

貯法：室温保存
有効期間：24ヵ月

長時間作用性吸入気管支拡張剤
ウメクリジニウム臭化物ドライパウダーインヘラー

日本標準商品分類番号
872259

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



規制区分：

処方箋医薬品^{注)}
注)注意－医師等の処方箋
により使用すること

	7吸入用	30吸入用
承認番号	22700AMX00633	22700AMX00634
販売開始	2015年10月	2015年10月

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。][9.1.2参照]
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	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
有効成分	1ブリストア中 ウメクリジニウム臭化物74.2 μ g(ウメクリジニウムとして62.5 μ g)	
添加剤	乳糖水和物 ^{注)} 、ステアリン酸マグネシウム	

注)夾雑物として乳蛋白を含む。

3.2 製剤の性状

販売名	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
剤形・性状	白色の吸入粉末剤	

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

- 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]

6. 用法及び用量

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。

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。
- 8.3 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。

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 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。
[11.1参照]

9.1.2 前立腺肥大(排尿障害がある場合を除く)のある患者

排尿障害が発現するおそれがある。[2.2参照]

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のみ投与すること。

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ウメクリジニウムが検出された(2/54例)。

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。

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。

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。

11.1 重大な副作用

心房細動(頻度不明)

[9.1.1参照]

11.2 その他の副作用

	0.5%以上	頻度不明
過敏症		発疹、そう痒症、血管浮腫
循環器	頻脈	
呼吸器	咳嗽	
消化器	口内乾燥、便秘	
腎臓・泌尿器		尿閉
眼	霧視	眼痛

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)が発現するおそれがある。

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)。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人

健康成人男女9例にウメクリジニウム(UMEC) 125 μ g^{注)}を1日1回7日間吸入投与した時の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⁾(外国人データ)。

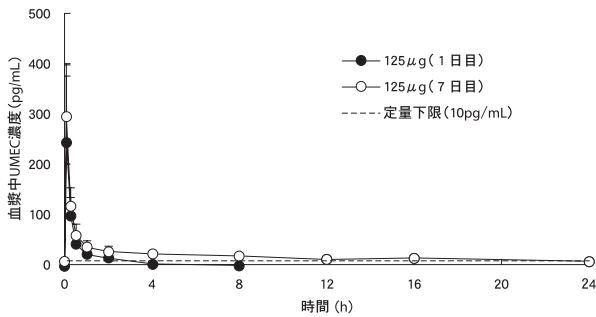


図1 健康成人にUMEC 125µgを1日1回7日間吸入投与した時の血漿中UMEC濃度推移(平均値+標準偏差、9例)

表1 健康成人にUMEC 125µgを1日1回7日間吸入投与した時の血漿中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]、9例

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

16.1.2 慢性閉塞性肺疾患患者

慢性閉塞性肺疾患患者にUMEC 62.5µgを1日1回吸入投与した時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。

表2 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]

16.2 吸収

健康成人9例にUMEC 1000µg^{注)}を単回吸入投与した時のUMECの絶対的バイオアベイラビリティは12.8%であった(外国人データ)。

16.3 分布

16.3.1 分布容積

健康成人6例にUMEC 65µgを静脈内投与^{注)}した時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(外国人データ)。

16.3.2 血漿蛋白結合率

In vitroでのUMECのヒト血漿蛋白結合率は88.9%であった。

16.3.3 血球移行

In vitroでのUMEC(50~500ng/mL)のヒト血液/血漿比は、0.541~0.560であった。

16.4 代謝

In vitro試験において、UMECは主に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。

16.5 排泄

健康成人6例に¹⁴C-UMEC 65µgを単回静脈内投与^{注)}した時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(外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能低下者

重度の腎機能低下者(CLcr: 30mL/分未満)及び健康成人各9例にUMEC 125µg^{注)}を単回吸入投与した時のUMECのCmax及びAUC₀₋₂は、健康成人と比べてそれぞれ11及び10%低かった²⁾(外国人データ)。

16.6.2 肝機能低下者

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UMEC 125µg^{注)}を7日間反復吸入投与した時のUMECのCmax及びAUC₀₋₂は、健康成人と比べてそれぞれ24及び14%低かった¹⁾(外国人データ)。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 その他の薬剤

健康成人16例にUMEC 500µg^{注)}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1日1回5日間反復併用投与した時、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³⁾(外国人データ)。注)本剤の承認用量は、UMEC 62.5µg 1日1回吸入投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験

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、UMEC 62.5µgを1日1回12週間投与した時の結果は下表の通りであった⁴⁾。

		UMEC 62.5µg	プラセボ
全体集団			
トラフ FEV ₁ (L)	ベースライン	1.255±0.5657(69)	1.214±0.4305(68)
	投与12週後	1.379±0.6315(61)	1.249±0.4571(50)
	変化量	0.119±0.2139(61)	0.000±0.2381(50)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{注1)} p値 ^{注1)}	0.127 [0.052, 0.202] p<0.001	
日本人部分集団			
トラフ FEV ₁ (L)	ベースライン	1.424±0.5401(7)	1.079±0.4205(8)
	投与12週後	1.514±0.5942(7)	1.109±0.4355(4)
	変化量	0.089±0.1160(7)	-0.165±0.3842(4)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{注2)}	0.243 [0.006, 0.481]	

平均値±標準偏差(例数)

注1) 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
注2) 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

副作用発現頻度は、UMEC 62.5µg群で3%(2/69例)であった。副作用は、咽喉乾燥1%(1/69例)及び呼吸困難1%(1/69例)であった。

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験

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、UMEC 62.5µg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⁾。

		UMEC 62.5µg	プラセボ
全体集団			
トラフ 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] ^{注1)} p値 ^{注1)}	0.115 [0.076, 0.155] p<0.001	
日本人部分集団			
トラフ FEV ₁ (L)	ベースライン	1.118±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] ^{注2)}	0.215 [0.018, 0.412]	

平均値±標準偏差(例数)

注1) 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
注2) 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

副作用発現頻度は、UMEC 62.5µg群で8%(34/418例)であった。主な副作用は、咳嗽1%未満(3/418例)及び上気道感染1%未満(3/418例)であった。

17.1.3 国内第Ⅲ相試験

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 125µg^{注)}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。

副作用発現頻度は、10%(13/131例)であった。主な副作用は、発声障害2%(3/131例)であった。

注)本剤の承認用量は、UMEC 62.5µg 1日1回吸入投与である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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、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。

18.2 ムスカリン受容体への作用

UMECはin vitroで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し、UMECのM3受容体に対する拮抗作用は緩徐な回復性を示した。

18.3 気管支収縮に対する作用

UMECは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。

19. 有効成分に関する理化学的知見

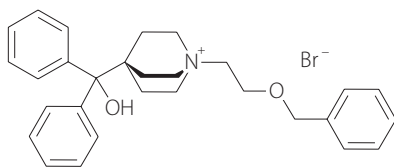
一般的名称：ウメクリジニウム臭化物(Umeclidinium Bromide)

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

化学構造式：



性状：白色の粉末である。

21. 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。

22. 包装

〈エンクラッセ62.5μgエリプタ7吸入用〉

7吸入用[トレイ、乾燥剤入り]×1

〈エンクラッセ62.5μgエリプタ30吸入用〉

30吸入用[トレイ、乾燥剤入り]×1

23. 主要文献

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

24. 文献請求先及び問い合わせ先

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂1-8-1

カスタマー・ケア・センター

TEL : 0120-561-007 (9:00~17:45/土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX : 0120-561-047 (24時間受付)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂 1-8-1

<http://jp.gsk.com>

