

貯法：室温保存

有効期間：24ヵ月

長時間作用性吸入気管支拡張配合剤
グリコピロニウム臭化物／
インダカテロールマレイン酸塩吸入用カプセル

| | |
|------|------------------|
| 承認番号 | 22500AMX01815000 |
| 販売開始 | 2013年11月 |

ウルティブロ® 吸入用カプセル
Ultibro® inhalation capsules

処方箋医薬品
(注意－医師等の処方箋により使用すること)

 NOVARTIS

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。〕[8.3参照]
- 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。〕[9.1.6参照]
- 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 | ウルティブロ吸入用カプセル |
|------|---|
| 有効成分 | 1カプセル中グリコピロニウム臭化物63 μ g（グリコピロニウムとして50 μ g）及びインダカテロールマレイン酸塩143 μ g（インダカテロールとして110 μ g） |
| 添加剤 | 乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム |

3.2 製剤の性状

| 販売名 | | ウルティブロ吸入用カプセル | |
|-------|---|---|--|
| 性状 | 外観 | キャップが黄色透明、ボディが無色透明の硬カプセル ^(注) | |
| | 内容物 | 白色の粉末 | |
| 識別コード |  IGP110.50 | | |
| 外形 |  | | |
| | 大きさ（約） | 長径：15.8mm 短径：5.6mm 質量：0.074g | |

注）カプセル本体に黄色4号（タートラジン）を含有

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 β_2 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。
- 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1回1カプセル（グリコピロニウムとして50 μ g及びインダカテロールとして110 μ g）を1日1回本剤専用の吸入器具を用いて吸入する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 本剤は吸入用カプセルであり、必ず本剤専用の吸入器具（ブリーズヘラー[®]）を用いて吸入し、内服しないこと。[14.1.2参照]
- 本剤は1日1回、一定の時間帯に吸入すること。吸入できなかった場合は、可能な限り速やかに1回分を吸入すること。ただし1日1回を超えて吸入しないこと。
- 本剤を他の長時間作用性抗コリン剤、長時間作用性 β_2 刺激剤又はこれらを含む配合剤と同時に使用しないこと。[15.1参照]

8. 重要な基本的注意

- 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。
- 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。
- 本剤の投与時に、本剤が目に入らないように患者に注意を与えること。また、結膜の充血及び角膜浮腫に伴う赤色眼とともに眼痛、眼の不快感、霧視、視覚暈輪あるいは虹輪が発現した場合、急性閉塞隅角緑内障の徴候の可能性がある。これらの症状が発現した場合には、可及的速やかに医療機関を受診するように患者に注意を与えること。[2.1参照]
- 本剤の交感神経刺激作用により脈拍増加、血圧上昇等の心血管系症状があらわれるおそれがあるため、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。
- 過度に使用を続けた場合、不整脈、場合により心停止を起こすおそれがあるため、使用が過度にならないよう注意すること。また、患者に対し、本剤の過度の使用による危険性を理解させ、1日1回を超えて使用しないよう注意を与えること。本剤の気管支拡張作用は通常24時間持続するので、その間は次の投与を行わないこと。[13.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 合併症・既往歴等のある患者
 - 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。
 - 心血管障害（冠動脈疾患、急性心筋梗塞、不整脈、高血圧、QT間隔延長等）のある患者
交感神経刺激作用等により症状を悪化させるおそれがある。
 - 心不全、心房細動、期外収縮の患者又はこれらの既往歴のある患者
心不全、心房細動、期外収縮が発現又は悪化するおそれがある。
 - 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 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。
 - てんかん等の痙攣性疾患のある患者
痙攣の症状を悪化させるおそれがある。
 - 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]
 - 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。
 - 低酸素血症の患者
血清カリウム値をモニターすることが望ましい。低酸素血症により血清カリウム値の低下の心リズムに及ぼす影響が増強されることがある。[11.1.1参照]
- 腎機能障害患者
 - 重度の腎機能障害のある患者（eGFRが30mL/min/1.73m²未満の患者）又は透析を必要とする末期腎不全の患者
治療上の有益性と危険性を勘案して慎重に投与し、副作用の

発現に注意すること。グリコピロニウムの血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。[16.6.2参照]

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。インダカテロールの動物実験（ウサギ）で骨格変異の発生率増加を伴う生殖発生毒性が報告されている。また、グリコピロニウム及びインダカテロールの動物実験で胎盤通過性が報告されている（グリコピロニウム：マウス、ウサギ、イス、インダカテロール：ラット）。

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。グリコピロニウム及びインダカテロールの動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。

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

本剤の臨床試験において、尿路感染の発現率はプラセボ群に比べて本剤投与群で高く、高齢になるとともに発現率が高くなる傾向が認められた。それぞれの発現率は、65歳未満ではプラセボ群0%、本剤群1.1%、65歳以上75歳未満ではプラセボ群0.7%、本剤群2.1%、75歳以上ではプラセボ群2.8%、本剤群3.5%であった。

10. 相互作用

インダカテロールは主に代謝酵素チトクロームP450 3A4（CYP3A4）で代謝され、またP糖蛋白（Pgp）の基質である。

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を阻害する薬剤 エリスロマイシン等 [16.7.3参照] | インダカテロールの血中濃度が上昇するおそれがある。エリスロマイシンとの併用投与によりインダカテロールのCmax及びAUCがそれぞれ1.2倍及び1.4～1.6倍に上昇したとの報告がある。 | CYP3A4の活性を阻害することにより、インダカテロールの代謝が阻害され、血中濃度が上昇すると考えられる。 |
| P糖蛋白を阻害する薬剤 ベラパミル等 [16.7.4参照] | インダカテロールの血中濃度が上昇するおそれがある。ベラパミルとの併用投与によりインダカテロールのCmax及びAUCがそれぞれ1.5倍及び1.4～2.0倍に上昇したとの報告がある。 | P糖蛋白の活性を阻害することにより、インダカテロールの排泄が阻害され、血中濃度が上昇すると考えられる。 |
| リトナビル [16.7.5参照] | インダカテロールのAUCが上昇するおそれがある。リトナビルとの併用投与によりインダカテロールのAUCが1.6～1.8倍に上昇したとの報告がある。 | CYP3A4及びP糖蛋白の活性を阻害することにより、インダカテロールの代謝及び排泄が阻害されると考えられる。 |
| QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 MAO阻害剤 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。 |
| 交感神経刺激剤 | インダカテロールの作用が増強するおそれがある。 | 交感神経刺激剤との併用により、アドレナリン作動性神経刺激が増大する可能性がある。 |
| キサンチン誘導体 ステロイド剤 利尿剤 サイアザイド系利尿剤 サイアザイド系類似利尿剤 ループ利尿剤 [11.1.1参照] | 低カリウム血症による心血管事象（不整脈）を起こすおそれがあるため、血清カリウム値に注意すること。 | キサンチン誘導体はアドレナリン作動性神経刺激を増大させるため、血清カリウム値の低下が増強する可能性がある。ステロイド剤及びこれらの利尿剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用があるため、血清カリウム値の低下が増強する可能性がある。 |
| β遮断剤（点眼剤を含む） | インダカテロールの作用が減弱するおそれがある。やむを得ず併用する場合には、心選択性β遮断剤が望ましいが、注意すること。 | β遮断剤との併用により、インダカテロールの作用が拮抗される可能性がある。 |

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

11.1.1 重篤な血清カリウム値の低下（頻度不明）

[9.1.8、10.2参照]

11.1.2 心房細動（頻度不明）

11.2 その他の副作用

| | 1%以上 | 1%未満 | 頻度不明 |
|----------|-------|---------------------|---------------------|
| 感染症 | 上気道感染 | 尿路感染 | 鼻咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎 |
| 代謝及び栄養障害 | — | — | 高血糖、糖尿病 |
| 精神障害 | — | — | 不眠症 |
| 神経系障害 | 頭痛 | — | 感覚鈍麻、錯感覚、めまい |
| 眼障害 | — | — | 緑内障 |
| 心臓障害 | — | 動悸、虚血性心疾患 | 頻脈 |
| 呼吸器障害 | 発声障害 | 咳嗽・湿性咳嗽、口腔咽頭痛・咽喉刺激感 | 鼻出血、鼻漏、副鼻腔うっ血、気管支痙攣 |
| 胃腸障害 | 口内乾燥 | 胃腸炎 | 消化不良、嘔吐、齲歯 |
| 過敏症 | — | 発疹 | 血管浮腫、蕁麻疹、そう痒症 |
| 筋骨格系障害 | — | 筋痙攣 | 筋肉痛、筋骨格痛、四肢痛、頸部痛 |
| 腎及び尿路障害 | — | 尿閉 | 膀胱閉塞 |
| 全身障害 | 発熱 | 末梢性浮腫 | 疲労、無力症、胸部不快感、胸痛 |

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、排尿困難等）及びβ₂刺激剤の薬理学的作用による症状（頻脈、振戦、動悸、頭痛、悪心、嘔吐、傾眠、心室性不整脈、代謝性アシドーシス、低カリウム血症及び高血糖等）があらわれるおそれがある。[8.5参照]

13.2 処置

β刺激作用による心血管症状に対する治療剤として心選択性β遮断剤があるが、気管支痙攣を誘発する可能性があるため、使用にあたっては十分に注意すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 吸入前

(1) 医療従事者は、患者に専用の吸入用器具（ブリーズヘラー[®]）及び使用説明文書を渡し、正しい使用方法を十分に指導すること。また、呼吸状態の改善が認められない場合には、本剤を吸入せずに内服していないか確認すること。

(2) 吸入の直前にプリスター（アルミシート）からカプセルを取り出すように指導すること。

(3) 本剤のカプセル内容物は少量であり、カプセル全体に充填されていない。

14.1.2 吸入時

本剤は吸入用カプセルであり、必ず専用の吸入用器具（ブリーズヘラー[®]）を用いて吸入し、内服しないこと。[7.1参照]

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤と短時間作用性抗コリン剤（イプラトロピウム、オキシトロピウム等）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。[7.3参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

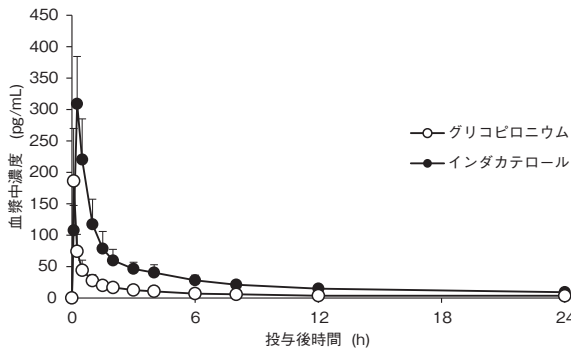
16.1.1 単回投与

日本人健康成人に本剤50/110μgを単回吸入投与したとき、グリコピロニウム及びインダカテロールの血漿中濃度はそれぞれ5分及び15分で最高値に達した¹⁾。

日本人健康成人に本剤50/110 μ gを単回吸入投与したときのグリコピロニウム及びインダカテロールの薬物動態パラメータ

| | N | Tmax (h) | Cmax (pg/mL) | AUC (pg·h/mL) |
|----------|---|------------------------|-----------------|------------------|
| グリコピロニウム | 8 | 0.083 (0.083~0.083) | 186±83.4 | 200±65.6 |
| インダカテロール | 8 | 0.25 (0.25~0.25) | 309±75.4 | 703±177 |

Tmaxは中央値（最小値～最大値）を、それ以外は平均値±標準偏差を示す



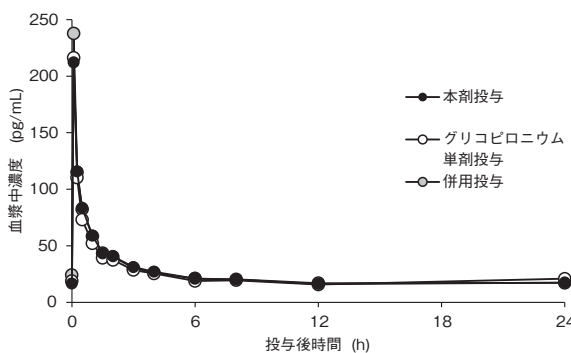
平均値±標準偏差

日本人健康成人に本剤50/110 μ gを単回吸入投与したときのグリコピロニウム及びインダカテロールの血漿中濃度推移

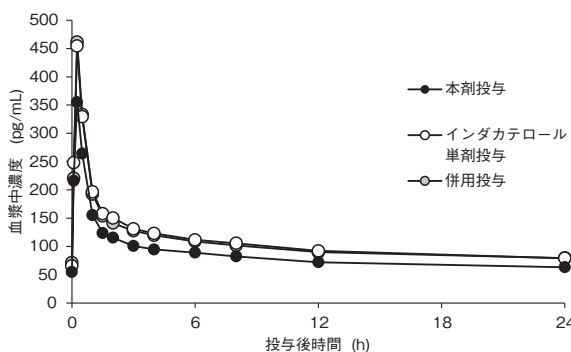
16.1.2 反復投与

健康成人に本剤50/110 μ gを1日1回14日間反復吸入投与したとき、グリコピロニウムの暴露量は、グリコピロニウム50 μ g単剤投与時又はグリコピロニウム50 μ gとインダカテロール150 μ gの併用投与時と類似した。健康成人に本剤50/110 μ gを1日1回14日間反復吸入投与したとき、インダカテロールの暴露量は、インダカテロール150 μ g単剤投与時又はグリコピロニウム50 μ gとインダカテロール150 μ gの併用投与時と比較してわずかに低下した²⁾(外国人のデータ)。

グリコピロニウム



インダカテロール



平均値

健康成人に本剤50/110 μ g、グリコピロニウム50 μ g単剤、インダカテロール150 μ g単剤又はグリコピロニウム50 μ gとインダカテロール150 μ gの併用を1日1回14日間反復吸入投与したときの血漿中濃度推移

16.2 吸収

健康成人に本剤を吸入投与したときのグリコピロニウム及びインダカテロールの絶対的バイオアベイラビリティは約40%及び47%～66%と推定された³⁾(外国人のデータ)。

健康成人にグリコピロニウムを吸入投与したときの血漿中暴露量に対する肺吸収及び消化管吸収の寄与はそれぞれ約90%及び約10%であった⁴⁾(外国人のデータ)。

健康成人にインダカテロールを経口投与したときの吸入投与時に対する相対的バイオアベイラビリティは46%であり、インダカテロールは消化管からも吸収されることが考えられた⁵⁾(外国人のデータ)。

16.3 分布

グリコピロニウムのヒト血漿中蛋白結合率は1～10ng/mLの濃度範囲で38%～41%であった⁶⁾。健康成人にグリコピロニウムを静脈内投与したときの定常状態時及び消失相での分布容積はそれぞれ83L及び376Lであった⁴⁾(外国人のデータ)。

インダカテロールのヒト血清中蛋白結合率は94%～95%であった⁷⁾。健康成人にインダカテロールを静脈内投与したときの分布容積は2,560Lであった⁸⁾(外国人のデータ)。

16.4 代謝

*In vitro*試験において、グリコピロニウムの主な代謝物は、水酸化による一水酸化体、二水酸化体、並びに加水分解で生じたカルボン酸誘導体であった。酸化的代謝には複数のCYP分子種の関与が考えられた⁹⁻¹²⁾。

グリコピロニウム吸入投与時のカルボン酸誘導体の血漿中暴露量は未変化体と同程度であった⁴⁾。慢性閉塞性肺疾患患者にグリコピロニウムを吸入投与したとき、抱合代謝物は尿中に投与量の約3%排泄された¹³⁾(外国人のデータ)。

健康成人男子に¹⁴Cインダカテロール800 μ gを単回経口投与したとき、血清中には主として未変化体が存在し、総放射能の約1/3を占めた。主な代謝経路は、ベンジル炭素の一水酸化、グルクロン酸抱合、酸化的開裂及びN-脱アルキル化反応と推察された¹⁴⁾。インダカテロールは主としてCYP3A4とUGT1A1で代謝され、Pgpの低親和性の基質であることが示唆された^{15,16)}(外国人のデータ)。

16.5 排泄

日本人健康成人にグリコピロニウムを吸入投与したときの未変化体の尿中排泄量は、投与量の13.0%～15.5%であった。

グリコピロニウムの腎クリアランスは21.4～23.5L/hであり、尿細管分泌の関与が考えられた¹⁷⁾。グリコピロニウムの腎クリアランス及び腎外クリアランスは、それぞれ全身クリアランスの60%～70%及び30%～40%であった^{4,18)}。グリコピロニウムを吸入投与したときの消失半減期は33～57時間であった^{4,19)}(外国人のデータ)。

日本人健康成人男子にインダカテロールを単回吸入投与したとき、未変化体の尿中排泄量は投与量の1.6%～1.9%であった。また、このときの腎クリアランスは1.2～1.7L/hであった。インダカテロールの全身クリアランス(23L/h)との比較から、腎排泄の寄与は小さいことが示唆された。健康成人男子に¹⁴C標識したインダカテロール800 μ gを単回経口投与したとき、投与量の85%が糞中に排泄され、尿中への排泄は9.7%であった。糞中への排泄は未変化体(投与量の54%)及び水酸化代謝物(投与量の24%)が主であった^{8,14,20)}(日本人及び外国人のデータ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者におけるインダカテロールの薬物動態

軽度及び中等度の肝機能障害患者にインダカテロールを単回吸入投与したとき、インダカテロールのCmaxは健康成人の0.98倍及び0.77倍、AUCは健康成人の0.87～1.0倍及び0.95～1.1倍であった。肝機能障害による血清中蛋白結合率の変化はみられなかった。重度の肝機能障害患者に対する検討は行っていない²¹⁾(外国人のデータ)。

16.6.2 腎機能障害患者におけるグリコピロニウムの薬物動態

腎機能障害患者にグリコピロニウムを吸入投与したとき、軽度又は中等度の腎機能障害患者(eGFRが30mL/min/1.73m²以上)及び重度(eGFRが30mL/min/1.73m²未満)又は透析を必要とする末期腎不全患者のAUCは、それぞれ健康成人の1.0～1.4倍及び2.1～2.2倍であった¹⁸⁾(外国人のデータ)。[9.2.1参照]

16.6.3 UGT1A1変異型を有する被験者におけるインダカテロールの薬物動態

活性の低いUGT1A1変異型を有する被験者にインダカテロールを反復吸入投与したとき、定常状態時のCmax及びAUCはそれぞれ野生型を有する被験者の1.2倍であった²²⁾(外国人のデータ)。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 グリコピロニウムとシメチジン

健康成人にシメチジン800mg(経口投与)とグリコピロニウム100μg(吸入投与)を併用したとき、グリコピロニウムのAUCは22%増加し、腎クリアランスは23%低下した¹⁹⁾(外国人のデータ)。

16.7.2 グリコピロニウムの*in vitro*試験

グリコピロニウムはヒト肝ミクロソームCYP分子種(CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2E1)活性を200μMの濃度範囲まで阻害しなかった。CYP2D6及びCYP3A4/5(ミダゾラム水酸化)に対しては阻害作用を示し、IC50はそれぞれ100μM及び230μMであった^{23,24)}。トランスポーターを強制発現させたMDCK II細胞を用いた検討で、グリコピロニウムはMRP2、MDR1及びBCRP(MXR)を300μMの濃度範囲まで、OATP1B1、OATP1B3、OAT1並びにOAT3を200μMの濃度範囲まで阻害しなかった²⁵⁻²⁷⁾。OCT1及びOCT2に対しては阻害作用を示し、IC50はそれぞれ47μM及び17μMであった²⁸⁾。ヒト初代培養肝細胞を用いた検討では、グリコピロニウムはCYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、3A4のmRNA及び酵素活性を、また、CYP1A1、3A5、UGT1A1、MDR1及びMRP2のmRNAを50nMの濃度範囲まで誘導しなかった²⁹⁾。

16.7.3 インダカテロールとエリスロマイシン

健康成人男子にエリスロマイシン400mg(経口投与)とインダカテロール300μg(吸入投与)を併用したとき、インダカテロールのCmax及びAUCがそれぞれ1.2倍及び1.4~1.6倍に上昇した³⁰⁾(外国人のデータ)。^[10.2参照]

16.7.4 インダカテロールとベラパミル

健康成人男子にベラパミル80mg(経口投与)とインダカテロール300μg(吸入投与)を併用したとき、インダカテロールのCmax及びAUCがそれぞれ1.5倍及び1.4~2.0倍に上昇した³¹⁾(外国人のデータ)。^[10.2参照]

16.7.5 インダカテロールとリトナビル

健康成人にリトナビル300mg(経口投与)とインダカテロール300μg(吸入投与)を併用したとき、インダカテロールのAUCが1.6~1.8倍に上昇した³²⁾(外国人のデータ)。^[10.2参照]

16.7.6 インダカテロールとケトコナゾール(経口剤は国内未発売)

健康成人男子にケトコナゾール200mg(経口投与)とインダカテロール300μg(吸入投与)を併用したとき、インダカテロールのCmax及びAUCがそれぞれ1.3倍及び1.9倍に上昇した³³⁾(外国人のデータ)。

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2,144例(日本人182例)を対象としたプラセボ及び実薬を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験(CQVA149A2303試験/SHINE)で、474例(日本人42例)に本剤50/110μgを1日1回吸入投与した。投与26週後のトラフFEV₁(投与23時間15分後及び23時間45分後のFEV₁の平均値)は次表のとおりであり、単剤(グリコピロニウム及びインダカテロール)及びプラセボとの対比較において、統計学的に有意な差が示され、日本人部分集団でも同様であった^{34,35)}。

投与26週後のトラフFEV₁(L)(FAS、LOCF)

| 解析対象集団 | 治療群 | ベースライン | 投与26週後 | 最小二乗平均 ^{注1)} (例数) | 本剤との群間差[95%信頼区間](p値) |
|--------|--------------|----------------|----------------|----------------------------|--|
| 全体集団 | 本剤 | 1.29±0.48(444) | 1.45±0.50(444) | 1.45(442) | — |
| | プラセボ | 1.29±0.49(193) | 1.23±0.48(193) | 1.25(191) | 0.20 [0.17~0.24] (p<0.001 ^{注2)}) |
| | グリコピロニウム | 1.28±0.46(429) | 1.35±0.47(429) | 1.36(424) | 0.09 [0.06~0.11] (p<0.001 ^{注2)}) |
| | インダカテロール | 1.29±0.46(435) | 1.38±0.50(435) | 1.38(435) | 0.07 [0.05~0.10] (p<0.001 ^{注2)}) |
| | チオトロピウム(非盲検) | 1.27±0.50(448) | 1.36±0.52(448) | 1.37(446) | 0.08 [0.05~0.10] |
| 日本人集団 | 本剤 | 1.36±0.41(40) | 1.54±0.44(40) | 1.48(40) | — |
| | プラセボ | 1.28±0.32(15) | 1.18±0.30(15) | 1.20(15) | 0.28 [0.19~0.38] |
| | グリコピロニウム | 1.34±0.49(36) | 1.41±0.42(36) | 1.38(36) | 0.10 [0.03~0.18] |
| | インダカテロール | 1.28±0.45(39) | 1.38±0.50(39) | 1.39(39) | 0.09 [0.02~0.16] |
| | チオトロピウム(非盲検) | 1.21±0.46(37) | 1.30±0.52(37) | 1.39(37) | 0.09 [0.02~0.16] |

平均値±標準偏差(例数)

注1) 全体集団：投与群、ベースラインの喫煙状況(喫煙中又は過去に喫煙)、ベースライン値、ベースラインICSの使用の有無、短時間作用性気管支拡張薬投与前のFEV₁、短時間作用性気管支拡張薬投与60分後のFEV₁及び地域を固定効果、治験実施医療機関(地域にネスト)を変量効果とした混合効果モデル。

日本人集団：投与群、ベースラインの喫煙状況(喫煙中又は過去に喫煙)、ベースライン値、ベースラインICSの使用の有無、短時間作用性気管支拡張薬投与前のFEV₁及び短時間作用性気管支拡張薬投与60分後のFEV₁を固定効果、治験実施医療機関を変量効果とした混合効果モデル。

注2) 検定の多重性を調整済みのp値

副作用発現頻度は、本剤投与群で5.7%(27/474例)であった。主な副作用は、咳嗽2.5%(12例)等であった³⁴⁾。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

慢性閉塞性肺疾患患者160例を対象とした無作為化非盲検並行群間比較の1年間の長期投与試験(CQVA149A1301試験/ARISE)で、119例に本剤50/110μgを1日1回吸入投与した。本剤50/110μg群でトラフFEV₁(投与15分前及び45分前のFEV₁の平均値)は上昇し、52週時までその効果は維持された³⁶⁾。

副作用発現頻度は、本剤投与群で20.2%(24/119例)であった。主な副作用は、口内乾燥2.5%(3例)等であった³⁶⁾。

17.1.3 外国第Ⅲ相試験

慢性閉塞性肺疾患患者2,224例を対象とした実薬を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験(CQVA149A2304試験/SPARK、64週間)で、736例に本剤50/110μgを1日1回吸入投与した。中等度又は重度のCOPD増悪^{注3)}回数(回/人年)は次表のとおりであり、グリコピロニウムとの対比較において、統計学的に有意な差が示された^{37,38)}。

注3) 全身性ステロイド剤又は抗菌薬の投与を必要とした増悪を中等度、入院を必要とした増悪を重度と定義した。

中等度又は重度のCOPD増悪回数(mFAS)

| 治療群 | 増悪回数(回/人年) ^{注4)} | 増悪回数(回/人年)の本剤との比 ^{注5)} [95%信頼区間] |
|--------------------|---------------------------|---|
| 本剤(729例) | 0.94 | — |
| グリコピロニウム(739例) | 1.07 | 0.88 [0.77~0.99] |
| チオトロピウム(非盲検)(737例) | 1.06 | 0.90 [0.79~1.02] |

注4) COPD増悪回数(回/人年)：中等度又は重度のCOPD増悪の1人年あたりの回数=中等度又は重度のCOPD増悪の回数合計/投与年数合計

注5) 増悪回数(回/人年)の比が1未満の場合、本剤群の改善を示す。

投与群、ベースラインの喫煙状況(喫煙中又は過去に喫煙)、ベースラインICSの使用の有無、国、ベースラインの総臨床症状スコア、ベースラインのCOPD増悪歴(試験組入れ前1年

間のCOPD増悪回数)、可逆性検査(投与14日前)における2種類の短時間作用性気管支拡張薬吸入前のFEV₁及び吸入後60分のFEV₁を説明変数、投与年数の対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデル。

副作用発現頻度は、本剤投与群で7.8% (57/729例)であった。主な副作用は、咳嗽1.9% (14例)等であった³⁷⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

〈グリコピロニウム〉

長時間作用性の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M₁~M₅受容体に対して高い親和性を示す。チオトロピウムと比較した場合、M₂受容体に比べてM₃受容体に対してやや高い選択性を有する³⁹⁾。

〈インダカテロール〉

長時間作用性のβ受容体刺激薬であり、β₁及びβ₃受容体と比較してβ₂受容体に対して高い親和性を示す⁴⁰⁾。

18.2 気管支拡張作用

〈グリコピロニウム/インダカテロール〉

モルモット摘出気管を用いたカルバコール誘発収縮に対して濃度依存的な抑制作用を示した。グリコピロニウムとインダカテロールの併用により、相加作用が示された⁴¹⁾。

〈グリコピロニウム〉

ムスカリン受容体刺激によって誘発されたモルモット及びヒトの摘出気管収縮に対して抑制作用を示した⁴²⁾。

〈インダカテロール〉

覚醒下モルモットにおけるセロトニン及び麻酔下アカゲザルにおけるメサコリンによる気管支収縮に対して抑制作用を示した^{43,44)}。

18.3 作用発現時間

〈グリコピロニウム/インダカテロール〉

慢性閉塞性肺疾患患者に本剤50/110μgを吸入投与したとき、初回投与後5分で、FEV₁はプラセボに対し有意に上昇し、また、グリコピロニウム及びチオトロピウム(非盲検)に対しても有意に上昇した³⁴⁾。

〈グリコピロニウム〉

慢性閉塞性肺疾患患者にグリコピロニウム50μgを吸入投与した時、初回投与後5分で、FEV₁はプラセボに対し有意に上昇した^{45,46)}。

18.4 作用持続時間

〈グリコピロニウム〉

ラット及びアカゲザルにおけるメサコリン誘発気道収縮を顕著に抑制し、その作用持続時間は、チオトロピウムとほぼ同程度であった^{47,48)}。

〈インダカテロール〉

覚醒下モルモットにおけるセロトニン及び麻酔下アカゲザルにおけるメサコリンによる気管支収縮に対する抑制作用を等效用量で比較したところ、サルブタモール、ホルモテロール及びサルメテロールより明らかに長く、持続的であった^{43,44)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

グリコピロニウム臭化物 (Glycopyrronium Bromide)

化学名

(3RS)-3-[(2SR)-(2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidinium bromide

分子式

C₁₉H₂₈BrNO₃

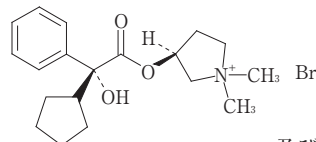
分子量

398.33

性状

白色の粉末である。水に溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくい。

化学構造式



及び鏡像異性体

一般的名称

インダカテロールマレイン酸塩 (Indacaterol Maleate)

化学名

5-[(1R)-2-[(5,6-Diethyl-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]-1-hydroxyethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one monomaleate

分子式

C₂₄H₂₈N₂O₃ · C₄H₄O₄

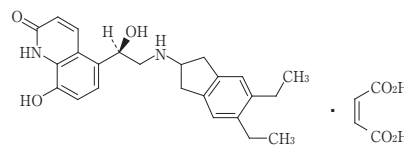
分子量

508.56

性状

白色～微黄白色又は微灰白色の粉末である。エタノール(99.5)に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

化学構造式



**22. 包装

14カプセル [7カプセル×2シート、ブリーズヘラー[®]1個]

28カプセル [7カプセル×4シート、ブリーズヘラー[®]1個]

23. 主要文献

- 社内資料：日本人及び白人健康成人を対象とした単回投与試験(2013年9月20日承認、CTD2.7.2-2.1.1.1) [20134479]
- 社内資料：外国人健康成人を対象とした反復投与試験(2013年9月20日承認、CTD2.7.1-2.1.3) [20134480]
- 社内資料：QVA149吸入投与時の絶対的バイオアベイラビリティ(2013年9月20日承認、CTD2.7.2-3.1.1) [20134481]
- 社内資料：吸入投与時のバイオアベイラビリティの評価(シーブリ2012年9月28日承認、CTD2.7.6-1.1.1) [20124340]
- 社内資料：吸入投与時と経口投与時のバイオアベイラビリティの比較(オンプレス2011年7月1日承認、CTD2.7.1-2.2.1.2) [20113031]
- 社内資料：血球移行性及び血漿中蛋白結合率(シーブリ2012年9月28日承認、CTD2.6.4-4.1) [20124349]
- 社内資料：血漿及び血清中蛋白結合率(オンプレス2011年7月1日承認、CTD2.6.4-4.1) [20113032]
- 社内資料：吸入投与時の絶対的バイオアベイラビリティの評価(オンプレス2011年7月1日承認、CTD2.7.1-2.2.1.1) [20113030]
- 社内資料：肝細胞、肝ミクロソーム及び肺ミクロソームでの代謝(シーブリ2012年9月28日承認、CTD2.6.4-5) [20124350]
- 社内資料：肝細胞での代謝(シーブリ2012年9月28日承認、CTD2.6.4-5) [20124436]
- 社内資料：小腸ミクロソーム及び小腸S9画分での代謝(シーブリ2012年9月28日承認、CTD2.6.4-5) [20124437]
- 社内資料：代謝に関わるCYP分子種の同定(シーブリ2012年9月28日承認、CTD2.6.4-5) [20124351]
- 社内資料：外国人慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした反復投与試験(シーブリ2012年9月28日承認、CTD2.7.2-2.2.1) [20124345]

- 14) 社内資料：吸収、代謝及び排泄の検討（オンプレス2011年7月1日承認、CTD2.7.2-2.1.2.5） [20113033]
- 15) 社内資料：代謝酵素の同定（オンプレス2011年7月1日承認、CTD2.6.4-5.2） [20113034]
- 16) 社内資料：Caco-2細胞単層膜を用いた膜透過性試験（オンプレス2011年7月1日承認、CTD2.6.4-7.2） [20113035]
- 17) 社内資料：日本人及び白人健康成人を対象とした単回投与試験（シープリ2012年9月28日承認、CTD2.7.2-2.1.1） [20124339]
- 18) 社内資料：腎機能低下が薬物動態に及ぼす影響（シープリ2012年9月28日承認、CTD2.7.2-2.1.2） [20124342]
- 19) Dumitras S., et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2013 ; 51 (10) : 771-779 [20143374]
- 20) 社内資料：日本人及び外国人健康成人を対象とした単回投与試験（オンプレス2011年7月1日承認、CTD2.7.2-2.1.1.1） [20113036]
- 21) 社内資料：肝機能障害が薬物動態に及ぼす影響（オンプレス2011年7月1日承認、CTD2.7.2-2.1.2.6） [20113040]
- 22) 社内資料：UGT1A1変異型の薬物動態（オンプレス2011年7月1日承認、CTD2.7.2-2.1.2.7） [20113041]
- 23) 社内資料：CYP各分子種に対する阻害作用（シープリ2012年9月28日承認、CTD2.6.4-7.1） [20124438]
- 24) 社内資料：CYP2B6に対する阻害作用（シープリ2012年9月28日承認、CTD2.7.2-3.3.1） [20124354]
- 25) 社内資料：MDR1、MRP2及びBCRPに対する阻害作用（シープリ2012年9月28日承認、CTD2.6.4-7.1） [20124353]
- 26) 社内資料：OATP1B1及びOATP1B3に対する阻害作用 [20143488]
- 27) 社内資料：OAT1及びOAT3に対する阻害作用 [20143489]
- 28) 社内資料：OCT1及びOCT2に対する阻害作用（シープリ2012年9月28日承認、CTD2.6.4-7.1） [20124355]
- 29) 社内資料：代謝酵素及びトランスポーターに対する誘導作用（シープリ2012年9月28日承認、CTD2.6.4-7.1） [20124352]
- 30) 社内資料：エリスロマイシンの薬物間相互作用（オンプレス2011年7月1日承認、CTD2.7.2-2.1.2.10） [20113039]
- 31) 社内資料：ベラパミルとの薬物間相互作用（オンプレス2011年7月1日承認、CTD2.7.2-2.1.2.9） [20113038]
- 32) 社内資料：リトナビルとの薬物間相互作用 [20134491]
- 33) 社内資料：ケトコナゾールとの薬物間相互作用（オンプレス2011年7月1日承認、CTD2.7.2-2.1.2.8） [20113037]
- 34) 社内資料：慢性閉塞性肺疾患患者（日本人を含む）を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（CQVA149A2303）（2013年9月20日承認、CTD2.7.6-4.1.1） [20134482]
- 35) Bateman E.D., et al. : Eur. Respir. J. 2013 ; 42 (6) : 1484-1494 [20134476]
- 36) 社内資料：日本人慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした長期投与試験（CQVA149A1301）（2013年9月20日承認、CTD2.7.6-4.1.3） [20134484]
- 37) 社内資料：慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした外国第Ⅲ相臨床試験（CQVA149A2304）（2013年9月20日承認、CTD2.7.6-4.1.2） [20134485]
- 38) Wedzicha J.A., et al. : Lancet Respir. Med. 2013 ; 1 (3) : 199-209 [20134475]
- 39) 社内資料：*in vitro*におけるムスカリン受容体に対する親和性試験（シープリ2012年9月28日承認、CTD2.6.2-2.1） [20124346]
- 40) 社内資料：アドレナリンβ受容体に対するインダカテロールの*In vitro*における選択性及び機能活性（2011年7月1日承認、CTD2.4-3.1.1） [20113374]
- 41) 社内資料：モルモット摘出気管におけるインダカテロール及びグリコピロニウムの相加作用（2013年9月20日承認、CTD2.6.2-2.5） [20134483]
- 42) Villetti G., et al. : Br. J. Pharmacol. 2006 ; 148 (3) : 291-298. [20124439]
- 43) 社内資料：覚醒下モルモットにおけるインダカテロールの作用持続の検討（オンプレス2011年7月1日承認、CTD2.4-3.1.4） [20113370]
- 44) 社内資料：アカゲザルを用いたβ刺激剤のメサコリン誘発気道収縮に対する抑制作用（オンプレス2011年7月1日承認、CTD2.4-3.1.4） [20113371]
- 45) 社内資料：慢性閉塞性肺疾患患者（日本人を含む）を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（シープリ2012年9月28日承認、CTD2.7.6-4.1.2） [20124343]
- 46) D'Urzo A., et al. : Respir. Res. 2011 ; 12 : 156. [20124561]
- 47) 社内資料：ラットにおけるメサコリン誘発*in vivo*気管支収縮モデルを用いた気管支収縮抑制効果の検討（シープリ2012年9月28日承認、CTD2.6.2-2.3.1.1） [20124347]
- 48) 社内資料：アカゲザルにおけるメサコリン誘発*in vivo*気道収縮モデルを用いた気道収縮抑制効果の検討（シープリ2012年9月28日承認、CTD2.6.2-2.3.1.3） [20124348]

***24. 文献請求先及び問い合わせ先**

ノバルティスファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9:00～17:30

（祝日及び当社休日を除く）

www.novartis.co.jp

***26. 製造販売業者等**

****26.1 製造販売（輸入）**

ノバルティス ファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門1-23-1

(12)