

貯 法：室温保存

有効期間：3年

COPD治療剤

処方箋医薬品^{注)}

アクリジニウム臭化物吸入剤

エクリラ[®] 400 μ g ジェヌエア[®] 30吸入用エクリラ[®] 400 μ g ジェヌエア[®] 60吸入用Eklira[®] Genuair[®]

	30吸入用	60吸入用
承認番号	22700AMX00636000	22700AMX00637000
販売開始	2015年5月	2016年6月

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

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、眼圧が上昇し症状が悪化するおそれがある。〕
- 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。〕〔9.1.2参照〕
- 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	エクリラ400 μ gジェヌエア	
	30吸入用	60吸入用
有効成分	1回吸入量 [※] 中 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)	
添加剤	乳糖水和物	

※：容器内で量り取られる量

3.2 製剤の性状

販売名	エクリラ400 μ gジェヌエア	
	30吸入用	60吸入用
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。	

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

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。

6. 用法及び用量

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。

8. 重要な基本的注意

- 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。
- 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。

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。〔11.1.1参照〕

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

抗コリン作用により排尿障害が発現することがある。〔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にのみ投与すること。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。

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。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。

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慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。〔16.6.2参照〕

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

11.1.1 心房細動（頻度不明）

〔9.1.1参照〕

11.2 その他の副作用

	2%以上	頻度不明
呼吸器		鼻咽頭炎、副鼻腔炎、鼻炎、発声障害、口腔咽頭不快感、咳嗽
臨床検査		尿中ブドウ糖陽性、CK増加、血中カリウム増加
循環器		不整脈
消化器		下痢、歯痛、嘔吐、便秘、口内乾燥
皮膚		発疹、そう痒症
その他	めまい	霧視、転倒、尿閉、過敏症、血管浮腫、頭痛

13. 過量投与

13.1 症状

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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 吸入前

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。

14.1.2 保管時

- 使用後は必ずキャップを閉めて保管すること。
- 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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 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 μ g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⁾。

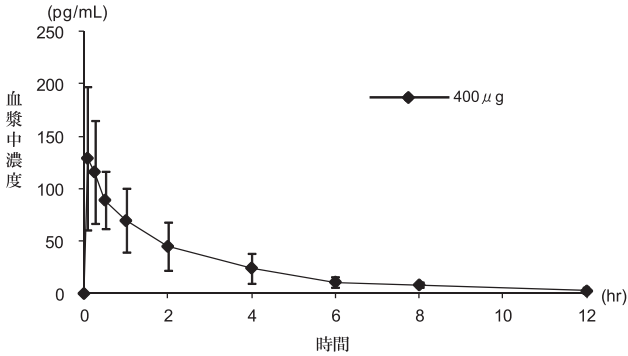


図1 単回吸入投与したときのアクリジニウム臭化物の血漿中濃度推移
(n=13、平均値±標準偏差)

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 μ g	144 ±57.0	0.340 ±0.395	330 ±115	4.91 ±4.49

(n=13、平均値±標準偏差)

16.1.2 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 μ g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は単回投与後と比べ、それぞれ1.77倍であった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 _r (pg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
400 μ g	224 ±93.6	0.212 ±0.267	482 ±121	13.6 ±9.11

(n=13、平均値±標準偏差)

16.2 吸収

健康成人にアクリジニウム臭化物200 μ g^{註)}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(外国人データ)²⁾。

16.3 分布

健康成人にアクリジニウム臭化物200 μ g^{註)}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(外国人データ)³⁾。

16.4 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(外国人データ)⁵⁾。

16.5 排泄

健康成人に¹⁴Cで標識したアクリジニウム臭化物400 μ g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(外国人データ)⁵⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者における薬物動態

腎機能障害患者にアクリジニウム臭化物400 μ g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(外国人データ)⁶⁾。

16.6.2 高齢者における薬物動態

慢性閉塞性肺疾患患者である非高齢者(40~59歳)と高齢者(70歳以上)にアクリジニウム臭化物400 μ g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(外国人データ)⁷⁾。[9.8参照]

16.7 薬物相互作用

*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 μ mol/L)及びCYP3A4/5 (IC₅₀値:約90 μ mol/L)、アルコール代謝物がCYP2D6 (IC₅₀値:20.6 μ mol/L)で阻害を示した以外、100 μ mol/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CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19及び3A4/5に対して誘導作用を示さなかった⁸⁾。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 μ mol/L)⁴⁾。また、アクリジニウム臭化物は47.8 μ mol/LまでP糖タンパク質を阻害しなかった⁹⁾。

注) 本剤の承認用量はアクリジニウム臭化物400 μ g/回である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相用量設定試験

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^{註)}、200^{註)}又は400 μ g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 μ g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1のとおりであり、アクリジニウム臭化物400 μ g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⁾。副作用発現頻度は、アクリジニウム臭化物400 μ g投与群で5.4%(5/93例)、プラセボ投与群で9.9%(10/101例)であった。主な副作用は、アクリジニウム臭化物400 μ g投与群で尿中ブドウ糖陽性2.2%(2/93例)であった。

表1 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 μ g	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

17.1.2 外国第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験

慢性閉塞性肺疾患患者(外国人)819例を対象に、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200^{註)}又は400 μ gを1回1吸入1日2回24週間投与した。アクリジニウム臭化物400 μ g投与群とプラセボ投与群の投与24週後のトラフFEV₁のベースラインからの変化量は表2のとおりであり、アクリジニウム臭化物400 μ g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 μ g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⁾。

副作用発現頻度は、アクリジニウム臭化物400 μ g投与群で4.5% (12/269例)、プラセボ投与群で5.5% (15/273例)であった。主な副作用は、アクリジニウム臭化物400 μ g投与群で鼻咽頭炎及び頭痛0.7% (2/269例)であった。

表2 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

17.1.3 国内第Ⅲ相長期投与試験

慢性閉塞性肺疾患患者146例を対象に、アクリジニウム臭化物400 μ gを1回1吸入1日2回52週間投与した。有効性の評価項目であるトラフFEV₁のベースラインからの変化量は表3のとおりである¹²⁾。

副作用発現頻度は10.3% (15/146例)であった。主な副作用は浮動性めまい1.4% (2/146例)であった。

表3 トラフFEV₁におけるベースラインからの変化量 (L)

治療期	ベースラインからの変化量
投与12週後	0.015 \pm 0.141 (146)
投与24週後	0.031 \pm 0.158 (146)
投与36週後	0.023 \pm 0.165 (146)
投与52週後	0.010 \pm 0.175 (146)

平均値 \pm 標準偏差 (例数)

注) 本剤の承認用量はアクリジニウム臭化物400 μ g/回である。

18. 薬効薬理

18.1 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、気道平滑筋のムスカリンM₃受容体に結合することによってアセチルコリンによる収縮効果を抑制する。

18.2 ムスカリン受容体に対する親和性

アクリジニウム臭化物は、ムスカリンM₁~M₅受容体すべてに対して高い親和性を有し、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 (*in vitro*)¹³⁾。

18.3 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 (*in vitro*)¹³⁾。

18.4 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¹³⁾。

19. 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) [JAN]

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

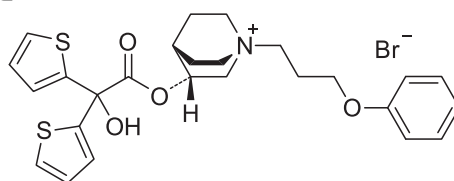
分子式：C₂₆H₃₀BrNO₄S₂

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。

化学構造式：



20. 取扱い上の注意

地方自治体により定められた廃棄処理法に従うこと。

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

〈エクリラ400 μ gジェヌエア30吸入用〉

吸入器：1個

〈エクリラ400 μ gジェヌエア60吸入用〉

吸入器：1個

23. 主要文献

- 1) 永井厚志, 他. :臨床医薬. 2015 ;31 :197-206
- 2) Stephan, O. et al. :J. Clin. Pharmacol. 2012 ;52 :819-827
- 3) Newman, S.P. et al. :Respiration. 2009 ;78 :322-328
- 4) Joan, A. et al. :Drug Metab. Dispos. 2010 ;38 :1202-1210
- 5) Stephan, O. et al. :Biopharm. Drug Dispos. 2012 ;33 :39-45
- 6) Karin, S. et al. :Clin. Ther. 2010 ;32 :1798-1812
- 7) Stephan, M. et al. :Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2012 ;50(6) :403-412
- 8) 社内資料：アクリジニウム臭化物のP450代謝酵素に関する検討 (2015年3月26日承認、CTD2.6.4.5)
- 9) 社内資料：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) (2015年3月26日承認、CTD2.6.4.5)
- 10) 巽浩一郎, 他. :臨床医薬. 2015 ;31 :207-220
- 11) Jones, P.W. et al. :Eur. Respir. J. 2012 ;40 :830-836
- 12) 社内資料：国内第Ⅲ相長期投与試験 (2015年3月26日承認、CTD2.7.6.2.31)
- 13) Gavalda, A. et al. :J. Pharmacol. Exp. Ther. 2009 ;331 :740-751

24. 文献請求先及び問い合わせ先

杏林製薬株式会社 くすり情報センター

〒101-8311 東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地

電話 0120-409341

受付時間 9:00~17:30 (土・日・祝日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

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

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