

再審査報告書

令和5年9月15日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販売名	エンクラッセ 62.5 µg エリプタ 7 吸入用 エンクラッセ 62.5 µg エリプタ 30 吸入用
有効成分名	ウメクリジニウム臭化物
申請者名	グラクソ・スミスクライン株式会社
承認の 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
承認の 用法・用量	通常、成人にはエンクラッセ 62.5 µg エリプタ 1 吸入（ウメクリジニウムとして 62.5 µg）を 1 日 1 回吸入投与する。
承認年月日	平成 27 年 3 月 26 日
再審査期間	アノーロエリプタ 7 吸入用、他の残余期間※ （平成 27 年 3 月 26 日～令和 4 年 7 月 3 日）
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。
備考	※ ウメクリジニウム臭化物を有効成分の 1 つとするアノーロエリプタ 7 吸入用、他（平成 26 年 7 月 4 日付承認）の残余期間とされた。

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（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。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

エンクラッセ 62.5 µg エリプタ 7 吸入用及び同 62.5 µg エリプタ 30 吸入用（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
● 心血管系事象	● 該当なし	● 該当なし
有効性に関する検討事項		
● 使用実態下における有効性		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
● 使用成績調査	● 使用成績調査	● 該当なし

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	使用実態下における本剤の安全性及び有効性に関する情報を収集、評価する。
安全性検討事項	心血管系事象
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）（以下、「COPD」）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解を目的に、本剤が初めて投与された患者
実施期間	平成 27 年 11 月から平成 31 年 1 月
目標症例数	1,000 例
観察期間	各症例当たりの観察期間（本剤投与期間）は、本剤投与開始後 1 年間
実施施設数	170 施設
収集症例数	1,073 例
安全性解析対象症例数	1,017 例
有効性解析対象症例数	878 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

本剤の安全性検討事項（重要な特定されたリスク）とされた心血管系事象について、使用成績

調査における発現状況は、表 4 のとおりであった。本調査における心血管系事象の発現割合は、患者背景等が異なるため、直接比較は困難なものの、承認時まで実施した第 III 相試験を併合¹⁾した集団の日本人患者における心血管系事象に関連する副作用の発現割合 2.2% (4/183 例) を上回るものではなかった。以上より、本剤の安全性検討事項に新たな懸念はなく、現時点では特段の対応は不要と判断した。

表 4 使用成績調査における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	1,017 例			
	重篤		非重篤	
安全性検討事項	発現症例数	発現割合%	発現症例数	発現割合%
重要な特定されたリスク	—		—	
心血管系事象 ^{*1}	3	(0.3)	1	(0.1)
重要な潜在的リスク	—		—	
該当なし	—	—	—	—

MedDRA/J version 22.0

リスクの定義において、MedDRA 標準検索式を SMQ と略す。

*1: SMQ 「不整脈」、SMQ 「心不全」、SMQ 「心筋梗塞」、SMQ 「その他の虚血性心疾患」、SMQ 「中枢神経系出血」又は SMQ 「脳血管性疾患」のいずれかに該当する事象

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時点の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 8 例 8 件、予測できない（以下、「未知の」）重篤な副作用は 20 例 29 件、未知の非重篤な副作用は 138 例 211 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時点における未知の副作用のうち、MedDRA 基本語別で総数 5 件以上の副作用の発現状況は表 5 のとおりであった。発声障害及び同一有効成分を含むアノーロエリプタで 14 例 14 件の報告があった口腔咽頭痛については、再審査申請後の令和 5 年 9 月に添付文書の 11.2 その他の副作用の項に追記した。その他の未知の副作用については、「使用上の注意」の改訂等の対応を検討した結果、いずれも原疾患、本剤以外の要因、併用薬等の複数の要因が考えられる、あるいは情報不足により評価が困難等で、本剤との関連性が明確な症例の集積が認められていないことから、現時点では「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表 5 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数 [※]	症例数	件数 [※]	症例数	件数 [※]
合計	147	240	20	29	138	211
感染症および寄生虫症	11	15	7	10	4	5
肺炎	5	5	5	5	0	0
神経系障害	18	18	0	0	18	18
味覚不全	8	8	0	0	8	8
呼吸器、胸郭および縦隔障害	61	79	5	5	60	74
労作性呼吸困難	5	5	0	0	5	5
呼吸困難	14	14	0	0	14	14
喉頭不快感	9	9	0	0	9	9
発声障害	24	24	0	0	24	24

¹⁾ 第 III 相国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験（AC4115408 試験、DB2113361 試験及び DB2113373 試験）並びに第 III 相国内非盲検試験（AC4115361 試験）

胃腸障害	29	37	4	5	25	32
悪心	8	8	0	0	8	8
腎および尿路障害	14	15	0	0	14	15
排尿困難	10	10	0	0	10	10
一般・全身障害および投与部位の状態	25	27	0	0	25	27
胸部不快感	4	5	0	0	4	5

MedDRA/J version 25.0

*同一症例において MedDRA 基本語が同一となる副作用等が複数回発現した場合の「件数」は発現回数にて集計した。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

使用成績調査の有効性解析対象症例において、主治医判定による有効割合²⁾は 89.9% (789/878 例) であり、COPD アセスメントテスト (以下、「CAT」)³⁾ のスコア及び呼吸機能検査の 1 秒量 (以下、「FEV₁」)⁴⁾ の推移は表 6 及び表 7 のとおりであった。承認時までの国際共同第 III 相試験における本剤 62.5 µg 群の FEV₁ 変化量 (平均値±標準偏差) は、119±214 mL (AC4115408 試験：投与 12 週間後)、123±225 mL (DB2113373 試験：投与 24 週間後) であり、評価時期、患者背景等が異なるため、直接比較は困難なものの、本調査において、同程度の FEV₁ の増加が認められた。また、CAT スコアの減少等も踏まえると、本剤の有効性に特段の懸念はないと判断した。

表 6 CAT スコア及びその変化量の推移

測定時点	症例数	平均±標準偏差	平均±標準偏差
開始時	448	13.9±8.2	—
1 カ月後	382	10.4±7.3	−3.5±6.7
1 年後	254	9.5±7.5	−4.3±7.0

表 7 FEV₁ 値及びその変化量の推移

測定時点	症例数	平均±標準偏差*	平均±標準偏差*
開始時	441	1762±679	—
1 カ月後	341	1874±719	120±243
1 年後	250	1910±714	147±249

* 単位は mL で示す。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) に報告した外国の措置報告は 1 件、研究報告は 1 件であった。その概要は表 7 のとおりであり、情報入手時点で添付文

²⁾ 本剤投与開始日から 1 年後又は投与中止・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、CAT スコアの推移等より、「有効」、「無効」の 2 段階、「判定不能」を含む 3 区分で判定した。有効割合は有効性解析対象症例に占める有効症例の割合とした。

³⁾ 8 項目からなる患者向け質問票で、COPD の状態が健康と日常生活にどのような影響を与えているかを調べるもの。スコアが低いほど、影響が小さいことを示す。

⁴⁾ 努力肺活量で、最初の 1 秒間に吐き出した空気量 (mL)

書改訂の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表7 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	英国に輸入されたウメクリジニウム臭化物製剤について、規定された保存状態から一時的に逸脱した可能性があるため予防的に回収された（令和元年7月）。
研究報告	競合的ムスカリン性アセチルコリン受容体遮断薬と長時間作用性 β_2 刺激薬の併用療法は急性冠動脈症候群の高リスクと関連するという報告（令和3年12月）。
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上