

貯法：

室温保存

〔【取扱い上の注意】の項参照〕

使用期限：

包装に表示の使用期限内に

使用すること

長時間作用性吸入気管支拡張配合剤

処方箋医薬品

（注意－医師等の処方箋により使用すること）

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

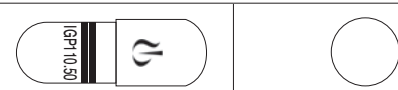

承認番号	22500AMX01815000
薬価収載	2013年11月
販売開始	2013年11月
国際誕生	2013年9月

 **NOVARTIS**

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 閉塞隅角緑内障の患者〔抗コリン作用により、眼圧が上昇し症状を悪化させるおそれがある。〕
2. 前立腺肥大等による排尿障害がある患者〔抗コリン作用により、尿閉を誘発するおそれがある。〕
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

品名		ウルティブロ吸入用カプセル	
成分・含量		1カプセル中グリコピロニウム臭化物63μg（グリコピロニウムとして50μg）及びインダカテロールマレイン酸塩143μg（インダカテロールとして110μg）	
添加物		乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム	
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	
外形			
識別コード		 IGP110.50	
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

【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β₂刺激剤の併用が必要な場合）

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

本剤は慢性閉塞性肺疾患の症状の長期管理に用いること。本剤は慢性閉塞性肺疾患の増悪時における急性期治療を目的として使用する薬剤ではない。

【用法及び用量】

通常、成人には1回1カプセル（グリコピロニウムとして50μg及びインダカテロールとして110μg）を1日1回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

- (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。（「9. 適用上の注意」の項参照）
- (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。
- (3) 患者に対し、本剤の過度の使用により不整脈、心停止等の重篤な副作用が発現する危険性があることを理解させ、1日1回を超えて投与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）。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 甲状腺機能亢進症の患者〔甲状腺機能亢進症の症状を悪化させるおそれがある。〕
- (2) 心血管障害（冠動脈疾患、急性心筋梗塞、不整脈、高血圧等）のある患者〔交感神経刺激作用により症状を悪化させるおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- (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。〕
- (4) 糖尿病の患者〔高用量のβ₂刺激剤を投与すると、血糖値が上昇するおそれがある。血糖値をモニタリングするなど慎重に投与すること。〕
- (5) 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。〕
- (6) 重度の腎機能障害のある患者（推算糸球体濾過量（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〔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。〕（「2. 重要な基本的注意」、【薬物動態】の項参照）
- (7) 前立腺肥大のある患者〔排尿障害が発現するおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は気管支喘息治療を目的とした薬剤ではないため、気管支喘息治療の目的には使用しないこと。なお、気管支喘息を合併した慢性閉塞性肺疾患患者に本剤を適用する場合には、気管支喘息の管理が十分行われるよう注意すること。
- (2) 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。
- (3) 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に対して本剤を投与する場合には、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。（「1. 慎重投与」、【薬物動態】の項参照）
- (4) 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。
- (5) 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ので、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。
- (6) 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ので、使用が過度にならないよう注意すること。
- (7) 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。（「10. その他の注意」の項参照）
- (8) 本剤は急性増悪の治療を目的としておらず、慢性閉塞性肺疾患に基づく症状を安定させるためには、本剤を継続して

投与する必要がある。ただし、用法・用量どおり正しく使用しても効果が認められない場合には、本剤が適当ではないと考えられるので、漫然と投与を継続せず中止すること。

3. 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) の基質であることから、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と考えられる。

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4を阻害する薬剤 エリスロマイシン等	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	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	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	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。

4. 副作用

慢性閉塞性肺疾患を対象として本剤を26週間投与した国際共同第Ⅲ相臨床試験において、474例 (日本人42例含む) 中27例 (5.7%) に副作用が認められ、主な副作用は、咳嗽12例 (2.5%) 等であった。日本人患者では42例中7例 (16.7%) に副作用が認められた。

慢性閉塞性肺疾患を対象として本剤を52週間投与した国内長期投与試験において、119例中24例 (20.2%) に副作用が認められ、主な副作用は、口内乾燥3例 (2.5%) 等であった。(承認時までの集計)

(1) 重大な副作用

- 1) 重篤な血清カリウム値の低下 (頻度不明^(注1)) : β_2 刺激剤により重篤な血清カリウム値の低下が報告されている。また、

β_2 刺激剤による血清カリウム値の低下作用は、キサンチン誘導体、ステロイド剤及び利尿剤 (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) の併用により増強することがあるので注意すること。更に、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。このような場合には血清カリウム値をモニターすることが望ましい。

- 2) 心房細動 (頻度不明^(注1)) : 心房細動が発現することがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「1. 慎重投与」の項参照〕

** (2) その他の副作用

	頻度不明 ^(注1)	1%以上	1%未満
感染症	鼻咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎	上気道感染	尿路感染
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	感覚鈍麻、錯覚、めまい	頭痛	—
眼障害	緑内障	—	—
心臓障害	頻脈	—	動悸、虚血性心疾患
呼吸器障害	鼻出血、鼻漏、副鼻腔うっ血、気管支痙攣	発声障害	咳嗽・湿性咳嗽、口腔咽頭痛・咽喉刺激感
胃腸障害	消化不良、嘔吐、齲歯	口内乾燥	胃腸炎
過敏症 ^(注2)	血管浮腫、蕁麻疹、そう痒症	—	発疹
筋骨格系障害	筋肉痛、筋骨格痛、四肢痛、頸部痛	—	筋痙攣
腎及び尿路障害	膀胱閉塞	—	尿閉
全身障害	疲労、無力症、胸部不快感、胸痛	発熱	末梢性浮腫

注1) 本剤において外国でのみ認められた副作用又はグリコピロニウム、インダカテロール単剤でのみ認められた副作用は頻度不明とした。

注2) このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。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)。〕
- (2) 授乳中の婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。〔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。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない (使用経験がない)。

8. 過量投与

徴候、症状：抗コリン作用性の徴候及び症状（口内乾燥、動悸、排尿困難等）及びβ₂刺激剤の薬理学的作用による症状（頻脈、振戦、動悸、頭痛、悪心、嘔吐、傾眠、心室性不整脈、代謝性アシドーシス、低カリウム血症及び高血糖等）があらわれるおそれがある。

慢性閉塞性肺疾患患者に本剤を14日間投与した試験において、グリコピロニウム100μg/インダカテロール300μg群(N=51)、グリコピロニウム100μg/インダカテロール600μg群(N=49)で心室性期外収縮が増加した。また、非持続性心室頻拍が4例で認められ、最大で4秒間に9拍認められた。

処置：支持療法、対症療法を行うこと。また、症状が重篤な場合には入院させること。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。

9. 適用上の注意

本剤は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。医療従事者は、患者に正しい使用方法を十分に説明すること。また、呼吸状態の改善が認められない場合には、本剤を吸入せずに内服していないか確認すること。（【取扱い上の注意】の項参照）

10. その他の注意

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。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）

【薬物動態】

血漿中濃度推移は本剤投与時の結果であり、その他の薬物動態は本剤の成分であるグリコピロニウム、インダカテロールそれぞれの試験に基づいた結果である。

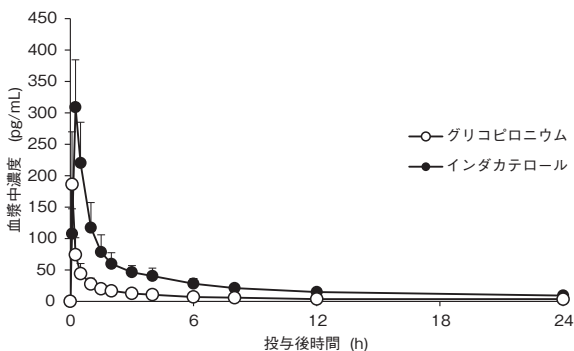
1. 血漿中濃度推移^{1,2)}

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

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

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

Tmaxは中央値（最小値～最大値）を、それ以外は平均値±標準偏差を示す

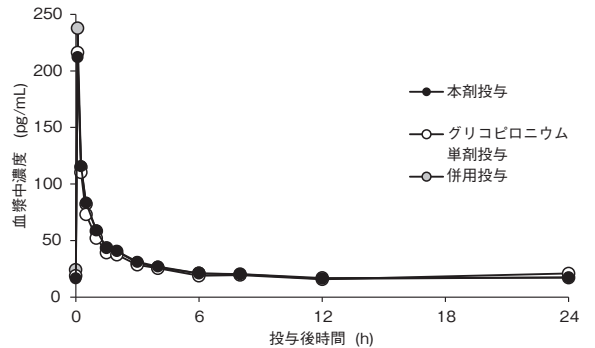


平均値 ± 標準偏差

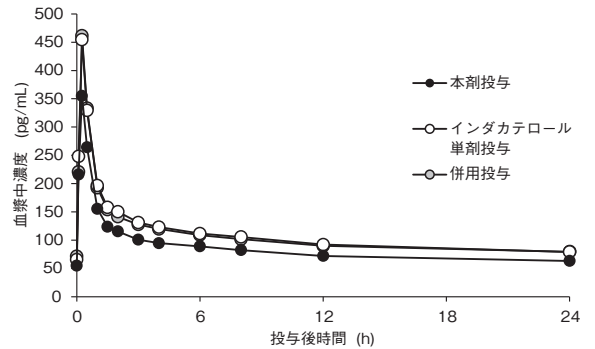
日本人健康成人に本剤50/110μgを単回吸入投与したときのグリコピロニウム及びインダカテロールの血漿中濃度推移

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

グリコピロニウム



インダカテロール



平均値

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

2. 吸収³⁻⁵⁾

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。（外国人のデータ）

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

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

3. 分布⁶⁻⁸⁾

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

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

4. 代謝⁹⁻¹⁶⁾

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

グリコピロニウム吸入投与時のカルボン酸誘導体の血漿中暴

露量は未変化体と同程度であった。慢性閉塞性肺疾患患者にグリコピロニウムを吸入投与したとき、抱合代謝物は尿中に投与量の約3%排泄された。

(外国人のデータ)

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

(外国人のデータ)

5. 排泄^{4,8,14,17-20)}

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

グリコピロニウムの腎クリアランスは21.4~23.5L/hであり、尿細管分泌の関与が考えられた。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。グリコピロニウムを吸入投与したときの消失半減期は33~57時間であった。(外国人のデータ)日本人健康成人男子にインダカテロールを単回吸入投与したとき、未変化体の尿中排泄量は投与量の1.6%~1.9%であった。また、このときの腎クリアランスは1.2~1.7L/hであった。インダカテロールの全身クリアランス(23L/h)との比較から、腎排泄の寄与は小さいことが示唆された。健康成人男子に¹⁴C標識したインダカテロール800 μ gを単回経口投与したとき、投与量の85%が糞中に排泄され、尿中への排泄は9.7%であった。糞中への排泄は未変化体(投与量の54%)及び水酸化代謝物(投与量の24%)が主であった。

(日本人及び外国人のデータ)

6. 薬物間相互作用

(1) グリコピロニウムとシメチジン¹⁹⁾

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

(2) グリコピロニウムの*in vitro*試験²¹⁻²⁷⁾

グリコピロニウムはヒト肝ミクロソームCYP分子種(CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2E1)活性を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。トランスポーターを強制発現させたMDCK II細胞を用いた検討で、グリコピロニウムはMRP2、MDR1及びBCRP(MXR)を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。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。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。

(3) インダカテロールとエリスロマイシン²⁸⁾

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

(4) インダカテロールとベラパミル²⁹⁾

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

(5) インダカテロールとリトナビル³⁰⁾

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

(6) インダカテロールとケトコナゾール(経口剤は国内未発売)³¹⁾

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

7. 患者背景の影響

(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³²⁾

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

(外国人のデータ)

(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¹⁸⁾

腎機能障害患者にグリコピロニウムを吸入投与したとき、軽度又は中等度の腎機能障害患者(eGFRが30 mL/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。(外国人のデータ)

(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³³⁾

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

【臨床成績】

1. 日本を含めた27カ国で実施した第Ⅲ相国際共同臨床試験成績^{34,35)}

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

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* (例数)	本剤との群間差 [95%信頼区間] (p値)
全体集団	本剤	1.29 ± 0.48 (444)	1.45 ± 0.50 (444)	1.45 (442)	/
	プラセボ	1.29 ± 0.49 (193)	1.23 ± 0.48 (193)	1.25 (191)	0.20 [0.17~0.24] (p<0.001**)
	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**)
	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**)
	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)

※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。

※※検定の多重性を調整済みのp値

2. 国内長期投与試験成績³⁶⁾

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

3. 海外臨床試験成績^{37,38)}

慢性閉塞性肺疾患患者2,224例を対象とした実薬を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験 (CQVA149A2304試験/SPARK、64週間) で、736例に本剤50/110 µgを1日1回吸入投与した。中等度又は重度のCOPD増悪³³⁾回数 (回/年) は次表のとおりであり、グリコピロニウムとの対比較において、統計学的に有意な差が示された。

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

中等度又は重度のCOPD増悪回数 (mFAS)

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

※COPD増悪回数 (回/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

※※増悪回数 (回/年) の比が1未満の場合、本剤群の改善を示す。

投与群、ベースラインの喫煙状況 (喫煙中又は過去に喫

煙)、ベースラインICSの使用の有無、国、ベースラインの総臨床症状スコア、ベースラインのCOPD増悪歴 (試験組入れ前1年間のCOPD増悪回数)、可逆性検査 (投与14日前) における2種類の短時間作用性気管支拡張薬吸入前のFEV₁及び吸入後60分のFEV₁を説明変数、投与年数の対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデル。

【薬効薬理】

ウルティプロ (グリコピロニウム/インダカテロール)

1. 気管支拡張作用³⁹⁾

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

2. 作用発現時間³⁴⁾

慢性閉塞性肺疾患患者に本剤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。

グリコピロニウム

1. 作用機序⁴⁰⁾

グリコピロニウムは、長時間作用性のムスカリン受容体拮抗薬であり、すべてのムスカリン受容体M₁~M₅受容体に対して高い親和性を示す。チオトロピウムと比較した場合、M₂受容体に比べてM₃受容体に対してやや高い選択性を有する。

2. 気道収縮抑制作用⁴¹⁾

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

3. 作用持続時間^{42,43)}

グリコピロニウムは、ラット及びアカゲザルにおけるメサコリン誘発気道収縮を顕著に抑制し、その作用持続時間は、チオトロピウムとはほぼ同程度であった。

4. 作用発現時間^{44,45)}

慢性閉塞性肺疾患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

1. 作用機序⁴⁶⁾

インダカテロールは、長時間作用性のβ受容体刺激薬であり、β₁及びβ₃受容体と比較してβ₂受容体に対して高い親和性を示す。

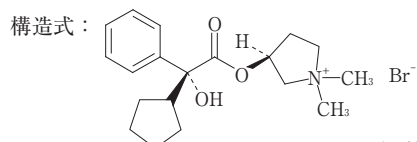
2. 気管支拡張作用^{47,48)}

インダカテロールは、覚醒下モルモットにおけるセロトニン及び麻酔下アカゲザルにおけるメサコリンによる気管支収縮に対して抑制作用を示した。

3. 作用持続時間^{47,48)}

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

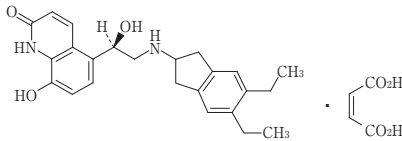
【有効成分に関する理化学的知見】



及び鏡像異性体

一般名：グリコピロニウム臭化物 (Glycopyrronium Bromide)
化学名：(3*RS*)-3-[(2*SR*)-(2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidinium bromide
分子式：C₁₉H₂₈BrNO₃
分子量：398.33
性状：白色の粉末である。水に溶けやすく、エタノール (99.5) にやや溶けにくい。

構造式：



一般名：インダカテロールマレイン酸塩 (Indacaterol Maleate)
化学名：5-[(1*R*)-2-[(5,6-Diethyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)amino]-1-hydroxyethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1*H*)-one monomaleate
分子式：C₂₄H₂₈N₂O₅ · C₄H₄O₄
分子量：508.56
性状：白色～微黄白色又は微灰白色の粉末である。エタノール (99.5) に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

【取扱い上の注意】

- (1) 患者には本剤専用の吸入用器具 (ブリーズヘラー[®]) 及び使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。
- (2) 吸入の直前にプリスター (アルミシート) からカプセルを取り出すように指導すること。
- (3) 本剤のカプセル内容物は少量であり、カプセル全体に充填されていない。

【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)
- 28カプセル (7カプセル×4シート)

【主要文献】

- 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 [ULTU00001]
- 2) 社内資料：外国人健康成人を対象とした反復投与試験 [ULTU00002]
- 3) 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 [ULTU00003]
- 4) 社内資料：吸入投与時のバイオアベイラビリティの評価 [SEBU00002]
- 5) 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 [ONBU00004]
- 6) 社内資料：血球移行性及び血漿中蛋白結合率 [SEBU00011]
- 7) 社内資料：血漿及び血清中蛋白結合率 [ONBU00005]
- 8) 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 [ONBU00003]
- 9) 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 [SEBU00012]
- 10) 社内資料：肝細胞での代謝 [SEBU00018]
- 11) 社内資料：小腸ミクロソーム及び小腸S9画分での代謝 [SEBU00019]
- 12) 社内資料：代謝に関わるCYP分子種の同定 [SEBU00013]
- 13) 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 [SEBU00007]
- 14) 社内資料：吸収、代謝及び排泄の検討 [ONBU00006]
- 15) 社内資料：代謝酵素の同定 [ONBU00007]
- 16) 社内資料：Caco-2細胞単層膜を用いた膜透過性試験 [ONBU00008]
- 17) 社内資料：日本人及び白人健康成人を対象とした単回投与試験 [SEBU00001]
- 18) 社内資料：腎機能低下が薬物動態に及ぼす影響 [SEBU00004]
- 19) Dumitras, S. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 51 (10), 771, 2013 [SEBF00013]
- 20) 社内資料：日本人及び外国人健康成人を対象とした単回投与試験 [ONBU00009]
- 21) 社内資料：CYP各分子種に対する阻害作用 [SEBU00020]
- 22) 社内資料：CYP2B6に対する阻害作用 [SEBU00016]

- 23) 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 [SEBU00014]
- 24) 社内資料：MDR1、MRP2及びBCRPに対する阻害作用 [SEBU00015]
- 25) 社内資料：OATP1B1及びOATP1B3に対する阻害作用 [SEBU00029]
- 26) 社内資料：OAT1及びOAT3に対する阻害作用 [SEBU00030]
- 27) 社内資料：OCT1及びOCT2に対する阻害作用 [SEBU00017]
- 28) 社内資料：エリスロマイシンとの薬物間相互作用 [ONBU00012]
- 29) 社内資料：ペラバミルとの薬物間相互作用 [ONBU00011]
- 30) 社内資料：リトナビルとの薬物間相互作用 [ONBU00030]
- 31) 社内資料：ケトコナゾールとの薬物間相互作用 [ONBU00010]
- 32) 社内資料：肝機能障害が薬物動態に及ぼす影響 [ONBU00013]
- 33) 社内資料：UGT1A1変異型の薬物動態 [ONBU00014]
- 34) 社内資料：慢性閉塞性肺疾患患者 (日本人を含む) を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (CQVA149A2303) [ULTU00004]
- 35) Bateman, E.D. et al. : the SHINE study : Eur. Respir. J. 2013 May (Epub ahead of print) [ULTF00002]
- 36) 社内資料：日本人慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした長期投与試験 (CQVA149A1301) [ULTU00006]
- 37) 社内資料：慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした外国第Ⅲ相臨床試験 (CQVA149A2304) [ULTU00007]
- 38) Wedzicha, J.A. et al. : SPARK : Lancet Respir. Med. 1, 199, 2013 [ULTF00001]
- 39) 社内資料：モルモット摘出気管におけるインダカテロール及びグリコピロニウムの相加作用 [ULTU00005]
- 40) 社内資料：*in vitro*におけるムスカリン受容体に対する親和性試験 [SEBU00008]
- 41) Villetti, G. et al. : Br. J. Pharmacol. 148(3), 291, 2006. [SEBF00001]
- 42) 社内資料：ラットにおけるメサコリン誘発*in vivo*気管支収縮モデルを用いた気管支収縮抑制効果の検討 [SEBU00009]
- 43) 社内資料：アカゲザルにおけるメサコリン誘発*in vivo*気道収縮モデルを用いた気道収縮抑制効果の検討 [SEBU00010]
- 44) 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 [SEBU00005]
- 45) D'Urzo, A. et al. : the GLOW1 trial : Respir. Res. 12, 156, 2011 [SEBM00110]
- 46) 社内資料：アドレナリンβ受容体に対するインダカテロールの*in vitro*における選択性及び機能活性 [ONBU00024]
- 47) 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 [ONBU00017]
- 48) 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 [ONBU00018]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

*Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室
〒104-8002 東京都中央区京橋2-4-16
フリーダイヤル(0120)093-396 電話(03)3273-3539
FAX(03)3272-2438
受付時間：9時～17時 (土・日・祝日及び当社休業日を除く)

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

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9:00～17:30
(祝祭日及び当社休日を除く)

www.novartis.co.jp

(08)

*販売

Meiji Seika ファルマ株式会社

東京都中央区京橋2-4-16

製造販売

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

7417486-Z00000 ①