

COPD治療配合剤

規制区分：

処方せん医薬品

(注意－医師等の処方せんにより使用すること)

アノロエリプタ[®]7吸入用

ANORO[®] ELLIPTA[®] 7doses

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

使用期限：包装に表示

注 意：「取扱い上の注意」の項参照

承認番号	22600AMX00742
薬価収載	2014年9月
販売開始	2014年9月
国際誕生	2013年12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】

アノロエリプタ		
7 吸入用		
	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
1 プリスター中の量	74.2 μ g (ウメクリジニウムとして62.5 μ g)	40 μ g (ピランテロールとして25 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(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)

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、成人にはアノロエリプタ 1 吸入(ウメクリジニウムとして62.5 μ g及びピランテロールとして25 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

患者に対し、本剤の過度の使用により不整脈、心停止等の重篤な副作用が発現する危険性があることを理解させ、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。〔重要な基本的注意〕、「過量投与」の項参照)

【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) 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。]
- (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。]
- (3) 高血圧の患者[血圧を上昇させるおそれがある。]
- (4) 糖尿病の患者[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。血糖値をモニタリングするなど慎重に投与すること。]
- (5) 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。なお、気管支喘息を合併した慢性閉塞性肺疾患患者に本剤を適用する場合には、気管支喘息の管理が十分行われるよう注意すること。
- (2) 本剤は急性増悪の治療を目的としておらず、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。
- (3) 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。
- (4) 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・用量を超えて投与しないよう注意すること。〔過量投与〕の項参照)

3. 相互作用

ピランテロールトリフェニル酢酸塩は、主としてCYP3A4で代謝される。また、ウメクリジニウム臭化物は、主としてCYP2D6で代謝される。

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	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。〔薬物動態〕の項参照)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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	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。「[薬物動態]」の項参照)

4. 副作用

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)125/25 μ g*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 125/25 μ g*が投与された130例中8例(6.0%)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(1.5%)であった。(承認時)

*) 本剤の承認された用量は、UMEC/VI 62.5/25 μ g 1日1回である。

(1) 重大な副作用

心房細動(頻度不明)：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)}
感染症		咽頭炎
循環器	頻脈	
呼吸器	咳嗽	
消化器	口内乾燥	便秘

注) 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。

5. 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。

6. 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。]

(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)。]

7. 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)。

8. 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)の発現や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 500/100 μ g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。「[薬物動態]」の項参照)

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。

9. 適用上の注意

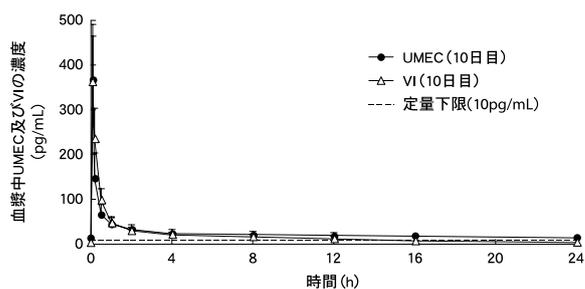
本剤は口腔内への吸入投与にのみ使用すること(内服しても効果はみられない)。医療従事者は、患者に正しい使用方法を十分に説明すること。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 健康成人

外国人健康成人75例(白人、アフリカ系、アジア系及び混血、データ数：n=74)にUMEC/VI 125/25 μ g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。



外国人健康成人にUMEC/VI 125/25 μ gを1日1回10日間吸入投与したときの血漿中UMEC及びVIの濃度推移(平均値+標準偏差、n=74)

外国人健康成人にUMEC/VI 125/25 μ gを1日1回10日間吸入投与したときの血漿中VI及びUMEC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-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n=74

注1) 中央値(範囲)

(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(62.5/25 μ g)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った。

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	
		C _{max} (pg/mL)	AUC _{0-τ} (pg·h/mL)	C _{max} (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]

2. 絶対的バイオアベイラビリティ

(1) 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。

(2) 外国人の健康被験者16例にVI 100 μ gをフルチカゾンフランカルボン酸エステル(以下、FF) 800 μ gと併用で吸入投与したときのVIの絶対的バイオアベイラビリティは27.3%であった。

3. 分布

外国人の健康被験者6又は16例にそれぞれUMEC 65 μ g又はVI 55 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それぞれ86及び165Lであった。UMEC及びVIの血球結合は低かった。UMEC及びVIの*in vitro*で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。

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。

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それぞれ約22及び58%であった。

6. 薬物相互作用

(1) UMEC 125 μ gとVI 25 μ gを併用吸入投与した際の薬物動態に薬物相互作用は認められていない。

- (2) 外国人の健康被験者18例にVI 25 μ g (FF 200 μ g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ときの薬物相互作用を検討した。その結果、併用投与時のVIのC_{max}及びAUC_{0- ∞} の平均値はそれぞれ22及び65%増加した¹⁾。
- (3) 外国人の健康被験者16例にUMEC/VI 500/25 μ g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、UMECのC_{max}及びAUC_{0- ∞} の平均値はそれぞれ11%低下及び37%増加し、VIのC_{max}及びAUC₀₋₂の平均値はそれぞれ5及び14%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/VI 125/25 μ gを単回吸入投与したときのUMECのC_{max}及びAUC_{0- ∞} の平均値は健康被験者と比べてそれぞれ2%低下及び10%増加し、VIのC_{max}及びAUC_{0- ∞} の平均値はそれぞれ3及び21%増加した。
- (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/VI 125/25 μ gを単回吸入投与したときのUMECのC_{max}及びAUC_{0- ∞} の平均値は健康被験者と比べてそれぞれ15及び6%低下し、VIのC_{max}及びAUC_{0- ∞} の平均値はそれぞれ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。

8. 心電図に対する影響(外国人のデータ)

健康被験者103例にUMEC/VI 125/25 μ g、500/100 μ g、UMEC 500 μ gを1日1回10日間反復吸入投与したときの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投与後10分で4.3(6.4)msec、UMEC/VI 500/100 μ g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。(本剤の承認された用量は、UMEC/VI 62.5/25 μ g 1日1回である。)

【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週間投与した時のトラフFEV₁(L)は下表のとおりであった³⁾。

		本剤 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] ^{a)} 、 p値 ^{b)}	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	
	本剤 62.5/25 μ gとの差 [95%信頼区間] ^{a)} 、 p値 ^{b)}		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]	
	本剤 62.5/25 μ gとの差 [95%信頼区間] ^{b)}		-0.014 [-0.177, 0.149]	0.087 [-0.067, 0.241]	

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*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/VI 62.5/25 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。

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3',5'-リン酸を増加させることで、気管支平滑筋を弛緩させる。VIはモルモットへの単回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。

【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

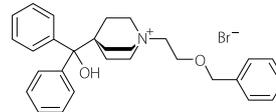
(Umeclidinium Bromide)

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。

一般名：ビランテロールトリフェニル酢酸塩

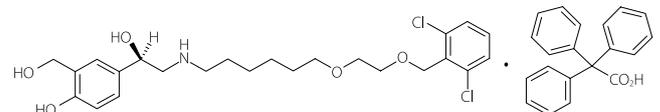
(Vilanterol Trifenatate)

化学名：4-[(1R)-2-[(6-[2-[(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

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。

【包装】

アノーロエリプタ7吸入用×1

【主要文献】

- Kempford R, et al. : Br J Clin Pharmacol, **75**(6) : 1478-1487 (2013)
- Mehta R, et al. : Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, **8** : 159-167 (2013)
- Donohue JF, 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)

アノーロ® エリプタ® の吸入方法

《注意》吸入するときまで、カバーを開けないでください (カバーを開けると薬が1回分セットされます)

吸入前の準備

カウンターの表示を確認してください



- 薬の残りの使用回数が表示されます。未使用の状態では、「7」と表示されています。



- カバーを閉じた状態でカウンターの表示が「0」になったら終了です。
- カウンター表示が「0」になった後、カバーを開けると、カウンター全面が赤くなります。使用はできません。

カウンター
拡大図

カバーを閉じた状態

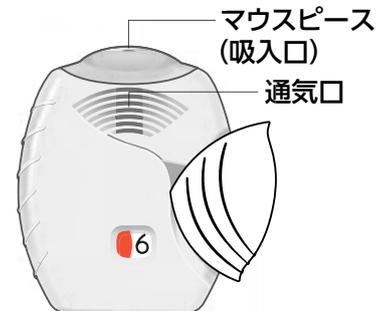


カバー

・カバーを開けることにより1回分の薬がセットされます。

カウンター

カバーを開けた状態



マウスピース
(吸入口)

通気口

カウンター



カバーを「カチッ」と音がするまで開ける

- カバーを開けることにより1回分の薬がセットされ、カウンターの数が1つ減ったことを確認してください。
- **カバーを開けるときに重さ(抵抗)を感じることや、きしみ音がすることがありますが、これは吸入器の内部で薬がセットされる時の音であり、故障ではありません。**
- カバーを開け、吸入せずに閉じた場合、薬は内部に格納されますので、その1回分は再び使用することはできません。また、一度に2回分を吸入することもあります。
- カバーを開けてから吸入するまで、振ったり叩いたりしないでください。



息をはき出してから、マウスピース(吸入口)をくわえ強く深く「スーッ」と息を吸い込む

- 無理をしない程度に息をはき出してください。マウスピース(吸入口)に息を吹きかけないよう、注意してください。
- **通気口を指でふさがないように注意し、マウスピース(吸入口)をくわえ、強く深く「スーッ」と息を吸い込みましょう。**
- マウスピース(吸入口)から唇を離し、そのまま3~4秒程度息を止め、その後ゆっくりと静かに息をはき、元の呼吸に戻してください。



吸入後はうがいをしましょう

吸入後は、のどや口の中に残っている薬を洗い流すためにうがいをしてください。

アノーロ® エリプタ® をご使用になる方へ

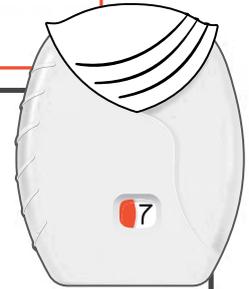
この薬は、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）という病気によって起こる症状（息切れなど）を、毎日定期的に吸入することで改善する薬です。
一時的に苦しくなった時の急性症状を改善するための薬ではありません。
医師の指示に従い、毎日決まった時間に定期的に吸入してください。

用法・用量

主治医から指示された用法・用量に従ってください。
(なるべく同じ時間帯に) **1日1回1吸入**してください。

注意

- 包装トレイは使用開始直前に開封してください。
- 包装トレイを開封後は6週間以内に使用してください。
薬が残った場合、保管しないで廃棄してください。
- 高温多湿のところを避けて室温で保管してください。



 GlaxoSmithKline

製造販売元(輸入)

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15

<http://www.glaxosmithkline.co.jp>