

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

長時間作用性吸入気管支拡張配合剤

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

剤形	吸入粉末剤（硬カプセル剤）
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	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）を含有する。
一般名	和名：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 洋名：Glycopyrronium Bromide／Indacaterol Maleate
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2013年9月20日 薬価基準収載年月日：2013年11月19日 販売開始年月日：2013年11月20日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売（輸入）： ノバルティス ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	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 TEL：0120-003-293 受付時間：月～金 9:00～17:30（祝日及び当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.drs-net.novartis.co.jp/

本IFは2023年1月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。
専用アプリ「添文ナビ[®]」でGS1バーコードを読み取ることにより、最新の電子添文等を閲覧できます。



0114987222679166

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「I F記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	8
I-1. 開発の経緯	1	(2) 包装	8
I-2. 製品の治療学的特性	1	(3) 予備容量	8
I-3. 製品の製剤学的特性	2	(4) 容器の材質	8
I-4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	IV-11. 別途提供される資材類	8
I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	IV-12. その他	8
(1) 承認条件	2	V. 治療に関する項目	9
(2) 流通・使用上の制限事項	2	V-1. 効能又は効果	9
I-6. RMPの概要	2	V-2. 効能又は効果に関連する注意	9
II. 名称に関する項目	3	V-3. 用法及び用量	9
II-1. 販売名	3	(1) 用法及び用量の解説	9
(1) 和名	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	9
(2) 洋名	3	V-4. 用法及び用量に関連する注意	10
(3) 名称の由来	3	V-5. 臨床成績	10
II-2. 一般名	3	(1) 臨床データパッケージ	10
(1) 和名(命名法)	3	(2) 臨床薬理試験	13
(2) 洋名(命名法)	3	(3) 用量反応探索試験	13
(3) ステム	3	(4) 検証的試験	14
II-3. 構造式又は示性式	3	1) 有効性検証試験	14
II-4. 分子式及び分子量	3	2) 安全性試験	20
II-5. 化学名(命名法)又は本質	3	(5) 患者・病態別試験	21
II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	(6) 治療的使用	21
III. 有効成分に関する項目	4	1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容	21
III-1. 物理化学的性質	4	2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要	22
(1) 外観・性状	4	(7) その他	22
(2) 溶解性	4	VI. 薬効薬理に関する項目	23
(3) 吸湿性	4	VI-1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	23
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4	VI-2. 薬理作用	23
(5) 酸塩基解離定数	4	(1) 作用部位・作用機序	23
(6) 分配係数	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	24
(7) その他の主な示性値	4	(3) 作用発現時間・持続時間	28
III-2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	VII. 薬物動態に関する項目	29
III-3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	VII-1. 血中濃度の推移	29
IV. 製剤に関する項目	6	(1) 治療上有効な血中濃度	29
IV-1. 剤形	6	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	29
(1) 剤形の区別	6	(3) 中毒域	30
(2) 製剤の外観及び性状	6	(4) 食事・併用薬の影響	31
(3) 識別コード	6	VII-2. 薬物速度論的パラメータ	31
(4) 製剤の物性	6	(1) 解析方法	31
(5) その他	6	(2) 吸収速度定数	31
IV-2. 製剤の組成	6	(3) 消失速度定数	31
(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤	6	(4) クリアランス	31
(2) 電解質等の濃度	6	(5) 分布容積	31
(3) 熱量	7	(6) その他	31
IV-3. 添付溶解液の組成及び容量	7	VII-3. 母集団(ポピュレーション)解析	32
IV-4. 力価	7	(1) 解析方法	32
IV-5. 混入する可能性のある夾雑物	7	(2) パラメータ変動要因	32
IV-6. 製剤の各種条件下における安定性	7	VII-4. 吸収	32
IV-7. 調製法及び溶解後の安定性	7		
IV-8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7		
IV-9. 溶出性	7		
IV-10. 容器・包装	8		

VII-5. 分布	33	X. 管理的事項に関する項目	61
(1) 血液-脳関門通過性	33	X-1. 規制区分	61
(2) 血液-胎盤関門通過性	33	X-2. 有効期間	61
(3) 乳汁への移行性	33	X-3. 包装状態での貯法	61
(4) 髄液への移行性	33	X-4. 取扱い上の注意	61
(5) その他の組織への移行性	34	X-5. 患者向け資材	61
(6) 血漿蛋白結合率	34	X-6. 同一成分・同効薬	61
VII-6. 代謝	35	X-7. 国際誕生年月日	61
(1) 代謝部位及び代謝経路	35	X-8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	61
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率	37	X-9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	61
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	37	X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	61
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	38	X-11. 再審査期間	61
VII-7. 排泄	38	X-12. 投薬期間制限に関する情報	61
VII-8. トランスポーターに関する情報	39	X-13. 各種コード	61
VII-9. 透析等による除去率	40	X-14. 保険給付上の注意	62
VII-10. 特定の背景を有する患者	41		
VII-11. その他	43		
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	44	XI. 文献	63
VIII-1. 警告内容とその理由	44	XI-1. 引用文献	63
VIII-2. 禁忌内容とその理由	44	XI-2. その他の参考文献	65
VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	44	XII. 参考資料	66
VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	44	XII-1. 主な外国での発売状況	66
VIII-5. 重要な基本的注意とその理由	44	XII-2. 海外における臨床支援情報	66
VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意	45	XIII. 備考	69
(1) 合併症・既往歴等のある患者	45	XIII-1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	69
(2) 腎機能障害患者	46	(1) 粉碎	69
(3) 肝機能障害患者	46	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	69
(4) 生殖能を有する者	46	XIII-2. その他の関連資料	69
(5) 妊婦	46		
(6) 授乳婦	47		
(7) 小児等	47		
(8) 高齢者	47		
VIII-7. 相互作用	47		
(1) 併用禁忌とその理由	47		
(2) 併用注意とその理由	48		
VIII-8. 副作用	50		
(1) 重大な副作用と初期症状	50		
(2) その他の副作用	51		
VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響	54		
VIII-10. 過量投与	55		
VIII-11. 適用上の注意	55		
VIII-12. その他の注意	56		
(1) 臨床使用に基づく情報	56		
(2) 非臨床試験に基づく情報	56		
IX. 非臨床試験に関する項目	57		
IX-1. 薬理試験	57		
(1) 薬効薬理試験	57		
(2) 安全性薬理試験	57		
(3) その他の薬理試験	57		
IX-2. 毒性試験	58		
(1) 単回投与毒性試験	58		
(2) 反復投与毒性試験	58		
(3) 遺伝毒性試験	59		
(4) がん原性試験	59		
(5) 生殖発生毒性試験	60		
(6) 局所刺激性試験	60		
(7) その他の特殊毒性	60		

略語表

略語	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
BCRP (MXR)	breast cancer resistant protein (mitoxantrone resistant protein efflux transporter)	乳癌耐性蛋白質（ミトキサントロン耐性蛋白質排出トランスポーター）
COPD	chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
CYP	cytochrome P450 enzyme	チトクローム P450
EC ₅₀	50% effective concentration	50%有効濃度
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FEV ₁	forced expiratory volume in 1 second	1 秒量
FVC	forced vital capacity	努力（性）肺活量
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease	—
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
Ki	inhibition constant	阻害定数
LABA	long acting β_2 agonist	長時間作用性 β_2 刺激薬
LAMA	long acting muscarinic antagonist	長時間作用性抗コリン薬
LBW	lean body weight	除脂肪体重
LOCF	last observation carried forward	—
MDR1	multidrug-resistant cell	多剤耐性蛋白質 1
mFAS	Modified full analysis set、Modified FAS	—
MRP	multidrug resistance-associated protein efflux transporter	多剤耐性関連蛋白質
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporter polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	organic cationic transporter	有機カチオン系トランスポーター
QT	QT interval	QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate according to Fridericia's formula	—
SAF	safety analysis population	安全性解析対象集団
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire	—
TDI	transitional dyspnea index	—

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

ウルティプロ®は、長時間作用性抗コリン薬（LAMA）であるグリコピロニウム臭化物（以下、グリコピロニウム）と、長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）であるインダカテロールマレイン酸塩（以下、インダカテロール）の配合吸入剤である。

グリコピロニウム（販売名：シーブリ®吸入用カプセル 50 μ g）及びインダカテロール（販売名：オンプレス®吸入用カプセル 150 μ g）は、「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」を適応とし、1日1回、専用の吸入器具であるブリーズヘラーを用いて吸入する。国内ではそれぞれ2012年9月、2011年7月に承認されている。

安定期の慢性閉塞性肺疾患（COPD）の管理では、病期の進行度だけでなく、症状の程度や増悪の頻度を加味した重症度を総合的に判断した上で、段階的に治療を増強していく。薬物療法の中心は気管支拡張薬であり、中等度以上では、LAMA又はLABAの定期的な使用が推奨され、単剤で治療効果が不十分な場合またはより重症な場合は2剤以上の気管支拡張薬の併用が推奨されている（COPD診断と治療のためのガイドライン第4版/日本呼吸器学会）。特にLAMAとLABAの併用が推奨されており、これらの併用の有用性は臨床試験でもエビデンスが示されている。

一方、COPD治療の問題として服薬遵守率や治療継続率などの治療アドヒアランスの低さが指摘されており、その要因の一つとして吸入器の使用が難しいことが挙げられる。吸入剤はそれぞれ専用の吸入器を用いて投与されるため、2剤以上を投与する場合は異なる吸入器を用いることになる。COPD患者の多くは高齢であり、他の合併症に対する治療薬も複数服用していることを考えると、治療アドヒアランスを向上するためにも1日投与回数が少なく、簡便な吸入方法であること、用いる吸入器の種類を減らすことが望まれる。

これらを踏まえ、長時間作用性気管支拡張薬の配合剤は、2種類の気管支拡張薬を異なる吸入器で投与する複雑さを解決することができ、COPD治療に有効で、かつ患者にとって使いやすい治療法となりえると考え、本剤の開発を行った。

本剤の臨床開発は、国際共同開発として計画し、国内においては日本人と白人との薬物動態を比較する臨床薬理試験及び第Ⅲ相試験を実施した。EU及び日本にて同時期に承認申請を行い（EU:2012年10月、日本:2012年11月に申請）、2013年9月に承認された。なお、2020年12月に再審査申請を行い、2021年12月に「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号イからハのいずれにも該当しない」との再審査結果が通知された。

I-2. 製品の治療学的特性

1. 1剤でLAMAとLABAの異なる作用機序による気管支拡張作用を有し、1日1回1吸入で、投与後5分から優れた呼吸機能（FEV₁）改善効果を示す。

「VI.薬効薬理に関する項目」参照

2. 投与期間を通じてCOPD患者の「QOL（SGRQスコア*1）」・「息切れ（TDI総スコア*2）」を改善する。

「V.治療に関する項目」参照

3. COPD患者の増悪を抑制する。

「V.治療に関する項目」参照

4. 重大な副作用として、 β_2 刺激剤による重篤な血清カリウム値の低下（頻度不明）及び心房細動（頻度不明）が報告されている。

「Ⅷ-8 副作用」参照

*1：St. George's Respiratory Questionnaire（呼吸器疾患に特異的な健康関連QOLの評価指標の一つ）

*2：Transition Dyspnea Index（息切れを定量化して評価するスケール）

I-3. 製品の製剤学的特性

ブリーズヘラーによる投与によって、カプセル内の薬剤の有無を目で確認し、カプセルの回転音を聞き、乳糖によるかすかな甘みを感じることで、吸入を確認することができる。

「IV. 製剤に関する項目」参照

I-4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画（RMP）	無	
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

I-5. 承認条件及び流通・
使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制
限事項

該当しない

I-6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

II-1. 販売名

(1) 和名 ウルティブロ®吸入用カプセル

(2) 洋名 Ultibro® inhalation capsules

(3) 名称の由来 「究極」を意味する「Ultimate」、「気管支拡張薬」を意味する「Bronchodilator」を組み合わせて「Ultibro（ウルティブロ）」と命名した。

II-2. 一般名

(1) 和名（命名法） グリコピロニウム臭化物（JAN）
インダカテロールマレイン酸塩（JAN）

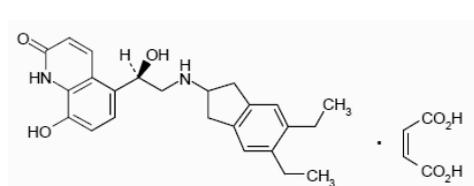
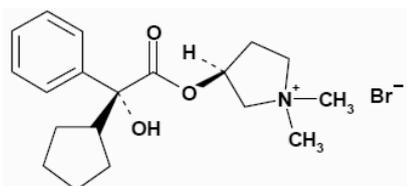
(2) 洋名（命名法） Glycopyrronium Bromide（JAN）、glycopyrronium bromide（INN）
Indacaterol Maleate（JAN）、indacaterol（INN）

(3) ステム Glycopyrronium：第4級アンモニウム化合物 ーium
Indacaterol：気管支拡張剤、フェネチルアミン誘導体 ーterol

II-3. 構造式又は示性式

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



及び鏡像異性体

II-4. 分子式及び分子量

	分子式	分子量
グリコピロニウム臭化物	$C_{19}H_{28}BrNO_3$	398.33
インダカテロールマレイン酸塩	$C_{24}H_{28}N_2O_3 \cdot C_4H_4O_4$	508.56

II-5. 化学名（命名法）又は本質

グリコピロニウム臭化物
(3RS)-3-[(2SR)-(2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidinium bromide

インダカテロールマレイン酸塩
5-[(1R)-2-[(5,6-Diethyl-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]-1-hydroxyethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one monomaleate

II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：QVA149

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

グリコピロニウム臭化物：白色の粉末である。
 インダカテロールマレイン酸塩：白色～微黄白色又は微灰白色の粉末である。

(2) 溶解性

グリコピロニウム臭化物：水に溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けにくい。
 インダカテロールマレイン酸塩：水に極めて溶けにくく、エタノール（99.5）に溶けにくい。

グリコピロニウム臭化物及びインダカテロールマレイン酸塩の
 各種溶媒に対する溶解性（25℃）

溶媒	溶解度(mg/mL)	
	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
水	>100	0.23
エタノール（99.5）	31.5	1.9

(3) 吸湿性

グリコピロニウム臭化物：80%RH 及び 93%RH（1 日後）、58%RH 及び 75%RH（1 週間後）で吸湿性は認められない。
 インダカテロールマレイン酸塩：25℃80%RH 及び 25℃92%RH（1 日後）、25℃60%RH 及び 25℃75%RH（1 週間後）で吸湿性は認められない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

<融点>
 グリコピロニウム臭化物：193～198℃
 インダカテロールマレイン酸塩：195～202℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

グリコピロニウム臭化物：pH1～14 で完全に解離する。
 インダカテロールマレイン酸塩：pKa=7.3、8.0

(6) 分配係数

グリコピロニウム臭化物
 1-オクタノール/pH7.4 緩衝液：0.098
 1-オクタノール/0.1mol/L 塩酸：0.188

インダカテロールマレイン酸塩
 1-オクタノール/pH7.4 緩衝液：212.6
 1-オクタノール/0.1mol/L 塩酸：10.0

(7) その他の主な示性値

グリコピロニウム臭化物：旋光性は示さない
 インダカテロールマレイン酸塩（比旋光度）： $[\alpha]_{436}^{20} = -52.9$ （メタノール溶液）

Ⅲ-2. 有効成分の各種条件下における安定性

● グリコピロニウム臭化物

試験	保存条件	包装形態	保存期間又は 光照射量	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	2重のポリエチレン袋に入れたものを金属ドラムに保存	3、6、9、12、18、24、36、48、60 ヶ月	規格内であった
加速試験	40°C/75%RH		3、6 ヶ月	規格内であった
苛酷試験	50°C/<30%RH		1 ヶ月	規格内であった
	50°C/75%RH		1 ヶ月	わずかに凝集がみられたが、分解物の増加は認められなかった
	60°C/<30%RH		1 ヶ月	規格内であった
	60°C/75%RH	1 ヶ月	わずかに凝集がみられたが、分解物の増加は認められなかった	
光安定性試験	キセノンランプ	無包装	120、240 万 lux・h ≥200 W・h/m ²	規格内であった

試験項目：性状、確認試験、類縁物質、乾燥減量、含量など

● インダカテロールマレイン酸塩

試験	保存条件	包装形態	保存期間又は 光照射量	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	2重のポリエチレン袋に入れたものを金属ドラムに保存	3、6、9、12、18、24、36、48、60 ヶ月	規格内であった
加速試験	40°C/75%RH		3、6 ヶ月	規格内であった
苛酷試験	50°C/<30%RH	無包装	1 ヶ月	変色が認められたが、分解物の増加は認められなかった
	50°C/75%RH		1 ヶ月	規格内であった
	60°C/<30%RH		1 ヶ月	変色が認められたが、分解物の増加は認められなかった
	60°C/75%RH		1 ヶ月	規格内であった
光安定性試験	キセノンランプ		120 万 lux・h ≥200 W・h/m ²	規格内であった

試験項目：性状、確認試験、類縁物質、乾燥減量、含量など

Ⅲ-3. 有効成分の確認試験法、定量法

● グリコピロニウム臭化物

確認試験法：

赤外吸収スペクトル測定法（ペースト法）、粉末 X 線回折測定法

定量法：液体クロマトグラフィー

● インダカテロールマレイン酸塩

確認試験法：

赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）、粉末 X 線回折測定法

定量法：液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

IV-1. 剤形

(1) 剤形の区別

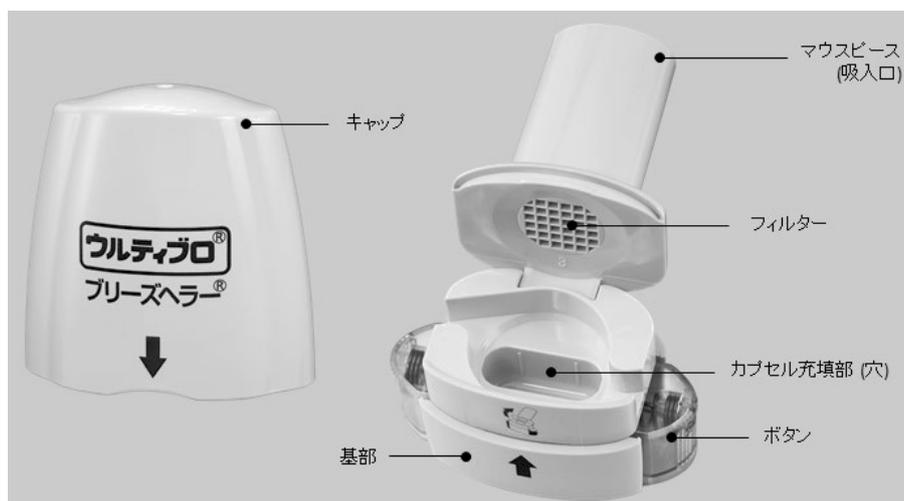
吸入粉末剤（硬カプセル剤）

(2) 製剤の外観及び性状

外形		
性状	外観	キャップが黄色透明、ボディが無色透明の3号硬カプセル※
	内容物	白色の粉末
大きさ（約）		長径：15.8mm、短径：5.6mm、質量：0.074g

※カプセル本体に黄色4号（タートラジン）を含有

吸入用器具（ブリーズヘラー®）の構造



(3) 識別コード

表示部位：カプセル
表示内容：  IGP110.50

(4) 製剤の物性

肺に到達可能と考えられている約 $5\mu\text{m}$ 以下の原薬量を管理している。

(5) その他

該当しない

IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分	1カプセル中グリコピロニウム臭化物 $63\mu\text{g}$ （グリコピロニウムとして $50\mu\text{g}$ ）及びインダカテロールマレイン酸塩 $143\mu\text{g}$ （インダカテロールとして $110\mu\text{g}$ ）を含有する。
添加剤	乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

IV-3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

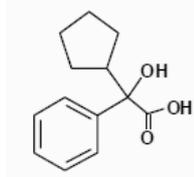
IV-4. 力価

該当しない

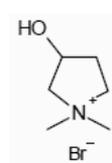
IV-5. 混入する可能性のある夾雑物

グリコピロニウム臭化物の合成および保存中に副生成物又は分解物として加水分解物 543-07、542-07 が混入する可能性がある。

543-07

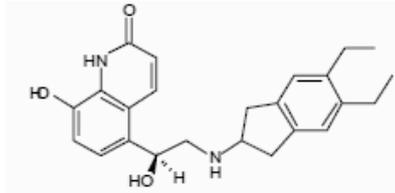


542-07



インダカテロールマレイン酸塩の合成および保存中に副生成物又は分解物として鏡像異性体 529-00 が混入する可能性がある。

529-00



IV-6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	包装形態	保存期間又は照射量	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	両面アルミニウムブリスター包装	24 ヶ月	規格内であった
中間的試験	30°C/75%RH		24 ヶ月	規格内であった
加速試験	40°C/75%RH		6 ヶ月	グリコピロニウムの空気力学的微粒子投与量が低下し、規格を下回った
光安定性試験	キセノンランプ	無包装	120 万 lux・h ≥ 200W・h/m ²	規格内であった

試験項目：性状、類縁物質、乾燥減量、空気力学的微粒子投与量、送達量均一性、含量など

IV-7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

IV-8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

IV-9. 溶出性

該当しない

IV-10. 容器・包装

- (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

本剤は吸入剤であるため決して内服しないよう、PTP シートに「のまないこと」として注意喚起している。



- (2) 包装

ウルティプロ吸入用カプセル

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)

患者指導箋を同梱 (「XIII-2. その他の関連資料」の項参照)

- (3) 予備容量

該当しない

- (4) 容器の材質

<両面アルミニウムブリスター包装>

ポリアミド/アルミニウム/ポリ塩化ビニルフィルム及びポリエチレンテレフタレー

ト/アルミニウムフィルム

<ブリーズヘラー>

- ・プラスチック製パーツのうち、プッシュボタンをのぞく部分
ABS (アクリロニトリル-ブタジエン-スチレン共重合体) 製
- ・プッシュボタン
MABS (メタクリル酸メチル-アクリロニトリル-ブタジエン-スチレン共重合体) 製
- ・穿孔針及びスプリング
ステンレススチール製

IV-11. 別途提供される資材類

患者用情報提供資材

ウルティプロ®を吸入される患者様へ ウルティプロ ブリーズヘラーの使い方

請求先：ノバルティスファーマ フィールドサポートデスク

電話番号：0120-965-101

受付時間：月～金 9:00～17:45 (祝日及び当社休日を除く)

<https://www.novartis.co.jp/about-us/contact-us/novartis-direct#ui-id-1=1>

本剤の患者指導箋に以下の記載がある。

- ・週に一度を目安にお手入れします。乾いた清潔な布などでマウスピース (吸入口) の内側と外側を拭き取り、残っている薬 (粉末) を取り除いてください。水洗いはしないでください。
- ・30 日を目安に新しい吸入器 (ブリーズヘラー®) に交換することをお勧めします。交換時期がきたら医療機関にご相談ください。

IV-12. その他

本剤の患者指導箋に以下の記載がある。

使い終わったカプセルは、手で触らずに捨ててください。カプセルに残った薬剤が手についたまま目をこすると、目に異常が起きるおそれがあります。カプセルを触ってしまった場合は、すぐに水で手を洗ってください。

V. 治療に関する項目

V-1. 効能又は効果

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）

V-2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 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。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。
- 5.2 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。

（解説）

- 5.1 本剤は慢性閉塞性肺疾患の急性増悪時に頓用する薬剤ではなく、慢性閉塞性肺疾患に基づく症状を安定させるため、継続して投与する薬剤である。
- 長時間作用性気管支拡張薬は、「COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン 2022 第 6 版（日本呼吸器学会）」において、安定期 COPD の管理薬として位置付けられている。本剤は、LAMA/LABA の配合剤であり、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を目的として毎日規則正しく使用されるべき薬剤である。
- COPD の増悪時における急性期治療を目的とする場合には、短時間作用性気管支拡張薬やステロイドの全身性投与（経口、経静脈投与）、抗菌薬などにより適切な治療を行うこと。
- 5.2 本剤に気管支喘息の適応はなく、気管支喘息に対する有効性、安全性は確立していない。したがって、本剤を気管支喘息に対する治療には使用しないこと。気管支喘息を合併した慢性閉塞性肺疾患患者に本剤を使用する場合には、気管支喘息の管理を十分に行った上で使用すること。

V-3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

現在市販されているインダカテロール単剤の承認用量は 150 μ g であるが、配合剤におけるインダカテロールの肺に到達可能な空気力学的微粒子投与量（fine particle mass、FPM）は、インダカテロール単剤と比較して増加することが確認された。一方、グリコピロニウムは配合剤と単剤で FPM に違いはみられなかった。この結果を踏まえ、FPM を配合剤と単剤であわせるためにインダカテロールの用量を調節し、グリコピロニウム 50 μ g/インダカテロール 110 μ g（以下、本剤とする）を配合用量とした製剤を第Ⅲ相試験で使用した。また、本剤の用法は、試験開始時に得られていたグリコピロニウム及びインダカテロールの臨床試験成績に基づき、1 日 1 回投与とした。

日本人を含む COPD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（A2303 試験）で本剤を 1 日 1 回 26 週間投与した結果、呼吸機能（トラフ FEV₁）はプラセボ、グリコピロニウム単剤、インダカテロール単剤、チオトロピウム（非盲検）と比較して有意な改善が認められた。SGRQ（St George's Respiratory Questionnaire）による QOL の評価、BDI/TDI（Baseline Dyspnea Index/Transitional Dyspnea Index）による呼吸困難の評価、レスキュー薬の使用回数でもプラセボと比較して有意な改善が認められ、単剤よりも改善の程度は一貫して大きかったことが示された。

V-4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意
- 7.1 本剤は吸入用カプセルであり、必ず本剤専用の吸入用器具（ブリーズヘラー®）を用いて吸入し、内服しないこと。[14.1.2 参照]
- 7.2 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。
- 7.3 本剤を他の長時間作用性抗コリン剤、長時間作用性β₂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]

(解説)

7.1 本剤は吸入用カプセルであり、専用の吸入用器具（ブリーズヘラー®）を用いて吸入する必要がある。内服等の吸入以外の投与経路、又は専用の吸入用器具（ブリーズヘラー®）以外を用いて吸入した場合の有効性及び安全性は確立されていないため、必ず専用の吸入用器具（ブリーズヘラー®）を用いて吸入すること。

7.2 本剤の気管支拡張効果は、1回の投与で24時間持続することが臨床試験で確認されているため、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吸入することが望ましい。吸入できていないことを翌日に気づいた場合は、可能な限り速やかに吸入し、その日に予定していた吸入は行わず、1日1回を超えて吸入しないよう指導すること。その後の吸入は必ずしも24時間あける必要はないが、患者の状態や吸入時間を考慮の上、適切な時間帯を指示すること。

* 国内第Ⅲ相臨床試験では時間幅を「午前 8:00～11:00 の間に吸入すること」と設定していた。

7.3 本剤を他の長時間作用性抗コリン剤（LAMA）、長時間作用性β₂刺激剤（LABA）又はこれらを含む配合剤と併用すると、それぞれの作用が増強されるおそれがある。したがって、本剤と他の LAMA、LABA 又はこれらを含む配合剤との併用は避けること。

V-5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験区分	試験番号	対象：例数	試験デザイン	目的・投与	資料区分
生物薬剤学試験					
第Ⅰ相	外国 CQAB149B21 06	健康被験者： 12例	単施設、ランダム化、非盲検、クロスオーバー（Part1のみ）	・安全性、PK ・インダカテロールマレイン酸塩 300μg/吸入 ・活性炭/経口+インダカテロールマレイン酸塩 600μg/吸入 ・インダカテロールマレイン酸塩 200μg/静脈内 ・活性炭+インダカテロールマレイン酸塩 600μg/経口 ・単回	参考
第Ⅰ相	外国 A2101	健康被験者 28例	単施設、ランダム化、非盲検、4期クロスオーバー	・安全性、PK ・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 100/300μg/吸入 ・グリコピロニウム臭化物 100μg/吸入 ・インダカテロールマレイン酸塩 300μg/吸入 ・グリコピロニウム臭化物 100μg+インダカテロールマレイン酸塩 300μg/吸入 ・単回	参考

第 I 相	外国 A2103	健康被験者 43 例	単施設、ランダム化、非盲検、3 期クロスオーバー	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性、PK ・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 50/110 μg1 日 1 回/吸入 ・グリコピロニウム臭化物 50 μg1 日 1 回/吸入 ・インダカテロールマレイン酸塩 150 μg1 日 1 回/吸入 ・14 日間×3 期 	参考
第 I 相	外国 A2106	健康被験者 24 例	単施設、ランダム化、非盲検、4 期クロスオーバー	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性、PK ・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 50/110 μg1 日 1 回/吸入 ・グリコピロニウム臭化物 50 μg1 日 1 回/吸入 ・インダカテロールマレイン酸塩 150 μg1 日 1 回/吸入 ・グリコピロニウム臭化物 50 μg+インダカテロールマレイン酸塩 150 μg1 日 1 回/吸入 ・14 日間×4 期 	評価
臨床薬物動態 (PK) 試験					
第 I 相	国内 A1101	健康被験者 48 例 (日本人 24 例、白人 24 例)	単施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性、PK ・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 50/110 μg、100/220 μg/吸入 ・プラセボ/吸入 ・単回 	評価
第 I 相	外国 CQAB149B2107	健康被験者 18 例	単施設、非盲検、2 期	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性、PK ・インダカテロールマレイン酸塩 300 μg/吸入 ・インダカテロールマレイン酸塩 300 μg/吸入+リトナビル 300mg1 日 2 回/経口 ・インダカテロールマレイン酸塩単回リトナビル 7.5 日間 合計 9 日間 	参考
臨床薬力学 (PD) 試験					
第 I 相	外国 A2105	健康被験者 50 例	単施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、3 期クロスオーバー	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性、PK ・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 200/440 μg/吸入 ・グリコピロニウム臭化物 200 μg/吸入 ・インダカテロールマレイン酸塩 600 μg/吸入 ・サルメテロール 200 μg/吸入 ・プラセボ/吸入 ・1 日間×3 期 	参考
第 I 相	外国 NVA237A2110	健康被験者 73 例	単施設、ランダム化、一部二重盲検、プラセボ及び実薬対照、3 期クロスオーバー	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性、PK ・グリコピロニウム臭化物 400 μg/吸入 ・プラセボ/吸入 ・モキシフロキサシン 400mg/経口 ・1 日間×3 期 	評価
慢性閉塞性肺疾患 (COPD) を対象にした有効性及び安全性試験					
第 III 相	国際共同 A2303	中等症又は重症の COPD 患者: 2144 例 (日本人 182 例)	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照並行群間比較	<ul style="list-style-type: none"> ・有効性、安全性 ・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 50/110 μg1 日 1 回/吸入 ・インダカテロールマレイン酸塩 150 μg1 日 1 回/吸入 ・グリコピロニウム臭化物 50 μg1 日 1 回/吸入 ・チオトロピウム 18 μg1 日 1 回/吸入 ・プラセボ/吸入 ・26 週間 	評価

第Ⅲ相	外国 A2304	重症又は最重症の COPD 患者：2224 例	多施設共同、ランダム化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較	<ul style="list-style-type: none"> ・有効性、安全性 ・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 50/110 μg1 日 1 回/吸入 ・グリコピロニウム臭化物 50 μg1 日 1 回/吸入 ・チオトロピウム 18 μg1 日 1 回/吸入 ・64～76 週間 	評価
第Ⅲ相	国内 A1301	中等症又は重症の COPD 患者：160 例	多施設共同、ランダム化、非盲検、実薬対照、並行群間比較	<ul style="list-style-type: none"> ・有効性、安全性 ・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 50/110 μg1 日 1 回/吸入 ・チオトロピウム 18 μg1 日 1 回/吸入 ・52 週間 	評価
第Ⅲ相	外国 A2313	中等症又は重症の COPD 患者：523 例	多施設共同、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、並行群間比較	<ul style="list-style-type: none"> ・有効性、安全性 ・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 50/110 μg1 日 1 回/吸入 ・フルチカゾン/サルメテロール 500/50 μg1 日 2 回/吸入 ・26 週間 	参考
第Ⅲ相	外国 A2307	中等症又は重症の COPD 患者：339 例	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	<ul style="list-style-type: none"> ・有効性、安全性 ・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 50/110 μg1 日 1 回/吸入 ・プラセボ/吸入 ・52 週間 	評価
第Ⅲ相	外国 A2305	中等症又は重症の COPD 患者：85 例	多施設共同、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ及び実薬対照、3 期クロスオーバー	<ul style="list-style-type: none"> ・有効性、安全性 ・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 50/110 μg1 日 1 回/吸入 ・チオトロピウム 18 μg1 日 1 回/吸入 ・プラセボ/吸入 ・3 週間×3 期 	参考
第Ⅱ相	外国 A2203	中等症又は重症の COPD 患者：257 例	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間比較	<ul style="list-style-type: none"> ・有効性、安全性、PK/PD ・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 100/600 μg1 日 1 回、100/300 μg1 日 1 回、100/150 μg1 日 1 回/吸入 ・インダカテロールマレイン酸塩 300 μg1 日 1 回/吸入 ・プラセボ/吸入 ・2 週間 	参考
第Ⅱ相	外国 A2204	中等症又は重症の COPD 患者：154 例	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、4 期クロスオーバー	<ul style="list-style-type: none"> ・有効性、安全性、PK ・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 50/300 μg1 日 1 回/吸入 ・インダカテロールマレイン酸塩 300 μg1 日 1 回、600 μg1 日 1 回/吸入 ・プラセボ/吸入 ・7 日間×4 期 	参考
第Ⅲ相	外国 A2326	中等症又は重症の COPD 患者：193 例	多施設共同、ランダム化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較	<ul style="list-style-type: none"> ・有効性、安全性 ・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 50/110 μg1 日 1 回/吸入 ・グリコピロニウム臭化物 50 μg+インダカテロールマレイン酸塩 150 μg1 日 1 回/吸入 ・28 日間 	参考

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「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 回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。」である。

(2) 臨床薬理試験

日本人及び白人健康成人を対象とした単回投与試験 (A1101 試験)¹⁾

日本人及び白人男性健康成人を対象に、グリコピロニウム／インダカテロール (QVA149) 50/110 μ g、100/220 μ g、プラセボを単回投与したときの安全性及び忍容性を評価した。有害事象はリパーゼ増加、白血球数増加で、QVA149 100/220 μ g を投与した 3 例 (日本人 1 例、白人 3 例) とプラセボ群 1 例であった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「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 回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。」である。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 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（A2303 試験／SHINE 試験）^{2, 3)}

<目的> 中等症又は重症の COPD 患者を対象に、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）を指標として、グリコピロニウム 50 μg 及びインダカテロール 150 μg に対するグリコピロニウム 50 μg/インダカテロール 110 μg（以下、本剤とする）の優越性を検証する。

試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照（グリコピロニウム 50 μg、インダカテロール 150 μg、チオトロピウム 18 μg/非盲検）、並行群間比較試験
実施国	アルゼンチン、オーストラリア、ブルガリア、カナダ、中国、フィンランド、フランス、ドイツ、グアテマラ、ハンガリー、インド、日本、メキシコ、オランダ、パナマ、フィリピン、ポーランド、ルーマニア、ロシア、スロバキア、南アフリカ、スペイン、スイス、台湾、トルコ、イギリス、米国
対象（被験者登録数）	COPD 患者 2,144 例（うち日本人 182 例） （本剤投与群：475 例（日本人 42 例）、グリコピロニウム投与群：475 例、インダカテロール投与群：477 例、チオトロピウム投与群：483 例、プラセボ投与群：234 例）
登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 40 歳以上の男女 ・ GOLD ガイドライン（2008 年）で、中等症又は重症と診断された COPD 患者 ・ 10 pack-years 以上の喫煙歴*を有する患者 ・ 投与開始 14 日前での気管支拡張薬投与後の FEV₁ が予測正常値の 30%以上 80%未満、かつ気管支拡張薬投与後の FEV₁/FVC が 0.7 未満である患者 ・ 投与開始 14 日前～投与開始日で記録した電子患者日誌データの総スコアが 1 以上の日が、投与開始前の 7 日間に 4 日間以上ある患者 <p>* pack years：喫煙歴の単位、pack years=1 日喫煙本数÷20×喫煙年数</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ QT 延長症候群の既往があるか、投与開始-14 日の測定で心電図の中央判定により QTcF 延長（男女とも QTc が 450ms 超）が確認された患者 ・ 1 型糖尿病又はコントロール不良な 2 型糖尿病を有する患者 ・ 狭隅角緑内障、臨床症状のある前立腺肥大症、膀胱頸部閉塞、中等度又は重度の腎機能障害、又は尿閉（経尿道的前立腺切除術を受けた患者は本試験から除外する。前立腺全切除術を受けた患者及び前立腺肥大症に対する薬理的治療を受けていて臨床症状がなく安定している患者は本試験への組入れを検討してもよい。）を有する患者 ・ 投与開始前 6 週間以内又は投与開始 21 日前～投与開始日の間に抗菌薬投与、全身性ステロイド（経口又は静脈内）投与、又は入院を要する COPD 増悪を発現した患者。投与開始日～投与開始日の期間中に COPD 増悪を発現した患者は適格例とはみなさないが、COPD 増悪が消失してから 6 週間以上後にスクリーニングを再度実施してもよい。
試験方法	本剤 50/110 μg、インダカテロール 150 μg、グリコピロニウム 50 μg 及びプラセボは、単容量型ドライパウダー吸入器を盲検下で、チオトロピウム 18 μg はハンディヘラーを用い非盲検下で、それぞれ 1 日 1 回、26 週間投与
主要評価項目	投与 26 週後のトラフ FEV ₁ （投与 23 時間 15 分後と 23 時間 45 分後の FEV ₁ の平均値）
副次評価項目	投与 26 週後の SGRQ、TDI、レスキュー薬の使用回数、COPD 増悪回数など
解析方法	投与 26 週間後のトラフ FEV ₁ ：FAS*を対象に、LOCF により補完したトラフ FEV ₁ （投与 23 時間 15 分後と 23 時間 45 分後の FEV ₁ の平均値）を投与群別に要約し、混合効果モデルを用いた。 ※：治験薬を 1 回以上投与されたすべてのランダム化された被験者

結果

<有効性の結果>

有効性評価項目：

投与 26 週間後のトラフ FEV₁

本剤投与群の投与 26 週後のトラフ FEV₁ は、グリコピロニウム投与群、インダカテロール投与群、プラセボ投与群及びチオトロピウム投与群との比較において有意に改善し、日本人部分集団でも同様であった。

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 ^{※1} (例数)	本剤群との群間差 [95%信頼区間]
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 ^{※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 ^{※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 ^{※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)

※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。

※2 検定の多重性を調整済みの p 値

副次評価項目：

● SGRQ

投与 26 週後の SGRQ 総スコアのプラセボ投与群との差 (95%信頼区間) は -3.01 (-5.05, -0.97) 点であり、プラセボ投与群と比較して本剤投与群のスコアが有意に小さかった (調整済み $p=0.002$ 、混合効果モデル)。グリコピロニウム投与群との差は -1.18 (-2.78, 0.42) 点、インダカテロール投与群との差は -1.09 (-2.68, 0.50) 点、チオトロピウム投与群との比較で -2.13 (-3.72, -0.54) 点であり、チオトロピウム投与群と比較して本剤投与群のスコアが有意に小さかった ($p=0.009$ 、混合効果モデル^{※3})。

※3 投与群、ベースライン SGRQ 総スコア、ベースラインの喫煙状況、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。

● TDI

投与 26 週後の TDI 総スコアは、プラセボ投与群と比較して本剤投与群で有意に大きかった (調整済み $p<0.001$ 、混合効果モデル)。プラセボ投与群との差 (95%信頼区間) は 1.09 (0.61, 1.57) 点であり、本剤投与群で臨床的に意味のある改善が認められた。グリコピロニウム投与群との差は 0.21 (-0.17, 0.58) 点、インダカテロール投与群との差は 0.26 (-0.11, 0.63) 点、チオトロピウム投与群との差は 0.51 (0.14, 0.88) 点であり、本剤投与群の値が他の投与群より大きく、チオトロピウム投与群との比較で有意差が認められた ($p=0.007$ 、混合効果モデル^{※4})。

※4 投与群、BDI 総スコア、ベースラインの喫煙状況、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。

● レスキュー薬の 1 日使用回数

投与 26 週後のレスキュー薬の吸入数 (パフ数) のベースラインからの変化量の最小二乗平均について、本剤投与群とプラセボ投与群との差は -0.96 パフ/日であり、有意差が認められた ($p<0.001$ 、混合効果モデル)。グリコピロニウム投与群、インダカテロール投与群、チオトロピウム投与群との差は、それぞれ -0.66 パフ/日、-0.30 パフ/日、-0.54 パフ/日であり、レスキュー薬の吸入数の減少はいずれの投与群よりも本剤投与群で大きく、有意差が認められた (それぞれ $p<0.001$ 、 $p=0.027$ 、 $p<0.001$ 、混合効果モデル)。

● 中等度又は重度の COPD 増悪回数^{※5}

モデルで調整した 1 人年あたりの中等度又は重度の COPD 増悪回数 (回/人年) は、本剤投与群で 0.46 回/人年、プラセボ投与群で 0.75 回/人年であった。プラセボ投与群に対する本剤投与群の COPD 増悪回数の比は 0.57 であり、有意差が認められた ($p<0.001$ 、負の二項回帰モデル^{※6})。これにより、中等度又は重度の COPD 増悪のリスクがプラセボ投与群に比べ本剤投与群で 43%減少したことが示された。プラセボ投与群に対するグリコピロニウム投与群、インダカテロール投与群及びチオトロピウム投与群の COPD 増悪回数の比は、それぞれ 0.63 ($p=0.004$)、0.78 ($p=0.119$) 及び 0.58 ($p<0.001$) であった。

※5 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。

※6 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

	<p><安全性の結果> 投与群別の副作用発現率は、本剤投与群で 5.7% (27/474 例)、グリコピロニウム投与群で 5.9% (28/473 例)、インダカテロール投与群で 9.0% (43/476 例)、チオトロピウム投与群で 5.0% (24/480 例)、プラセボ投与群で 3.4% (8/232 例)であった。本剤投与群で最も多く発現した副作用は咳嗽 2.5% (12 例)であり、次いで口内乾燥 0.8% (4 例)であった。 日本人部分集団における本剤投与群での副作用発現率は 16.7% (7/42 例)で、咳嗽は 1 例に認められ、口内乾燥はみられなかった。</p>
--	--

② 27 か国で実施した第 III 相国際共同試験 (A2304 試験/SPARK 試験) 4, 5)

<目的>

重症又は最重症の COPD 患者を対象に、投与期間中に発現した中等度又は重度の COPD 増悪回数を指標として、グリコピロニウム 50 μ g に対する本剤の優越性を検証する。

試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、実薬対照 (グリコピロニウム 50 μ g、チオトロピウム 18 μ g/非盲検)、並行群間比較試験
実施国	アルゼンチン、オーストラリア、カナダ、コロンビア、チェコ、デンマーク、エストニア、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、インド、アイルランド、イスラエル、イタリア、メキシコ、オランダ、ペルー、フィリピン、ポーランド、ロシア、スロバキア、南アフリカ、スペイン、米国
対象 (被験者登録数)	COPD 患者 2,224 例 (本剤投与群: 741 例、グリコピロニウム投与群: 741 例、チオトロピウム投与群: 742 例)
登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・40 歳以上の男女 ・GOLD ガイドライン (2008 年) で、重症又は最重症と診断された COPD 患者 ・10 pack-years 以上の喫煙歴を有する患者 ・投与開始 14 日前での気管支拡張薬投与後の FEV₁ が予測正常値の 50%未満、かつ気管支拡張薬投与後の FEV₁/FVC が 0.7 未満の患者 ・全身性ステロイド又は抗菌薬の投与 (又はその双方) を要する COPD 増悪を過去 12 ヶ月に 1 回以上発現した患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・慢性低酸素血症の治療のために長時間の酸素療法 (1 日あたり 15 時間超) を連日受ける必要がある患者 ・投与開始 21 日前から 6 週間以内又は投与開始 21 日前から投与開始日の間に、抗菌薬投与、全身性ステロイド (経口又は静脈内) 投与、又は入院を要する COPD 増悪を発現した患者 ・肺疾患 [例: 肺結核 (既に活動性ではないことが胸部 X 線検査により確認されている場合を除く) 又は臨床的に重要な気管支拡張症、サルコイドーシス、間質性肺疾患、肺高血圧症] を合併している患者
試験方法	本剤 50/110 μ g 及びグリコピロニウム 50 μ g は盲検下で単容量型ドライパウダー吸入器を、チオトロピウム 18 μ g は非盲検下でハンディヘラーを用い、それぞれ 1 日、1 回 64 週間 (最長 76 週間) 投与
主要評価項目	投与期間中に発現した中等度又は重度の COPD 増悪回数
副次評価項目	pre-dose FEV ₁ (投与 45 分前及び 15 分前の値の平均値)
解析方法	<p>COPD 増悪回数 (回/人年) は、負の二項回帰モデルを用いて解析した。モデルには、投与群、ベースラインの喫煙状況、ベースライン ICS 使用の有無、及び国を固定効果、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 (Day-14) 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 60 分後の FEV₁ を共変量として含めた。</p> <p>ベースラインでの総臨床症状スコアは、14 日間の導入期に記録した夜間の臨床症状スコアと日中の臨床症状スコアの合計とした。</p>

結果

<有効性の結果>

主要評価項目：

- 中等度又は重度の COPD 増悪回数^{※1}

本剤を 736 例*、グリコピロニウムを 739 例*に投与し、中等度又は重度 COPD 増悪回数の比（本剤投与群／グリコピロニウム投与群）は 0.88（95%信頼区間：0.77、0.99）であり、中等度又は重度の COPD 増悪回数はグリコピロニウム投与群に比べ本剤投与群で 12%少なかった（ $p=0.038$ 、負の二項回帰モデル^{※2}）。これにより、グリコピロニウムに対する本剤の優越性が示された。

※1 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。

※2 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

中等度又は重度の COPD 増悪回数（mFAS）

治療群（症例数**）	増悪回数 ^{※3} （回／人年）	本剤との比 ^{※4} [95%信頼区間]	p 値
本剤（729）	0.94		
グリコピロニウム（739）	1.07	0.88 [0.77~0.99]	0.038
チオトロピウム（737）	1.06	0.90 [0.79~1.02]	0.096

※3 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

※4 増悪回数（回/人年）の比が 1 未満の場合、本剤投与群の改善を示す

参考：

- すべての（軽度、中等度又は重度）COPD 増悪回数

すべての COPD 増悪回数は、本剤投与群でグリコピロニウム投与群に比べて 15%、チオトロピウム投与群に比べて 14%少なかった（それぞれ $p=0.001$ 、 $p=0.002$ 、負の二項回帰モデル^{※5}）。

※5 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、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）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

*：FAS 治験薬を 1 回以上投与されたすべてのランダム化された被験者

**：mFAS FAS のうち、GCP 違反に該当した治験実施医療機関の被験者を除外したすべての被験者

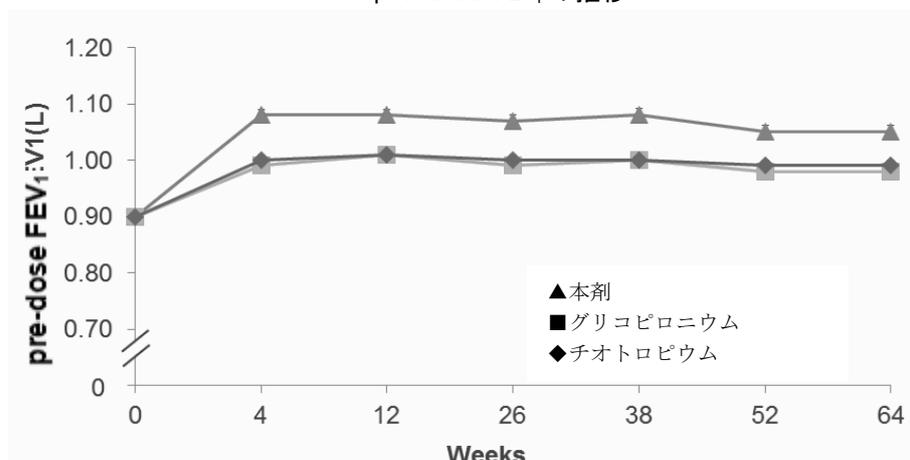
結果

副次評価項目：

● pre-dose FEV₁

pre-dose FEV₁の最小二乗平均は、試験期間中の全評価時点で本剤投与群とグリコピロニウム投与群及びチオトロピウム投与群の間に有意差が認められた（いずれも p<0.001、ANCOVA）。

pre-dose FEV₁の推移



pre-dose FEV₁ (L)

治療群 (症例数)	ベースライン mean	投与 64 週後		
		最小二乗平均 ±標準誤差 ^{※6}	本剤との群間差 [95%信頼区間]	p 値
本剤 (549)	0.93	1.05±0.011		
グリコピロニウム (504)	0.93	0.98±0.011	0.07 [0.05~0.10]	p<0.001
チオトロピウム (530)	0.92	0.99±0.011	0.06 [0.03~0.08]	p<0.001

※6 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及び国を固定効果、治験実施医療機関（国にネスト）を変量効果とした混合効果モデル。

<安全性の結果>

投与群別の副作用発現率は、本剤投与群で 7.8%（57/729 例）、グリコピロニウム投与群で 7.6%（56/740 例）、チオトロピウム投与群で 5.4%（40/737 例）であった。多く発現した副作用（いずれかの投与群で 1%以上）は、慢性閉塞性肺疾患、咳嗽、及び口内乾燥であった。

慢性閉塞性肺疾患、咳嗽、口内乾燥の副作用発現率はそれぞれ、本剤投与群で 1.5%（11 例）、1.9%（14 例）、0.4%（3 例）、グリコピロニウム投与群で 0.7%（5 例）、0.7%（5 例）、1.2%（9 例）、チオトロピウム投与群で 1.1%（8 例）、0.1%（1 例）、1.9%（14 例）であった。その他の副作用発現率は、各投与群で 1.0%未満であった。

2) 安全性試験

① 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 (A1301 試験/ARISE 試験)⁶⁾

<目的> 中等症又は重症の COPD 患者を対象に、有害事象を指標として本剤 50/110 μ g を 1 日 1 回 52 週間投与した時の安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン	多施設共同、ランダム化、実薬対照 (チオトロピウム 18 μ g /非盲検)、並行群間比較試験
対象 (被験者登録数)	COPD 患者 160 例 (本剤投与群 : 121 例、チオトロピウム投与群 : 39 例)
登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・40 歳以上の男女 ・GOLD ガイドライン (2008 年) で、中等症又は重症と診断された COPD 患者 ・10 pack-years 以上の喫煙歴を有する患者 ・投与開始 7 日前での気管支拡張薬投与後の FEV₁ が予測正常値の 30%以上 80%未満、かつ気管支拡張薬投与後の FEV₁/FVC が 0.7 未満である患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・QT 延長症候群の既往があるか、投与開始 7 日前の測定で心電図の中央判定により QTcF 延長 (男女とも QTc が 450ms 超) が確認された患者 ・1 型糖尿病又はコントロール不良な 2 型糖尿病を有する患者
試験方法	本剤 50/110 μ g は単容量型ドライパウダー吸入器を、チオトロピウム 18 μ g はハンディ―ヘラーを用い、それぞれ 1 日 1 回、非盲検下で 52 週間投与
主要評価項目	安全性及び忍容性 (有害事象)
副次的評価項目	有効性 : FEV ₁ 、FVC 安全性 : 臨床検査、バイタルサイン、心電図、体重
結果	<p><有効性の結果> 副次評価項目 : 本剤を 119 例*、グリコピロニウムを 39 例*に投与し、pre-dose FEV₁ (トラフ FEV₁) (投与 45 分前及び 15 分前の値の平均値) のベースラインからの変化量の平均値は、投与 12 週時では本剤投与群で 0.209L、チオトロピウム投与群で 0.139L、投与 24 週時では本剤投与群で 0.198L、チオトロピウム投与群で 0.115L、投与 52 週時では本剤投与群で 0.189L、チオトロピウム投与群で 0.052L であった。本剤投与群でトラフ FEV₁ は上昇し、その効果は 52 週時まで維持された。</p> <p><安全性の結果> 主要評価項目 : 副作用発現率は本剤投与群で 20.2% (24/119 例)、チオトロピウム投与群で 12.8% (5/39 例) であった。本剤投与群で最も多く発現した副作用は、口内乾燥 2.5% (3/119 例、いずれも軽度)、発声障害 2.5% (3/119 例、2 例が軽度、1 例が中等度) であり、次いで頭痛 1.7% (2/119 例) であった。</p> <p>* : SAF、FAS 治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者、治験薬を 1 回以上投与されたすべてのランダム化された被験者</p>

② 10 か国で実施した第 III 相国際共同試験 (A2307 試験/ENLIGHTEN 試験)^{7, 8)}

<目的> 中等症又は重症の COPD 患者を対象に、有害事象を指標として本剤 50/110 μ g を 1 日 1 回 52 週間投与した時の安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
実施国	カナダ、フランス、ハンガリー、インド、韓国、リトアニア、ラトビア、ルーマニア、南アフリカ、イギリス
対象 (被験者登録数)	COPD 患者 338 例 (本剤投与群 : 226 例、プラセボ投与群 : 113 例)

登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・40歳以上の男女 ・GOLDガイドライン（2008年）で、中等症又は重症と診断されたCOPD患者 ・10 pack-years以上の喫煙歴を有する患者 ・投与開始14日前での気管支拡張薬投与後のFEV₁が予測正常値の30%以上80%未満、かつ気管支拡張薬投与後のFEV₁/FVCが0.7未満である患者 ・投与開始14日前～投与開始日で記録した電子患者日誌データの総スコアが1以上の日が投与開始日前の7日間に4日間以上ある患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・慢性低酸素血症の治療のために長時間の酸素療法（1日あたり15時間超）を連日受ける必要がある患者 ・投与開始21日前から6週間以内又は投与開始21日前から投与開始日の間に、抗生物質投与、経口ステロイド投与、又は入院を要するCOPD増悪を発現した患者 ・投与開始21日前から投与開始日の期間中にCOPD増悪を発現した患者は適格例とはみなさないが、COPD増悪が消失してから6週間以上後にスクリーニングを再度実施してもよい。
試験方法	本剤50/110μg又はプラセボは、単容量型ドライパウダー吸入器を用い、盲検下で1日1回、52週間投与
主要評価項目	安全性及び忍容性：有害事象、重篤なCCVイベントの判定、死亡
副次評価項目	有効性：FEV ₁ 、FVC、COPD増悪、臨床症状、レスキュー薬の使用 安全性：臨床検査、バイタルサイン、心電図
結果	<p><有効性の結果> 副次評価項目： FEV₁は、投与52週のpre-doseFEV₁、各評価時点のpre-doseFEV₁等を評価していて、投与52週のpre-doseFEV₁（投与45分前及び15分前の値の平均値）の最小二乗平均は、プラセボ群に比べ本剤投与群で有意に大きく、投与群間差は0.189Lであった（p<0.001、ANCOVA）。すべての評価時点でプラセボ投与群に比べ本剤投与群で大きく、投与群間の差は0.189Lであった（p<0.001、ANCOVA）。各評価時点のpre-doseFEV₁の最小二乗平均は、すべての評価時点でプラセボ群に比べ本剤投与群で有意に大きく、投与群間差は0.152～0.189Lであった（p<0.001、ANCOVA）。</p> <p><安全性の結果> 主要評価項目： 有害事象発現率は、本剤投与群で57.8%（130/225例）、プラセボ群で56.6%（64/113例）であり、本剤投与群とプラセボ群で同程度であった。 CCVに関連する重篤な有害事象は、本剤投与群で5例（2.2%）に7件発現し、プラセボ群ではみられなかった。発現した重篤な有害事象は、心臓障害（4例）及び神経系障害（1例）であった。 初回投与から最終投与の30日後までに全体で5例（本剤投与群で4例、プラセボ群で1例）が死亡し、それ以外に本剤投与群で1例が最終投与の176日後に死亡した。すべての死亡は、治験担当医師により治験薬との関連を否定された。</p> <p>副作用発現率は本剤投与群で5.3%（12/225例）、プラセボ投与群で7.1%（8/113例）であった。本剤投与群で最も多く発現した副作用は、咳嗽（3.1%、7/225例）であり、プラセボ投与群ではみられなかった。その他、いずれかの投与群で3例以上に発現した副作用はなかった。</p>

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした特定使用成績調査（終了）

調査目的	使用実態下において、慢性閉塞性肺疾患患者への本剤の長期投与における安全性及び有効性を検討する。
調査デザイン	比較対照群を設定しない単群の多施設共同の観察研究（特定使用成績調査）として実施した。
対象患者	慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者

症例数	調査票回収症例数 1136 例
調査期間等	調査期間：2013 年 12 月 2 日～2019 年 8 月 30 日 観察期間：52 週
主な評価項目	安全性：有害事象、副作用・感染症、重篤な有害事象、重点調査項目（心血管系・脳血管系の事象（CCV）、アドレナリンβ刺激作用及び抗コリン作用に関連する事象、咳嗽）の発現状況 有効性：医師の総合評価、呼吸機能検査（スパイロメトリー：FVC、FEV _{1.0} 、%FEV _{1.0} ）、COPD アセスメントテスト（CAT）
主な調査結果	1167 例が登録され 1136 例の調査票が回収された。安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例は 1108 例であった。 【安全性】 <ul style="list-style-type: none"> 安全性解析対象症例における副作用発現割合は 3.6%（40/1108 例）、副作用発現件数は 49 件であった。重篤な副作用の発現割合は 0.36%（4/1108 例）であり、動悸、尿閉、肺の悪性新生物、狭心症、心房細動、心不全、労作性呼吸困難、及び末梢性浮腫が各 0.09%（1/1108 例）であった。 重点調査項目 <ul style="list-style-type: none"> CCV の副作用の発現割合は 0.54%（6/1108 例）であった。認められた副作用の内訳は、動悸が 0.36%（4/1108 例）、狭心症、不整脈、心房細動、及び心不全が各 0.09%（1/1108 例）であった。重篤な副作用が 2 例に認められ、内訳は狭心症、動悸、心房細動、及び心不全であった。 アドレナリンβ刺激作用又は抗コリン作用に関連する副作用の発現割合は 1.17%（13/1108 例）であった。認められた副作用の内訳は、排尿困難が 0.45%（5/1108 例）、尿閉及び便秘が各 0.27%（3/1108 例）、抗コリン作動性症候群及び筋痙縮が各 0.09%（1/1108 例）であった。重篤な副作用として尿閉が 1 例に認められた。 咳嗽の副作用発現割合は 0.45%（5/1108 例）であり、いずれも非重篤であった。 【有効性】 <ul style="list-style-type: none"> 有効性解析対象症例における最終評価時の医師の総合評価（全般改善度）の有効割合は 74.2%（822/1108 例）であった。 本剤投与開始前及び最終評価時の FEV_{1.0} の両方の測定値が揃っている 210 例における最終評価時の FEV_{1.0} の変化量は、0.13±0.41L（平均値±標準偏差）であった。 本剤投与 52 週後の CAT スコアの変化量（平均値）は-6.9 であり、ベースラインからいずれの時期の変化量の絶対値も、臨床的に意義のある最小の差である 2 を超えており、COPD の自覚症状の改善が認められた。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

- グリコピロニウム
抗コリン薬：イプラトロピウム臭化物水和物、チオトロピウム臭化物水和物、アクリジニウム臭化物、ウメクリジニウム臭化物
- インダカテロール
 β 受容体刺激薬：エフェドリン塩酸塩、イソプレナリン塩酸塩、
 β_2 受容体刺激薬：サルブタモール硫酸塩、プロカテロール塩酸塩水和物、ツロブテロール塩酸塩、サルメテロールキシナホ酸塩等

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

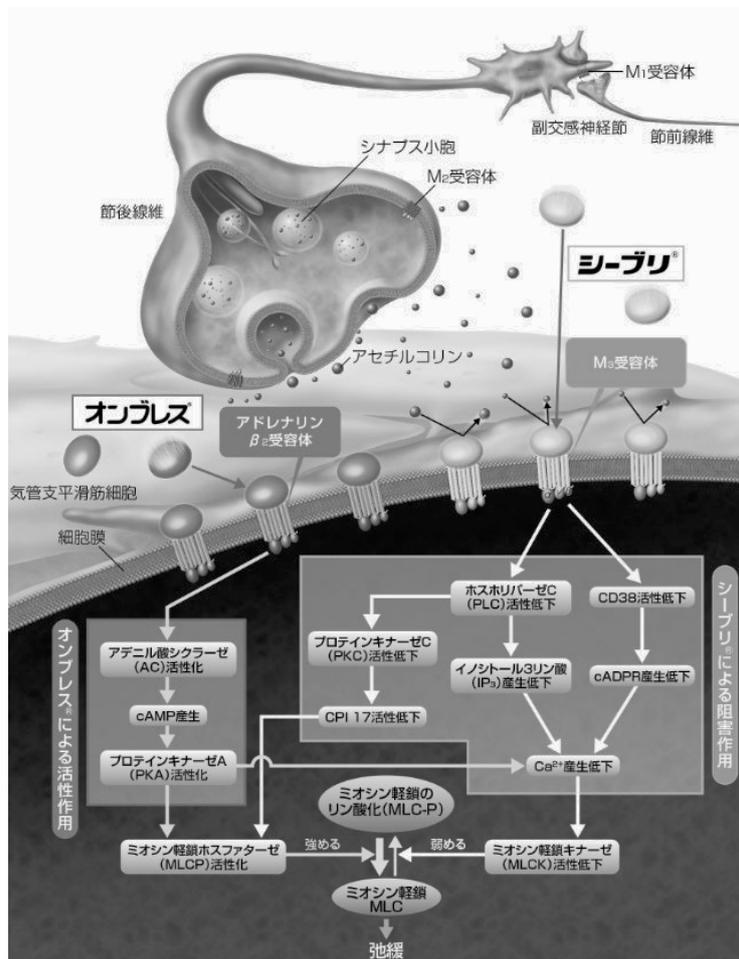
VI-2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

<基本的な作用機序>

ウルティプロの気管支拡張作用は、グリコピロニウム（シーブリ®）による M3 受容体でのアセチルコリン作用の阻害を介した間接的な気管支平滑筋の弛緩、及びインダカテロール（オンブレス®）による β_2 アドレナリン受容体の刺激を介した直接的な気管支平滑筋の弛緩によって引き起こされる。副交感神経節後線維末端から放出されたアセチルコリンは気管支平滑筋の M3 受容体を刺激し、ホスホリパーゼ C、プロテインキナーゼ C の活性化及びイノシトール三リン酸（IP3）の産生を介して気管支を収縮させる。グリコピロニウムは気管支平滑筋の M3 受容体に結合し、副交感神経節後線維末端から放出されるアセチルコリンによる M3 受容体刺激を阻害することにより気管支拡張作用を発現する。

インダカテロールは気管支平滑筋に発現している Gs タンパク共役 β_2 受容体を刺激することによりアデニル酸シクラーゼを活性化する。その結果、セカンドメッセンジャーである cAMP が産生され平滑筋が弛緩し、気管支拡張作用が引き起こされる。



(2) 薬効を裏付ける
試験成績

● ウルティプロ（グリコピロニウム及びインダカテロールの併用効果）⁹⁾

1) 気管支拡張作用

グリコピロニウム及びインダカテロールの併用効果について、カルバコールで収縮させたモルモット摘出気管を用いて検討した。モルモット摘出気管標本を $10\ \mu\text{M}$ のカルバコールで収縮させ、収縮が安定したところで、溶媒、グリコピロニウム、インダカテロール、又は QVA149（インダカテロールとグリコピロニウムの併用）を累積的に添加した。グリコピロニウム及びインダカテロールは、いずれもカルバコール誘発気管収縮を濃度依存的に抑制し、 EC_{50} 値はそれぞれ $1.34\pm 0.01\text{nM}$ 及び 4.04 ± 0.03 であった。グリコピロニウムとインダカテロールの併用により得られた実験データ (EC_{50} 値： $0.51\pm 0.01\text{nM}$) は、相加作用の理論曲線 (EC_{50} 値： $0.40\pm 0.01\text{nM}$) と重なり合っており、併用による相加作用が明らかになった。

● グリコピロニウム

1) ヒトムスカリン受容体サブタイプに対する阻害活性 (*in vitro*)¹⁰⁾

グリコピロニウム及び類薬であるチオトロピウムのヒト M1～M5 ムスカリン受容体に対する阻害定数 (pKi) を比較検討した。グリコピロニウムはいずれのヒトムスカリン受容体サブタイプに対しても高い阻害活性を示した。チオトロピウムと比較した場合、グリコピロニウムは M2 受容体よりも M1 及び M3 受容体に対してやや高い選択性を示した。

グリコピロニウム及びチオトロピウムの
ヒト M1～M5 ムスカリン受容体に対する阻害定数

化合物	ムスカリン受容体に対する阻害定数 (pKi)				
	M1	M2	M3	M4	M5
グリコピロニウム	9.69±0.04	9.25±0.02	9.64±0.03	9.06±0.01	8.91±0.04
チオトロピウム	10.62±0.04	10.51±0.03	10.58±0.03	10.18±0.07	9.76±0.07

2) ヒトムスカリン受容体サブタイプに対する選択性 (*in vitro*)¹⁰⁾

グリコピロニウムのそれぞれのムスカリン受容体に対する選択性を結合反応速度の観点から検討した。グリコピロニウムの M2 受容体に対する解離速度定数 (k_{off}) は M1 及び M3 受容体に対する解離速度定数より大きく、グリコピロニウムの M2 受容体からの解離は M1 及び M3 受容体からの解離よりも速いことが示された。この結果は、グリコピロニウムが、M2 受容体よりも M1 及び M3 受容体に対して高い阻害活性を示すことを裏付ける結果と考えられた。

グリコピロニウム及びチオトロピウムのヒト M1～M3 ムスカリン受容体に対する解離速度定数

化合物	ムスカリン受容体に対する解離速度定数 (k_{off})		
	M1	M2	M3
グリコピロニウム	0.05±0.002	0.646±0.04	0.07±0.004
チオトロピウム	0.0193±0.002	0.064±0.006	0.015±0.002

さらに、M2 受容体と M3 受容体に対する解離速度定数の比 (M2 に対する解離速度定数/M3 に対する解離速度定数) を、グリコピロニウムとチオトロピウムの間で比較すると、グリコピロニウムでは約 9 倍であるのに対し、チオトロピウムでは約 4 倍であった。この結果から、グリコピロニウムは、同等の効果を示す用量ではチオトロピウムよりも M2 受容体上での結合時間が短いため、グリコピロニウムの方が M3 受容体に対する選択性が高いと考えられた。

3) 気道収縮抑制作用¹¹⁾

グリコピロニウムは、摘出モルモット気管及び摘出ヒト気道に対する電気刺激気管収縮を濃度依存的に抑制し、その効力 (IC_{50}) はそれぞれ 0.15 及び 0.44nM であった。さらに、グリコピロニウムは、チオトロピウム及びイプラトロピウムと同様に、摘出モルモット気管及び摘出ヒト気管支標本

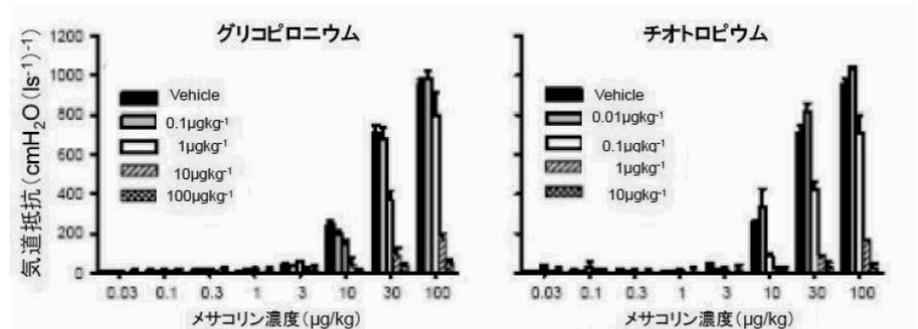
のカルバコール誘発収縮を抑制し、グリコピロニウムの効力 (pIC₅₀) はそれぞれ 9.0 及び 10.4 であった (それぞれの IC₅₀ 値は、1.0 及び 0.04nM であった)。

4) 作用持続時間及び作用発現時間

①ラットにおける作用持続時間 (*in vivo*)¹²⁾

麻酔下 Brown Norway ラットにおけるメサコリンによる気管支収縮モデルを用いて、グリコピロニウムの作用持続時間を検討した。グリコピロニウムの気管内投与により、メサコリン誘発性の気管支収縮は顕著に抑制され、投与後 24 時間での ED₅₀ は、グリコピロニウムが 1.20±0.41 µg/kg、チオトロピウムは 0.14±0.01 µg/kg であった。したがって、同モデルではグリコピロニウムはチオトロピウムと同程度の長時間作用性を有することが示された。

グリコピロニウム及びチオトロピウムの麻酔下ラットにおけるメサコリン誘発気管支収縮抑制作用

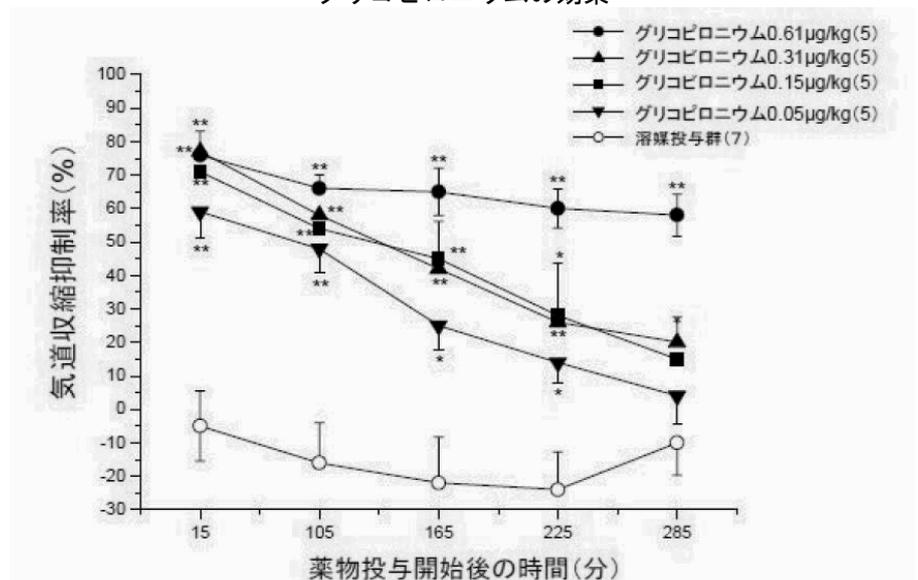


グリコピロニウム (0.1~100 µg/kg) 又はチオトロピウム (0.01~10 µg/kg) の気管内投与 24 時間後におけるメサコリン (0.03~100 µg/kg, 静脈内投与) 誘発気道抵抗の変化を示した。結果は、溶媒 (生理食塩液) 投与群では 9 例、投薬群では 3 例の動物のメサコリン未投与からの変化の平均値±標準誤差で示す。

②アカゲザルにおける作用発現時間及び作用持続時間 (*in vivo*)¹³⁾

麻酔下アカゲザルにグリコピロニウムを吸入投与した後、メサコリンを吸入投与し、グリコピロニウムのメサコリン誘発性気管支収縮抑制効果の作用発現時間及び作用持続時間を検討した。グリコピロニウムの気管内投与により、メサコリン誘発気管支収縮が用量依存的に抑制され、作用発現は薬物投与開始から 15 分以内と速やかであった。グリコピロニウムを 0.61 µg/kg の用量で投与した場合、観察時間中 (投与 4 時間 45 分後まで)、気管収縮抑制作用が有意に維持されていた。

アカゲザルにおけるメサコリン誘発気管支収縮に対するグリコピロニウムの効果



提示した用量のグリコピロニウム又は溶媒対照を 10 分間吸入投与した後、メサコリンによる気管支収縮に対する抑制作用の時間経過を示す。結果は括弧内に示した数の動物の平均値±標準誤差で示す。*p<0.05 及び**p<0.01 は、その値と対応する溶媒投与群の値との間に有意差があることを示す。

グリコピロニウム及びチオトロピウムの作用発現時間を、M3受容体を発現させたCHO細胞を用いて比較検討した。グリコピロニウム及びチオトロピウムは、前処置時間依存的にメサコリンによる細胞内へのカルシウム流入を抑制し、十分な前処置時間（100分）では完全に抑制した。グリコピロニウムがメサコリンの作用を50%抑制した前処置時間は、 6.1 ± 2.1 分であり、チオトロピウムの 29.4 ± 4.2 分と比較すると4.8倍短かった。

グリコピロニウムのM3受容体に対する解離速度定数はチオトロピウムに比べて高値（0.07及び0.015）であることから、同等の有効性を示す条件下ではグリコピロニウムはチオトロピウムよりM3受容体に対し早く結合の平衡状態に達することが示唆され、このことがグリコピロニウムの効果発現の早さに寄与している可能性が示唆された。

● インダカテロール

1) アドレナリンβ受容体に対する親和性及び機能活性 (*in vitro*)¹⁵⁾

ヒトアドレナリンβ₁、β₂及びβ₃受容体に対するインダカテロールの親和性（pKi）は、類薬のホルモテロール、サルブタモール及びサルメテロールと同様に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した。

インダカテロール、ホルモテロール、サルブタモール及びサルメテロールのアドレナリンβ受容体に対する親和性

受容体 サブタイプ	親和性 (pKi)			
	インダカテロール	ホルモテロール	サルブタモール	サルメテロール
β ₁	6.21 ± 0.12	6.12 ± 0.02	5.40 ± 0.06	6.11 ± 0.09
β ₂	7.36 ± 0.06	7.84 ± 0.04	6.12 ± 0.09	9.19 ± 0.11
β ₃	5.48 ± 0.13	5.49 ± 0.08	4.62 ± 0.10	5.58 ± 0.05

ヒト組換えアドレナリンβ₁、β₂及びβ₃受容体に対する親和性（pKi）は、それぞれの受容体を発現させたCHO細胞の膜画分を用いて、^[125I]シアンピンドロール結合に対する阻害定数（Ki）から求めた。親和性は平均値±標準誤差で示す（n=3~5）。

また、細胞内cAMP産生量を指標としたβ₁、β₂及びβ₃受容体に対するインダカテロールの機能活性（pEC₅₀）は他の薬物と同様にβ₁及びβ₃受容体と比較してβ₂受容体に対して高かった。

インダカテロール、ホルモテロール、サルブタモール及びサルメテロールのアドレナリンβ受容体に対する機能活性

受容体 サブタイプ		インダカテロール	ホルモテロール	サルブタモール	サルメテロール
		β ₁	pEC ₅₀	6.70 ± 0.16	7.00 ± 0.12
	E _{max}	17 ± 3	31 ± 4	-*	-*
β ₂	pEC ₅₀	8.08 ± 0.15	8.57 ± 0.06	6.60 ± 0.11	9.16 ± 0.26
	E _{max}	73 ± 1	90 ± 3	46 ± 5	36 ± 4
β ₃	pEC ₅₀	6.79 ± 0.15	7.57 ± 0.12	5.91 ± 0.06	6.02 ± 0.06
	E _{max}	115 ± 8	106 ± 9	85 ± 10	60 ± 3

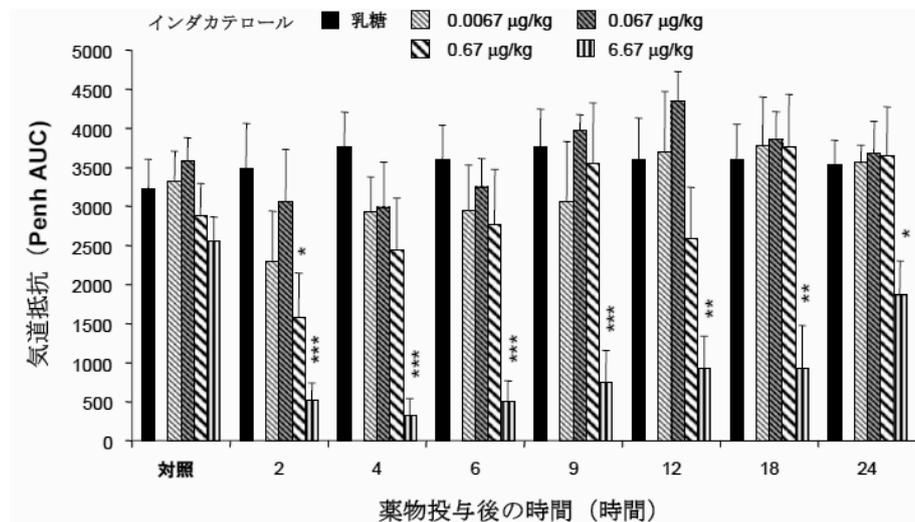
試験はヒト組換えアドレナリンβ₁、β₂及びβ₃受容体をそれぞれ発現させたCHO細胞を用いて実施した。各薬物のE_{max}は、アドレナリンβ受容体刺激薬であるインプレナリンのE_{max}に対する割合（%）で示す。効力（pEC₅₀）及び最大薬理効果（E_{max}）は平均値±標準誤差で示す（n=4~5）。*逆刺激薬として作用

2) 気管支拡張作用（作用発現時間及び作用持続時間）

①覚醒下モルモット (*in vivo*)¹⁶⁾

覚醒下モルモットのセロトニン誘発気道収縮に対してインダカテロールを気管内投与した結果、 $0.67 \mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の投与群において有意な抑制作用が認められた。さらに、最高用量 ($6.67 \mu\text{g}/\text{kg}$) を投与した群では投与 24 時間後まで有意な抑制作用を示した。

インダカテロールの覚醒下モルモットにおける
気道収縮抑制作用の用量反応性及び経時変化



各薬物又は乳糖を気管内投与後 2、4、6、9、12、18、24 時間にセロトニンエアロゾルを 1 分間噴霧した。セロトニンエアロゾル噴霧終了後の気道抵抗を全身プレスチモグラフィにより 15 分間測定し、その曲線下面積 (AUC) を求めた。平均値±標準誤差で示す (n=8)。

* $p \leq 0.05$ 、** $p \leq 0.01$ 、*** $p \leq 0.001$ ：各測定時間における乳糖投与群に対する有意差（一元配置分析後 Dunnett の多重比較検定）

②麻酔下アカゲザル (*in vivo*)¹⁷⁾

麻酔下アカゲザルのメサコリン誘発気道収縮に対するインダカテロールの抑制作用をエアロゾル吸入投与により検討した。インダカテロールは、メサコリンによる気道収縮に対して投与終了 5 分後には約 70~80%の有意な抑制作用を示し、投与終了 275 分後まで有意な抑制作用を示した。メサコリン誘発気道収縮に対する抑制作用を等効果用量で比較すると、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長く、持続的であった。

(3) 作用発現時間・持続時間

1) 作用発現時間

慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者に本剤 50/110 μg 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。²⁾

【参考】

- グリコピロニウム 18、19)

COPD 患者にグリコピロニウム 50 μg 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。

- インダカテロール 20、21、22)

インダカテロール 150 μg の気管支拡張作用に対する効果は、臨床試験において投与後 5 分から発現することが示されている。

初回投与後 5 分の FEV₁ のプラセボ群との群間差^{*1}

CQAB149 B1202 試験 ^{*2}	CQAB149 B1302 試験 ^{*3}
0.11L ($p < 0.001$, ANCOVA)	0.12L ($p < 0.001$, 混合効果モデル)

2) 作用持続時間

慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者に本剤 50/110 μg を吸入投与したとき、投与 1 日目及び投与 26 週後のすべての測定時点（投与 5 分後～23 時間 45 分後）で、FEV₁ はプラセボに対し有意に上昇した。²⁾

【参考】

- インダカテロール

インダカテロール 150 μg の気管支拡張効果は、臨床試験において 24 時間持続することが示されている。

トラフ FEV₁ のプラセボ群との群間差^{*1}

CQAB149 B1202 試験 ^{*2}	CQAB149 B1302 試験 ^{*3}
0.13L ($p < 0.001$, ANCOVA)	0.17L ($p < 0.001$, 混合効果モデル)

CQAB149B1202 試験は単回投与後、CQAB149B1302 試験は投与 12 週後の結果を示した

*1：FEV₁ の臨床的に意味のある最小の差は 0.1L が推奨されているが、インダカテロールの臨床試験では 0.12L と設定した。

*2：日本人 COPD 患者を対象とした用量設定試験^{20、21)}

*3：COPD 患者（日本を含むアジア地域）を対象とした二重盲検比較試験²²⁾

VII. 薬物動態に関する項目

VII-1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

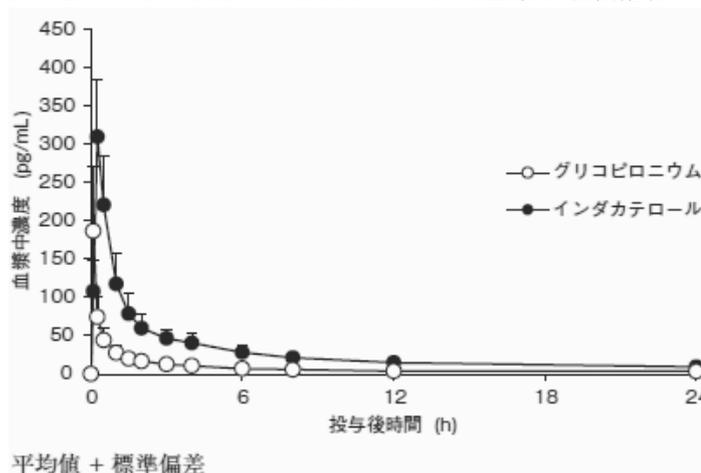
1) 日本人及び白人健康成人を対象とした単回投与試験 (A1101 試験)¹⁾
日本人健康成人に本剤を単回吸入投与したとき、グリコピロニウム及びインダカテロールの血漿中濃度はそれぞれ 5 分及び 15 分で最高値に達した。

日本人健康成人に本剤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

	例数	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

日本人健康成人に本剤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



2) 外国人健康成人を対象とした反復投与試験 (A2106 試験)²³⁾

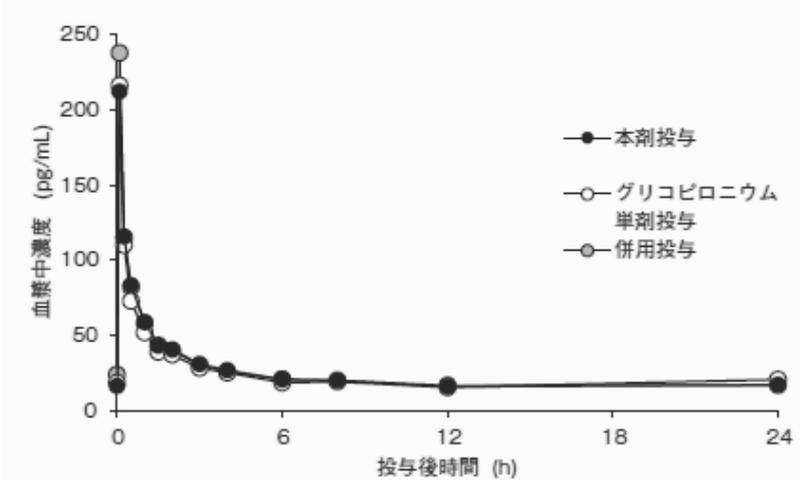
外国人健康成人に本剤を 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したとき、グリコピロニウムの暴露量は、グリコピロニウム 50 μg 単剤投与時 (グリコピロニウム単剤群) 又はグリコピロニウム 50 μg とインダカテロール 150 μg の併用投与時 (併用群) と類似した。インダカテロールの暴露量は、インダカテロール 150 μg 単剤投与時 (インダカテロール単剤群) 又はグリコピロニウム 50 μg とインダカテロール 150 μg の併用投与時 (併用群) と比較してわずかに低下した。

本剤、グリコピロニウム単剤、グリコピロニウムとインダカテロールの併用を反復投与した時のグリコピロニウムの PK パラメータ

グリコピロニウム PK パラメータ		本剤群 n=23	グリコピロニウム単剤群 n=24	併用群 n=22
AUC _{0-24h} (pg · h/mL)	mean ± SD	566.8 ± 246.13	557.9 ± 227.51	585.2 ± 217.56
Cmax (pg/mL)	mean ± SD	212.3 ± 133.96	216.2 ± 148.15	237.8 ± 144.19
Tmax (h)	median [最小~最大]	0.08 [0.08~0.25]	0.08 [0.08~0.18]	0.08 [0.07~0.17]

14日間反復吸入投与したときのグリコピロニウムの血漿中濃度推移

グリコピロニウム



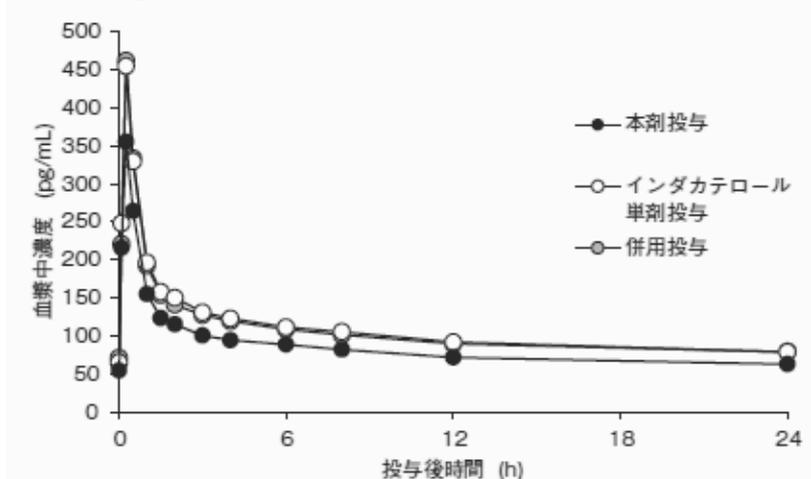
平均値

本剤、インダカテロール単剤、インダカテロールとグリコピロニウムの併用を反復投与した時のインダカテロールのPKパラメータ

インダカテロール PKパラメータ		本剤群 n=23	インダカテロール単剤群 n=24	併用群 n=22
AUC _{0-24h} (pg・h/mL)	mean±SD	2024±591.87	2616±656.78	2568±648.74
C _{max} (pg/mL)	mean±SD	371.4±118.90	454.6±131.69	477.8±156.40
T _{max} (h)	median [最小～最大]	0.25 [0.08～0.27]	0.25 [0.25～0.25]	0.25 [0.23～0.53]

14日間反復吸入投与したときのインダカテロールの血漿中濃度推移

インダカテロール



平均値

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響	1) 食事の影響
	該当資料なし
	2) 併用薬の影響
	「VIII-7.相互作用」の項参照
VII-2. 薬物速度論的パラメータ	
(1) 解析方法	該当資料なし
(2) 吸収速度定数	該当資料なし
(3) 消失速度定数	該当資料なし
(4) クリアランス	該当資料なし
	<参考>
	● グリコピロニウム
	42.5L/h (外国人の健康成人にグリコピロニウム 120 μ g 単回静脈内投与時)
	24)
	注) グリコピロニウム臭化物単剤の承認された用法及び用量は、「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)を1日1回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。」である。
	● インダカテロール
	23.3 L/h (外国人の健康成人にインダカテロール 400 μ g 単回静脈内投与時)
	25)
	注) インダカテロールマレイン酸塩単剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には1回1カプセル(インダカテロールとして150 μ g)を1日1回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。」である。
(5) 分布容積	該当資料なし
	<参考>
	● グリコピロニウム
	82.7 L (外国人健康成人にグリコピロニウム 120 μ g 単回静脈内投与時) 26)
	注) グリコピロニウム臭化物単剤の承認された用法及び用量は、「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)を1日1回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。」である。
	● インダカテロール
	2,560L (外国人の健康成人にインダカテロール 400 μ g 単回静脈内投与時)
	25)
	注) インダカテロールマレイン酸塩単剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には1回1カプセル(インダカテロールとして150 μ g)を1日1回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。」である。
(6) その他	該当資料なし

VII-3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

インダカテロール及びグリコピロニウム、ともに 1 次吸収 1 次消失を含む 2 コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因

内因性及び外因性要因（年齢、性別、除脂肪体重、FEV1、人種（日本人と外国人）、COPD患者の重症度、喫煙歴、ステロイド使用の有無、糸球体濾過量）を検討した結果、定常状態のPK に及ぼす影響は小さいと考えられた。

VII-4. 吸収

1) 吸収部位及び吸収率

該当資料なし

<参考>

● グリコピロニウム

主として肺、一部、消化管からも吸収されると考えられる。

グリコピロニウム吸入投与時の血漿中暴露量に対する肺吸収及び消化管吸収の比率はそれぞれ約 90%及び約 10%であった。（外国人のデータ）²⁴⁾

● インダカテロール

気道粘膜又は肺胞を介して全身循環へ移行し、嚥下された一部は消化管からも吸収されると考えられる。インダカテロールを吸入投与した時の肺吸収及び消化管吸収の比率はそれぞれ 34%及び 11%と考えられる。（外国人のデータ）²⁶⁾

2) 腸肝循環

該当資料なし

3) バイオアベイラビリティ

本剤を吸入投与したときの絶対的バイオアベイラビリティの評価を目的とした臨床試験は実施していない。

<参考>

グリコピロニウム又はインダカテロールを吸入投与したときの絶対的バイオアベイラビリティの結果より、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。²⁷⁾

● グリコピロニウム

経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティ：約 5%

外国人の健康成人に、グリコピロニウム 400 μ g を単回経口投与及び 120 μ g を単回静脈内投与したときの AUC の平均値を比較し、経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティを算出した。²⁴⁾

注) グリコピロニウム臭化物単剤の承認された用法及び用量は、「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）を 1 日 1 回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。」である。

● インダカテロール

吸入投与時に対する経口投与時の相対的バイオアベイラビリティ：45.8%

外国人の健康成人 4 例に、インダカテロール 800 μ g を単回経口投与及び単回吸入投与し、得られた血清中暴露量より相対的バイオアベイラビリティを求めた。²⁸⁾

注) インダカテロールマレイン酸塩単剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には 1 回 1 カプセル（インダカテロールとして 150 μ g）を 1 日 1 回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。」である。

VII-5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

● グリコピロニウム (イヌ、マウス、ラット) 29、30)

イヌに¹⁴C 標識グリコピロニウム 0.1mg/kg を静脈内投与した後の脳脊髄液／血清中濃度比は 0.1 であった。同様に、マウス及びラットに¹⁴C 標識グリコピロニウムを静脈内投与後の脳／血液中放射能濃度比はマウスで 0.08、ラットでは脳内放射能濃度は定量下限未満であった。

● インダカテロール (ラット) 31)

雄性アルビノラットに³H 標識インダカテロール 0.5mg/kg を単回静脈内投与したとき、脳、脊髄における放射能濃度は血中濃度に比べて低かった。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

● グリコピロニウム (ウサギ) 32)

妊娠ウサギに妊娠 7 日目から 19 日目までグリコピロニウム 0.4、1.3、及び 3.5mg/kg を 1 日 1 回吸入投与したとき、いずれの用量でも最終吸入投与後 25～26 時間の胎児中グリコピロニウム濃度は定量下限未満であった。

● インダカテロール (ラット) 33)

妊娠 12 日目及び 17 日目のラットに¹⁴C 標識インダカテロール 2mg/kg を皮下投与したとき、胎児への移行が認められた。投与後 24 時間の胎児中放射能の母体血中放射能に対する比は 0.4～2.1 の範囲であった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

● グリコピロニウム (ラット) 34)

授乳中のラットに¹⁴C 標識グリコピロニウム 4mg/kg を単回静脈内投与し、未変化体及びその代謝物の乳汁への移行について検討した。放射能は速やかに乳汁中に移行し、投与後 1 時間で Cmax に到達した。乳汁中放射能の約 40% は未変化体であった。投与後 1 時間以降、乳汁中グリコピロニウム濃度は母動物の血漿中濃度より 6.5～15 倍高かった。

● インダカテロール (ラット) 35)

授乳ラットに³H 標識インダカテロール 0.5mg を単回皮下投与したとき、AUC_{0-24h} より算出した総放射能の乳汁／血漿中濃度比は 1.3 であった。乳汁中には主に未変化体が移行し、確認された代謝物はグルクロン酸抱合体であった。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

● グリコピロニウム (マウス、ラット) ^{29, 30)}

マウスに ¹⁴C 標識グリコピロニウム 3mg/kg を単回静脈内投与したとき、放射能は速やかに臓器及び組織に分布し、多くの臓器及び組織で T_{max} は投与後 0.25 時間であった。投与後 24 時間ではほとんどの臓器及び組織で放射能が検出可能であり、投与後 168 時間では眼 (脈絡膜)、ハーダー腺、及び肝臓でのみ放射能が検出された。T_{1/2} は多くの臓器及び組織で 4~16 時間と算出された。また、¹⁴C 標識グリコピロニウム 25mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 24 時間で放射能濃度が血液より高かったのは、胆汁、腸壁、陰茎、胃及び肝臓だった。投与後 168 時間では、肝臓でのみ放射能が検出可能だった。静脈内投与後と経口投与後の組織内分布に大きな差は認められなかった。

アルビノラットに ¹⁴C 標識グリコピロニウム 1.7mg/kg を単回気管内投与したとき、放射能は速やかに臓器及び組織に分布し、褐色脂肪、胃、及び精嚢を除く大部分の臓器及び組織で T_{max} は投与後 0.25~1 時間であった。投与経路に関連した組織 (肺及び気管)、次いで肝臓及び腎臓では高い放射能が認められ、投与後 0.25~1 時間の肺及び気管/血液中放射能濃度比は 14~75、肝臓及び腎臓/血液中放射能濃度比は 11~26 であった。多くの臓器及び組織において、放射能は比較的速やかに消失し T_{1/2} は約 4~24 時間であった。なお、肺、気管、及び腎臓からの放射能の消失は遅く、投与後 168 時間でも放射能濃度が定量可能であった。

● インダカテロール (ラット) ³⁶⁾

雄性アルビノラットに ³H 標識インダカテロール 0.5mg/kg を単回静脈内投与したとき、静脈内投与後 5 分で全身に広く分布した。全身性オートラジオグラフィを検討した結果、血中放射能濃度に比べて高い放射能が認められた組織は、副腎、骨髄、褐色脂肪、結腸壁、心臓、腎臓、肝臓、肺、筋肉、膀胱、唾液腺、小腸壁、脾臓、腺胃、甲状腺、胸腺及びぶどう膜であった。一方、精巣における放射能濃度は血中濃度に比べて低かった。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考>

● ¹⁴C 標識グリコピロニウム

38%~41% (ヒト血漿中蛋白結合率、*in vitro*) ³⁷⁾

● ³H 標識インダカテロール

95.1%~96.2% (ヒト血漿中蛋白結合率、*in vitro*) ³⁸⁾

VII-6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>

● グリコピロニウム

グリコピロニウムは肺、小腸、及び肝臓ではほとんど代謝を受けないことから、吸入投与時に認められたカルボン酸誘導体は、嚥下されたグリコピロニウムが消化管で分解されて吸収されたと考えられた。

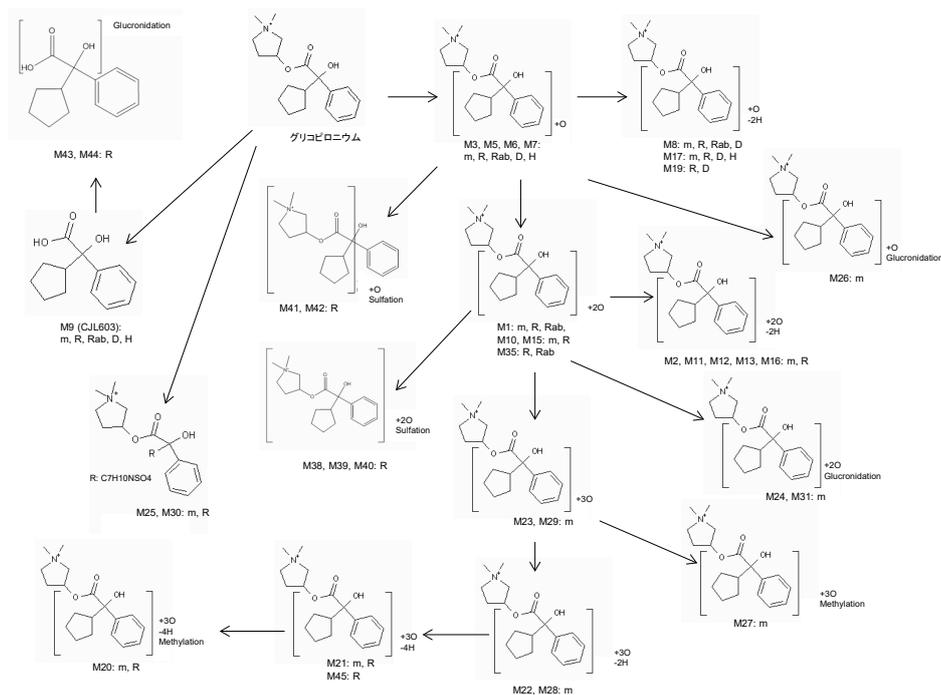
In vitro 試験において、グリコピロニウムの主な代謝経路として、①シクロペンタン及びフェニル環の酸化、②①に引き続いて起こる脱水素反応、③エステル結合の加水分解が考えられた。^{39, 40, 41)}

外国人の健康成人に、グリコピロニウム 120 μg を静脈内投与及び 200 μg を吸入投与し、主な代謝物であるカルボン酸誘導体の CJL603 (M9) の血漿中暴露量を評価した。

吸入投与時ではグリコピロニウムに対する CJL603 の血漿中暴露量の比の平均値は Cmax 及び AUC でそれぞれ 0.286 及び 1.23 であった。一方、静脈内投与時ではグリコピロニウムに対する CJL603 の血漿中暴露量の比の平均値は Cmax 及び AUC でそれぞれ 0.0418 及び 0.0403 であった。²⁴⁾

外国人 COPD 患者にグリコピロニウム 200 μg を 14 日間吸入投与したときの抱合代謝物 (グルクロン酸抱合体又は硫酸抱合体) の尿中排泄量は投与量の約 3% であり、未変化体 (投与量の 14.0%) と比べて小さかった。⁴²⁾

グリコピロニウムの推定代謝経路^{29, 30, 40, 43)}



m : mouse, R : rat, Rab : rabbit, D : dog, H : human

in vitro 試験は >1% of total area の代謝物を記載

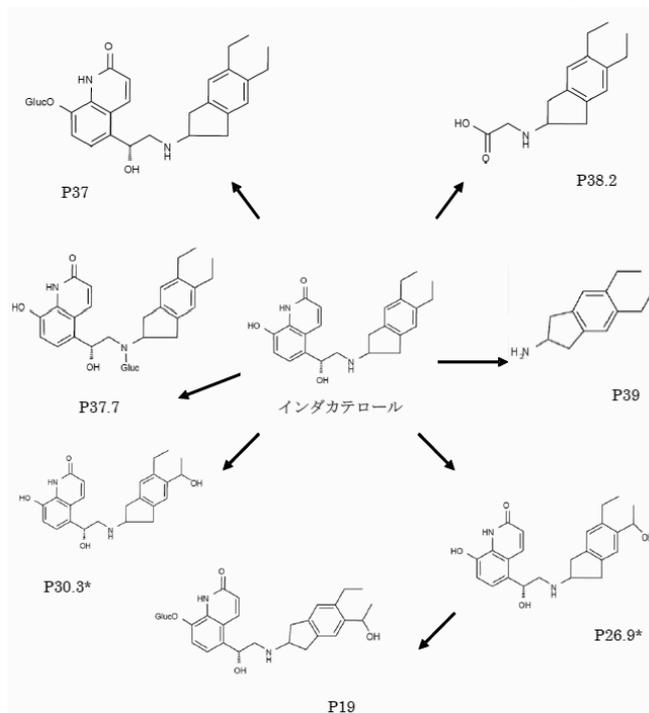
注) グリコピロニウム臭化物単剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には 1 回 1 カプセル (グリコピロニウムとして 50 μg) を 1 日 1 回本剤専用の吸入器具を用いて吸入する。」である。

● インダカテロール

外国人健康成人男子に ¹⁴C 標識インダカテロール 800 μg 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 1/3 を占めた。インダカテロールは主に肝臓で代謝され、主な代謝経路は、1) ベンジル炭

素の一水酸化 (P26.9 及び P30.3)、2) グルクロン酸抱合 (P19、P37 及び P37.7)、3) 酸化開裂 (P38.2) 及び 4) N-脱アルキル化反応 (P39) と推察された。⁴⁴⁾

ヒトにおけるインダカテロールの主な代謝経路



Gluc : グルクロン酸抱合体 * : P26.9 及び P30.3 は互いにジアステレオマー

注) インダカテロールマレイン酸塩単剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には1回1カプセル(インダカテロールとして150 μ g)を1日1回本剤専用の吸入器具を用いて吸入する。」である。

(2) 代謝に関与する酵素
(CYP 等) の分子種、
寄与率

該当資料なし

<参考>

● グリコピロニウム

In vitro 試験で、酸化代謝には複数の CYP 分子種の関与が考えられ、グリコピロニウムの代謝には、CYP2D6、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C18、CYP2C19、及び CYP3A4 の関与が示唆されている。⁴⁵⁾ ヒト肝ミクロソームを用いた検討で、グリコピロニウムは CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2E1 活性を 200 μ M 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 100 μ M 及び 230 μ M であった。^{46、47)} また、トランスポーターを強制発現させた MDCKII 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 300 μ M の濃度範囲まで、OATP1B1、OATP1B3、OAT1 並びに OAT3 を 200 μ M の濃度範囲まで阻害しなかった。^{48、49、50)} OCT1 及び OCT2 に対しては阻害作用を示し、IC₅₀ はそれぞれ 47 μ M 及び 17 μ M であった。⁵¹⁾ 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。⁵²⁾ なお、ヒトにグリコピロニウム 50 μ g を 1 日 1 回反復吸入投与したときの C_{max} (166 pg/mL \approx 0.5nM) は、各代謝酵素及びトランスポーターの IC₅₀ を大きく下回ることから、グリコピロニウムが併用薬に対し、各種代謝酵素及びトランスポーターを介した薬物間相互作用を起こす可能性は低いと考えられる。

● インダカテロール

主に CYP3A4 により代謝され、グルクロン酸抱合体の生成には主に UGT1A1 が関与している。⁵³⁾ また、Pgp の低親和性の基質であることが示唆されている。

(3) 初回通過効果の有無
及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無
及び活性比、存在比
率

該当資料なし

<参考>

● グリコピロニウム

グリコピロニウムの *in vitro* 代謝物として、シクロペンタン及びフェニル環の水酸化体 (M3、M5、M6、M7、M1、M10、M15、M35、M23、M29) 及びその脱水素体 (M8、M17、M19、M2、M11、M12、M13、M16、M22、M28、M21、M45)、並びにエステル結合の加水分解によるカルボン酸誘導体 M9 が認められた。また第Ⅱ相反応として、水酸化体及び M9 のグルクロン酸抱合並びに水酸化体の硫酸抱合が認められた。^{39、40、41)}

主要代謝物 M9 のエナンチオマーである QAW665 のムスカリン受容体や GPCR、トランスポーター、イオンチャネルそして酵素に対する活性を評価した結果、QAW665 は 10 μM まで、いずれにおいても活性を示さず、QAW665 には薬理活性がないことが明らかとなった。

GPCR (G protein-coupled receptor) : G タンパク質共役受容体

● インダカテロール

ヒトにおけるインダカテロールの主代謝物として、2 種類の水酸化代謝物 (P26.9 及び P30.3) が認められている。これらはジアステレオマーであることから、水酸化代謝物として推定される 4 種類の水酸化化合物 (NVP-QBA088、NVP-QBA089、NVP-QBA090 及び NVP-QBA091) を合成し、β₂ 受容体に対する親和性 (pKi)、細胞内 cAMP 産生量を指標とした効力 (pEC50) と最大薬理効果 (Emax) を検討したところ、4 種類の水酸化化合物もインダカテロールと同様に β₂ 受容体に対して活性を示した。

インダカテロール水酸化化合物のアドレナリン β₂ 受容体に対する親和性及び機能活性

薬物	親和性 (pKi)	効力 (pEC50)	最大薬理効果 (Emax)
インダカテロール	7.72±0.04	7.59±0.11	67±6
NVP-QBA088	7.03±0.05	6.81±0.14	63±4
NVP-QBA089	7.05±0.13	7.17±0.10	64±2
NVP-QBA090	6.89±0.10	7.29±0.14	52±11
NVP-QBA091	7.43±0.09	7.81±0.11	74±6

実験はヒト組換えアドレナリン β₂ 受容体を発現させた CHO 細胞を用いて実施した。

各薬物の Emax はイソプレナリンの Emax に対する割合 (%) で示す。親和性 (pKi)、効力 (pEC50) 及び最大薬理効果 (Emax) は平均値±平均誤差で示す (n=3~7)。

外国人の健康成人に、インダカテロール 600 μg を 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの水酸化代謝物の Cmax 及び AUC_{0-24h} は未変化体のそれぞれ 6.54%及び 11.2%であった。⁵⁴⁾

VII-7. 排泄

1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

<参考>

- グリコピロニウム：主に尿中に排泄されると考えられる。
- インダカテロール：主に糞中に排泄されると考えられる。

2) 排泄率

該当資料なし

<参考>

● グリコピロニウム

日本人及び白人健康成人にグリコピロニウム 50~200 μg を単回吸入投与したとき、各用量の Ae_{0-48h} (投与後 0~48 時間までの尿中未変化体排泄量) は、日本人で投与量の 13.0~15.5%、並びに白人で投与量の 9.45~10.2%であった。⁵⁵⁾

● インダカテロール

外国人健康成人男子に ^{14}C 標識インダカテロール 800 μg を単回投与したとき、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。⁴⁴⁾

日本人の健康成人男子にインダカテロール 400~2,000 μg 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。⁵⁶⁾

3) 排泄速度

該当資料なし

<参考>

● グリコピロニウム

日本人及び白人健康成人にグリコピロニウム 50~200 μg を単回吸入投与したとき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。⁵²⁾ 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。^{24, 57, 58)}

● インダカテロール

日本人の健康成人男子にインダカテロール 400~2,000 μg を単回吸入投与したとき、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。⁵⁶⁾

● グリコピロニウム

OATP1B1、OATP1B3、OAT1 及び OAT3 のトランスポーター発現細胞を用いて、グリコピロニウムの阻害作用を検討した結果、200 μM までの濃度では阻害作用は認められなかった。また、BCRP、MDR1 又は MRP2 に対する阻害作用を示さなかった。OCT1 及び OCT2 に対しては阻害作用を示し、IC₅₀ はそれぞれ 47 μM 及び 17 μM であった (*in vitro*)。

● インダカテロール

OATP1B1、OATP1B3、OAT1 及び OAT3 のトランスポーター発現細胞を用いてインダカテロールの阻害作用を検討した結果、インダカテロール 10 μM の濃度までは、OATP1B3、OAT1 及び OAT3 を阻害しなかったが、OATP1B1 を阻害した。IC₅₀ は 8 μM であった。なお、BCRP、MDR1、及び MRP2 に対する阻害作用を検討した結果、インダカテロールは 50 μM の濃度までこれらのトランスポーターを阻害しなかった (*in vitro*)。

注) グリコピロニウム臭化物単剤の承認された用法及び用量は、「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 μg) を 1 日 1 回本剤専用の吸入器具を用いて吸入する。」である。

注) インダカテロールマレイン酸塩単剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には 1 回 1 カプセル (インダカテロールとして 150 μg) を 1 日 1 回本剤専用の吸入器具を用いて吸入する。」である。

VII-8. トランスポーターに関する情報

VII-9. 透析等による除去率

該当資料なし

<参考>

● グリコピロニウム

末期腎不全障害患者にグリコピロニウム 100 μ g を吸入投与し、透析を投与後 4 時間まで実施したときの Cmax 及び AUC は、いずれも非透析時と比べてそれぞれ 0.55 倍及び 0.75 倍であった。また、透析クリアランスは 2.40L/h であり、透析液中への排泄量は投与量の約 1%と考えられた。(外国人のデータ)⁵⁷⁾

注) グリコピロニウム臭化物単剤の承認された用法及び用量は、「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) を 1 日 1 回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。」である。

VII-10. 特定の背景を有する患者

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⁵⁹⁾

外国人の軽度及び中等度の肝機能障害患者、並びにその対照の外国人健康成人にインダカテロール 600 μg を単回吸入投与したときの薬物動態パラメータを下表に示す。軽度及び中等度肝機能障害患者の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 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。

外国人の肝機能障害患者及び健康成人にインダカテロール 600 μg を単回吸入投与したときの薬物動態パラメータ

対象		例数	Tmax (h)	Cmax (pg/mL)	AUC _{0-24h} (pg・h/mL)
肝機能障害 軽度	健康成人 a)	8	0.25 (0.25~0.25)	808±323	3,930±1,940
	肝機能障害患者	8	0.25 (0.25~0.5)	790±286	3,808±1,270
肝機能障害 中等度	健康成人 b)	8	0.25 (0.25~0.5)	731±272	3,370±1,120
	肝機能障害患者	8	0.25 (0.25~2.0)	630±384	3,460±2,160

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

a) 軽度肝機能障害患者対照 b) 中等度肝機能障害患者対照

注) インダカテロールマレイン酸塩単剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には 1 回 1 カプセル（インダカテロールとして 150 μg）を 1 日 1 回本剤専用の吸入器具を用いて吸入する。」である。

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⁵⁷⁾

外国人の腎機能障害患者にグリコピロニウム 100 μ g 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 30 mL/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。また、CLr（腎クリアランス）は、腎機能の低下に伴い低下した。（「VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意（2）腎機能障害患者」参照）

外国人腎機能障害患者、末期腎不全患者及び健康成人にグリコピロニウム 100 μ g を単回吸入投与したときの薬物動態パラメータ

PK パラメータ		腎機能障害患者			末期腎不全患者	健康成人
		軽症	中等症	重症		
	例数	8	8	8	6	18
Cmax (pg/mL)	Mean \pm SD	336 \pm 158	277 \pm 123	334 \pm 106	303 \pm 174	356 \pm 164
	CV%	47.1	44.4	31.9	57.4	46.1
AUClast (pglastL)	Mean \pm SD	1180 \pm 428	847 \pm 276	2080 \pm 1410	1940 \pm 1560	821 \pm 288
	CV%	36.2	32.7	67.5	80.7	35.1
Tmax (h)	Median	0.083	0.083	0.083	0.125	0.083
	min-max	0.083-0.083	0.083-0.25	0.083-0.25	0.083-0.25	0.083-0.167
CL/F (L/h)	Mean \pm SD	66.8 \pm 21.6 ^{a)}	79.7 \pm 20.3 ^{b)}	49.5 \pm 26.5 ^{a)}	50.9 \pm 23.1	114 \pm 46.2 ^{c)}
	CV%	32.3	25.4	53.6	45.4	40.6

a)n=7、b)n=4、c)n=12

注) グリコピロニウム臭化物単剤の承認された用法及び用量は、「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）を 1 日 1 回本剤専用の吸入器具を用いて吸入する。」である。

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⁶⁰⁾

外国人の UGT1A1 の変異型 (5' プロモーター領域の TATA ボックスに TA の反復配列が 7 回のホモ接合体) を有する被験者 12 例 (以下、変異型の被験者とする) 及びその対照の野生型 (5' プロモーター領域の TATA ボックスに TA の反復配列が 6 回のホモ接合体) を有する被験者 (以下、野生型の被験者とする) に、インダカテロール 200 μg を 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの薬物動態パラメータを下表に示す。変異型の反復投与後の Cmax 及び AUC は、野生型の 1.2 倍であった。

UGT1A1 の変異型及び野生型の被験者にインダカテロール 200 μg を 14 日間反復吸入投与したときの 1 日目並びに 14 日目の薬物動態パラメータ

対象	Day	例数	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)
野生型の被験者	1 日目	12	0.25 (0.25~0.50)	0.346±0.076	1.42±0.34
	14 日目	12	0.25 (0.25~0.25)	0.553±0.084	4.26±0.67
変異型の被験者	1 日目	12	0.25 (0.25~0.50)	0.311±0.067	1.44±0.43
	14 日目	12	0.25 (0.25~0.50)	0.660±0.194	5.11±1.41

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

注) インダカテロールマレイン酸塩単剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には 1 回 1 カプセル (インダカテロールとして 150 μg) を 1 日 1 回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。」である。

VII-11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

VIII-1. 警告内容とその理由	設定されていない
VIII-2. 禁忌内容とその理由	<div style="border: 1px solid red; padding: 5px;"><p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</p><p>2.1 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。] [8.3 参照]</p><p>2.2 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。] [9.1.6 参照]</p><p>2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p></div> <p>（解説）</p> <p>2.1 グリコピロニウムの抗コリン作用により、眼圧が上昇し、急性緑内障発作を誘発する可能性がある。そのため、閉塞隅角緑内障のある患者では投与を避けること。</p> <p>2.2 グリコピロニウムの抗コリン作用による膀胱括約筋の収縮と排尿筋の弛緩により、尿閉を誘発する可能性がある。そのため、前立腺肥大等による排尿障害のある患者では投与を避けること。</p> <p>2.3 本剤の成分（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、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム）に対し過敏症の既往のある患者に本剤を投与した場合、重篤な過敏症症状が発現する可能性が考えられることから、一般的な注意として記載した。本剤の投与に際しては、問診を十分に行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴が判明した場合には、投与を避けること。</p>
VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。
VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。
VIII-5. 重要な基本的注意とその理由	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"><p>8. 重要な基本的注意</p><p>8.1 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。</p><p>8.2 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。</p><p>8.3 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]</p><p>8.4 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。</p><p>8.5 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]</p></div> <p>（解説）</p> <p>8.1 本剤は急性増悪時に頓用する薬剤ではなく、慢性閉塞性肺疾患に基づく症状を安定させるため、継続して投与する薬剤である。ただし、用法・用</p>

量どおり正しく使用して継続投与を行っても効果が認められない場合には、漫然と投与を継続しないこと。

- 8.2 吸入薬の一般的な注意として記載した。本剤吸入の際、気管支が刺激され、一時的に気管支痙攣が生じるおそれがある。場合によっては生命を脅かすおそれもあるため、気管支痙攣が認められた場合は、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8.3 本剤投与時に本剤が目に入ると、抗コリン作用により急性閉塞隅角緑内障が発現する可能性がある。したがって、誤って目に入れないように、また、急性閉塞隅角緑内障の症状が発現した場合、専門医による速やかな治療を行うように、患者に注意を喚起することが適切であることから記載した。
- 8.4 β_2 刺激剤の一般的な注意として記載した。インダカテロール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。
- 8.5 本剤を過度に使用し続けた場合、インダカテロールの交感神経刺激作用による不整脈や心停止などの重大な心疾患を発現する危険性がある。したがって、本剤の用法用量を超えて使用しないよう注意すること。

VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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 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。

9.1.2 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。

9.1.3 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。

9.1.4 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。

9.1.5 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。

9.1.6 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]

9.1.7 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。

9.1.8 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]

(解説)

- 9.1.1 甲状腺ホルモンは β 受容体の数と親和性を増大させるため、甲状腺機能亢進症患者では β 受容体を介するシステムの感受性が高まっており、 β 受容体刺激作用を持つ本剤に過剰反応する可能性がある。甲状腺は交感神経系の支配を受けており、甲状腺機能亢進症患者に本剤を投与すると、甲状腺機能亢進症の症状を悪化させるおそれがある。
- 9.1.2 インダカテロールの交感神経刺激作用等により、脈拍増加、血圧上昇等の心血管系症状が引き起こされる可能性がある。冠動脈疾患、急性心筋梗塞、不整脈、高血圧、QT 間隔延長などの心血管障害のある患者では症状が悪化するおそれがあることから設定した。

- 9.1.3 類薬（他の抗コリン薬）の添付文書に合わせて記載した。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においては、これらの症状が発現又は悪化するおそれがある。
- 9.1.4 インダカテロールの β_2 受容体刺激作用により、肝臓におけるグリコーゲン分解が促進され、血糖値が上昇する可能性がある。
- 9.1.5 てんかん等の痙攣性疾患のある患者では、インダカテロールの交感神経刺激作用により痙攣の症状が悪化するおそれがある。
- 9.1.6 グリコピロニウムの抗コリン作用による膀胱括約筋の収縮と排尿筋の弛緩により、排尿障害を誘発する可能性がある。
- 9.1.7 本剤に気管支喘息の適応はなく、気管支喘息に対する有効性、安全性は確立していない。したがって、本剤を気管支喘息に対する治療には使用しないこと。気管支喘息を合併した慢性閉塞性肺疾患患者に本剤を使用する場合には、気管支喘息の管理を十分に行った上で使用すること。
- 9.1.8 低酸素血症により、血清カリウム値低下が心リズムに及ぼす作用を増強することがある。したがって、このような患者に本剤を投与する場合には、血清カリウム値をモニターする等注意すること。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 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]

(解説)

グリコピロニウムは腎排泄型であり、重度の腎機能障害のある患者または透析を必要とする末期腎不全の患者では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ことから、注意を喚起するために記載した。（「XII-10. 特定の背景を有する患者 腎機能障害患者におけるグリコピロニウムの薬物動態」参照）

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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、イヌ、インダカテロール：ラット）。

(解説)

妊婦を対象とする臨床試験は実施しておらず、妊婦における安全性は確立していない。非臨床試験では、インダカテロールの投与による催奇形性は認められていないが、ウサギを用いた胚・胎児発生への影響に関する試験（0.1mg/kg/日、1mg/kg/日及び3mg/kg/日）において、骨格変異である完全過剰肋骨の増加が3mg/kg/日群で認められた。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³²⁾、イヌ、インダカテロール：ラット³³⁾）。したがって、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。

(6) 授乳婦

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。

(解説)

授乳中の女性を対象とした臨床試験は実施しておらず、授乳中の女性における安全性は確立していない。

非臨床試験では、授乳中のラットにグリコピロニウム 4mg/kg を単回静脈内投与後の、乳汁中グリコピロニウム濃度は母動物の血漿中濃度より 6.5～15 倍高かったとの報告がある。³⁴⁾ また、授乳中のラットにインダカテロールを投与し、インダカテロール及びその代謝物が乳汁中に移行したとの報告がある。³⁵⁾ このため、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。

(7) 小児等

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。

(解説)

小児等（低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児）の慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性は確立していない。

(8) 高齢者

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。

(解説)

臨床試験（Core6 カ月併合集団の部分解析）において、有害事象の合計は、本剤群で年齢が高くなるにつれ発現率が高くなる傾向がみられた（65 歳未満 50.9%、65 歳以上～75 歳未満 54.7%、75 歳以上 57.0%）（以下同順）が、投与群間で大きな差はみられなかった。尿路感染の発現率はプラセボ群（0%、0.7%、2.8%）に対し、本剤群（1.1%、2.1%、3.5%）であり、年齢が高くなるにつれ発現率が高くなる傾向がみられた。⁶¹⁾

VIII-7. 相互作用

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。

(解説)

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) の基質であることが確認されている。^{53) 62)} そのため、本剤の薬物動態は CYP3A4 又は Pgp を阻害する薬剤により影響を受けるおそれがある。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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。

(解説)

<CYP3A4 を阻害する薬剤>

本剤と CYP3A4 を阻害する薬剤を併用すると、インダカテロールの代謝が阻害され、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 (CYP3A4 の阻害剤)

外国人の健康成人を対象とした試験において、エリスロマイシン 400mg (経口投与) を反復投与した後に、インダカテロール 300 μ g (吸入投与) を単回投与したところ、インダカテロール単独投与時と比較してインダカテロールの Cmax 及び AUC はそれぞれ 1.2 倍、1.4~1.6 倍に上昇した。⁶³⁾

注) インダカテロールマレイン酸塩単剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には 1 回 1 カプセル (インダカテロールとして 150 μ g) を 1 日 1 回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。」である。

<P 糖蛋白 (Pgp) を阻害する薬剤>

本剤と Pgp を阻害する薬剤を併用すると、インダカテロールの排泄が阻害され、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 (Pgp の阻害剤)

外国人の健康成人を対象とした試験において、ベラパミル 80mg (経口投与) を反復投与した後にインダカテロール 300 μ g (吸入投与) を単回投与したところ、インダカテロール単独投与時と比較してインダカテロールの Cmax 及び AUC はそれぞれ 1.5 倍、1.4~2.0 倍に上昇した。⁶⁴⁾

注) インダカテロールマレイン酸塩単剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には 1 回 1 カプセル (インダカテロールとして 150 μ g) を 1 日 1 回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。」である。

<リトナビル>

本剤と CYP3A4 及び Pgp を阻害する薬剤を併用すると、インダカテロールの排泄が阻害され、インダカテロールの AUC が上昇するおそれがある。

外国人の健康成人を対象とした試験において、リトナビル 300mg (経口投与) を 1 日 2 回 7.5 日間反復投与し、2 日目の朝のリトナビル投与後にインダカテロール 300 μ g (吸入投与) を単回投与したとき、インダカテロールの AUC は 1.6~1.8 倍に上昇した。⁶⁵⁾

注) インダカテロールマレイン酸塩単剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には 1 回 1 カプセル (インダカテロールとして 150 μ g) を 1 日 1 回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。」である。

<QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤>

β_2 刺激剤の一般的な注意として記載した。

β_2 刺激剤は細胞内へのカリウム取り込みを促進させるため、QT 間隔を延長させる可能性がある。そのため、MAO 阻害剤、三環系抗うつ剤等の QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤と本剤を併用すると、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。

<交感神経刺激剤>

β_2 刺激剤の一般的な注意として記載した。交感神経刺激剤であるインダカテロールを含む本剤と他の交感神経刺激剤を併用すると、アドレナリン作動性神経刺激作用が増大するおそれがある。

<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) >

β_2 刺激剤の一般的な注意として記載した。

β_2 刺激剤は細胞内へのカリウム取り込みを促進させるため、血清カリウム値を低下させる可能性がある。

テオフィリンなどのキサンチン誘導体は、ホスホジエステラーゼ活性を抑制することにより、cyclic AMP が増加し Na/K ポンプの活性化をきたし、血清カリウム値を低下させる可能性がある。

ステロイド剤及び上記の利尿剤は、腎の尿細管でのカリウム排泄促進作用を有するため、血清カリウム値を低下させる可能性がある。

したがって、本剤とキサンチン誘導体、ステロイド剤、上記の利尿剤を併用すると、血清カリウム値の低下が増強される可能性がある。また、重篤な低カリウム血症は不整脈等の心血管事象を引き起こすおそれがあるため、これらの薬剤と併用する際は血清カリウム値に注意すること。

<β遮断剤（点眼剤を含む）>

β₂刺激剤の一般的な注意として記載した。

β遮断剤はβ受容体に結合することにより作用を発揮する。そのため、本剤と併用した場合、β受容体において本剤に含まれるインダカテロールと競合的に拮抗し、本剤の作用が減弱する可能性がある。

【参考】

● ケトコナゾール（CYP3A4 及び Pgp の阻害剤）

外国人の健康成人を対象とした試験において、ケトコナゾール 200mg（経口投与）を反復投与した後にインダカテロール 300 μg（吸入投与）を単回投与したところ、インダカテロール単回投与時と比較してインダカテロールの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.3 倍及び 1.9 倍に上昇した。⁶⁶⁾

* 経口剤は国内では未発売

注) インダカテロールマレイン酸塩単剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には 1 回 1 カプセル（インダカテロールとして 150 μg）を 1 日 1 回本剤専用の吸入器具を用いて吸入する。」である。

● シメチジン

外国人健康成人にシメチジン 800mg を 1 日 2 回 6 日間反復経口投与し、4 日目にグリコピロニウム 100 μg を単回吸入投与した。グリコピロニウムの AUC はシメチジン投与により 1.22 倍増加した。また、CL_r（腎クリアランス）はシメチジン投与により 0.77 倍低下した。^{58、67)} シメチジンのような有機カチオン系トランスポーターを介した尿細管分泌を阻害する薬剤と併用投与したとき、グリコピロニウムの AUC は増加し CL_r は低下する可能性はあるが、これらの変化は小さいことから、臨床的に問題となる相互作用を引き起こさないと考えられた。

注) グリコピロニウム臭化物単剤の承認された用法及び用量は、「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 μg）を 1 日 1 回本剤専用の吸入器具を用いて吸入する。」である。

VIII-8. 副作用

(1) 重大な副作用と初期症状

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）

(解説)

11.1.1 β₂刺激剤の一般的な注意として記載した。

一般的にβ₂刺激剤は細胞内へのカリウム取り込みを促進させるため、血清カリウム値を低下させる可能性がある。血清カリウム値の低下はキサンチン誘導体、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）の併用により増強されることがある。また、低酸素血症により、血清カリウム値低下が心リズムに及ぼす作用を増強することがある。したがって、このような患者に本剤を投与する場合には、血清カリウム値をモニターする等注意すること。

11.1.2 本剤の海外臨床試験において、心房細動の発現が認められている。ま

た、グリコピロニウム（シーブリ®）及び類薬（他の抗コリン薬）の添付文書に記載があることから、注意を喚起するために記載した。本剤投与後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(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
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

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

＜第Ⅲ相臨床試験の日本人投与例で認められた副作用一覧＊＞
 国際共同第Ⅲ相臨床試験（A2303 試験）及び国内長期投与試験（A1301 試験）
 の本剤投与例の集計

	国際共同 臨床試験 (A2303)	国内長期 投与試験 (A1301)	合計
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
解析症例	42	119	161
副作用発現症例	7 (16.7)	24 (20.2)	31 (19.3)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.6)
貧血	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.6)
心臓障害	0 (0.0)	3 (2.5)	3 (1.9)
心室性期外収縮	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (1.2)
狭心症	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.6)
右脚ブロック	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.6)
動悸	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.6)
先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.6)
不整脈原性右室異形成症	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.6)
眼障害	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.6)
網膜出血	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.6)
胃腸障害	0 (0.0)	5 (4.2)	5 (3.1)
口内乾燥	0 (0.0)	3 (2.5)	3 (1.9)
下痢	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.6)
歯周炎	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (4.8)	2 (1.7)	4 (2.5)
発熱	1 (2.4)	1 (0.8)	2 (1.2)
末梢性浮腫	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.6)
口渇	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.6)
肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.6)
胆管結石	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.6)
感染症および寄生虫症	1 (2.4)	4 (3.4)	5 (3.1)
肺炎	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (1.2)
上気道感染	1 (2.4)	1 (0.8)	2 (1.2)
膀胱炎	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.6)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.6)
下気道感染	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.6)
臨床検査	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.6)
癌胎児性抗原増加	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.6)
筋痙縮	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.6)

良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.6)
肺の悪性新生物	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.6)
神経系障害	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (1.2)
頭痛	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (1.2)
腎および尿路障害	1 (2.4)	1 (0.8)	2 (1.2)
夜間頻尿	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.6)
尿閉	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.6)
生殖系および乳房障害	1 (2.4)	2 (1.7)	3 (1.9)
良性前立腺肥大症	1 (2.4)	1 (0.8)	2 (1.2)
前立腺炎	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (4.8)	6 (5.0)	8 (5.0)
慢性閉塞性肺疾患	1 (2.4)	2 (1.7)	3 (1.9)
発声障害	0 (0.0)	3 (2.5)	3 (1.9)
咳嗽	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.6)
口腔咽頭不快感	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.6)
呼吸不全	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	1 (2.4)	2 (1.7)	3 (1.9)
皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.6)
湿疹	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.6)
多汗症	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.6)
血管障害	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.6)
高血圧	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.6)

*ICH 国際医薬用語集日本語版第 15.0 版(MedDRA/J version 15.0)の基本語を使用し表示した。

慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした特定使用成績調査の集計

調査期間：2013年12月2日～2019年8月30日

安全性解析対象症例	N=1108
SOC PT	副作用発現症 例数 (%)
合計	40 (3.61)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞 およびポリープを含む)	1 (0.09)
肺の悪性新生物	1 (0.09)
神経系障害	2 (0.18)
抗コリン作動性症候群	1 (0.09)
味覚異常	1 (0.09)
心臓障害	6 (0.54)
動悸	4 (0.36)
狭心症	1 (0.09)
不整脈	1 (0.09)
心房細動	1 (0.09)
心不全	1 (0.09)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (1.26)
咳嗽	5 (0.45)
慢性閉塞性肺疾患	2 (0.18)
発声障害	2 (0.18)
喉頭不快感	2 (0.18)
口腔咽頭不快感	2 (0.18)
労作性呼吸困難	1 (0.09)
胃腸障害	7 (0.63)
便秘	3 (0.27)
口腔内不快感	2 (0.18)
過敏性腸症候群	1 (0.09)
悪心	1 (0.09)
皮膚および皮下組織障害	2 (0.18)
湿疹	1 (0.09)
全身性そう痒症	1 (0.09)
筋骨格系および結合組織障害	3 (0.27)
筋痙縮	1 (0.09)
閉経後骨粗鬆症	1 (0.09)
四肢痛	1 (0.09)
腎および尿路障害	8 (0.72)
排尿困難	5 (0.45)
尿閉	3 (0.27)
生殖系および乳房障害	1 (0.09)
良性前立腺肥大症	1 (0.09)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.09)
末梢性浮腫	1 (0.09)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.09)
製品使用の問題	1 (0.09)

器官別大分類 (SOC)、事象名 (PT)、MedDRA/J version 22.0

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合、1例としてカウントとした。

VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす
影響

設定されていない

VIII-10. 過量投与

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 β_2 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。

(解説)

COPD 患者を対象に心血管への影響を検討した第II相試験（A2203 試験）で、グリコピロニウム／インダカテロール（QVA149）100/300 μ g及び100/600 μ g投与で心室性期外収縮の増加がみられた。非持続性の心室性頻脈はみられたが、持続性の心室性頻脈はいずれの投与群でもみられなかった。⁶⁸⁾本剤を過量に投与した場合、抗コリン薬の薬理学的作用による症状（口内乾燥、動悸、排尿困難等）及び β 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）が過度にあらわれるおそれがある。過量投与時には、支持療法、対症療法を行い、症状が重篤な場合には入院させる等適切な処置を行うこと。 β 刺激作用による心血管症状に対する治療剤としては、心選択性 β 遮断剤（アテノロール、メトプロロール、ベタキシロール、セリプロロール等）が考えられるが、これらの薬剤の投与により気管支痙攣が発現する可能性があるため、使用にあたっては患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「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回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。」である。

VIII-11. 適用上の注意

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、本剤を吸入せず内服していないか確認すること。
- (2) 吸入の直前にブリスター（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]

(解説)

本剤専用の吸入用器具（ブリーズヘラー®）以外を用いて吸入した場合の有効性及び安全性は確立していないため、必ず本剤専用の吸入用器具（ブリーズヘラー®）を用いて吸入すること。また、吸入にあたっては本剤が正しく吸入されるよう、吸入用器具の使用方法及び吸入の仕方等を患者に十分に説明すること。呼吸状態の改善が認められない場合には本剤を内服していないか確認すること。

VIII-12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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]

(解説)

本剤の臨床試験においては、症状悪化時のレスキュー薬として短時間作用性 β_2 刺激剤（SABA）を使用した。短時間作用性抗コリン剤（SAMA）との併用に関する使用経験はなく、本剤との併用に関する有効性及び安全性は確立していないため、SAMAとの併用は推奨されない。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

IX-1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

<中枢神経系及び呼吸系の安全性薬理試験 (*in vivo*) >

ラットにグリコピロニウム／インダカテロール (QVA149) 0.115/0.405mg/kg、グリコピロニウム 0.168mg/kg、インダカテロール 0.496mg/kg を吸入投与したときの中枢神経系及び呼吸系に対する影響についてそれぞれ検討した。

機能観察総合評価法並びに握力、後肢開脚幅及び体温の測定において、投与に関連した影響はみられなかった。QVA149 及びグリコピロニウムを投与した動物で投与終了直後に軽度かつ一過性の散瞳が認められた。呼吸機能（換気量、呼吸数及び分時換気量）及び一般状態の変化に関して、投与に関連した影響はみられなかった。

<心血管系に対する安全性薬理試験>

・hERG (human ether-a-go-go related gene) チャンネルに対する影響 (*in vitro*)

グリコピロニウム及びインダカテロールによる QT 間隔延長に関連する不整脈作用は認められず、両薬物の併用投与による hERG 電流阻害に対する相加又は相乗作用も認められなかった。

・イヌを用いた QVA149 の吸入投与によるテレメトリー試験 (*in vivo*)

グリコピロニウム／インダカテロール (QVA149) を 0.037/0.096 又は 0.146/0.376mg/kg の用量で単回吸入投与したとき、心拍数の顕著な増加及びそれに伴うと考えられる PR、P 幅、QT、及び QTc 間隔の短縮がみられた。収縮期血圧及び拡張期血圧の低下も認められた。また、0.149mg/kg のグリコピロニウム又は 0.349mg/kg のインダカテロールを単剤投与したときにも心拍数及び心電図間隔への影響が認められた。

(3) その他の薬理試験

● グリコピロニウム

<種々の酵素や受容体に対する作用 (*in vitro*) >

種々の酵素や受容体に対するグリコピロニウムのエナンチオマーの作用を検討した。いずれのエナンチオマーも、検討したいずれの酵素に対しても作用を示さなかった。10 μ M では両エナンチオマーともに σ 1 受容体へのリガンド結合を阻害したが、グリコピロニウムの M3 受容体に対する結合と比較すると阻害の程度は約 10,000 分の 1 であったことから、グリコピロニウムの薬理作用が認められる用量では σ 1 受容体に対する作用は発現しないと考えられた。

<唾液分泌及び心血管系への影響 (*in vivo*) >

麻酔下ラットを用いてメサコリン誘発気管支収縮抑制効果を評価した際に、唾液分泌、及び心血管系への影響を検証した。その結果、メサコリン静脈内投与の影響がみられたパラメータ（唾液分泌、血圧低下及び徐脈）のいずれに対しても、グリコピロニウムはチオトロピウムと比較して、抑制作用が弱いことが明らかになった。

● インダカテロール

<各種受容体に対する作用 (*in vitro*) >

アドレナリン β 受容体を含む 82 種類の受容体及びイオンチャンネルに対する作用を検討した。インダカテロールは β 受容体以外にもアドレナリン α 1A (Ki: 454nM) 及び α 1D (Ki: 201nM) 受容体に対して弱い親和性を示したが、それ以外の受容体及びイオンチャンネルに対して明らかな親和性を示さなかった。さらに、アドレナリン β 受容体遮断薬であるプロプラノロールで処理した *in vitro* ラット大動脈標本を用いてフェニレフリン誘発収縮に対する作用を測定したところ、インダカテロールが抑制作用を示したことから (EC50 値: 320nM)、インダカテロールはアドレナリン α 1D 受容体に対して拮抗作用を有するものと考えられた。

IX-2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

【参考】

● グリコピロニウム

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、及びネコにグリコピロニウムを経口投与 (p.o.)、腹腔内投与 (i.p.)、皮下投与 (s.c.)、又は静脈内投与 (i.v.) した際の急性毒性 (50%致死量) の結果 (マウス : i.v.; 約 15~20mg/kg、i.p.; 約 100~120mg/kg、s.c.; 約 580~650mg/kg、p.o.; 約 550~970mg/kg、ラット : i.v.; 約 15mg/kg、i.p.; 約 200~280mg/kg、s.c.; 約 830~960mg/kg、p.o.; 約 1,300~1,800mg/kg、ウサギ : i.v.; 約 25~29mg/kg、p.o.; 約 2,400mg/kg、イヌ : i.v.; 約 15~30mg/kg、ネコ : i.v.; 約 15~30mg/kg) が公表論文により報告されている。また、静脈内投与で実施したイヌを用いた安全性薬理試験及びイヌを用いた 1 週間吸入投与による投与量設定試験の結果から急性毒性を評価した際、一般状態の変化としてグリコピロニウムの薬理作用の過剰発現と考えられる散瞳、頻脈、口腔粘膜及び鼻腔の乾燥、並びに摂餌量低下などが認められたが、投与に起因する死亡はみられなかった。

● インダカテロール

<単回経口投与 : ラット、マウス、イヌ>

インダカテロールを 1,600mg/kg の投与量でラット及びマウスに単回経口投与したところ、死亡は認められず忍容性は良好であった。概略の致死量は 1,600mg/kg 超であった。

インダカテロールを 100mg/kg の投与量でイヌに単回経口投与したところ、全例が早期切迫殺となった。10mg/kg では死亡例がみられなかったことから概略の致死量は 10mg/kg 超、100mg/kg 未満と考えられた。

<皮下投与 : ラット、マウス>

皮下投与ではマウス及びラット共に死亡がみられ、概略の致死量はマウスの雄で 50 mg/kg、マウスの雌及びラットの雌雄で 200mg/kg であった。

(2) 反復投与毒性試験

<ラットを用いた 2 週間吸入投与毒性試験>

ラットにグリコピロニウム/インダカテロール (QVA149 : 0.0329/0.1006、0.0656/0.2005、0.1316/0.4023mg/kg/日) を 2 週間吸入投与した際の忍容性は良好で問題となる毒性変化は認められず、無毒性量は 0.1316/0.4023mg/kg/日であると判断した。

<イヌを用いた 2 週間吸入投与毒性試験>

イヌにグリコピロニウム/インダカテロール (QVA149 : 0.034/0.101、0.062/0.193、0.126/0.380mg/kg/日)、グリコピロニウム (0.123mg/kg/日)、インダカテロール (0.416mg/kg/日) を 2 週間吸入投与した際、死亡は認められず、一般状態の変化として、一過性の心拍数増加等がみられた。一部の動物で投与 1 週目に一過性の体重減少及び摂餌量減少が認められた。投与期間及び休薬期間を通して、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査のパラメータ、器官重量又は剖検所見に、QVA149、グリコピロニウム、及びインダカテロールの投与に関連する変化はみられなかった。QVA149 の全投与群で用量依存的な心拍数の増加が投与の 30 及び 60 分後に認められた。グリコピロニウム単剤投与群及びインダカテロール単剤投与群においても、同様に心拍数の増加がみられた。これらの心拍数の増加は投与 24 時間後には正常に回復しており、その他に心電図の変化もみられなかった。

病理組織学的検査では、インダカテロール単剤投与群及び QVA149 の高用量群の雌雄各 1 例で、回復性の軽微から中等度の左心室乳頭筋の線維化がみられた。また、インダカテロール単剤投与群及びすべての QVA149 投与群で、グリコーゲンの沈着 (PAS 染色陽性) が原因と考えられる肝臓門脈周辺部の回復性の軽微な細胞質希薄化が散発的に認められた。

本試験における QVA149 の無毒性量は心臓における病理組織学的変化 (乳頭筋線維化) を基に 0.062/0.193mg/kg/日であると判断した。

<イヌを用いた 13 週間吸入投与毒性試験>

イヌにグリコピロニウム／インダカテロール（QVA149：0.033/0.099、0.070/0.211、0.125/0.386mg/kg/日）、グリコピロニウム（0.140mg/kg/日）、インダカテロール（0.343mg/kg/日）を 13 週間吸入投与した際、死亡は認められず、血液学的検査、器官重量、剖検、尿検査、トロポニン T 測定又は眼科学的検査において QVA149、グリコピロニウム又はインダカテロールの投与に関連する変化は認められなかった。対照群を含む薬物投与群で一般状態の変化（耳介又は歯肉の発赤等）が認められた。体重増加量の減少が、グリコピロニウムの単剤投与群で薬物処置期間中に、高用量 QVA149 投与群の休薬期間中に認められた。また、グリコピロニウムの単剤投与群及び QVA149 の中高用量投与群では摂餌量の軽度の減少がみられた。

QVA149 の低用量群では、グリコピロニウム及びインダカテロールの単剤投与群と同程度の心拍数増加が認められた。QVA149 による心拍数は用量に伴い増加傾向を示しており、中及び高用量群ではより顕著であったが、個体間におけるばらつきも大きく明らかな用量相関性があるとは判断できなかった。心拍数の増加はグリコピロニウム及びインダカテロールの投与による既知の変化であるが、両薬物の併用により心拍数に対する相加的な影響が認められた。心拍数の増加は投与終了後 1 時間までは持続したが、その後減少し 24（及び 48）時間後にはほぼ回復した。

QVA149 の中及び高用量群の数例の雄で、投与後に軽微な尿素の増加が認められた（高用量群では休薬期間中も含む）が変化の程度は小さく、病理組織学的変化も伴わなかった。インダカテロール投与による既知の病理組織学的変化として、グリコーゲンの沈着（PAS 染色陽性）が原因と考えられる門脈周囲性に肝細胞の軽微な細胞質希薄化がインダカテロール 0.343mg/kg/日投与群及び QVA149 の 0.033/0.099mg/kg/日群以上の群で認められたが、休薬により回復した。

統計学的有意差を伴わない絶対及び相対（体重比）胸腺重量の減少が、グリコピロニウム、インダカテロール及び QVA149 投与群で認められた。この胸腺重量減少に伴って、胸腺小型化がインダカテロール投与群又は QVA149 投与群にみられ、病理組織学的変化として軽度から中等度の胸腺リンパ組織萎縮がインダカテロール投与群に認められた。

QVA149 を 13 週間吸入投与した際に認められた変化は、概ね軽度かつ可逆的であり、みられた病理組織学的変化の毒性学的意義も低いと考えられることから、QVA149 の無毒性量は 0.125/0.386mg/kg/日と判断した。また、本試験において QVA149 の投与でのみ発現した新たな毒性は認められなかった。

(3) 遺伝毒性試験

● グリコピロニウム

In vitro 復帰突然変異試験（ネズミチフス菌）、*in vitro* 染色体異常試験（ヒト末梢血リンパ球）、及び *in vivo* 小核試験（ラット）において、本薬による遺伝毒性は認められなかった。

● インダカテロール

In vitro 復帰突然変異試験（ネズミチフス菌）、*in vitro* 染色体異常試験（チャイニーズハムスターV79細胞）及び *in vivo* 小核試験（ラット）において、インダカテロールの遺伝毒性を示唆する結果は得られなかった。

(4) がん原性試験

● グリコピロニウム

がん原性は、CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic トランスジェニックマウス（rasH2マウス）に 26 週間経口又は Wistar ラットに 104 週間吸入投与して評価した。いずれの試験においても本薬による発がん性は認められなかった。

● インダカテロール

がん原性は、トランスジェニック（CB6F1-rasH2）マウスに 26 週間経口投与又は Han Wistar 系ラットに 104 週間吸入投与して評価し、非発がん量はトランスジェニックマウスを用いた試験では 600mg/kg/日、ラットを用いた試験では雄で 2.09mg/kg/日、雌で 0.62mg/kg/日であった。

(5) 生殖発生毒性試験

＜ラットを用いた吸入投与による胚・胎児発生に関する試験＞

妊娠ラットに QVA149 を吸入投与した際の胚・胎児発生に対する影響を検討した。

本試験において死亡はみられず、一般状態、剖検所見にも変化は認められなかった。各投与群の母動物において毒性変化とは判断されない体重変化が認められた。黄体数、着床数、生存胎児数、死亡胎児数、吸収胚数、性比、着床前死亡率、着床後死亡率、及び妊娠率に影響は認められなかった。いずれの薬物投与群においても胎児体重、外表、内臓及び骨格異常又は骨格変異に投与関連の影響はなかった。

QVA149 の母動物の一般毒性及び生殖発生毒性、並びに胎児に対して併用の影響はみられず、無毒性量はいずれも 0.71/2.12mg/kg/日と判断した。

(6) 局所刺激性試験

● グリコピロニウム

BALB/c マウスを用いて本薬の感作性について検討したが、感作性は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

● グリコピロニウム

＜免疫毒性試験＞

ラットを用いた 4 週間吸入毒性試験の中で免疫毒性試験として、リンパ球サブセット解析及びヒツジ赤血球に対する一次免疫反応を調べたが、いずれも変化は認められなかった。

● インダカテロール

＜免疫毒性試験＞

マウスを用いた局所リンパ節試験及びモルモットを用いた皮膚感作性試験を実施し、インダカテロールの感作性能について評価した。その結果、マウスを用いた試験において軽度に感作性を示唆する結果が得られたが、モルモットを用いた試験ではインダカテロールによる皮膚感作性は認められなかった。

＜光毒性＞

in vitro 光毒性試験の結果、インダカテロールは光毒性を有する可能性が示された。

X. 管理的事項に関する項目

X-1.	規制区分	製剤：ウルティプロ吸入用カプセル 処方箋医薬品 ^{注)} 注意－医師等の処方箋により使用すること 有効成分：グリコピロニウム臭化物 劇薬 インダカテロールマレイン酸塩 劇薬
X-2.	有効期間	24 ヶ月
X-3.	包装状態での貯法	室温保存
X-4.	取扱い上の注意	設定されていない
X-5.	患者向け資材	患者向医薬品ガイド：あり くすりのしおり：あり その他の患者向け資材：ウルティプロ [®] を吸入される患者様へ ウルティプロブリーズヘラーの使い方 （「XIII-2. その他の関連資料」の項参照）
X-6.	同一成分・同効薬	同一成分： グリコピロニウム臭化物：シーブリ吸入用カプセル インダカテロールマレイン酸塩：オンプレス吸入用カプセル 同効薬： ウメクリジニウム臭化物/ビランテロールトリフェニル酢酸塩、チオトロピウム臭化物水和物/オロダテロール塩酸塩
X-7.	国際誕生年月日	2013 年 9 月 19 日
X-8.	製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	製造販売承認年月日：2013 年 9 月 20 日 承認番号：22500AMX01815000 薬価基準収載年月日：2013 年 11 月 19 日 販売開始年月日：2013 年 11 月 20 日
X-9.	効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない
X-10.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	再審査結果通知日：2021 年 12 月 24 日（厚生労働省発薬生 1224 第 1 号） 再審査結果：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。
X-11.	再審査期間	2013 年 9 月 20 日～2020 年 9 月 27 日（「シーブリ吸入用カプセル 50 μg」の残余期間終了まで）
X-12.	投薬期間制限に関する情報	本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。
X-13.	各種コード	ウルティプロ [®] 吸入用カプセル

包装	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT (13桁) 番号	レセプト電算 処理システム 用コード
14 カプセル ブリーズヘラ ー®	2259805G1027	2259805G1027	1228779020101	622287701
28 カプセル ブリーズヘラ ー®			1228779020102	

X-14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

XI-1. 引用文献

	社内文献 No.
1) 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 (A1101 試験) (2013 年 9 月 20 日承認、CTD2.7.2-2.1.1.1)	[20134479]
2) 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]
3) Bateman, E.D. et al.: Eur. Respir. J.; 2013; 42(6): 1484-1494 (PMID: 23722616)	[20134476]
4) 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]
5) Wedzicha, J.A. et al.: The Lancet Respiratory Medicine; 2013; 1(3): 199-209, (PMID: 24429126)	[20134475]
6) 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]
7) 社内資料：10 か国で実施した第Ⅲ相国際共同試験 (A2307 試験)	[20134487]
8) Dahl, R. et al.: Respir. Med.; 2013; 107(10): 1558-1567. (PMID: 23867808)	[20134477]
9) 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との相加作用 (2013 年 9 月 20 日承認、CTD2.6.2-2.5)	[20134483]
10) 社内資料： <i>in vitro</i> におけるムスカリン受容体に対する親和性試験 (シーブリ 2012 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.2-2.1)	[20124346]
11) Villetti, G. et al.: Br J Pharmacol; 2006; 148 (3) : 291-298. (PMID: 16565730)	[20124439]
12) 社内資料：ラットにおけるメサコリン誘発 <i>in vivo</i> 気管支収縮モデルを用いた気管支収縮抑制効果の検討 (シーブリ 2012 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.2-2.3.1.1)	[20124347]
13) 社内資料：アカゲザルにおけるメサコリン誘発 <i>in vivo</i> 気道収縮モデルを用いた気道収縮抑制効果の検討 (シーブリ 2012 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.2-2.3.1.3)	[20124348]
14) Sykes, D.A. et al.: J Pharmacol Exp Ther.; 2012; 343(2): 520-528. (PMID: 22854200)	[20124443]
15) 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 <i>in vitro</i> 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]
16) 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]
17) 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]
18) 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 (シーブリ 2012 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.6-4.1.2)	[20124343]
19) D'Urzo, A. et al.: Respir. Res.; 2011; 12: 156.	[20124561]
20) 社内資料：日本人 COPD 患者を対象とした用量設定試験	[20113201]
21) Kato, M. et al.: Allergol. Int.; 2010 59(3): 285-293. (PMID: 20567133)	[20112467]
22) 社内資料：COPD 患者 (日本を含むアジア地域) を対象とした二重盲検比較試験	[20113202]
23) 社内資料：外国人健康成人を対象とした反復投与試験 (A2106 試験) (2013 年 9 月 20 日承認、CTD2.7.1-2.1.3)	[20134480]
24) 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]
25) 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]
26) 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	[20134492]

27) 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]
28) 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]
29) 社内資料：ラット吸収率、血液-脳関門通過性、組織分布、代謝物 (<i>in vivo</i>) 並びに排泄率	[20125855]
30) 社内資料：マウス血液脳関門、組織分布、代謝物 (<i>in vivo</i>)	[20125854]
31) 社内資料：臓器及び組織への分布	[20113044]
32) 社内資料：血液胎盤関門通過性	[20125856]
33) 社内資料：胎盤通過性	[20113042]
34) 社内資料：乳汁移行性	[20125857]
35) 社内資料：乳汁中代謝物	[20113043]
36) 社内資料：臓器及び組織への分布	[20113044]
37) 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]
38) 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]
39) 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]
40) 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]
41) 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]
42) 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]
43) 社内資料：ラット代謝物 (<i>in vivo</i>)	[20125858]
44) 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]
45) 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]
46) 社内資料：CYP 各分子種に対する阻害作用 (シーブリ 2012年9月28日承認、CTD2.6.4-7.1)	[20124438]
47) 社内資料：CYP2B6 に対する阻害作用 (シーブリ 2012年9月28日承認、CTD2.7.2-3.3.1)	[20124354]
48) 社内資料：MDR1、MRP2 及び BCRP に対する阻害作用 (シーブリ 2012年9月28日承認、CTD2.6.4-7.1)	[20124353]
49) 社内資料：OATP1B1 及び OATP1B3 に対する阻害作用	[20143488]
50) 社内資料：OAT1 及び OAT3 に対する阻害作用	[20143489]
51) 社内資料：OCT1 及び OCT2 に対する阻害作用 (シーブリ 2012年9月28日承認、CTD2.6.4-7.1)	[20124355]
52) 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 (シーブリ 2012年9月28日承認、CTD2.6.4-7.1)	[20124352]
53) 社内資料：代謝酵素の同定 (オンプレス 2011年7月1日承認、CTD2.7.2-2.1.2.5)	[20113034]
54) 社内資料：外国人健康成人を対象とした反復投与試験	[20113029]
55) 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 (シーブリ 2012年9月28日承認、CTD2.7.2-2.1.1)	[20124339]
56) 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]
57) 社内資料：腎機能低下が薬物動態に及ぼす影響 (シーブリ 2012年9月28日承認、CTD2.7.2-2.1.2)	[20124342]
58) 社内資料：シメチジンとの薬物間相互作用	[20124341]
59) 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]
60) 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]
61) 社内資料：Core6 カ月併合集団解析	[20134486]
62) 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]
63) 社内資料：エリスロマイシンとの薬物間相互作用 (オンプレス 2011年7月1日承認、CTD2.7.2-2.1.2.10)	[20113039]

- 64) 社内資料：ベラパミルとの薬物間相互作用（オンブレス 2011 年 7 月 1 日承認、CTD2.7.2-2.1.2.9） [20113038]
- 65) 社内資料：リトナビルとの薬物間相互作用 [20134491]
- 66) 社内資料：ケトコナゾールとの薬物間相互作用（オンブレス 2011 年 7 月 1 日承認、CTD2.7.2-2.1.2.8） [20113037]
- 67) Dumitras,S.et al.: Int J Clin Pharmacol Ther.; 2013 ; 51（10）： 771-779(PMID: 24040847) [20143374]
- 68) 社内資料：8 か国で実施した第Ⅱ相国際共同試験（A2203 試験） [20134488]

XI -2. その他の参考文献

日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第 6 版作成委員会 編集：『COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン第 6 版』,2022,メディカルレビュー社

XII. 参考資料

X II-1. 主な外国での発売状況

2022年9月現在、本剤はイギリス、オランダ、ドイツ、デンマーク、アメリカ、カナダなど世界100カ国以上で承認されている。
 なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。

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（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）

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回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。

主要国における承認状況（2023年12月時点）

国名	EU
販売会社	Novartis Europharm Limited
販売名	Ultibro® Breezhaler®
承認年月	2013年9月
剤型・含量	吸入粉末硬カプセル・50 μ g/110 μ g
効能又は効果	成人慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者の症状緩解のための気管支拡張維持療法
用法及び用量	1日1回1カプセルを専用吸入器を用いて吸入投与すること。

（2021年9月改訂）

X II-2. 海外における臨床支援情報

1) 妊娠に関する海外情報

本邦における本剤の「生殖能を有する患者、妊婦、授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、EU共通の添付文書や豪ADEC分類とは異なる。

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、イヌ、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。

出典	記載内容
欧州の添付文書（2021年9月）	4.6 Fertility, pregnancy and lactation Pregnancy There are no data from the use of Ultibro Breezhaler in pregnant women available. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity at clinically relevant exposures

	<p>(see section 5.3). Indacaterol may inhibit labour due to a relaxant effect on uterine smooth muscle. Therefore, Ultibro Breezhaler should only be used during pregnancy if the expected benefit to the patient justifies the potential risk to the foetus.</p> <p><u>Breast-feeding</u> It is not known whether indacaterol, glycopyrronium and their metabolites are excreted in human milk. Available pharmacokinetic/toxicological data have shown excretion of indacaterol, glycopyrronium and their metabolites in the milk of lactating rats. The use of Ultibro Breezhaler by breast-feeding women should only be considered if the expected benefit to the woman is greater than any possible risk to the infant (see section 5.3).</p> <p><u>Fertility</u> Reproduction studies and other data in animals do not indicate a concern regarding fertility in either males or females.</p> <p>5.3 Preclinical safety data <u>Indacaterol</u> Although indacaterol did not affect general reproductive performance in a rat fertility study, a decrease in the number of pregnant F1 offspring was observed in the peri- and post-developmental rat study at an exposure 14-fold higher than in humans treated with indacaterol. Indacaterol and its metabolites transferred rapidly into the milk of lactating rats. Indacaterol was not embryotoxic or teratogenic in rats or rabbits.</p> <p><u>Glycopyrronium</u> Glycopyrronium was not teratogenic in rats or rabbits following inhalation administration. Fertility and pre- and post-natal development were not affected in rats. Glycopyrronium bromide and its metabolites did not significantly cross the placental barrier of pregnant mice, rabbits and dogs. Glycopyrronium bromide (including its metabolites) was excreted into the milk of lactating rats and reached up to 10-fold higher concentrations in the milk than in the blood of the dam.</p>
--	---

<p>オーストラリアの分類： (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)</p>	<p>B3 (2020年12月)</p>
--	--------------------------

<参考>

オーストラリアの分類の概要：An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy

Category B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

2) 小児に関する海外情報

本邦における本剤の「小児等」の項の記載は以下のとおりであり、EU 共通

の添付文書とは異なる。

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。

出典	記載内容
欧州の添付文書 (2021年9月)	4.2 Posology and method of administration <i>Paediatric population</i> There is no relevant use of Ultibro Breezhaler in the paediatric population (under 18 years) in the indication COPD. The safety and efficacy of Ultibro Breezhaler in children have not been established. No data are available.

XIII. 備考

XIII-1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

- (1) 粉碎 該当資料なし（吸入剤のため）
- (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 該当資料なし（吸入剤のため）

XIII-2. その他の関連資料

製品同梱の使用説明書

最新の資料については、弊社ホームページの医療関係者向けサイト (<https://www.drs-net.novartis.co.jp/>) を確認すること。

ウルティプロ®を吸入される患者様へ



本剤は吸入薬であって飲み薬ではありませんので決して内服しないでください。

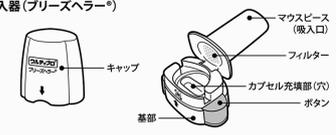


本剤を吸入している間は、**オンプレス®**、あるいは**シープリ®**を吸入しないでください（同じ薬が含まれています）

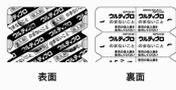
吸入器（ブリーズヘラー®）の使い方：用意するもの

「吸入器（ブリーズヘラー®）」と薬剤カプセルが入った「アルミシート」を用意してください。

● 吸入器（ブリーズヘラー®）



● アルミシート



カプセルは、1枚のアルミシートに3カプセルと4カプセルの2列で合計7カプセル入っています。

※1カプセル分切りはなしてからシートを剥がし、カプセルを取り出してください。

※アルミシートからカプセルを押し出さないでください。

※内服はしないでください。

この矢印の方向から開けてください。



押し出さないでください。



使用にあたっての注意

- 本剤は、発作を速やかに抑えるお薬ではありません。
- 吸入用カプセルは、必ず専用の吸入器（ブリーズヘラー®）を用いて吸入してください。
- 一定の時間帯に吸入できなかった場合は、できるだけ速やかに1回分を吸入してください。吸入できていないことに翌日気づいた場合は、できるだけ速やかに1回分を吸入し、その日に予定していた吸入を行わないでください。1日1回を超えて吸入しないでください。その後の吸入時間帯は医師、薬剤師にご相談ください。
- 吸入の直前にアルミシートからカプセルを取り出してください。
- アルミシートからカプセルを押し出さないでください。
- カプセルは開けないでください。なお、内容物は少量であり、カプセル全体には充填されていません。
- 本剤を吸入するとき、お薬が目に入らないように注意してください。もし、目に入って目の異常に気づいたときは、できるだけ早く医療機関を受診してください。
- 吸入後、カプセルを吸入器（ブリーズヘラー®）に入れたままにしないでください。
- 使い終わったカプセルは、手で触らずに捨ててください。カプセルに残った薬剤が手についたまま目をこすると、目に異常が起きるおそれがあります。カプセルを触ってしまった場合は、すぐに水で手を洗ってください。

吸入器（ブリーズヘラー®）のお手入れ方法

- 週に一度を目安にお手入れします。乾いた清潔な布などでマウスピース（吸入口）の内側と外側を拭き取り、残っている薬（粉末）を取り除いてください。**水洗いしないでください。**
- 20日を目安に新しい吸入器（ブリーズヘラー®）に交換することをお勧めします。交換時期が来たら、医師・薬剤師にご相談ください。

治療については、かかりつけの医師にご相談ください。
製造販売元（輸入）：ハルデム ファーマ株式会社
 〒100-0005 東京都千代田区千代田1-1-1

吸入器（ブリーズヘラー®）の使い方：吸入方法

1 吸入器（ブリーズヘラー®）にカプセルを1つだけ充填します。



2 黄色のボタンをしっかりと押し、離します。



3 息をはき出してから正面を向いたまま、できるだけ深く吸入します。

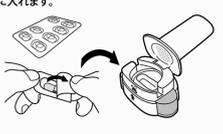


空になっていることを確認し、カプセルを捨てます。

※カプセル内に薬（粉末）が残っている場合は、マウスピース（吸入口）を閉じてもう一度ステップ3を行ってください。



吸入器（ブリーズヘラー®）のキャップを外し、マウスピース（吸入口）を開け、アルミシートから取り出したカプセル1つをカプセル充填部（穴）に入れます。



マウスピース（吸入口）を、「カチッ」と音がするまでしっかりと閉じます。

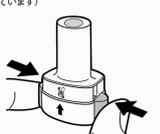


マウスピース（吸入口）にカプセルを直接入れて吸入することはできません。



両側の黄色のボタンを1度だけ、しっかりと最後まで押します。

（ボタンを押すことで、カプセルから薬剤が出るように穴をあけています）



最後まで押したら黄色のボタンを離します。

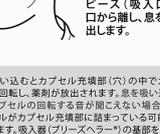
（ボタンを押したままでは吸入できません）



吸入する前に、必ず息をはき出します。



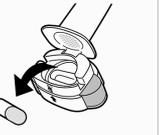
吸入が終わったら、苦しくならない程度に息を止め、マウスピース（吸入口）を口から離し、息をはき出します。



息を吸い込むとカプセル充填部（穴）の中でカプセルが回転し、薬剤が放出されます。息を吸い込んでもカプセルの回転する音が聞こえない場合は、カプセルがカプセル充填部に詰まっている可能性があります。吸入器（ブリーズヘラー®）の基部を軽くたたき、慎重にカプセルの詰まりをゆるめてください。このとき、薬剤の黄色の芯は押さないでください。その後、マウスピース（吸入口）を閉じ、ステップ3を行ってください。

薬（粉末）が残っている。 空

本体を横にして空のカプセルを捨て、マウスピース（吸入口）を閉じてキャップを元に戻します。



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

ULT00011ZG0003