベア 100 エリプタ（喘息・COPD 治療配合剤）、レルベア 200 エリプタ（喘息治療配合剤）、テリルジー100 エリプタ 14 吸入用/30 吸入用（3 成分配合喘息・COPD 治療剤）及びテリルジー200 エリプタ 14 吸入用/30 吸入用（3 成分配合喘息治療剤）がある。
ウメクリジニウム臭化物を含む他の製剤としては、エンクラッセ 62.5μg エリプタ（長時間作用性吸入気管支拡張剤）、テリルジー100 エリプタ 14 吸入用/30 吸入用（3 成分配合喘息・COPD 治療剤）及びテリルジー200 エリプタ 14 吸入用/30 吸入用（3 成分配合喘息治療剤）がある。

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 用法及び用量どおり正しく使用しても効果が認められない場合には、本剤が適当でないと考えられるので、漫然と投与を継続せず中止すること。［5.2 参照］

8.2 本剤の吸入後に気管支痙攣があらわれることがある。そのような状態では、患者の生命が脅かされる可能性があるので、気管支痙攣が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8.3 過度に本剤の使用を続けた場合、不整脈、場合により心停止を起こすおそれがあるので、用法及び用量を超えて投与しないよう注意すること。患者に対し、本剤の過度の使用による危険性を理解させ、本剤を 1 日 1 回なるべく同じ時間帯に吸入するよう（1 日 1 回を超えて投与しないよう）注意を与えること。［13.1 参照］

（解説）

8.1 用法及び用量どおり正しく使用しても効果が認められない場合には、本剤の投与が適当でないと考えられるので、漫然と投与を継続せず本剤の投与を中止すること。

8.2 吸入薬の一般的な注意として記載している。本剤吸入の際、気管支が刺激され、気管支痙攣が生じるおそれがある。

気管支痙攣が認められた場合は、直ちに本剤の投与を中止し、短時間作用性気管支拡張剤による治療を行う等適切な処置を行うこと。

8.3 臨床成績に基づき、本剤の投与は作用が持続する約 24 時間を目安としてなるべく同じ時間帯に 1 日 1 回吸入するよう患者を指導すること。

また、過量投与により、ムスカリン受容体拮抗薬作用による症状（口内乾燥、視調節障害及び頻脈等）や β_2 刺激薬の薬理学的作用による症状（頻脈、不整脈、振戦、頭痛及び筋痙攣等）が発現するおそれがある。また、外国人健康成人に UMEC/VI 500/100μg を 1 日 1 回 10 日間投与したとき QT 延長が認められている。本剤の過量投与により心血管系への影響が危惧されるため、1 日 1 回を超えて吸入しないよう患者を指導すること。

17. 臨床成績

17.3 その他

17.3.1 心電図に対する影響

健康成人 103 例に UMEC・VI 125・25μg 注)、500・100μg 注)、UMEC500μg を 1 日 1 回 10 日間反復吸入投与した時の QTcF 間隔の最小二乗平均値のプラセボとの差（及び 90%信頼区間上限値）の最大値は、それぞれ UMEC・VI 125・25μg 注) 投与後 10 分で 4.3（6.4）msec、UMEC・VI 500・100μg 注) 投与後 30 分で 8.2（10.2）msec、UMEC 500μg 投与後 30 分で-0.8（1.1）msec であった [29)]（外国人データ）。［10.2、13.1 参照］

注）本剤の承認用量は、UMEC・VI 62.5・25μg 1 日 1 回吸入投与である。

本剤の承認された用量は、ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）62.5/25μg 1 日 1 回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロールの単剤での投与は承認されていない。

DB2114635 試験[4), 29)]において、QT 間隔のプラセボとの差の最大平均値をみている。
⇒「ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）（UMEC）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）（VI）125/25μg 群の投与後 10 分で 4.3（6.4）msec」はプラセボとの差の最大平均値が 4.3msec、90%信頼区間の上限が 6.4msec を意味している。
⇒「UMEC/VI 500/100μg 群の投与後 30 分で 8.2（10.2）msec」はプラセボとの差の最大平均値が 8.2msec、90%信頼区間の上限が 10.2msec を意味している。
⇒「UMEC 500μg 群の投与後 30 分で-0.8（1.1）msec」はプラセボとの差の最大平均値が-0.8msec、90%信頼区間の上限が 1.1msec を意味している。

『非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について（薬食審査発 1023 第 1 号）のガイドライン』※ではプラセボとの差の最大平均値が 5msec 以上である場合の試験結果は陽性と判断される。
UMEC/VI 125/25μg 群ではプラセボとの差の最大平均値が 5msec 未満であり、90%信頼区間が 6.4msec と 10msec を下回ったことから、試験結果は陰性と判断される。
一方、UMEC として臨床用量の 8 倍量、VI として臨床用量の 4 倍量の UMEC/VI 500/100μg 投与群では投与 30 分後ではプラセボとの差の最大平均値が 8.2msec となり、90%信頼区間が 10.2msec と 10msec を上回ったことから、試験結果は陽性と判断される。なお、UMEC 500μg 投与群ではプラセボとの差の最大平均値が 5msec 未満であり、90%信頼区間が 1.1msec と 10msec を下回ったことから、試験結果は陰性と判断される。

上記のガイドラインでは、「QT/QTc 間隔の 500ms を超える延長もしくはベースラインからの 60ms を超える延長が、試験中止を検討するための一般的な基準として用いられること」から安全の上限としては、QT 間隔が 500msec を超える延長、もしくはベースラインからの 60msec を超える延長と考えられている。本剤では、VI として臨床用量の 4 倍量の投与でプラセボとの差の最大平均値が 8.2msec となったが、陽性対照のモキシフロキサシンでの変化よりも小さいことが確認されている。

※ 非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について（薬食審査発 1023 第 1 号）のガイドライン：
「QT/QTc 評価試験が陰性とは、その薬剤の QTc 間隔への時間を一致させた平均効果の最大値に対する 95%片側信頼区間の上限が 10ms を下回る場合を指す。
この定義は、被験薬の QT/QTc 間隔への作用の平均がおよそ 5ms を超えないことを合理的に保証するために選択されている。時間を一致させた差の最大値がこの基準値を超える場合、試験結果は陽性とされる。」

吸入を忘れた場合の対処方法：
吸入を忘れた場合の対処方法については、以下に示す対応を行うこと。
1. 吸入できなかった場合は、気付いた時点で可能な限り速やかに 1 回分を吸入するよう患者を指導すること。
2. その後の吸入は、通常吸入している時間帯に 1 回分を吸入するよう指導すること。ただし、1 日 1 回を超えて吸入しないこと（つまり、すでに吸入した場合には同日の通常吸入している時間帯には吸入しないこと）。
3. 1 度に 2 回分を吸入しないよう指導すること。

本剤の承認された用量は、ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）62.5/25μg 1 日 1 回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロールの単剤での投与は承認されていない。

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.特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 甲状腺機能亢進症の患者

甲状腺機能亢進症の症状を悪化させるおそれがある。

9.1.2 心疾患を有する患者

抗コリン作用により心不全、心房細動、期外収縮が発現又は悪化するおそれがある。β_2刺激作用により上室性頻脈、期外収縮等の不整脈が発現又は悪化するおそれがある。また、QT 延長が発現するおそれがある。［11.1 参照］

9.1.3 高血圧の患者

血圧を上昇させるおそれがある。

9.1.4 糖尿病の患者

血糖値をモニタリングするなど慎重に投与すること。高用量のβ_2刺激剤を投与すると、血糖値が上昇するおそれがある。

9.1.5 前立腺肥大（排尿障害がある場合を除く）のある患者

排尿障害が発現するおそれがある。［2.2 参照］

9.1.6 気管支喘息を合併した患者

気管支喘息の管理が十分行われるよう注意すること。

（解説）

9.1.1 甲状腺は交感神経系の支配をうけており、一方、甲状腺ホルモンはβ受容体の数と親和性を増大させる。それゆえに、甲状腺機能亢進症ではβ受容体を介するシステムの感受性が高まっている状態にあるため、本剤の配合成分であるβ受容体刺激作用を持つビランテロールトリフェニル酢酸塩に過剰反応する可能性がある。その結果、甲状腺機能亢進症の症状を悪化させるおそれがあるので、甲状腺機能亢進症患者に対しては注意すること。

9.1.2、9.1.3 心不全、心房細動、期外収縮の患者に対する注意喚起は、類薬（LAMA）の添付文書の記載に合わせて記載した。また、本剤の海外臨床試験において心房細動が報告されている。

本剤の配合成分であるウメクリジニウム臭化物の抗コリン作用により心不全、心房細動、期外収縮が発現又は悪化するおそれがあるので心不全、心房細動、期外収縮の患者又はこれらの既往歴のある患者では注意すること。

本剤の配合成分であるビランテロールトリフェニル酢酸塩はβ_2受容体に非常に高い選択性を示すが、β_1受容体にもわずかに結合する。過度に使用した場合にはβ_1受容体が刺激されることにより、心拍数が増大（陽性変性作用の増強）し、心拍出量が増大することで収縮期圧が上昇したり、心室性不整脈が起こることがある。

また、本剤の過量投与において、QT 延長が認められている。その機序としては、過量投与でビランテロールトリフェニル酢酸塩がβ_1受容体を刺激する可能性が考えられている。したがって、心疾患のある患者や高血圧患者では注意すること。

さらに、本剤の配合成分であるビランテロールトリフェニル酢酸塩のβ受容体刺激作用により、脈拍増加、血圧上昇等の心血管系症状が引き起こされる可能性がある。したがって、冠動脈疾患、急性心筋梗塞、不整脈、高血圧等の心血管系症状のある患者では注意すること。

9.1.4 本剤の配合成分であるビランテロールトリフェニル酢酸塩のβ受容体刺激作用により肝臓におけるグリコーゲン分解が促進され、血糖値が上昇するおそれがある。したがって、糖尿病の患者では血糖値をモニタリングするなど患者の状態に注意すること。

9.1.5 本剤の配合成分であるウメクリジニウム臭化物の抗コリン作用による膀胱括約筋の収縮と排尿筋の弛緩により、排尿障害を誘発するおそれがある。したがって、前立腺肥大のある患者では注意すること。
9.1.6 気管支喘息を合併した慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者に本剤を使用する際には、気管支喘息の管理が十分行われることが必要である。

(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。ビランテロールの高用量の吸入又は皮下投与により、ウサギの胎児に眼瞼開存、口蓋裂などの所見及び発育抑制が報告されている。

（解説）
動物実験において以下の結果が得られている。
妊婦への使用における臨床試験成績はない。
＜ビランテロールトリフェニル酢酸塩＞
ウサギの吸入及び皮下投与試験（それぞれ 62.7 及び 300μg/kg/日以上）で、胎児に眼瞼開存、口蓋裂及び発育抑制が報告されている。

(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。ラットの授乳期にビランテロールを経口投与又はウメクリジニウムを皮下投与したとき、生後 10 日の出生児血漿中にビランテロール又はウメクリジニウムが検出された（それぞれ 1/54 及び 2/54 例）。

（解説）
授乳婦における臨床試験成績はない。
＜ビランテロールトリフェニル酢酸塩＞
乳汁中のビランテロール濃度は測定していないため、ビランテロールの乳汁移行性は不明である。
ラットにビランテロールトリフェニル酢酸塩の 300～10000μg/kg/日を妊娠 6 日から分娩 20 日まで経口投与したとき、生後 10 日の出生児（1/54 例）の血漿中に未変化体が定量された（約 0.21ng/mL）が、投与量との関連性は認められていない。しかしながら、ビランテロールが乳汁中に移行する可能性は完全には否定できないと考えられる。
＜ウメクリジニウム臭化物＞
乳汁中のウメクリジニウム濃度は測定していないため、ウメクリジニウムの乳汁移行性は不明である。
ラットにウメクリジニウム臭化物の 10～180μg/kg/日を妊娠 6 日から分娩 20 日まで皮下投与したとき、60 及び 180μg/kg/日群の生後 10 日の出生児各 1 例において血漿中に未変化体が定量された（それぞれ約 0.02 及び 0.03ng/mL）が、残りすべての出生児の血漿中では定量限界（0.02ng/mL）未満であった。しかしながら、ウメクリジニウムが乳汁中に移行する可能性は完全には否定できないと考えられる。

(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。

(8) 高齢者

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

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

7. 相互作用

10. 相互作用
ビランテロールは、主として CYP3A4 で代謝される。［16.4 参照］

(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

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 リトナビル ケトコナゾール （経口剤：国内未発売） エリスロマイシン等 ［16.7.1 参照］	ケトコナゾール（経口剤）を併用した臨床薬理試験において、血中のビランテロールの曝露量の増加が認められたとの報告がある。	CYP3A4 による代謝が阻害されることにより、ビランテロールの血中濃度が上昇する可能性がある。
β 遮断薬	ビランテロールの作用が減弱するおそれがある。	β 受容体においてビランテロールと競合する。
QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 抗不整脈剤 三環系抗うつ剤等 ［17.3.1 参照］	QT 間隔が延長され心室性不整脈等のリスクが増大するおそれがある。	いずれも QT 間隔を延長させる可能性がある。

（解説）
ビランテロールは、主として肝チトクローム P-450 分子種 3A4（CYP3A4）で代謝される。ウメクリジニウムは、主として肝チトクローム P-450 分子種 2D6（CYP2D6）で代謝される。

＜併用注意：CYP3A4 阻害作用を有する薬剤＞

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

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

ケトコナゾールとの併用[30)]

＜外国人のデータ＞

外国人の健康成人 18 例にビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル（VI/FF）25/200μg と、CYP3A4 阻害薬であるケトコナゾール 400mg（経口）あるいはプラセボを反復併用投与したときの薬物相互作用を検討した。その結果、VI/FF 25/200μg とケトコナゾールを併用投与したときのビランテロールの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t'}$の平均値は VI/FF 25/200μg とプラセボの投与と比較して、それぞれ 22%及び 65%増加した。ビランテロールの曝露量の増加は心拍数、血中カリウム及び QTc(F)間隔などのβ受容体作動薬の作用と関連しなかった。

ベラパミルとの併用[31)]

＜外国人のデータ＞

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

＜併用注意：β 遮断薬＞

β_2 刺激剤に共通の記載である。β遮断剤はβ受容体に結合することにより作用を発揮する。そのため、本剤と併用した場合、β受容体において本剤の配合成分であるビランテロールトリフェニル酢酸塩と競合し、本剤の作用を減弱する可能性がある。

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

＜併用注意：QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤＞

本剤の過量投与において、QT 延長が認められている。その機序としては、過量投与でビランテロールトリフェニル酢酸塩が β_1 受容体を刺激する可能性が考えられている。

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

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

本剤の承認された用量は、ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）62.5/25μg 1 日 1 回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロールの単剤での投与は承認されていない。

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

心房細動（頻度不明）

［9.1.2 参照］

（解説）

ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）（UMEC）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）（VI）125/25μg が投与された国内の臨床試験では副作用としては報告されていないが、本剤が投与された海外臨床試験及び自発報告において報告されている。

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

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.5%以上	頻度不明
過　敏　症		発疹、蕁麻疹、血管性浮腫
感　染　症		咽頭炎
精神神経系		振戦、味覚異常、頭痛
循　環　器	頻脈、動悸	
呼　吸　器	咳嗽	発声障害、口腔咽頭痛
消　化　器	口内乾燥	便秘
筋骨格系		筋痙縮
腎臓・泌尿器	排尿困難	尿閉
眼		眼圧上昇、霧視、眼痛

（解説）

本剤又はウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）（UMEC）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）（VI）125/25μg が投与された第Ⅲ相国際共同試験及び国内長期投与試験、製造販売後調査の成績、自発報告又は海外で認められた UMEC/VI との関連性が否定できない有害事象（以下、副作用という）を基に、注意喚起が必要と考えられる副作用を記載した。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

第Ⅲ相国際共同試験 2 試験（日本人 39 例）において、本剤又はウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）（UMEC）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）（VI）125/25μg が投与された日本人症例に認められた副作用、及び UMEC/VI 125/25μg が投与された国内長期投与試験（130 例）において、認められた副作用を表に示す。

本剤の承認された用量は、ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）62.5/25μg 1 日 1 回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロールの単剤での投与は承認されていない。

第Ⅲ相国際共同試験及び国内長期投与試験で認められた副作用一覧（日本人）

評価症例数	169
副作用発現例数（発現率）	11（6.5%）

（DB2115362、DB2113361、DB2113373）	
副作用名	発現例数（発現率）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
咳嗽	1（0.6%）
呼吸困難	1（0.6%）
咽頭刺激感	1（0.6%）
心臓障害	
動悸	1（0.6%）
頻脈	1（0.6%）
血管障害	
高血圧	2（1.2%）
胃腸障害	
口内乾燥	1（0.6%）
感染症および寄生虫症	
胃腸炎	1（0.6%）
代謝および栄養障害	
低カリウム血症	1（0.6%）
腎および尿路障害	
排尿困難	1（0.6%）

MedDRA/J Version：15.1（DB2115362）、MedDRA/J Version：15.0（DB2113361、DB2113373）

COPD 患者を対象とした使用成績調査において認められた副作用を表に示す。

使用成績調査で認められた副作用一覧

評価症例数	2,169
副作用発現例数（発現率）	81（3.7%）

副作用名	発現例数[注)]［重篤症例数］（発現率）
感染症および寄生虫症	4（0.2%）
上咽頭炎	1（0.0%）
肺炎	2［2］（0.1%）
細菌性肺炎	1［1］（0.0%）
免疫系障害	1（0.0%）
過敏症	1（0.0%）
神経系障害	4（0.2%）
脳出血	1［1］（0.0%）
浮動性めまい	1（0.0%）
振戦	2（0.1%）
眼障害	1（0.0%）
霧視	1（0.0%）
心臓障害	4（0.2%）
心房粗動	1（0.0%）
うっ血性心不全	1［1］（0.0%）
動悸	2（0.1%）
上室性期外収縮	1（0.0%）
うっ血性心筋症	1［1］（0.0%）

本剤の承認された用量は、ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）62.5/25μg 1 日 1 回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロールの単剤での投与は承認されていない。

副作用名	発現例数[注)]［重篤症例数］（発現率）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	39（1.8%）
喘息	1（0.0%）
息詰まり	1［1］（0.0%）
慢性閉塞性肺疾患	3［1］（0.1%）
咳嗽	17（0.8%）
発声障害	4（0.2%）
呼吸困難	1［1］（0.0%）
低酸素症	1［1］（0.0%）
鼻閉	1（0.0%）
湿性咳嗽	2（0.1%）
呼吸不全	1［1］（0.0%）
上気道の炎症	1（0.0%）
口腔咽頭不快感	9（0.4%）
口腔咽頭痛	1（0.0%）
胃腸障害	13（0.6%）
虚血性大腸炎	1［1］（0.0%）
便秘	3（0.1%）
口内乾燥	1（0.0%）
悪心	1（0.0%）
口腔内不快感	3（0.1%）
口内炎	3（0.1%）
舌障害	1（0.0%）
皮膚および皮下組織障害	1（0.0%）
全身性そう痒症	1（0.0%）
筋骨格系および結合組織障害	2（0.1%）
筋痙縮	2（0.1%）
腎および尿路障害	13（0.6%）
排尿困難	7（0.3%）
頻尿	2（0.1%）
尿閉	4［4］（0.2%）
生殖系および乳房障害	1（0.0%）
前立腺炎	1（0.0%）
一般・全身障害および投与部位の状態	7（0.3%）
胸部不快感	1（0.0%）
胸痛	1［1］（0.0%）
倦怠感	2（0.1%）
口渇	2（0.1%）
疾患進行	1［1］（0.0%）
臨床検査	1（0.0%）
好酸球数増加	1（0.0%）

MedDRA/J Version：21.1

注）副作用の種類における症例の重複を除き集計した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

本剤の承認された用量は、ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）62.5/25μg 1 日 1 回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロールの単剤での投与は承認されていない。

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

本剤の過量投与により、抗コリン剤の薬理学的作用による症状（口内乾燥、視調節障害及び頻脈等）の発現やβ_2刺激剤の薬理学的作用による症状（頻脈、不整脈、振戦、頭痛及び筋痙攣等）が発現するおそれがある。また、外国人健康成人にウメクリジニウム・ビランテロール 500・100μg を 1 日 1 回 10 日間吸入投与したとき QT 間隔延長が認められた。［8.3、17.3.1 参照］

（解説）

用法及び用量を超えて本剤を過量に投与した場合には、抗コリン剤の薬理学的作用による症状（口内乾燥、視調節障害及び頻脈等）及びβ刺激剤の薬理学的作用による症状（頻脈、不整脈、振戦、頭痛、筋痙攣など）が発現又は増悪する可能性があり、低カリウム血症、高血糖、心室性不整脈あるいは心停止など、重篤な症状が発現する可能性がある。

また、本剤の過量投与において、QT 延長が認められている。その機序としては、過量投与でビランテロールトリフェニル酢酸塩がβ_1受容体を刺激する可能性が考えられている。本剤の過量投与により、心血管系への影響が危惧されるため、1 日 1 回を超えて吸入しないよう患者を指導すること。（「5. 重要な基本的注意とその理由」の項（解説）8.3 参照）

本剤が過量投与された場合には、患者の状態をモニターし、症状があらわれた場合は対症療法を行うこと。

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

（1）患者に使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。

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

14.1.2 吸入時

本剤は口腔内への吸入投与にのみ使用すること（内服しても効果はみられない）。

（解説）

14.1.1、14.1.2 本剤は吸入用製剤である。専用の吸入器を使用し、正しく吸入するよう患者を指導すること。

＜ビランテロールトリフェニル酢酸塩＞

ビランテロールトリフェニル酢酸塩 500μg を内服した臨床試験では、血中に吸収されたビランテロールは投与量の 2%未満であった。内服して吸収された場合でも、効果を発現する前に初回通過代謝を受け、未変化体に比べてβ_1及びβ_2受容体刺激作用が極めて低い O-脱アルキル化体が生成されるため、本剤は吸入にて投与すること。

＜ウメクリジニウム臭化物＞

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

本剤の承認された用量は、ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）62.5/25μg 1 日 1 回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロールの単剤での投与は承認されていない。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(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」参照）

(2) 副次的薬理試験

ウメクリジニウム臭化物：

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

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

57 種類の受容体及びトランスポーターに対する結合親和性を *in vitro* で検討したときに、ビランテロール酢酸塩は 1000nM でヒトセロトニン $5\text{-}HT_{1A}$ 受容体、モルモットシグマ受容体及びヒトセロトニントランスポーターのリガンド結合に対してのみ弱い阻害作用を示し、その pKi はそれぞれ 6.3、6.7 及び 7.1 であった。

＊ pKi：Ki（阻害定数）の値の常用対数の絶対値

(3) 安全性薬理試験

ウメクリジニウム臭化物：

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

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

試験項目	動物種/系統	方法/観察項目	投与方法	投与量又は濃度	試験結果
中枢及び末梢神経系	ラット/Sprague Dawley	一般症状及び行動、自発運動量並びに体温	吸入	36、612、34399μg/kg	自発運動量低下、体温低下
呼吸系	ラット/Sprague Dawley	呼吸パラメータ	吸入	36.02、718.13、36327.03μg/kg	影響なし
心血管系	HEK-293細胞	hERG テール電流	*In vitro*	0.31、1.02、3.1、10.2、30.7μM	IC_{25}、IC_{50}、IC_{75}：2.0、4.8、12.6μM
	イヌプルキンエ線維	心筋の電気生理学的パラメータ	*In vitro*	1、10、100 μM	濃度依存的な活動電位振幅、最大脱分極速度、活動電位持続時間（APD_{60} 及び APD_{90}）の低下
	イヌ/beagle	心血管系パラメータ	静脈内	0.1、0.3、1 μg/kg	1：血圧の軽度低下、0.3-1：心拍数増加、0.1：非常に軽度の QT 及び QTc 間隔の延長

ウメクリジニウム臭化物/ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

試験項目	動物種/系統	方法/観察項目	投与方法	投与量又は濃度	試験結果
心血管系	イヌ/beagle	心血管系パラメータ	静脈内	0.3/0.3μg/kg	平均血圧、収縮期血圧、拡張期血圧の上昇、心拍数増加

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

ウメクリジニウム臭化物：

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

UMEC：ウメクリジニウム臭化物
a：8% w/w セロビオースオクタアセテート（COA）添加乳糖を媒体
b：1% w/w ステアリン酸マグネシウム（MgSt）添加乳糖を媒体

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

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

動物種	投与経路、期間	投与量 （μg/kg/日）	概略の致死量 （μg/kg）
ラット	吸入、14 日間	VI[a]：0、56、625、34422	>34422
イヌ	吸入、4 週間	VI[a]：0、10、123→64、 132→2010→135→1220→571	>2010

VI：ビランテロールトリフェニル酢酸塩
a：媒体は 15%新規添加剤（その後、開発中止）添加乳糖

ラット及びイヌにビランテロールトリフェニル酢酸塩を短期間反復吸入投与した際に、ラットでは体重増加及び気道上皮の変性、再生、過形成、化生などを伴った炎症性変化が観察された。イヌでは耳介、鼻、歯肉を含む体表の血管拡張、流涎、過剰運動性、攻撃行動、心拍数の増加、苦悶反応などがみられ、高用量群では呼吸異常、軽度な体重増加量の高値もみられた。単回吸入投与による概略の致死量は、ラットでは 34422μg/kg 超、イヌでは 2010μg/kg 超と推定された。

(2) 反復投与毒性試験

ウメクリジニウム臭化物：

動物種	投与経路、期間	投与量 （μg/kg/日）	無毒性量 （μg/kg/日）
ラット	吸入、13 週間	UMEC[a]：0、38、102、288、924	288
ラット	吸入、26 週間	UMEC[a]：0、87.1、289、987	87.1
イヌ	吸入、13 週間	UMEC[a]：0、40.7、187、1070	1070
イヌ	吸入、39 週間	UMEC[a]：0、109、421、1002	109

UMEC：ウメクリジニウム臭化物
a：1% w/w MgSt 添加乳糖を媒体

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

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

動物種	投与経路、期間	投与量 （μg/kg/日）	無毒性量 （μg/kg/日）
ラット	吸入、13 週間	VI[a]：0、56.2、657.9、10392.6、38845.1	657.9
ラット	吸入、26 週間	VI[a]：0、57.7、537、2674、10253	♂10253、♀57.7
イヌ	吸入、13 週間	VI[a]：0、9.31、66.0、501[b]	9.31
イヌ	吸入、26 週間	VI[a]：0、9.55、62.5、510[c]	62.5

VI：ビランテロールトリフェニル酢酸塩
a：乳糖を媒体　b：投与開始 3 日間は 120μg/kg/日　c：投与開始 3 日間は 122μg/kg/日

ラット及びイヌにビランテロールトリフェニル酢酸塩を反復吸入投与（鼻口部吸入投与）した結果、未変化体の曝露量（AUC 及び C_{max}）はおおむね投与量増加に伴い増加し、性差及び反復投与による蓄積は認められなかった。

ラットでは投与可能最大量である 38845.1μg/kg/日までのビランテロールトリフェニル酢酸塩を 13 週間投与しても、投与と関連する一般状態の変化は認められなかった。イヌではビランテロールトリフェニル酢酸塩の投与に関連した主な所見として、血管拡張、心拍数増加及び流涎が認められた。

4 週間吸入投与試験（単回試験として記載）では、中及び高用量群の数例でしばしば苦悶反応又は投与検体への曝露忌避がみられたが、これらの動物の気道に刺激性変化は認められず、本反応の原因は不明であった。

ウメクリジニウム臭化物/ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

動物種	投与経路、期間	投与量（μg/kg/日）
ラット	吸入、4 週間	UMEC/VI[a]：817/4.37、1200/60.7、1060/1040, 757/0、0/869
イヌ	吸入、4 週間	UMEC/VI[a]：190/205、996/6.46、997/0、0/174
イヌ	吸入、13 週間	UMEC/VI[a]：1070/7.5、23/29、60/72、177/183、1048/0、0/180

UMEC：ウメクリジニウム臭化物　VI：ビランテロールトリフェニル酢酸塩
a：1％ w/w MgSt 添加乳糖を媒体

ラット及びイヌにウメクリジニウム臭化物及びビランテロールトリフェニル酢酸塩を反復併用吸入投与した結果、併用投与による新たな毒性は認められなかった。ラットでは、併用投与により上気道の刺激性変化に増強が認められた。イヌでは、4 週間併用吸入投与試験の 190/205μg/kg/日群の雌 1 例で心臓に鉱質沈着を伴う心乳頭筋線維化がみられ、13 週間併用投与試験の 1070/7.5μg/kg/日群の雄 1 例で肺に亜急性～慢性炎症が認められた。

(3) 生殖発生毒性試験

ウメクリジニウム臭化物：

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

UMEC：ウメクリジニウム臭化物

a：生理食塩液を媒体　b：1% w/w MgSt 添加乳糖を媒体

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

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

出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、ウメクリジニウム臭化物を 180μg/kg/日まで皮下投与したところ、F_0 母動物の妊娠及び分娩並びに F_1 出生児の生存性に対する悪影響はみられなかったが、母体毒性（体重増加量及び摂餌量の低下）が観察された 180μg/kg/日群で、生後 7～21 日に出生児体重のわずかな低値が観察された。その他に、出生前・後の発生への影響は認められなかった。

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

試験系	動物種/系統	投与経路、投与期間	投与量（μg/kg/日）	無毒性量（μg/kg/日）
雄受胎能	ラット/Sprague Dawley	吸入、交配 14 日前～交配期間～試験 54/57 日	VI[a]：0、62、824、31508	雄受胎能：31508
雌受胎能及び初期胚発生	ラット/Sprague Dawley	吸入、交配 15 日前～妊娠 6 日	VI[a]：0、49.4、664、37112	雌受胎能・初期胚発生：37112
胚・胎児発生	ラット/Sprague Dawley	吸入、妊娠 6～17 日	VI[a]：0、45.4、613、33733	母動物及び胚・胎児発生：33733
	ウサギ/New Zealand White	吸入、妊娠 7～19 日	VI[a]：0、62.7、591、5740	母動物：5740 胚・胎児発生：<62.7
	ウサギ/New Zealand White	皮下、妊娠 7～19 日	VI[b]：0、3、7、30、300	母動物：300 胚・胎児発生：30
出生前・後発生及び母体機能	ラット/Sprague Dawley	経口、妊娠 6 日～分娩 20 日	VI[c]：0、300、3000、10000	母動物の生殖能及び次世代の出生前・後発生：10000

VI：ビランテロールトリフェニル酢酸塩

a：乳糖を媒体　b：PEG 400 及び 8% 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin 溶液の 1：4 混合液を媒体

c：1% w/v メチルセルロース溶液を媒体

ラットの雄受胎能に関する試験では、ビランテロールトリフェニル酢酸塩を 31508μg/kg/日まで吸入投与したが、交尾能及び受胎能に影響は認められなかった。

ラットの雌受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、ビランテロールトリフェニル酢酸塩を 37112μg/kg/日まで吸入投与したが、性周期、交尾能、受胎能及び剖検所見にビランテロールトリフェニル酢酸塩投与による影響はみられず、胎児に対する影響も観察されなかった。

ラットの胚・胎児発生に関する試験では、ビランテロールトリフェニル酢酸塩を 33733μg/kg/日まで吸入投与したが、母動物の黄体数、着床数、胎盤重量及び剖検所見に投与による影響は認められず、催奇形性を含め胎児に対する悪影響も観察されなかった。

ウサギの胚・胎児発生に関する試験では、ビランテロールトリフェニル酢酸塩の 5740 及び 300μg/kg/日までをそれぞれ吸入及び皮下投与した結果、62.7μg/kg/日以上の群及び 300μg/kg/日群に、眼瞼開存・部分/点状開存、口蓋裂、前・後肢の屈曲/異常回転、胸骨分節癒合、前頭骨骨化異常などの β_2 刺激薬により発現することが知られている異常が低頻度ではあるが観察された。また、いずれの試験においても高用量群に胎児体重の低値とそれに関連する骨格変異として胸骨分節・骨端・中手骨/趾骨/前肢中手骨の不完全骨化又は低骨化、肋軟骨結合部の異常、距骨の未骨化、胸椎椎体の未骨化などが観察された。

ウメクリジニウム臭化物/ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

試験系	動物種	投与経路、投与期間	投与量（μg/kg/日）
胚・胎児発生	ウサギ	皮下、妊娠 7～19 日	UMEC/VI[a]： 100/100、20/0、100/0、180/0、1500/0

UMEC：ウメクリジニウム臭化物　VI：ビランテロールトリフェニル酢酸塩
a：PEG400 及び 8% 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin 溶液の 1：4 混合液を媒体

ウサギを用いたウメクリジニウム臭化物及びビランテロールトリフェニル酢酸塩の併用皮下投与による胚・胎児発生に関する試験において、ウメクリジニウム臭化物の単独（100μg/kg/日）又はビランテロールトリフェニル酢酸塩との併用（100/100μg/kg/日）投与に関連した胚・胎児発生への影響は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性試験

ウメクリジニウム臭化物：

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

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

ビランテロール α-フェニルケイ皮酸塩を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）において突然変異誘発性を示さなかった。マウスリンフォーマ TK 試験では S9-mix 存在下において細胞毒性を示す高濃度でのみ陽性反応がみられた。また、シリアンハムスター胚細胞形質転換試験、ラット小核試験及び不定期 DNA 合成試験においても遺伝毒性を示さなかったことから、ビランテロールはヒトに対して遺伝毒性を有していないと判断した。

2) がん原性試験

ウメクリジニウム臭化物：

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

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

マウス及びラットにそれぞれビランテロールトリフェニル酢酸塩の 29500 及び 657μg/kg/日までを最長 104 週間反復吸入投与したところ、ビランテロールトリフェニル酢酸塩投与に関連する腫瘍性変化及び非腫瘍性変化（増殖性/非増殖性変化）が、両動物種の雌生殖器官（卵巣、子宮及び膣）に認められ、ラットでは早期死亡に関連する下垂体腺腫の発現頻度増加が、マウスでは鼻腔に非腫瘍性変化が観察された。これらの試験で観察された下垂体腫瘍及び雌性生殖器における増殖性の変化は、β_2 刺激薬の投与によりげっ歯類で発現することが知られているもので、その他にビランテロールトリフェニル酢酸塩投与に関連した腫瘍の発現は認められなかった。

3) 局所刺激性試験

ウメクリジニウム臭化物：

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

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

ヒト表皮及び角膜上皮モデル（*in vitro*）において、ビランテロールトリフェニル酢酸塩は刺激性を示さなかった。

4）皮膚感作性試験：

ウメクリジニウム臭化物：

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

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

マウス耳介塗布によるマウス局所リンパ節試験において、ビランテロールトリフェニル酢酸塩は感作性物質に該当しないことが示された。

5）ビランテロールトリフェニル酢酸塩の雌ラットにおける性ホルモン及び性周期への影響に関する検討

マウス及びラットの反復吸入投与試験において、雌の生殖器官（おもに卵巣、子宮及び乳腺）にビランテロールトリフェニル酢酸塩投与と関連する変化が観察されたことから、雌ラットにおける性ホルモン及び性周期への影響に関する検討を実施した。ビランテロールトリフェニル酢酸塩の 2 週間投与により、一部の動物で黄体ホルモン、卵胞刺激ホルモン及びプロラクチンレベルの軽度な高値がみられたが、性周期に影響は認められなかった。病理組織学的検査では、50000μg/kg/日群で出血性嚢胞が卵巣内に観察されたが、これらの動物に性周期、黄体及び卵胞発育の異常はみられず、性ホルモンレベルにも明らかな変化はみられなかった。6 ヵ月間投与後には、エストラジオールレベルの高値とともに不整性周期又は不規則な排卵と持続性膣上皮角化を示す動物の割合が増加し、膣上皮表層の角化亢進を伴った過形成及び分泌物を貯留した乳腺腺房の発達の発現頻度及び程度の軽度な増加がみられた。さらに、ビランテロールトリフェニル酢酸塩群では出血性嚢胞（14 日間投与群にも発現）の用量相関的な発現頻度の増加がみられ、子宮腺の扁平上皮化生及び乳腺上皮の過形成（1000μg/kg/日群の 1 例）が観察された。これらの変化はビランテロールトリフェニル酢酸塩の長期投与により卵胞嚢胞が形成された結果、エストラジオールが上昇し、これによりプロラクチンの上昇、エストラジオール/プロゲステロン比及びテストステロン/エストラジオール比の変動などの二次的なホルモン変化が生じたことによるものと考えられた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：ウメクリジニウム臭化物　劇薬
　　ビランテロールトリフェニル酢酸塩　劇薬

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：24 ヵ月
包装トレイ開封後は 6 週間以内に使用すること。

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

14.適用上の注意
14.1 薬剤交付時の注意
14.1.1 吸入前
(1) 患者に使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。
(2) 本剤は防湿のためアルミ包装されているので、使用開始直前にアルミ包装を開封するよう指導すること。
14.1.2 吸入時
本剤は口腔内への吸入投与にのみ使用すること（内服しても効果はみられない)。

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

患者向医薬品ガイド：有り
くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

承認条件：該当しない

承認条件としてのRMP策定は求められていなかったが､再審査時の医薬品リスク管理計画(Risk Management Plan：RMP）は、独立行政法人　医薬品医療機器総合機構の下記ページに掲載されている。
「承認条件としてのRMPの策定・実施が解除された品目一覧」
https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0003.html

6. 包装

〈アノーロエリプタ7吸入用〉
7吸入用［トレイ、乾燥剤入り］×1
〈アノーロエリプタ30吸入用〉
30吸入用［トレイ、乾燥剤入り］×1

7. 容器の材質

＜ブリスターストリップ＞
アルミニウム
＜エリプタ＞
ABS樹脂、ポリプロピレン、高密度ポリエチレン
＜トレイ及び蓋＞
アルミニウム

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし
同　効　薬：グリコピロニウム臭化物/インダカテロールマレイン酸塩、チオトロピウム臭化物水和物/オロダテロール塩酸塩、グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールフマル酸塩水和物

9. 国際誕生年月日

2013年12月18日（米国）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2014年7月4日
承認番号：　アノーロエリプタ7吸入用：22600AMX00742000
　　アノーロエリプタ30吸入用：22600AMX00743000

11. 薬価基準収載年月日

アノーロエリプタ7吸入用：2014年 9月 2日
アノーロエリプタ30吸入用：2015年5月29日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2023 年 12 月 6 日

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

8 年（2014 年 7 月 4 日～2022 年 7 月 3 日）（満了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販　売　名	HOT（9 桁）番号	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード	GS1 コード（販売包装単位）
アノーロエリプタ 7 吸入用	123639201	2259806G1021	622363901	14987246770016
アノーロエリプタ 30 吸入用	124264501	2259806G2028	622426401	14987246770030

17. 保険給付上の注意

該当しない

ＸＩ．文献

1. 引用文献

1） 日本呼吸器学会COPDガイドライン第5版作成委員会：COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン第5版．東京，メディカルレビュー社．2018.
2） 承認時評価資料：第Ⅲ相国際共同試験（DB2113373試験）（2014年7月4日承認、CTD 2.7.6）
3） 承認時評価資料：国内第Ⅲ相試験（DB2115362試験）（2014年7月4日承認、CTD 2.7.6）
4） 承認時評価資料：海外第Ⅰ相試験（DB2114635試験）（2014年7月4日承認、CTD 2.7.6）
5） 承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験（DB2113120試験）（2014年7月4日承認、CTD 2.7.6）
6） 承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験（AC4113073試験）（2014年7月4日承認、CTD 2.7.6）
7） 承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験（AC4113589試験）（2014年7月4日承認、CTD 2.7.6）
8） 承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験（AC4115321試験）（2014年7月4日承認、CTD 2.7.6）
9） 承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験（B2C109575試験）（2014年7月4日承認、CTD 2.7.6）
10） 承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験（B2C111045試験）（2014年7月4日承認、CTD 2.7.6）
11） 承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験（HZA113310試験）（2014年7月4日承認、CTD 2.7.6）
12） 承認時評価資料：第Ⅲ相国際共同試験（DB2113361試験）（2014年7月4日承認、CTD 2.7.6）
13） 承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験（DB2113360試験）（2014年7月4日承認、CTD 2.7.6）
14） 承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験（DB2113374試験）（2014年7月4日承認、CTD 2.7.6）
15） 承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験（DB2114417試験）（2014年7月4日承認、CTD 2.7.6）
16） 承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験（DB2114418試験）（2014年7月4日承認、CTD 2.7.6）
17） 承認時評価資料：第Ⅲ相国際共同試験（AC4115408試験）（2014年7月4日承認、CTD 2.7.6）
18） 承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験（DB2113359試験）（2014年7月4日承認、CTD 2.7.6）
19） 再審査報告書（2023年12月06日）
20） Salmon M，et al.：J Pharmacol Exp Ther．2013；345：260-270.
21） Slack RJ，et al.：J Pharmacol Exp Ther．2013；344（1）：218-230.
22） 承認時評価資料：国内第Ⅰ相試験（AC4113377試験）（2014年7月4日承認、CTD 2.7.6）
23） 承認時評価資料：海外第Ⅰ相試験（DB2114637試験）（2014年7月4日承認、CTD 2.7.6）
24） レルベア承認時評価資料（喘息）：国内第Ⅰ相試験（DB1112017試験）（2013年9月20日承認、CTD 2.7.6）
25） 承認時評価資料：海外第Ⅰ相試験（DB2114636試験）（2014年7月4日承認、CTD 2.7.6）
26） 承認時評価資料：海外第Ⅰ相試験（AC4112008試験）（2014年7月4日承認、CTD 2.7.6）
27） レルベア承認時評価資料（喘息）：海外第Ⅰ相試験（HZA102934試験）（2013年9月20日承認、CTD 2.7.6）
28） 承認時評価資料：海外第Ⅰ相試験（AC4112014試験）（2014年7月4日承認、CTD 2.7.6）
29） Kelleher D，et al.：Pulm Pharmacol Ther．2014；29（1）：49-57.
30） レルベア承認時評価資料（喘息）：海外第Ⅰ相試験（HZA105548試験）（2013年9月20日承認、CTD 2.7.6）
31） 承認時評価資料：海外第Ⅰ相試験（DB2113950試験）（2014年7月4日承認、CTD 2.7.6）

2. その他の参考文献

DB2114635試験： Kelleher D，et al.：Pulm Pharmacol Ther．2014；29（1）：49-57.（引用文献 30）
DB2113373試験： Donohue JF，et al.：Respir Med．2013；107（10）：1538-1546.
DB2115362試験： 南方良章 ほか：呼吸．2014；33（10）：1037-1047.
DB2113120試験： Feldman G，et al.：Pulm Pharmacol Ther．2012；25：465-471.
AC4113073試験： Donohue JF，et al.：Respir Med．2012；106：970-979.
AC4113589試験： Decramer M，et al.：Respir Physiol Neurobiol．2013；185：393-399.
AC4115321試験： Church A，et al.：BMC Pulmonary Medicine．2014；14（1）：2.
B2C109575試験： Lötvall J，et al.：Eur Respir J．2012；40（3）：570-579.
B2C111045試験： Hanania NA，et al.：Chest．2012；142（1）：119-127.
HZA113310試験： Sterling R，et al.：Respir Med．2012；106（8）：1110-1115.

DB2113361試験： Celli B，et al．：Chest．2014；145（5）：981-991．
DB2113360試験： Decramer M，et al．：Lancet Respir Med．2014；2（6）：472-486．
DB2113374試験： Decramer M，et al．：Lancet Respir Med．2014；2（6）：472-486．
DB2114417試験： Maltais F，et al．：Ther Adv Respir Dis．2014；8（6）：169-181．
DB2114418試験： Maltais F，et al．：Ther Adv Respir Dis．2014；8（6）：169-181．
AC4115408試験： Trivedi R，et al．：Eur Respir J．2014；43（1）：72-81．
DB2113359試験： Donohue JF，et al．：Respir Res．2014；15：78．
DB2114637試験： Mehta R，et al．：Clin Ther．2014；36（7）：1016-1027．
DB1112017試験： Nakahara N，et al．：Int J Clin Pharmacol Ther．2013；51（8）：660-671．
DB2114636試験： Mehta R，et al．：Int J Chron Obstruct Pulmon Dis．2015；10：15-23．
HZA102934試験： Allen A，et al．：J Bioequiv Availab．2013；5（4）：165-73．
HZA105548試験： Kempsford R，et al．：Br J Clin Pharmacol．2013；75（6）：1478-1487．
DB2113950試験： Mehta R，et al．：Int J Chron Obstruct Pulmon Dis．2013；8：159-167．
使用成績調査：大竹理恵 ほか：Prog Med．2020；40（3）：287-301．

ⅩⅡ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、2013 年 12 月に米国、2014 年 5 月に欧州において承認を取得して以来、各国で承認されている。

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

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（長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）

6. 用法及び用量

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

米国：2023 年 6 月改訂

販売名	ANORO ELLIPTA
剤形・規格	剤形：吸入粉末剤 規格：1 吸入あたり、ウメクリジニウム/ビランテロール 62.5/25μg
承認年月	2013 年 12 月
効能又は効果	慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者における維持治療
用法及び用量	ANORO ELLIPTA 62.5/25μg 1 吸入を 1 日 1 回吸入投与すること（経口吸入のみ）。 本剤は同じ時間帯に 1 日 1 回吸入すること。本剤は 24 時間に 1 回を超えて使用してはならない。

英国：2025 年 2 月改訂

販売名	ANORO ELLIPTA
剤形・規格	剤形：吸入粉末剤 規格：1 吸入あたり、ウメクリジニウム/ビランテロール 55/22μg*
承認年月	2014 年 5 月
効能又は効果	慢性閉塞性肺疾患（COPD）の成人患者における症状緩和を目的とした気管支拡張維持治療
用法及び用量	推奨用量及び最大投与量は、ANORO 55/22μg を 1 日 1 回、1 吸入である。 本剤の気管支拡張作用を維持するため、毎日同じ時間帯に吸入すること。 服用を忘れた場合は、翌日の通常の時間に次の服用量を吸入すること。

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

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、米国の添付文書、英国の SPC 及びオーストラリアの分類とは異なる。

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。ビランテロールの高用量の吸入又は皮下投与により、ウサギの胎児に眼瞼開存、口蓋裂などの所見及び発育抑制が報告されている。

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。ラットの授乳期にビランテロールを経口投与又はウメクリジニウムを皮下投与したとき、生後 10 日の出生児血漿中にビランテロール又はウメクリジニウムが検出された（それぞれ 1/54 及び 2/54 例）。

出典	記載内容
米国の添付文書 （2023年6月）	**Pregnancy** Risk Summary There are insufficient data on the use of ANORO ELLIPTA or its individual components, umeclidinium and vilanterol, in pregnant women to inform a drug-associated risk. *(See Clinical Considerations.)* In animal reproduction studies, umeclidinium administered via inhalation or subcutaneously to pregnant rats and rabbits was not associated with adverse effects on embryofetal development at exposures approximately 50 and 200 times, respectively, the human exposure at the maximum recommended human daily inhaled dose (MRHDID). Vilanterol administered via inhalation to pregnant rats and rabbits produced no fetal structural abnormalities at exposures approximately 70 times the MRHDID. The estimated risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. In the U.S. general population, the estimated risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. Clinical Considerations *Labor and Delivery*: ANORO ELLIPTA should be used during late gestation and labor only if the potential benefit justifies the potential for risks related to beta-agonists interfering with uterine contractility. **Lactation** Risk Summary There is no information available on the presence of umeclidinium or vilanterol in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Umeclidinium was detected in the plasma of offspring of lactating rats treated with umeclidinium suggesting its presence in maternal milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother’s clinical need for ANORO ELLIPTA and any potential adverse effects on the breastfed child from umeclidinium or vilanterol or from the underlying maternal condition.

出典	記載内容
英国のSPC （2025年2月）	Pregnancy There are no data from the use of umeclidinium/vilanterol in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity at exposures which are not clinically relevant after administration of vilanterol. Umeclidinium/vilanterol should be used during pregnancy only if the expected benefit to the mother justifies the potential risk to the foetus. Breast-feeding It is unknown whether umeclidinium or vilanterol are excreted in human milk. However, other beta$_2$-adrenergic agonists are detected in human milk. A risk to the newborns/infants cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue umeclidinium/vilanterol therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.
オーストラリアの分類： Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy	B3（2026年4月※　TGA* database） 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.

※確認した年月

*TGA：Therapeutic Goods Administration

（2）小児等に関する記載

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下の通りであり、米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

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 （2023年6月）	**Pediatric Use** The safety and effectiveness of ANORO ELLIPTA have not been established in pediatric patients. ANORO ELLIPTA is not indicated for use in pediatric patients.
英国のSPC （2025年2月）	*Paediatric population* There is no relevant use of ANORO ELLIPTA in the paediatric population (under 18 years of age) for the indication of COPD.

ⅩⅢ. 備考

その他の関連資料

「吸入器（エリプタ）をご使用になる方へ」（患者用使用説明書）
グラクソ・スミスクライン株式会社医療関係者向けホームページ参照
https://gskpro.com

専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。

(01)14987246770030

（アノーロエリプタ30吸入用）

グラクソ・スミスクライン株式会社
〒107-0052　東京都港区赤坂１－８－１

ANELIF01-D2607D
改訂年月2026年7月