

COPD治療配合剤

ウメクリジニウム臭化物・ピ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

貯法：室温保存
有効期間：24ヵ月



アノロエリプタ 7吸入用 アノロエリプタ 30吸入用

ANORO ELLIPTA 7doses
ANORO ELLIPTA 30doses

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	22600AMX00742	22600AMX00743
販売開始	2014年9月	2015年10月

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 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。]
- 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]
- 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	アノロエリプタ7吸入用	アノロエリプタ30吸入用
有効成分	1プリストアチン 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) ピランテロールトリフェニル酢酸塩40μg(ピランテロールとして25μg)	
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	アノロエリプタ7吸入用	アノロエリプタ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(長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入β₂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

- 本剤は慢性閉塞性肺疾患の症状の長期管理に用いること。
- 本剤は慢性閉塞性肺疾患の増悪時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]
- 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。

6. 用法及び用量

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

8. 重要な基本的注意

- 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]
- 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。
- 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ため、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]

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。β₂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β₂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。

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。ピ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閉、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。ラットの授乳期にピ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ピ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)。

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。

10. 相互作用

ピランテロールは、主としてCYP3A4で代謝される。[16.4参照]

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、血中のピ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、ピ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	ピランテロールの作用が減弱するおそれがある。	β受容体においてピランテロールと競合する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

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）
[9.1.2参照]

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
	消化器	口内乾燥
	筋骨格系	筋痙攣
	腎臓・泌尿器	排尿困難
	眼	眼圧上昇、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）の発現やβ₂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・ピランテロール 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]

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75例にウメクリジニウム・ピランテロール（以下、UMEC・VI）125・25μg^(註)を1日1回10日間吸入投与した時、投与10日目の血漿中UMEC及びVI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（外国人データ）。

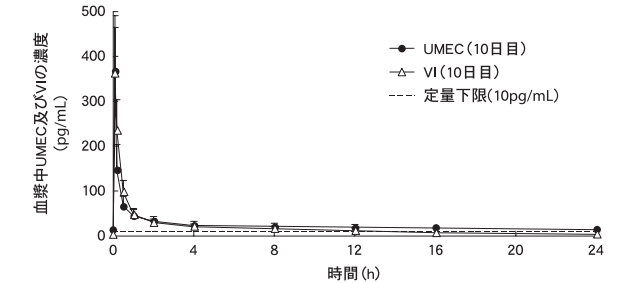


図8 健康成人にUMEC・VI 125・25μgを1日1回10日間吸入投与した時の血漿中UMEC及びVIの濃度推移（平均値±標準偏差、74例）

表1 健康成人にUMEC・VI 125・25μgを1日1回10日間吸入投与した時の血漿中UMEC及びVIの薬物動態パラメータ

測定薬物	Cmax (pg/mL)	tmax (h) ^(註1)	AUC _{0-τ} (pg・h/mL)
UMEC	334[294, 379]	0.10(0.08-0.15)	495[431, 569]
VI	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)

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・VI 62.5・25μgを吸入投与した時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った。

表2 慢性閉塞性肺疾患患者での血漿中のUMEC及びVI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	UMEC		VI	
		Cmax (pg/mL)	AUC _{0-τ} (pg・h/mL)	Cmax (pg/mL)	AUC _{0-τ} (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]

16.2 吸収

健康成人9例にUMEC 1000μg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）。
健康成人16例にVI 100μgをフルチカゾンフランカルボン酸エステル（以下、FF）800μgと併用で吸入投与した時のVIの絶対的バイオアベイラビリティは27.3%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又は16例にそれぞれUMEC 65μg又はVI 55μgを静脈内投与した時の定常状態における分布容積の幾何平均値はそれぞれ86及び165L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及びVIのヒト血漿蛋白結合率は、それぞれ88.9及び93.9%であった。

16.3.3 血球移行

*In vitro*でのUMEC及びVI（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。

16.4 代謝

*In vitro*試験において、UMEC及びVIはそれぞれ主にCYP2D6及びCYP3A4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）を生成し、VIからは主にO-脱アルキル化された代謝物が生成する。[10.参照]

16.5 排泄

健康成人6例に¹⁴C-UMEC 65μgを単回静脈内投与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・糞中排泄率はそれぞれ約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・VI 125・25μg^(註)を単回吸入投与した時のUMECのCmax及びAUC_{0-τ}は健康成人と比べてそれぞれ2%低下及び10%増加し、VIのCmax及びAUC_{0-τ}はそれぞれ3及び21%増加した¹⁾（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・VI 125・25μg^(註)を単回吸入投与した時のUMECのCmax及びAUC_{0-τ}は健康成人と比べてそれぞれ15及び6%低下し、VIのCmax及びAUC_{0-τ}はそれぞれ22及び26%低下した。重度の肝機能低下者にUMEC・VIを投与する試験は実施されていない²⁾（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール

健康成人18例にVI 25μg（FF 200μgと同時に吸入投与）とCYP3A4阻害薬であるケトコナゾール400mg（経口）を反復併用投与した時の薬物相互作用を検討した。その結果、併用投与時のVIのCmax及びAUC_{0-τ}の平均値はそれぞれ22及び65%増加した³⁾（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.2 その他の薬剤

健康成人16例にUMEC・VI 500・25μg^(註)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時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11%低下及び37%増加し、VIのCmax及びAUC₀₋₂の平均値はそれぞれ5及び14%増加した⁴⁾（外国人データ）。
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。

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・VI 62.5・25μgを1日1回24週間投与した時のトラフFEV₁値（L）は下表のとおりであった⁵⁾。

		UMEC・VI 62.5・25 μ g群	UMEC 62.5 μ g群	VI 25 μ g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] ^{注1)} p値 ^{注1)}	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・ 25 μ g群との差 [95%信頼区間] ^{注1)} p値 ^{注1)}		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] ^{注2)} p値 ^{注2)}	0.201 [0.013, 0.388]	0.215 [0.018, 0.412]	0.114 [-0.076, 0.303]	
	UMEC・VI 62.5・ 25 μ g群との差 [95%信頼区間] ^{注2)}		-0.014 [-0.177, 0.149]	0.087 [-0.067, 0.241]	

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・VI 62.5・25 μ g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。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

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、UMEC・VI 125・25 μ g^{注1)}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⁶⁾。

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。

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・25 μ g^{注1)}、500・100 μ g^{注1)}、UMEC 500 μ g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・25 μ g^{注1)}投与後10分で4.3(6.4)msec、UMEC・VI 500・100 μ g^{注1)}投与後30分で8.2(10.2)msec、UMEC 500 μ g投与後30分で-0.8(1.1)msecであった⁷⁾(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・25 μ g 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。

VIは長時間作用性 β_2 刺激剤であり、アデニル酸シクラーゼを活性化し細胞内の環状アデノシンリン酸を増加させることで、気管支平滑筋を弛緩させる。

18.2 UMECの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。

VIはモルモットへの単回噴霧投与によりヒスタミン誘発気管支収縮を持続的に抑制した。

19. 有効成分に関する理化学的知見

〈ウメクリジニウム臭化物〉

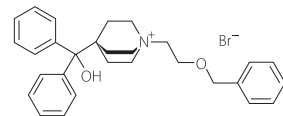
一般的名称：ウメクリジニウム臭化物(Umeclidinium Bromide)

化 学 名：1-[2-(Benzylxy)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。

〈ピランテロールトリフェニル酢酸塩〉

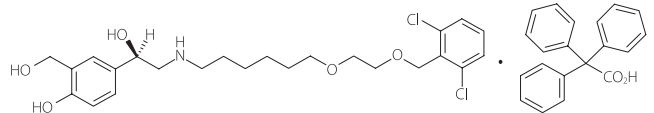
一般的名称：ピランテロールトリフェニル酢酸塩(Vilanterol Trifenatate)

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

分 子 式：C₂₄H₃₃Cl₂NO₅・C₂₀H₁₆O₂

分 子 量：774.77

化学構造式：



性 状：白色の粉末である。

22. 包装

〈アノーロエリプタ[®]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

23. 主要文献

- Mehta R, et al. : Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015 ; 10 : 15-23
- Mehta R, et al. : Clin Ther. 2014 ; 36(7) : 1016-1027
- Kempsford R, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2013 ; 75(6) : 1478-1487
- Mehta R, et al. : Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2013 ; 8 : 159-167
- Donohue JF, et al. : Respir Med. 2013 ; 107(10) : 1538-1546
- 南方良章ほか：呼吸. 2014 ; 33 : 1037-1047
- Kelleher D, et al. : Pulm Pharmacol Ther. 2014 ; 29(1) : 49-57

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

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)

<https://jp.gsk.com>

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