

* 2015年5月改訂(第2版)
2015年3月作成

日本標準商品分類番号

872259

貯 法：室温保存
使用期限：外箱に記載(3年)
注 意：「取扱い上の注意」の項参照

処方箋医薬品^{注)}

COPD治療剤

エクリラ[®] 400 μ g ジェヌエア[®] 30吸入用

Eklira[®] Genuair[®]

(アクリジニウム臭化物吸入剤)

承認番号	22700AMX00636000
* 薬価収載	2015年5月
* 販売開始	2015年5月
国際誕生	2012年7月

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

【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、眼圧が上昇し症状が悪化するおそれがある。]
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. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	エクリラ400 μ gジェヌエア30吸入用
1回吸入量 [※]	アクリジニウム臭化物400 μ g (アクリジニウムとして343 μ g)
添加物	乳糖水和物
剤形・性状	吸入粉末剤で、内容物は白色又はほとんど白色の粒状の粉末である。

※：容器内で量り取られる量

【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＞

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における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1回1吸入(アクリジニウム臭化物として400 μ g)を1日2回吸入投与する。

【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、又はそれらの既往歴のある患者
[心不全、心房細動、期外収縮が発現することがある。]
 - (2) 前立腺肥大のある患者
[抗コリン作用により排尿障害が発現することがある。]
2. 重要な基本的注意
 - (1) 吸入薬の場合、薬剤の吸入により気管支痙攣が誘発され生命を脅かすおそれがある。気管支痙攣が認められた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 - (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、本剤が適当では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. 副作用

国内で実施された臨床試験において、442例中40例(9.0%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、不整脈4例(0.9%)、めまい4例(0.9%)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加3例(0.7%)、尿中ブドウ糖陽性3例(0.7%)等であった。

外国で実施された臨床試験において、2,700例中260例(9.6%)に副作用が認められた。主な副作用は、口内乾燥28例(1.0%)、頭痛26例(1.0%)、咳嗽18例(0.7%)等であった。(承認時)

(1) 重大な副作用(類薬)

心房細動(頻度不明)

類薬(抗コリン系薬剤)において心房細動が報告されているので、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。

(2) その他の副作用

	0.5%以上	頻度不明 [※]
呼吸器	発声障害、口腔咽頭不快感、咳嗽 [※]	鼻咽頭炎、副鼻腔炎、鼻炎
臨床検査	尿中ブドウ糖陽性、CK(CPK)増加、血中カリウム増加	
循環器	不整脈	
消化器	便秘、口内乾燥 [※]	下痢、歯痛、嘔吐
皮膚		発疹、痒疹症
その他	めまい、頭痛 [※]	霧視、転倒、尿閉、過敏症、血管浮腫

※：外国で認められた副作用。

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ので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

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。動物実験(ラット)で胎児に移行することが認められている。]

(2) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。

[動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが認められている。]

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼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：本剤を過量投与した場合、抗コリン作用性の徴候及び症状(口内乾燥、動悸等)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

- (1)本剤は口腔内からの吸入投与にのみ使用すること。
(2)本剤の投与にあたって、吸入器の操作方法、吸入方法等の正しい使用方法を患者に十分に説明すること。【取扱上の注意】の項参照)

9. その他の注意

本剤と他の抗コリン作用性気管支拡張剤との併用に関する臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確立していないことから、併用は推奨されない。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1)単回吸入投与

慢性閉塞性肺疾患患者13例にアクリジニウム臭化物400 μgを単回吸入投与したときのアクリジニウム臭化物の血漿中濃度は、速やかにC_{max}に達した(図1、表1)¹⁾。

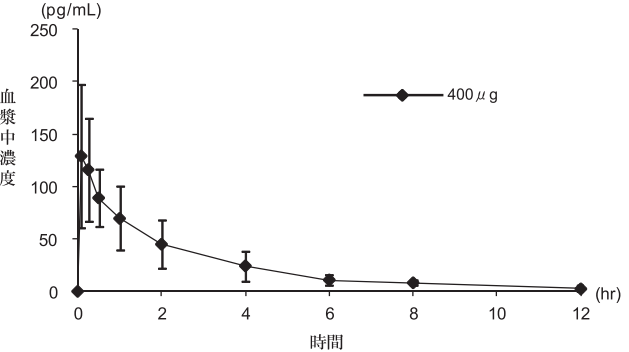


図1 単回吸入投与したときのアクリジニウム臭化物の血漿中濃度推移
(n=13、平均値±標準偏差)

表1 単回吸入投与したときのアクリジニウム臭化物の薬物動態パラメータ

投与量	C _{max} (pg/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{inf} (pg・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
400 μg	144 ±57.0	0.340 ±0.395	330 ±115	4.91 ±4.49

(n=13、平均値±標準偏差)

(2)反復吸入投与

慢性閉塞性肺疾患患者13例にアクリジニウム臭化物400 μgを1回1吸入1日2回7日間反復投与したとき、アクリジニウム臭化物の血漿中濃度は投与7日目の最終投与時まで定常状態に達した。定常状態におけるC_{max}及びAUCは単回投与後に比べ、それぞれ1.77倍であった(表2)¹⁾。

表2 7日間反復吸入投与したときの最終投与後のアクリジニウム臭化物の薬物動態パラメータ

投与量	C _{max} (pg/mL)	t _{max} (hr)	AUC _τ (pg・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
400 μg	224 ±93.6	0.212 ±0.267	482 ±121	13.6 ±9.11

(n=13、平均値±標準偏差)

2. 吸収

健康成人(外国人)にアクリジニウム臭化物200 μgを単回吸入投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは5%未満であった²⁾。(外国試験成績)

3. 分布

健康成人(外国人)にアクリジニウム臭化物200 μgを単回吸入投与したときのアクリジニウム臭化物の投与量に対する肺全体への沈着率は30.1%であった³⁾。(外国試験成績)

4. 代謝

In vitro試験において、アクリジニウム臭化物の主な代謝物はアルコール代謝物及びカルボン酸代謝物であった。エステル結合の加水分解は酵素的及び非酵素的に進行し、酵素的には主に血漿中に存在するブチリルコリンエステラーゼが関与することが示唆された⁴⁾。

ヒト血漿中の主な代謝物は、エステル結合の加水分解により生じるアルコール代謝物及びカルボン酸代謝物であった。排泄物中には更にアルコール代謝物が水酸化された代謝物や、カルボン酸代謝物の還元体などが認められた⁵⁾。(外国試験成績)

5. 排泄

健康成人(外国人)に¹⁴Cで標識したアクリジニウム臭化物400 μgを単回静脈内投与したとき、投与量の65%が尿中に排泄され、33%が糞中に排泄された。アクリジニウム臭化物としては1%が尿中にのみ排泄され、残りは加水分解した代謝物として排泄された⁵⁾。(外国試験成績)

6. 薬物間相互作用

In vitroにおける薬物相互作用試験では、アクリジニウム臭化物及びその主要代謝物であるアルコール代謝物及びカルボン酸代謝物は、主要なCYPアイソザイムに対して、アクリジニウム臭化物がCYP2D6(IC₅₀値: 2.4 μmol/L)及びCYP3A4/5(IC₅₀値: 約90 μmol/L)、アルコール代謝物がCYP2D6(IC₅₀値: 20.6 μmol/L)で阻害を示した以外、100 μmol/Lまでの基質濃度で阻害を示さなかった。ヒト培養肝細胞を用いたCYP誘導の検討では、アクリジニウム臭化物及びその主要代謝物はそれぞれ2.30、3.80及び172nmol/Lまでの濃度でCYP 1A2、2B6、2C8、2C9、2C19及び3A4/5に対して誘導作用を示さなかった⁶⁾。アクリジニウム臭化物はブチリルコリンエステラーゼに対して阻害を示した(Ki値 2.7 μmol/L)⁴⁾。また、アクリジニウム臭化物は47.8 μmol/LまでP糖タンパク質を阻害しなかった⁷⁾。

7. 腎機能障害患者における薬物動態

腎機能障害患者(外国人)にアクリジニウム臭化物400 μgを単回吸入投与したとき、腎機能障害によりアクリジニウム臭化物の尿中排泄率は低下したが(健康成人: 0.09%、中等度腎機能障害患者: 0.06%、高度腎機能障害患者: 0.02%)、健康成人と腎機能障害患者でC_{max}及びAUCに明らかな差はなかった⁸⁾。(外国試験成績)

8. 高齢者における薬物動態

慢性閉塞性肺疾患患者(外国人)である非高齢者(40~59歳)と高齢者(70歳以上)にアクリジニウム臭化物400 μgを単回吸入投与した時のアクリジニウム臭化物のC_{max}及びAUCの高齢者/非高齢者比はそれぞれ86.4%及び88.5%であり、高齢者と非高齢者間で明らかな差は認められなかった⁹⁾。(外国試験成績)

【臨床成績】

1. 国内臨床試験成績

4週間投与試験成績

慢性閉塞性肺疾患患者384例を対象に、用量設定試験として無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験を実施し、アクリジニウム臭化物100、200又は400 μgを1回1吸入1日2回4週間投与した。アクリジニウム臭化物400 μg投与群とプラセボ投与群の投与4週後のトラフFEV₁のベースラインからの変化量は表3のとおりであり、アクリジニウム臭化物400 μg投与群とプラセボ投与群との比較において、統計学的に有意な差が認められた¹⁰⁾。

表3 投与4週後のトラフFEV₁におけるベースラインからの変化量(L)

	アクリジニウム臭化物400 μg	プラセボ
ベースライン	1.307±0.422 (93)	1.313±0.453 (101)
投与4週後	1.387±0.431 (93)	1.296±0.461 (99)
変化量	0.080±0.158 (93)	-0.024±0.143 (99)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p値 ^{a)}	0.105 [0.059, 0.150] p<0.0001	

平均値±標準偏差(例数)

a) 投与群を説明変数とした分散分析モデル

2. 外国臨床試験成績

慢性閉塞性肺疾患患者(外国人)を対象に、無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験を実施し、アクリジニウム臭化物400 μgを1回1吸入1日2回24週間投与した結果、投与24週後のトラフFEV₁のベースラインからの変化量は表4のとおりであり、アクリジニウム臭化物400 μg投与群とプラセボ投与群との比較において、統計学的に有意な差が認められた。また、アクリジニウム臭化物400 μg投与群はプラセボ投与群と比較して、疾患特異的な健康関連QOL(St. George's Respiratory Questionnaireでの評価)、呼吸困難(Transitional Dyspnea Indexでの評価)及びCOPD増悪頻度を改善した¹¹⁾。(外国試験成績)

表4 投与24週後のトラフFEV₁におけるベースラインからの
変化量(L)

	アクリジニウム 臭化物400 μ g	プラセボ
ベースライン	1.508 $\pm$ 0.525 (269)	1.500 $\pm$ 0.489 (273)
投与24週後	1.573 $\pm$ 0.537 (269)	1.442 $\pm$ 0.502 (273)
変化量	0.066 $\pm$ 0.274 (269)	-0.058 $\pm$ 0.244 (273)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p値 ^{a)}	0.128 [0.085, 0.170] p<0.0001	

平均値 $\pm$ 標準偏差(例数)

a) 投与群、性別、ベースラインのFEV₁及び年齢を説明変数とした
共分散分析モデル

【薬効薬理】

1. 作用機序

アクリジニウム臭化物は、長時間作用性のムスカリン受容体拮抗薬であり、ムスカリンM₁～M₅受容体すべてに対して高い親和性を有することにより、気管支拡張作用を示す。これらの親和性はチオトロピウム臭化物と同程度であった。また、アクリジニウム臭化物のM₃受容体からの解離はM₂受容体よりも遅かった¹²⁾。

2. 気管収縮抑制作用

アクリジニウム臭化物は、カルバコールで誘発したモルモットの摘出気管収縮に対して抑制作用を示した¹²⁾。

3. 作用発現及び持続性

アクリジニウム臭化物は、モルモットにおけるアセチルコリン誘発気道収縮を抑制した。その作用発現はチオトロピウム臭化物より速く、イプラトロピウム臭化物と同程度であった。また、その持続時間はチオトロピウム臭化物より短く、イプラトロピウム臭化物より長かった¹²⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：アクリジニウム臭化物(Aclidinium Bromide)

化学名：(3R)-3-[2-Hydroxy-2,2-di(thiophen-2-yl)acetoxy]-1-(3-phenyloxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
bromide

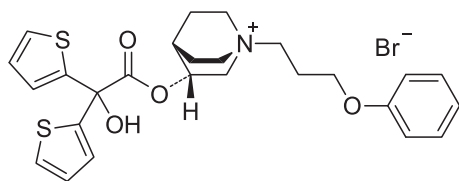
分子式：C₂₆H₃₀BrNO₄S₂

分子量：564.56

融点：224～229℃

性状：白色又はほとんど白色の粉末である。メタノールにやや溶けにくく、水及びエタノールに極めて溶けにくく、アセトン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン及びトルエンにほとんど溶けない。

構造式：



【取扱い上の注意】

1. 薬剤交付時

患者に本剤を交付する際には、患者用説明文書を渡し、使用方法を指導すること。

2. 保管上の注意

- (1) 使用後は必ずキャップを閉めて保管すること。
- (2) 本体に強い衝撃を与えたり、分解しないように指導すること。
- (3) 地方自治体により定められた廃棄処理法に従うこと。

【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】

エクリラ400 μ gジェヌエア30吸入用：1個

【主要文献】

- 1)永井 厚志, 他, 臨床医薬, **31**(3), 197(2015).
- 2)Stephan Ortiz., et al., *J. Clin. Pharmacol.*, **52**, 819(2012).
- 3)S.P. Newman., et al., *Respiration*, **78**, 322(2009).
- 4)Joan Albertí., et al., *Drug Metab. Dispos.*, **38**(7), 1202(2010).
- 5)Stephan Ortiz., et al., *Biopharm. Drug Dispos.*, **33**(1), 39(2012).
- 6)アクリジニウム臭化物のP450代謝酵素に関する検討(社内資料).
- 7)アクリジニウム臭化物のP糖タンパク質との相互作用検討(輸送及び阻害)(社内資料).
- 8)Karin Schmid., et al., *Clin. Therap.*, **32**(10), 1798(2010).
- 9)Stephan de la Motte., et al., *Int. J. Pharmacol. Ther.*, **50**(6), 403(2012).
- 10)巽 浩一郎, 他, 臨床医薬, **31**(3), 207(2015).
- 11)Jones PW., et al., *Eur. Respir. J.*, **40**(4), 830(2012).
- 12)Gavalda A., et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **331**, 740(2009).

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

杏林製薬株式会社 くすり情報センター

東京都千代田区神田駿河台4-6

電話 0120-409341

受付時間 9:00～17:00(土・日・祝日を除く)

【投与期間制限医薬品に関する情報】「*」

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第270号(平成27年5月19日付)に基づき、2016年5月31日までは、投薬は1回15日分を限度とされている。

杏林製薬株式会社
東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地