

長時間作用性吸入気管支拡張剤

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)

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



ウメクリジニウム臭化物ドライパウダーインヘラー

貯 法: 室温保存
使用期限: 包装に表示
注 意: 「取扱い上の注意」の項参照

	7吸入用	30吸入用
承認番号	22700AMX00633	22700AMX00634
薬価収載	2015年5月	2015年5月
販売開始	2015年10月	2015年10月
国際誕生	2014年4月	

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

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

【組成・性状】

1. 組成

販売名	エンクラッセ62.5 μ g エリプタ
	7吸入用、30吸入用
1 プリスター中のウメクリジニウム臭化物含量	74.2 μ g (ウメクリジニウムとして62.5 μ g)
添加物	乳糖水和物 ^{注)} 、ステアリン酸マグネシウム
性状	本品は定量式吸入粉末剤で、プリスターの内容物は白色の粉末である。

注) 夾雑物として乳蛋白を含む。

【効能・効果】

慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解

効能・効果に関連する使用上の注意

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

【用法・用量】

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

用法・用量に関連する使用上の注意

本剤はなるべく同じ時間帯に1日1回吸入するよう患者を指導すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

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

2. 重要な基本的注意

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

※3. 副作用

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

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

* 本剤の承認された用量は、UMEC 62.5 μ g 1日1回である。

(1) 重大な副作用

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

(2) その他の副作用

	0.5%以上	頻度不明 ^{注)}
過敏症		発疹、そう痒症、血管浮腫
循環器	頻脈	
呼吸器	咳嗽	
消化器	口内乾燥、便秘	

注) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

4. 高齢者への投与

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

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

したとき、生後10日の出生児血漿中にUMECが検出された(2/54例。]

6. 小児等への投与

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

7. 過量投与

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

処置：対症療法を行うとともに、必要に応じて患者をモニターすること。

8. 適用上の注意

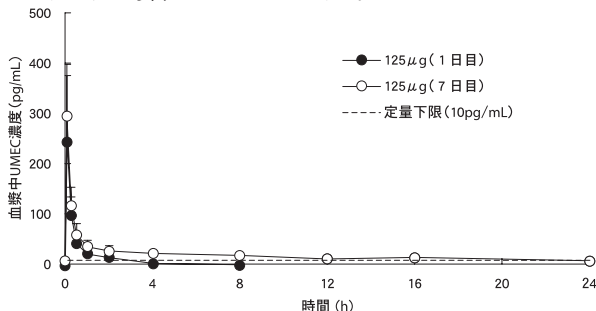
本剤は口腔内への吸入投与にのみ使用すること(内服しても効果はみられない)。医療従事者は、患者に正しい使用方法を十分に説明すること。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 健康成人

外国人健康成人男女9例(白人)にUMEC 125 μ gを1日1回7日間吸入投与したときのUMEC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った¹⁾。



外国人健康成人にUMEC 125 μ gを1日1回7日間吸入投与したときの血漿中UMEC濃度推移(平均値+標準偏差、n=9)

外国人健康成人にUMEC 125 μ gを1日1回7日間吸入投与したときの血漿中UMECの薬物動態パラメータ

投与日	Cmax (pg/mL)	tmax (h) ^{注1)}	AUC (pg·h/mL)
初日 (1日目)	220 [151, 320]	0.08 (0.08-0.12)	87 [68, 112] ^{注2)}
最終日 (7日目)	283 [220, 363]	0.08 (0.08-0.12)	122 [101, 147] ^{注2)} 482 [383, 607] ^{注3)}

幾何平均値 [95%信頼区間]、n=9

注1) 中央値(範囲)

注2) AUC₀₋₂：投与0時間から2時間までのAUC

注3) AUC_{0-τ}：投与0時間から投与間隔(24時間)のAUC

(2) 慢性閉塞性肺疾患患者

日本人及び外国人の慢性閉塞性肺疾患患者に本剤(UMEC 62.5 μ g)を吸入投与したときの定常状態におけるUMECの曝露量について、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った。

慢性閉塞性肺疾患患者での血漿中のUMEC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	Cmax (pg/mL)	AUC _{0-τ} (pg·h/mL)
日本人	18	80.4 [63.8, 99.9]	372.1 [300.1, 464.0]
外国人	399	69.8 [66.4, 73.4]	314.7 [300.2, 330.7]

幾何平均値 [95%信頼区間]

2. 絶対的バイオアベイラビリティ

外国人の健康被験者9例にUMEC 1000 μ gを吸入したときのUMECの絶対的バイオアベイラビリティは12.8%であった。

3. 分布

外国人の健康被験者6例にUMEC 65 μ gを静脈内投与したときの定常状態における分布容積の幾何平均値は86Lであった。UMECの血球結合は低かった。UMECの*in vitro*でのヒト血漿蛋白結合率は88.9%であった。

4. 代謝

UMECは*in vitro*試験において主にCYP2D6で代謝された。UMECの

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

5. 排泄

外国人の健康被験者6例に¹⁴C-UMEC 65 μ g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、放射能の尿糞中排泄率は各々約22及び58%であった。

6. 薬物相互作用

外国人の健康被験者16例にUMEC 500 μ gとCYP3A4阻害作用及びP-gp阻害作用を有するペラパミル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、UMECのCmax及びAUC_{0-τ}の平均値はそれぞれ5及び39%増加した²⁾。

7. 特別な集団

(1) 腎機能低下者(外国人のデータ)

重度の腎機能低下者9例にUMEC 125 μ gを単回吸入投与したときのUMECのCmax及びAUC₀₋₂の平均値は、健康被験者と比べてそれぞれ11及び10%低かった³⁾。

(2) 肝機能低下者(外国人のデータ)

中等度の肝機能低下者(Child-PughスコアB)9例にUMEC 125 μ gを7日間反復吸入投与したときのUMECのCmax及びAUC₀₋₂の平均値は、健康被験者と比べてそれぞれ24及び14%低かった¹⁾。

【臨床成績】

1. 第Ⅲ相国際共同臨床試験(日本人を含む)

(1) 慢性閉塞性肺疾患患者206例(日本人患者21例を含む)を対象に実施したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本剤を1日1回12週間投与した時の結果は下表の通りであった⁴⁾。

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

平均値±標準偏差(例数)

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

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

(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、本剤を1日1回24週間投与した時の結果は下表の通りであった⁵⁾。

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

平均値±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

2. 国内臨床試験

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

*) 本剤の承認された用量は、UMEC 62.5 μ g 1日1回である。

【薬効薬理】

UMECは長時間作用性の選択的ムスカリン受容体拮抗薬であり、すべてのムスカリン受容体サブタイプ(M1～M5受容体)に対して高い親和性を示す。UMECは気管支平滑筋に存在するムスカリン受容体へのアセチルコリンの結合を競合的に阻害することにより気管支平滑筋収縮を抑制する。*In vitro*でUMECのM3受容体に対する作用は緩徐な回復性を示し、UMECのモルモットへの単回気管内投与により、アセチルコリン誘発気管支収縮に対して長時間持続性の抑制作用を示した。

【有効成分に関する理化学的知見】

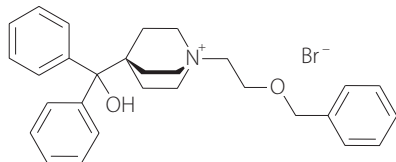
一般名：ウメクリジニウム臭化物 (Umeclidinium Bromide)

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

分子式：C₂₉H₃₄BrNO₂

分子量：508.49

構造式：



性状：白色の粉末である。

【取扱い上の注意】

薬剤交付時

- 患者に使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。
- 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。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

エンクラッセ62.5 μ gエリプタ7吸入用×1

エンクラッセ62.5 μ gエリプタ30吸入用×1

【主要文献】

- Mehta R, et al. : Clin Ther, **36**(7) : 1016-1027 (2014)
- Mehta R, et al. : Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, **8** : 159-167 (2013)
- Mehta R, et al. : Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, **10** : 15-23 (2015)
- Trivedi R, et al. : Eur Respir J, **43**(1) : 72-81 (2014)
- Donohue J, et al. : Respir Med, ; **107**(10) : 1538-1546 (2013)

【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15

カスタマー・ケア・センター

TEL : 0120-561-007(9:00～18:00/土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX : 0120-561-047(24時間受付)

製造販売元(輸入)

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15 GSKビル

<http://jp.gsk.com>

