2024年1月改訂 (第9版)

日本標準商品分類番号
872259

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

COPD治療配合剤

ビベスピ® エアロスフィア® 28吸入 エアロスフィア® 120吸入

グリコピロニウム臭化物(9.0μg)/ホルモテロールフマル酸塩水和物(5.0μg)製剤

BEVESPI® AEROSPHERE® 28·120inhalations

剤形	吸入エアゾール剤
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回噴霧量 (送達量) 中グリコピロニウム臭化物9.0 μg (グリコピロニウムとして7.2 μg) 、ホルモテロールフマル酸塩水和物5.0 μg (ホルモテロールフマル酸塩として4.8 μg) を含有する。
一般名	和名:グリコピロニウム臭化物 (JAN) / ホルモテロールフマル酸塩水和物 (JAN) (日局) 洋名:Glycopyrronium Bromide (JAN) / Formoterol Fumarate Hydrate (JAN) (日局)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	[ビベスピエアロスフィア28吸入] 製造販売承認年月日:2019年6月18日 薬価基準収載年月日:2019年9月4日 販売開始年月日:2019年9月4日 [ビベスピエアロスフィア120吸入] 製造販売承認年月日:2019年6月18日 薬価基準収載年月日:2022年5月25日 販売開始年月日:2022年6月6日
製造販売 (輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元:アストラゼネカ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター TEL 0120-189-115 医療関係者向けホームページ (MediChannel) https://med.astrazeneca.co.jp/

本 IF は 2024 年 1 月改訂 (第 5 版) の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。

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，IF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IFの位置付け，IF記載様式，IF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IF記載要領の改訂を行ってきた．

IF記載要領2008以降，IF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IFが速やかに提供されることとなった．最新版のIF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IF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IF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，「IF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. IFとは

IF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．

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF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IF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IF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．

IF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. IFの利用にあたって

電子媒体のIF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IFを作成・提供するが，IFの原点を踏まえ，医療現場に不足している情報やIF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，IF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，IF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，IF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

IF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．IF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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン，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IF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，IF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

略語集

略語及び専門用語	**用語の説明**
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}12}$	投与後 0 時間から 12 時間までの AUC
BCRP	乳がん耐性蛋白質
BMI	Body Mass Index
cAMP	環状アデノシン一リン酸
CAT	COPD アセスメントテスト
CL/F	見かけの全身クリアランス
C_{max}	最高血漿中濃度
COPD	慢性閉塞性肺疾患
CYP	シトクロム P450
DPI	乾燥粉末吸入剤
eGFR	推算糸球体濾過量
F_0	母動物世代
F_1	第一世代
F_2	第二世代
FEV_1	1 秒量
FEV_1 $AUC_{x\text{-}y}$	投与後 x 時間から y 時間までの FEV_1 曲線下面積
FVC	努力肺活量
IC_{50}	50%阻害濃度
ICS	吸入ステロイド薬
ITT	Intent-to-treat
LABA	長時間作用性吸入 β_2 刺激薬
LAMA	長時間作用性吸入抗コリン薬
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein
MDI	定量噴霧式吸入剤
mITT	修正 ITT
NCA	ノンコンパートメント解析
NOAEL	無毒性量
OAT	Organic anion transporter
OATP	Organic anion transporting polypeptide
OCT	Organic cation transporter
P-gp	P-糖蛋白質
pMDI	加圧式定量噴霧吸入剤
PPK	母集団薬物動態
QOL	生活の質
QTc	心拍数で補正した QT 間隔
QTcI	被験者毎に補正した QT 間隔
RH	相対湿度
SGRQ	聖ジョージ病院の呼吸障害に関する質問票
$t_{1/2}$	終末相消失半減期
TBH	タービュヘイラー
TDI	Transition Dyspnea Index
T_{max}	最高血漿中濃度到達時間
Vc/F	中央コンパートメントにおける見かけの分布容積
Vp1/F	末梢コンパートメントにおける見かけの分布容積

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

慢性閉塞性肺疾患 (慢性気管支炎、肺気腫) (以下、COPD)の治療は気管支拡張薬の吸入が主だが、日本のCOPD患者の平均年齢は72歳[1]と高齢であることが報告されており、高齢者は吸気流量が低下しているため、吸入が容易ではないCOPD患者が多く存在している。

ビベスピ®エアロスフィア® (以下、ビベスピ) は、米国Pearl Therapeutics社で開発された加圧式吸入エアゾール剤であり、1吸入当たり長時間作用性吸入β_2刺激薬 (LABA) であるホルモテロールフマル酸塩水和物5.0 μg (ホルモテロールフマル酸塩として4.8 μg) (以下、ホルモテロール) 、長時間作用性吸入抗コリン薬 (LAMA) であるグリコピロニウム臭化物9.0 μg (グリコピロニウムとして7.2 μg) を配合した加圧式定量噴霧吸入器 (pMDI) による吸入薬である。pMDIは、努力呼吸を必要としないため、吸気流量の低いCOPD患者でも吸入しやすいとされている吸入器である[2]。

COPD (慢性閉塞性肺疾患) の診断と治療のためのガイドライン第5版では「LAMA/LABA配合薬はLAMA、LABAの単剤治療に比べ、閉塞性障害や肺過膨張の改善効果が大きく、息切れなどの症状も改善する」ことが明記されている。実際、ビベスピは、第III相国際共同臨床試験 (PT003014試験) において、ホルモテロールpMDI、グリコピロニウムpMDIに比べ、主要評価項目である投与12～24週のトラフFEV_1値のベースラインからの変化量を有意に増加させた[3]。

ビベスピは、2つの薬剤を多孔性粒子である担体に接着させ、肺の中枢から末梢の気道まで送達することを目指して開発された、世界初の薬剤送達技術を有している。この薬剤を含む担体は、肺の中枢から末梢の気道まで到達するのに適していると考えられている粒子径であること[4]、多孔性で薬剤結晶と比較して比重が軽いこと[5]から、薬剤を肺の末梢の気道まで送達することが期待できる[6]。また、多孔性粒子は、肺サーファクタントと同様のリン脂質で構成されているため、肺や気道の表面に沈着しやすいと考えられる。さらに、多孔性粒子は共懸濁液としても機能し、薬剤結晶を沈降しにくくする。

ビベスピは、COPD治療薬※として2018年9月に承認申請を行い、有効性と安全性が評価され、2019年6月に承認を取得した。2023年4月現在、40以上の国または地域において承認されている。

注）グリコピロニウムpMDI及びホルモテロールpMDIは国内未承認

※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)

2. 製品の治療学的特性

(1) 有効性

効果発現時間

●ビベスピエアロスフィアは吸入5分で中等症から最重症のCOPD患者のFEV_1を改善した。

呼吸機能改善効果

●ビベスピエアロスフィアは中等症から最重症のCOPD患者の12～24週のトラフFEV_1を改善した。

(「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験⑦ PT003014：PINNACLE4試験」の項参照)

(2) 安全性

重大な副作用として、心房細動 (0.1%) 、重篤な血清カリウム値の低下 (頻度不明) が報告されている。
主な副作用 (1%未満) として、口内乾燥、悪心、頭痛、浮動性めまい、落ち着きのなさ、不眠症、振戦、頻脈、動悸、筋痙縮、尿閉、胸痛、過敏症が報告されている。
電子添文の副作用の項及び臨床成績の項の安全性の結果を参照すること。

(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

複数の成分を、肺の中枢から末梢の気道まで送達することを目指して開発された、世界初の薬剤送達技術を有するpMDI。

(「I. 1. 開発の経緯」の項参照)

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
医薬品リスク管理計画 (RMP)	(「I. 6. RMPの概要」の項参照)
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

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。(「I. 6. RMPの概要」の項参照)

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画 (RMP) の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・心血管系事象 ・重篤な血清カリウム値の低下	・喘息に関連した死亡、入院及び挿管	該当事項なし
有効性に関する検討事項		
該当事項なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動 ・副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討 (及び実行)
追加の医薬品安全性監視活動 ・製造販売後データベース調査〔心血管系事象〕
有効性に関する調査・試験の計画
該当事項なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動 ・電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動 該当事項なし

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。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ビベスピ®エアロスフィア® 28吸入
ビベスピ®エアロスフィア® 120吸入

(2) 洋名

Bevespi® Aerosphere® 28 inhalations
Bevespi® Aerosphere® 120 inhalations

(3) 名称の由来

Bevespi：優れた2剤配合剤で呼吸を届けるという狙いから、「Bi」(2剤配合剤) 、「Best」(一番の) 、「spi」(respire：呼吸するの意) を合わせて「Bevespi」と名付けられた。
Aerosphere：薬剤結晶と比べて比重の軽い担体がキャリアとなって薬剤を送達させる技術を用いたことから、空気のように軽い「Aero」と担体の「sphere」をとって「Aerosphere」と名付けられた。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

グリコピロニウム臭化物 (JAN)
ホルモテロールフマル酸塩水和物 (JAN) (日局)

(2) 洋名 (命名法)

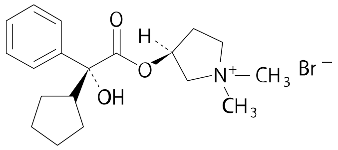
Glycopyrronium Bromide (JAN、INN)
Formoterol Fumarate Hydrate (JAN) (日局) 、Formoterol (INN)

(3) ステム

第4級アンモニウム化合物：-ium
フェネチルアミン誘導体の気管支拡張剤：-terol

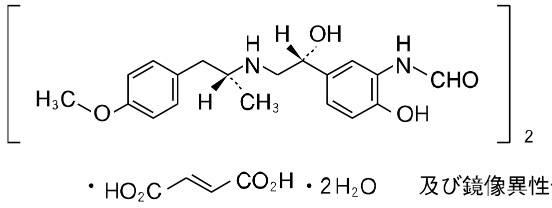
3. 構造式又は示性式

グリコピロニウム臭化物：



及び鏡像異性体

ホルモテロールフマル酸塩水和物：



及び鏡像異性体

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
ホルモテロールフマル酸塩水和物	$(C_{19}H_{24}N_2O_4)_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 2H_2O$	840.91

5. 化学名 (命名法) 又は本質

グリコピロニウム臭化物:

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

ホルモテロールフマル酸塩水和物:

N-(2-Hydroxy-5-{(1*RS*)-1-hydroxy-2-[(2*RS*)-1-(4-methoxyphenyl)propan-2-ylamino]ethyl}phenyl)formamide hemifumarate monohydrate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験薬コード:PT003

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観･性状

グリコピロニウム臭化物：

グリコピロニウム臭化物は白色の結晶性の粉末である。

ホルモテロールフマル酸塩水和物：

ホルモテロールフマル酸塩水和物は白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。酢酸(100)に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、水又はエタノール(95)に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。本品のメタノール溶液(1→100)は旋光性を示さない。

(2) 溶解性

1) 各種溶媒における溶解度

グリコピロニウム臭化物：

溶　媒	溶解性	
	1 gを溶かすに要する溶媒量 (mL)	日本薬局方の溶解度表記
水	10以上30未満	やや溶けやすい
アルコール	10以上30未満	やや溶けやすい
クロロホルム	10000以上	ほとんど溶けない
エーテル	10000以上	ほとんど溶けない

ホルモテロールフマル酸塩水和物：

溶　媒	溶解性	
	1 gを溶かすに要する溶媒量 (mL)	日本薬局方の溶解度表記
酢酸 (100)	4	溶けやすい
メタノール	11	やや溶けやすい
水	6000	極めて溶けにくい
エタノール (95)	7000	極めて溶けにくい
ジエチルエーテル	10000以上	ほとんど溶けない

2) 各種pH溶媒に対する溶解度

該当しない

(3) 吸湿性

グリコピロニウム臭化物：

吸湿性を示さない。

ホルモテロールフマル酸塩水和物：

わずかに吸湿性を示す。

(4) 融点 (分解点) 、沸点、凝固点

融点：

グリコピロニウム臭化物：193.2～194.5°C

ホルモテロールフマル酸塩水和物：約138°C (分解)

(5) 酸塩基解離定数

グリコピロニウム臭化物:

pKa (強酸) :約11.53、pKa (強塩基) :約-4.3

ホルモテロールフマル酸塩水和物:

pKa1:7.9、pKa2:9.2

(6) 分配係数

グリコピロニウム臭化物:

n-オクタノール/水での分配係数　Log Pow:-0.99

ホルモテロールフマル酸塩水和物:

n-オクタノール/リン酸緩衝液 (pH7.4) での分配係数 (25°C) :2.6 (イオン強度0.2)

(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。

ホルモテロールフマル酸塩水和物:

本品のメタノール溶液 (1→100) は旋光性を示さない。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) グリコピロニウム臭化物:長期保存及び加速試験

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25°C	60%RH	―	高密度ポリエチレン容器/アルミ袋(乾燥剤入り)	48カ月	規格内
加速試験	40°C	75%RH	―		6カ月	規格内

試験項目:性状、含量、有機不純物、粒度分布、微生物限度試験

(2) ホルモテロールフマル酸塩水和物:長期保存及び加速試験

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25°C	60%RH	―	高密度ポリエチレン容器/低密度ポリエチレン袋	60カ月	規格内
加速試験	40°C	75%RH	―		6カ月	規格内

試験項目:外観、水分、含量、類縁物質量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法:

グリコピロニウム臭化物:

赤外吸収スペクトル測定法 (ATR法)

ホルモテロールフマル酸塩水和物:

日局「ホルモテロールフマル酸塩水和物」による。

定量法:

グリコピロニウム臭化物:

液体クロマトグラフィー

ホルモテロールフマル酸塩水和物:

日局「ホルモテロールフマル酸塩水和物」による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

用時作動により一定量の薬液が噴霧される吸入エアゾール剤である。

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ビベスピ®エアロスフィア®	
	28吸入	120吸入
外観		
性状	本剤の内容物は白色の懸濁液である。	

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

有効成分 (グリコピロニウム臭化物及びホルモテロールフマル酸塩水和物) と多孔性粒子を液状の噴射剤中で懸濁させた液が缶に加圧充填されている。

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤

販売名	ビベスピ®エアロスフィア®	
	28吸入	120吸入
有効成分	1回噴霧量 (送達量) : グリコピロニウム臭化物9.0 μg (グリコピロニウムとして7.2 μg) ホルモテロールフマル酸塩水和物5.0 μg (ホルモテロールフマル酸塩として4.8 μg)	
添加剤	多孔性粒子 (1,2-ジステアロイル-*sn*-グリセロ-3-ホスホコリン及び塩化カルシウム水和物から成る) 、1,1,1,2-テトラフルオロエタン	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

合成過程上混入する可能性のある類縁物質及び分解物は次のとおりである。

グリコピロニウム臭化物由来の不純物

名称	由来
2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetic acid	合成不純物 分解生成物

ホルモテロールフマル酸塩由来の不純物

名称	由来
1-(3-Amino-4-hydroxyphenyl)-2-[[2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethanol	合成不純物 分解生成物
N-[2-Hydroxy-5-[1-[[2-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl] amino]ethyl]phenyl]amino]-2-[[2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl] phenyl]formamide	合成不純物 分解生成物
(2*RS*)-1-(4-Methoxyphenyl)propan-2-amine	合成不純物 分解生成物
N-(5-Formyl-2-hydroxyphenyl)formamide	合成不純物 分解生成物

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 個包装での安定性

28吸入:

試験	保存条件		保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度			
長期保存試験	25°C	60%RH	アルミ袋包装 (乾燥剤入り) バルブ上向き･下向き	24カ月	規格内
加速試験	40°C	75%RH		6カ月	規格内

試験項目:性状、1缶当たりの含量、分解生成物、水分、送達量均一性、空気力学的粒度

120吸入:

試験	保存条件		保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度			
長期保存試験	25°C	60%RH	アルミ袋包装 (乾燥剤入り) バルブ上向き･下向き	24カ月	規格内
中間的試験	30°C	65%RH	アルミ袋包装 (乾燥剤入り) バルブ下向き	12カ月	規格内
加速試験	40°C	75%RH	アルミ袋包装 (乾燥剤入り) バルブ上向き･下向き	6カ月	2カ月時点及び6カ月時点で送達量均一性が規格外となった。

試験項目:性状、1缶当たりの含量、分解生成物、水分、送達量均一性、空気力学的粒度
ただし、中間的試験は、1缶当たりの含量、分解生成物、送達量均一性

(2) 個包装から取り出した状態での安定性

アルミ袋から取り出し、25°C/75%RHで保存した際の安定性を検討した結果、28吸入製剤は3週間安定であることが確認された。120吸入製剤は2カ月時点で散発的に規格外の結果がみられたが、安定性の低下傾向を示さず、3カ月での試験結果は規格に適合していた。

検体	保存条件		保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度			
28吸入	25°C	75%RH	アルミ袋から 取り出した状態 バルブ水平向き	3週	規格内
120吸入				3カ月	2カ月時点で送達量均一性及び空気力学的粒度が規格外となった。

試験項目:性状、1缶当たりの含量、分解生成物、水分、送達量均一性、空気力学的粒度

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)

該当しない

9. 溶出性

該当しない

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

未使用の吸入器をはじめて使用するときは、吸入準備操作 (振る→空噴霧) を、28吸入製剤は合計で4度、120吸入製剤は合計で2度行うこと。

120吸入を使用する場合、アクチュエーターを週1回洗浄すること。

吸入準備操作、洗浄方法は「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照。

(2) 包装

〈ビベスピエアロスフィア 28吸入〉

2本 [1本 (アルミ袋、乾燥剤入り) ×2]

〈ビベスピエアロスフィア 120吸入〉

1本 [1本 (アルミ袋、乾燥剤入り) ×1]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

構成部品	材質
用量インジケーター	アセタール樹脂、ポリカーボネート
缶	アルミニウム
アクチュエーター	ポリプロピレン
キャップ	ポリプロピレン

製品仕様 (構成と各部の名称) は、「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照。

廃棄については、缶は空になっても壊したり、穴を開けたり火中に投じないこと。地方自治体により定められた廃棄処理法に従うこと。

11. 別途提供される資材類

缶を押しやすくするための補助器具「プッシュサポーター」を用意している。

注意:「プッシュサポーター」は本剤専用であり、医薬品ではない。

請求先:弊社MR

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 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）

＜解説＞

中等症から最重症の日本人及び外国人のCOPD患者を対象とした本剤の第III相試験 (PT003014 : PINNACLE4試験) において、本剤のCOPDに対する維持療法としての有効性が確認された。有効性主要評価項目を含む肺機能の評価において、本剤はプラセボに比して統計学的に有意な改善を示したことに加えて、本剤の有効成分であるホルモテロール及びグリコピロニウムの各単剤投与と比較しても統計学的に有意な改善を示した。さらに、COPD症状やレスキュー薬の使用などの評価においても、ホルモテロールあるいはグリコピロニウムの各単剤投与と比較した本剤投与のベネフィットが示唆されている。

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COPDに対する長期管理薬として使用する薬剤であり、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ことから設定した。COPD増悪時における急性期治療に関しては、ガイドライン等を参照のうえ、患者の状態に応じた適切な治療を行うこと。

5.2 本剤は気管支喘息治療薬として承認されていないことから設定した。本剤の気管支喘息患者に対する有効性・安全性については確認されていない。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人には、1 回 2 吸入（グリコピロニウムとして 14.4 μg、ホルモテロールフマル酸塩として 9.6 μg）を 1 日 2 回吸入投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

1) ホルモテロールフマル酸塩水和物の用量設定

COPD患者を対象としたホルモテロールフマル酸塩水和物の定量噴霧式吸入剤 (ホルモテロールMDI：有効成分としてホルモテロールフマル酸塩水和物を使用したことを除き、本剤と同じ処方の吸入デバイスを使用) の探索的試験の結果、第III相試験で検討するホルモテロールフマル酸塩水和物の単剤投与及びグリコピロニウムとの併用投与の用法・用量は、ホルモテロールフマル酸塩として9.6 μg 1日2回投与が最適と考えられた。

(「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照)

2) グリコピロニウム臭化物及びビベスピの用量設定

グリコピロニウム臭化物の用量は、同剤の定量噴霧式吸入剤 (グリコピロニウムMDI：有効成分としてグリコピロニウム臭化物を使用したことを除き、本剤と同じ処方の吸入デバイスを使用) の用量反応を検討した試験、並びに本剤の用量反応性を検討した試験の結果に基づいて決定した。なおグリコピロニウムMDI及び本剤の用量反応性を検討する試験は並行して計画及び実施した。上記したグリコピロニウムMDI及び本剤の探索的試験から得られたデータを総合すると、グリコピロニウム14.4 μg 1日2回投与が第III相試験でさらに検討すべき用法・用量として最適と考えられた。

さらに、ホルモテロールMDI、グリコピロニウムMDI並びに本剤の探索的試験のデータを総合すると、本剤の第III相試験で検討すべき配合剤としての用法・用量は、14.4/9.6 μg (グリコピロニウム/ホルモテロールフマル酸塩) 1日2回投与が最も適切と考えられた。

(「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照)

3) ビベスピの用量設定を裏付ける検証的試験の要約

中等症から最重症の日本人あるいは外国人のCOPD患者を対象とした本剤の第III相試験として、PT003006 (PINNACLE1) 試験、PT003007 (PINNACLE2) 試験、PT003014 (PINNACLE4) 試験が実施された。PINNACLE4試験は日本も参加した国際共同試験であり、他の2試験は海外臨床試験であった。これらの試験では本剤の用法・用量として14.4/9.6 μg 1日2回投与が選択された。また対照群として、本剤と同じ投与量の各単剤 (すなわちグリコピロニウムMDI 14.4 μg 1日2回投与、並びにホルモテロールMDI 9.6 μg 1日2回投与) を投与する群を設定した。投与期間は24週間であった。

これらの試験における有効性及び安全性の結果に基づき、本剤14.4/9.6 μg 1日2回投与の臨床的有用性が示された。

さらに、PINNACLE1試験及びPINNACLE2試験の継続試験として実施されたPT003008 (PINNACLE3) 試験において本剤の長期投与時の安全性が確認されており、有効性評価においても本剤の効果は投与期間を通して継続することが確認された。

(「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」及び「V. 5 (4) 2) 安全性試験」の項参照)

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
本剤は1日2回、できるだけ同じ時間帯に吸入すること。

＜解説＞

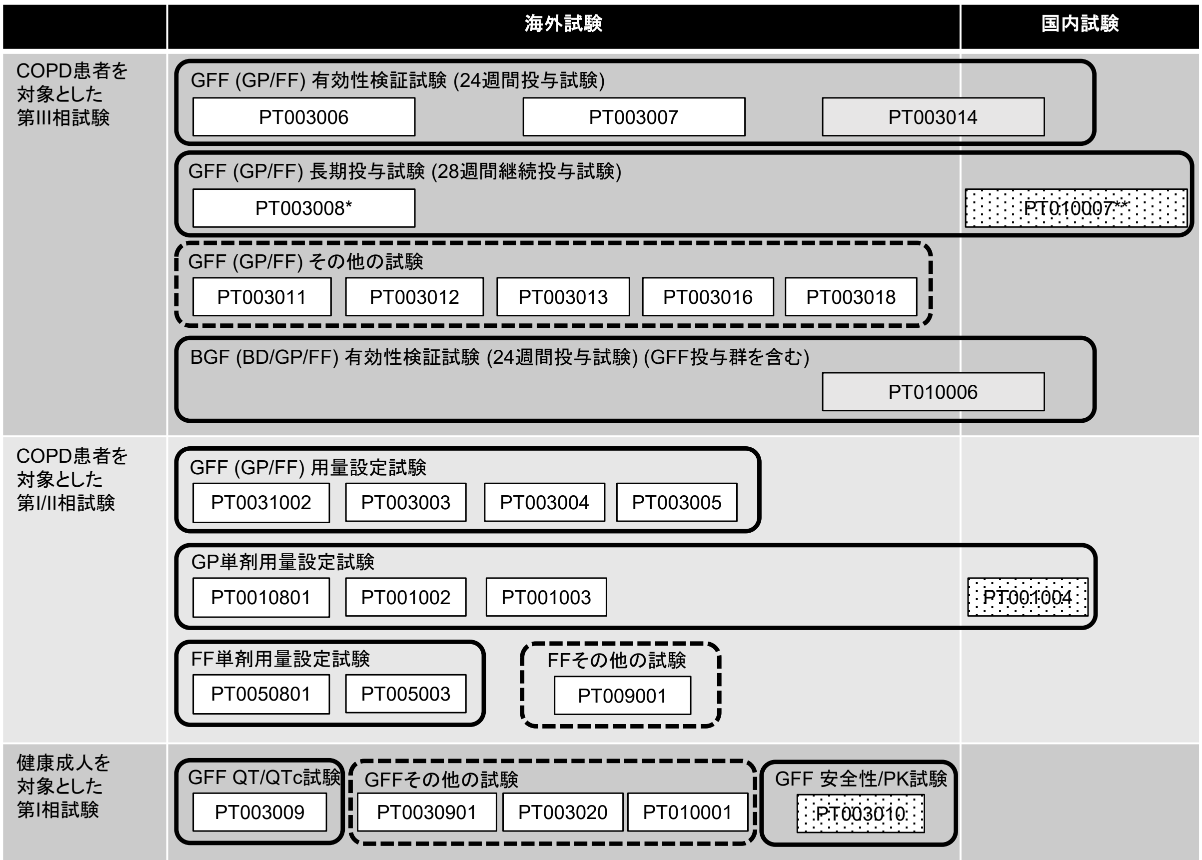
本剤はCOPDに対する長期管理薬として使用する薬剤であり、COPDの症状の軽減・消失及び呼吸機能の維持を図るためには、症状のないときでも毎日規則正しく使用することが重要であることから設定した。また、本剤の過度の使用により、不整脈や場合によっては心停止に至るなどの重篤な副作用が発現する危険性がある。そのため、患者に所定の用法・用量を遵守させるために設定した。

(「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.5」及び「VIII. 10. 過量投与」の項参照)

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

ビベスピ申請時臨床データパッケージ



GFF：グリコピロニウム/ホルモテロールフマル酸塩、GP：グリコピロニウム、FF：ホルモテロールフマル酸塩、
BGF：ブデソニド/グリコピロニウム/ホルモテロールフマル酸塩、COPD：慢性閉塞性肺疾患、PK：薬物動態
*：PT003006及びPT003007からの継続試験、**：PT010006からの継続試験であり、申請時にはPT010006の結果を中間データとして提出する

：評価資料　：参考資料　：日本人を含む国際共同試験　：日本人を対象とした臨床試験

評価資料

相	試験番号 実施国	主要目的	試験デザイン	対象	用法・用量、投与期間
健康成人を対象とした第 I 相試験					
第 I 相	PT003010 米国	薬物動態	単施設 無作為化 二重盲検 クロスオーバー	日本人 健康成人 24 例	GFF MDI 14.4/9.6 μg GFF MDI 28.8/9.6 μg GP MDI 14.4 μg GP MDI 28.8 μg 単回投与
第 I 相	PT003009 米国	安全性 (QT/QTc 評価試 験)	単施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 クロスオーバー	健康成人 69 例	GFF MDI 14.4/9.6 μg GFF MDI 115.2/38.4 μg GP MDI 115.2 μg プラセボ MDI モキシフロキサシン 400 mg[a、b] 単回投与
グリコピロニウム MDI の用量選択のための第 I/II 相試験					
第 I 相/ 前期 第 II 相	PT0010801 米国	有効性	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 実薬対照 クロスオーバー	軽症から 中等症の COPD 患者 33 例	GP MDI 18 μg GP MDI 36 μg GP MDI 72 μg GP MDI 144 μg プラセボ MDI チオトロピウム DPI 18 μg[b] 単回投与
後期 第 II 相	PT001002 米国	有効性	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 実薬対照 クロスオーバー	中等症から 重症の COPD 患者 103 例	GP MDI 4.6 μg BID GP MDI 9 μg BID GP MDI 18 μg BID GP MDI 36 μg BID プラセボ MDI BID イプラトロピウム MDI 34 μg QID[b] 7 日
後期 第 II 相	PT001003 米国	有効性	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 実薬対照 クロスオーバー	中等症から 重症の COPD 患者 140 例	GP MDI 0.6 μg BID GP MDI 1.2 μg BID GP MDI 2.4 μg BID GP MDI 4.6 μg BID GP MDI 9 μg BID GP MDI 18 μg BID プラセボ MDI BID チオトロピウム DPI 18 μg QD[b] 14 日
後期 第 II 相	PT001004 日本	有効性	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 クロスオーバー	中等症から 重症の 日本人 COPD 患者 66 例	GP MDI 7.2 μg BID GP MDI 14.4 μg BID GP MDI 28.8 μg BID プラセボ MDI BID 7 日

評価資料 (続き)

相	試験番号 実施国	主要目的	試験デザイン	対象	用法･用量、投与期間
ホルモテロール MDI の用量選択のための第 I/II 相試験					
第 I 相/ 前期 第 II 相	PT0050801 オーストラリア及びニュージーランド	有効性	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 実薬対照 クロスオーバー	中等症から重症の COPD 患者 34 例	FF MDI 2.4 μg FF MDI 4.8 μg FF MDI 9.6 μg プラセボ MDI FF DPI 12 μg[b] 単回投与
後期 第 II 相	PT005003 米国	有効性	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 実薬対照 クロスオーバー	中等症から重症の COPD 患者 50 例	FF MDI 7.2 μg FF MDI 9.6 μg FF MDI 19.2 μg プラセボ MDI FF DPI 12 μg[b] FF DPI 24 μg[b] 単回投与
グリコピロニウム/ホルモテロール MDI の用量選択のための第 II 相試験					
後期 第 II 相	PT0031002[c] オーストラリア、ニュージーランド及び米国	有効性	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 実薬対照 クロスオーバー	中等症から重症の COPD 患者 パート A 合計 68 例 パート B 合計 50 例	GFF MDI 36/9.6 μg BID GFF MDI 72/9.6 μg BID FF MDI 7.2 μg BID FF MDI 9.6 μg BID GP MDI 36 μg BID プラセボ MDI BID FF DPI 12 μg BID[b] チオトロピウム DPI 18 μg QD[b] 7 日
後期 第 II 相	PT003003 オーストラリア、ニュージーランド及び米国	安全性	多施設共同 無作為化 二重盲検 実薬対照 並行群間	中等症から重症の COPD 患者 237 例	GFF MDI 36/9.6 μg BID FF MDI 9.6 μg BID GP MDI 36 μg BID FF DPI 12 μg BID[b] 14 日
後期 第 II 相	PT003004 米国	有効性	多施設共同 無作為化 二重盲検 クロスオーバー	中等症から重症の COPD 患者 185 例	GFF MDI 9/9.6 μg BID GFF MDI 18/9.6 μg BID GFF MDI 36/7.2 μg BID GFF MDI 36/9.6 μg BID FF MDI 9.6 μg BID GP MDI 36 μg BID 7 日

評価資料 (続き)

相	試験番号 実施国	主要目的	試験デザイン	対象	用法・用量、投与期間
グリコピロニウム/ホルモテロール MDI の用量選択のための第 II 相試験					
後期 第 II 相	PT003005 米国	有効性	多施設共同 無作為化 二重盲検 実薬対照 クロスオーバー	中等症から重症の COPD 患者 159 例	GFF MDI 1.2/9.6 μg BID GFF MDI 2.4/9.6 μg BID GFF MDI 4.6/9.6 μg BID GFF MDI 9/9.6 μg BID GFF MDI 18/9.6 μg BID FF MDI 9.6 μg BID GP MDI 18 μg BID チオトロピウム DPI 18 μg QD[b] 7 日
ビベスピの有効性及び安全性を評価するための第 III 相試験					
第 III 相	PT003006 (PINNACLE1 試験) オーストラリア、ニュージーランド及び米国	有効性	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 実薬対照 並行群間	中等症から最重症の COPD 患者 2103 例	GFF MDI 14.4/9.6 μg BID FF MDI 9.6 μg BID GP MDI 14.4 μg BID プラセボ MDI BID チオトロピウム DPI 18 μg QD[b] 24 週
第 III 相	PT003007 (PINNACLE2 試験) 米国	有効性	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	中等症から最重症の COPD 患者 1615 例	GFF MDI 14.4/9.6 μg BID FF MDI 9.6 μg BID GP MDI 14.4 μg BID プラセボ MDI BID 24 週
第 III 相	PT003014 (PINNACLE4 試験) 日本を含む 11 カ国	有効性	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	中等症から最重症の COPD 患者 1756 例 (日本人患者 150 例含む)	GFF MDI 14.4/9.6 μg BID FF MDI 9.6 μg BID GP MDI 14.4 μg BID プラセボ MDI BID 24 週
第 III 相	PT003008 (PINNACLE3 試験) オーストラリア、ニュージーランド及び米国	長期投与時の安全性	多施設共同 無作為化 二重盲検 実薬対照 並行群間	中等症から最重症の COPD 患者 893 例	GFF MDI 14.4/9.6 μg BID FF MDI 9.6 μg BID GP MDI 14.4 μg BID チオトロピウム DPI 18 μg QD[b] 52 週 (PT003006 及び PT003007 の試験期間を含む)

評価資料 (続き)

相	試験番号 実施国	主要目的	試験デザイン	対象	用法・用量、投与期間
ビレーズトリの有効性及び安全性を評価するための第 III 相試験					
第 III 相	PT010006 (KRONOS 試験) 日本を含む 4 カ国	有効性	多施設共同 無作為化 二重盲検 実薬対照 並行群間	中等症から 最重症の COPD 患者 1899 例 (日 本人患者 416 例含 む)	BGF MDI 320/14.4/9.6 μg BID GFF MDI 14.4/9.6 μg BID BFF MDI 320/9.6 μg BID シムビコート[d] TBH 400/12 μg[e] BID[b] 24 週
第 III 相	PT010007 日本	長期投与 時の安全 性	多施設共同 無作為化 二重盲検 実薬対照 並行群間	中等症から 最重症の 日本人 COPD 患者 416 例	BGF MDI 320/14.4/9.6 μg BID GFF MDI 14.4/9.6 μg BID BFF MDI 320/9.6 μg BID シムビコート[d] TBH 400/12 μg[e] BID[b] 52 週 (PT010006 の試験期間を含む)

FF：ホルモテロールフマル酸塩水和物、GP：グリコピロニウム臭化物

BFF：ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物、GFF：グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールフマル酸塩水和物

BGF：ブデソニド/グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールフマル酸塩水和物

BFF MDI、GFF MDI、BGF MDI、GP MDI、FF MDI、イプラトロピウム MDI、シムビコート、プラセボ MDI は 1 回あたり 2 吸入行う。したがって各試験における 1 吸入あたりの吸入量は、記載用量の半分となる。

BID：1 日 2 回投与、QD：1 日 1 回投与、QID：1 日 4 回投与

MDI：定量噴霧式吸入剤、DPI：乾燥粉末吸入剤、TBH：Turbuhaler

COPD：慢性閉塞性肺疾患

a：陽性対照、b：非盲検、c：グリコピロニウム及びホルモテロールの両成分についての用量設定のための試験

d：ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物、e：delivered dose (吸入器から放出される薬剤量) の 320/9 μg に相当する。

PT0010801 試験、PT001002 試験、PT001003 試験、PT0031002 試験、PT003003 試験、PT003004 試験及び PT003005 試験では、グリコピロニウム臭化物の質量に基づく力価/用量表記が用いられた (グリコピロニウム臭化物の 0.6、1.2、2.4、4.6、9、18、36、72 及び 144 μg はそれぞれグリコピロニウムの 0.48、0.96、1.92、3.68、7.2、14.4、28.8、57.6 及び 115.2 μg に相当) 。

参考資料

相	試験番号 実施国	主要目的	試験デザイン	対象	用法･用量、投与期間
健康成人を対象とした第 I 相試験					
第 I 相	PT0030901 オーストラリア	安全性	単施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 クロスオーバー	健康成人 16 例	GP MDI 72 μg FF MDI 9.6 μg GFF MDI 72/9.6 μg GP MDI 72 μg+ FF MDI 9.6 μg プラセボ MDI 単回投与
第 I 相	PT003020 英国	肺への沈着	単施設 無作為化 単盲検 プラセボ対照 クロスオーバー	健康成人 10 例	放射能標識 GFF MDI 14.4/9.6 μg 放射能標識プラセボ MDI 単回投与
第 I 相	PT010001 米国	薬物動態	単施設 無作為化 二重盲検 実薬対照 クロスオーバー	健康成人 84 例	BGF MDI 80/14.4/9.6 μg BGF MDI 160/14.4/9.6 μg BGF MDI 320/14.4/9.6 μg GFF MDI 14.4/9.6 μg シムビコート[a] MDI 160/9 μg[b] シムビコート[a] MDI 320/9 μg[b] 単回投与
ブデソニド/ホルモテロール MDI の用量選択のための第 II 相試験					
後期 第 II 相	PT009001 米国	有効性	多施設共同 無作為化 二重盲検 クロスオーバー	中等症から重症の COPD 患者 180 例	BFF MDI 80/9.6 μg BID BFF MDI 160/9.6 μg BID BFF MDI 320/9.6 μg BID BD MDI 320 μg BID FF MDI 9.6 μg BID 28 日
ビベスピのその他の有効性を裏付けるための第 III 相試験					
後期 第 III 相	PT003011 米国	有効性(肺機能プロファイル)	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 実薬対照 クロスオーバー	中等症から最重症の COPD 患者 80 例	GFF MDI 14.4/9.6 μg BID プラセボ MDI BID チオトロピウム SMI 5 μg QD[b] 4 週
後期 第 III 相	PT003012 米国	有効性(肺機能プロファイル)	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 クロスオーバー	中等症から最重症の COPD 患者 43 例	GFF MDI 14.4/9.6 μg BID プラセボ MDI BID 4 週
後期 第 III 相	PT003018 ベルギー	有効性(画像に基づく評価)	単施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 クロスオーバー	中等症から重症の COPD 患者 20 例	GFF MDI 14.4/9.6 μg BID プラセボ MDI BID 2 週

参考資料 (続き)

相	試験番号 実施国	主要目的	試験デザイン	対象	用法･用量、投与期間
ビベスピのその他の有効性を裏付けるための第 III 相試験					
第 III 相	PT003013 米国	有効性 (吸入スペーサー試験)	多施設共同 無作為化 非盲検 クロスオーバー	中等症から最重症の COPD 患者 80 例	GFF MDI 14.4/9.6 μg BID (吸入スペーサー使用時及び非使用時) 7 日
後期 第 III 相	PT003016 米国	投与量インジケーターの性能の評価	多施設共同 非無作為化 非盲検	中等症から最重症の COPD 患者 138 例	GFF MDI 14.4/9.6 μg BID 28 日

FF：ホルモテロールフマル酸塩水和物、GP：グリコピロニウム臭化物

BFF：ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物、GFF：グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールフマル酸塩水和物

BGF：ブデソニド/グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールフマル酸塩水和物

BFF MDI、GFF MDI、BGF MDI、GP MDI、FF MDI、シムビコート、チオトロピウム SMI、プラセボ MDI は 1 回あたり 2 吸入行う。したがって各試験における 1 吸入あたりの吸入量は、記載用量の半分となる。

BID：1 日 2 回投与、QD：1 日 1 回投与

MDI：定量噴霧式吸入剤、SMI：ソフトミスト吸入器

COPD：慢性閉塞性肺疾患

a：ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物、b：非盲検

PT0030901 試験では、グリコピロニウム臭化物の質量に基づく力価/用量表記が用いられた (グリコピロニウム臭化物の 72 μg はグリコピロニウムの 57.6 μg に相当) 。

注) 本剤の国内での承認内容

用法及び用量：通常、成人には、1回2吸入 (グリコピロニウムとして14.4 μg、ホルモテロールフマル酸塩として9.6 μg) を1日2回吸入投与する。

注) グリコピロニウムMDI、ホルモテロールMDI、ブデソニド/ホルモテロールMDI、ブデソニド/グリコピロニウム/ホルモテロールMDI 80/14.4/9.6及び160/14.4/9.6 μg、グリコピロニウム/ホルモテロールMDI 1.2/9.6 μg、2.4/9.6 μg、4.6/9.6 μg、9/9.6 μg、36/7.2 μg、36/9.6 μg及び72/9.6 μg、シムビコートMDIは国内未承認。

注) 本試験で使用されているホルモテロールDPIは国内未承認。

(2) 臨床薬理試験

1) 第I相単回投与試験 (PT003010試験) [7)、参1)]

日本人健康成人24例を対象とした無作為化二重盲検4群4期クロスオーバー試験で、本剤、グリコピロニウム/ホルモテロールMDI 28.8/9.6 μg及び2用量のグリコピロニウムMDI (14.4 μg及び28.8 μg) を単回経口吸入投与したときの安全性及び忍容性を検討した。

治験薬と関連ありと判断された有害事象は、本剤群1/23例 (4.3%) 、グリコピロニウム/ホルモテロールMDI 28.8/9.6 μg群2/24例 (8.3%) 、グリコピロニウムMDI 14.4 μg群0例及びグリコピロニウムMDI 28.8 μg群1/24例 (4.2%) であった。死亡及び重篤な有害事象は認められず、臨床検査値、心電図所見及びバイタルサインの評価で臨床上問題となる異常は認められなかった。

注) グリコピロニウムMDI及びグリコピロニウム/ホルモテロールMDI 28.8/9.6 μgは国内未承認。

2) 海外第I相単回投与QT/QTc評価試験 (PT003009試験) (外国人のデータ) [8)、参2)]

健康成人69例を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照5期クロスオーバー試験で、本剤、グリコピロニウム/ホルモテロールMDI 115.2/38.4 μg、グリコピロニウムMDI 115.2 μg及びプラセボMDIを単回経口吸入投与したときの心血管系への影響を検討した。なお、陽性対照として非盲検のモキシフロキサシン400 mgを単回経口投与した。

本剤群及びグリコピロニウムMDI群では、投与後にみられたΔΔQTcI (被験者毎に補正したQT間隔 (QTcI) のベースラインとの差のプラセボとの差) の90%信頼区間の上限は全ての時点で5 msec未満であり、この値は非劣性マージンとした10 msec未満であった。グリコピロニウム/ホルモテロールMDI 115.2/38.4 μg群では、一部の点推定値が5 msecを超えていた。しかし、90%信頼区間の上限はいずれも10 msec未満であり、QT/QTc評価試験の結果は陰性であった。

治験薬と因果関係ありと判断された有害事象は、本剤群3/66例 (4.5%) 、グリコピロニウム/ホルモテロールMDI 115.2/38.4 μg群4/66例 (6.1%) 、グリコピロニウムMDI群2/66例 (3.0%) 、プラセボMDI群4/63例 (6.3%) 及びモキシフロキサシン群4/67例 (6.0%) に発現した。いずれの治験薬投与時においても、死亡及び重篤な有害事象の報告はなく、臨床検査値及びバイタルサインにも明らかな影響はみられなかった。

注) グリコピロニウム MDI 及びグリコピロニウム/ホルモテロール MDI 115.2/38.4 μg は国内未承認。

(3) 用量反応探索試験

1) グリコピロニウム：海外後期第II相試験 (PT001002試験) (外国人のデータ) [9)、参3)]

中等症から重症のCOPD患者103例を対象とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ及び実薬対照6群3期不完全ブロッククロスオーバー試験で、グリコピロニウム臭化物MDI 4.6、9、18又は36 μgを1日2回、7日間投与したときの有効性及び安全性について、プラセボMDI 1日2回投与又は非盲検のイプラトロピウム吸入剤34 μg 1日4回投与と比較検討した。

主要評価項目であるベースラインと比較した投与7日目のFEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$は、いずれの用量のグリコピロニウム臭化物MDI群においてもプラセボMDI群と比較して、統計学的に有意で、かつ、臨床的に意義のあるFEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$の増加が認められた。mITT集団におけるFEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$のプラセボMDI群との群間差は、グリコピロニウム臭化物MDI 36 μg群、18 μg群、9 μg群及び4.6 μg群のそれぞれで155 mL、174 mL、121 mL及び191 mLであり、イプラトロピウム吸入剤群とプラセボMDI群との群間差は142 mLであった (いずれも$p<0.0001$) 。

いずれの用量のグリコピロニウム臭化物MDI群においてもイプラトロピウム吸入剤群と比較して、投与7日目における気管支拡張作用は統計学的に非劣性であることが確認された。FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$のイプラトロピウム吸入剤群との群間差 (95%信頼区間) は、グリコピロニウム臭化物MDI 36 μg群、18 μg群、9 μg群及び4.6 μg群でそれぞれ13 mL (-42, 67 mL) 、32 mL (-23, 87 mL) 、-21 mL (-77, 34 mL) 及び50 mL (-7, 106 mL) であった。なお、非劣性検証における非劣性マージンは100 mLとした。

治験薬と関連ありと判断された有害事象は、グリコピロニウム臭化物MDI 36 μg群、18 μg群、9 μg群、4.6 μg群、プラセボMDI群及びイプラトロピウム吸入剤群でそれぞれ3/49例 (6.1%) 、4/49例 (8.2%) 、7/49例 (14.3%) 、6/45例 (13.3%) 、3/48例 (6.3%) 及び7/48例 (14.6%) に発現した。比較的発現頻度が高かった治験薬と関連ありと判断された有害事象は、口内乾燥 [それぞれ1例 (2.0%) 、2例 (4.1%) 、4例 (8.2%) 、4例 (8.9%) 、1例 (2.1%) 及び3例 (6.3%)] 及び咳嗽 [それぞれ1例 (2.0%) 、2例 (4.1%) 、1例 (2.0%) 、0例、0例及び2例 (4.2%)] であった。口内乾燥を除き、いずれの有害事象の発現についても、臨床的に問題となる治療間の差は認められなかった。死亡例の報告はなかった。重篤な有害事象はグリコピロニウム臭化物MDI 4.6 μg群に慢性閉塞性肺疾患1例 (2.2%) 及びイプラトロピウム吸入剤群に深部静脈血栓症1例 (2.1%) が発現したが、治験薬と関連がある重篤な有害事象は認められず、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図のベースラインからの変化について、治療間で重要な傾向は認められなかった。

注) グリコピロニウム臭化物MDIは国内未承認。

2) ホルモテロール：第I相/前期第II相国際共同試験 (PT0050801試験) (外国人のデータ) [10)、参4)]

中等症から重症のCOPD患者34例を対象とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ及び実薬対照5期クロスオーバー試験で、3用量のホルモテロールMDI 2.4 μg、4.8 μg及び9.6 μgを単回投与したときの気管支拡張作用をプラセボMDI又は非盲検のホルモテロールDPI 12 μg 1回1カプセルの単回投与と比較検討した。

有効性の主要評価項目であるFEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$は、プラセボMDI群と比較して、群間差がホルモテロールMDI 2.4 μg群で81.5 mL、4.8 μg群で103.4 mL及び9.6 μg群で175.9 mLであり、いずれの用量のホルモテロールMDI群においても統計学的に有意な増加が認められた (いずれも$p<0.001$) 。ホルモテロールMDI 9.6 μg群は、ホルモテロールDPI群と比較して、FEV_1のベースラインからの改善において、いずれの評価時点でも事前に設定した非劣性マージン100 mLに基づいて統計学的に非劣性であることが示された。さらなる解析から、非劣性マージンが約45 mLであったとしても非劣性であることが示され、ホルモテロールMDI 9.6 μg群はホルモテロールDPI群とほぼ同様の有効性を有することが確認された。なお、ホルモテロールMDI 2.4 μg群及び4.8 μg群では、ほぼすべての評価時点においてホルモテロールDPI群に劣る結果であった。

治験薬と関連ありと判断された有害事象は、ホルモテロールMDI 2.4 μg群1/34例、4.8 μg群1/32例、9.6 μg群2/29例、プラセボMDI群4/33例及びホルモテロールDPI群1/32例に発現した。本試験で特に注目すべき有害事象とした振戦は、ホルモテロールMDI 9.6 μg群に1例報告され、治験薬とおそらく関連ありと判断された。死亡例の報告はなかった。重篤な有害事象は、2例 (小腸閉塞及びCOPD増悪) で報告されたが、両事象とも治験薬との関連なしと判断された。臨床検査値、心電図所見及びバイタルサインは、ホルモテロールMDI群とプラセボMDI群又はホルモテロールDPI群で重要な差は認められなかった。

注) ホルモテロールMDIは国内未承認。

注) 本試験で使用されているホルモテロールDPIは国内未承認。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① グリコピロニウム：海外後期第II相試験 (PT001003試験) (外国人のデータ) [11)、12)]

目的	主要目的： 中等症から重症のCOPD患者を対象に、6用量のグリコピロニウム臭化物MDIの有効性をプラセボMDIと比較検討する。 副次的目的： グリコピロニウム臭化物MDIの用量反応曲線を検討し、無効な用量を特定する。 安全性： 6用量のグリコピロニウム臭化物MDIの安全性をプラセボMDI及び非盲検のチオトロピウムDPIと比較検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、8群4期不完全ブロック、クロスオーバー試験
対象	中等症から重症のCOPD患者140例
主要選択基準	ースクリーニング時点の年齢が40歳以上80歳以下である患者 ー完全に回復することがない気流閉塞を有するCOPDと臨床的に診断された患者 ー10 pack-years以上の喫煙歴を有する現喫煙者又は元喫煙者 ー以下の基準を満たす患者 　ースクリーニング時点のイプラトロピウム吸入剤投与後のFEV_1/FVCが0.70未満であること 　ースクリーニング時点のイプラトロピウム吸入剤投与後のFEV_1が正常予測値の30%以上80%未満であり、実測値が750 mL以上であること 　ーベースライン時点のイプラトロピウム吸入剤投与前のFEV_1が正常予測値の80%未満であること
主要除外基準	ー喘息と診断されている患者 ーCOPDの原因であるα1抗トリプシン欠損症の患者 ー活動期のその他の肺疾患 [活動性結核、肺癌、気管支拡張症、サルコイドーシス、肺線維症、本態性肺高血圧症、間質性肺疾患及び睡眠時無呼吸 (アレルギー性鼻炎は除外しない)] 患者 ースクリーニングの前3カ月以内にコントロール不良のCOPDで入院した患者 ースクリーニングの前6週間以内又はスクリーニング期間中に、コントロール不良のCOPDで経口ステロイド薬又は抗生物質による治療を必要とした患者
治験方法	患者を以下の8種類の治験薬のうち4種類を投与する投与順序に無作為に割り付けた。各治療期の間には、1週間以上3週間以内の休薬期間を設けた。 ーグリコピロニウム臭化物MDI 0.6 μg群：1噴霧0.3 μgを1回2吸入、1日2回投与 ーグリコピロニウム臭化物MDI 1.2 μg群：1噴霧0.6 μgを1回2吸入、1日2回投与 ーグリコピロニウム臭化物MDI 2.4 μg群：1噴霧1.2 μgを1回2吸入、1日2回投与 ーグリコピロニウム臭化物MDI 4.6 μg群：1噴霧2.3 μgを1回2吸入、1日2回投与 ーグリコピロニウム臭化物MDI 9 μg群：1噴霧4.5 μgを1回2吸入、1日2回投与 ーグリコピロニウム臭化物MDI 18 μg群：1噴霧9 μgを1回2吸入、1日2回投与 ープラセボMDI群：1回2吸入、1日2回投与 ーチオトロピウムDPI 18 μg群 (非盲検) ：1回1カプセル、1日1回投与 治療期間：14日間
評価項目	有効性 主要評価項目：ベースラインと比較した14日間投与終了時点のFEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ 副次的評価項目：投与1、7、14日目のピークFEV_1のベースラインからの変化量、投与14日目の朝の投与前のトラフFEV_1のベースラインからの変化量　等 安全性 有害事象、重篤な有害事象　等

解析方法	主要評価項目の解析は、FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$を反応変数、ベースラインのFEV_1、スクリーニング時の気道可逆性、治療期及び治療を要因とし、患者を変量効果として含めた線形混合効果モデルを用いた。
結　　果	患者背景 患者の平均年齢は61歳 (範囲43～78歳) であり、男女の割合は男性54%、女性46%であった。患者の92%は白人であり、BMIの平均値は28 kg/m^2 (範囲18～46 kg/m^2) であった。スクリーニング時に評価したCOPDの重症度はmITT集団のうち63%が中等症、38%が重症であった。mITT集団の全患者におけるスクリーニング時のFEV_1平均値は、イプラトロピウム吸入剤投与前では1.4 L (予測値の45.9%) 、イプラトロピウム吸入剤投与後では1.6 L (予測値の53.6%) であった。 有効性 主要評価項目： いずれの用量のグリコピロニウム臭化物MDI群においてもプラセボMDI群と比較して、投与14日目において統計学的に有意なFEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$の増加が認められた。FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$のプラセボMDI群との群間差は、グリコピロニウム臭化物MDI 18 μg群、9 μg群、4.6 μg群、2.4 μg群、1.2 μg群及び0.6 μg群のそれぞれで158 mL、126 mL、141 mL、126 mL、95 mL及び63 mLであり、チオトロピウムDPI群とプラセボMDI群との群間差は224 mLであった (いずれも$p \leq 0.0160$) 。 いずれの用量のグリコピロニウム臭化物MDI群においても、チオトロピウムDPI群と比較して、投与14日目におけるFEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$に対する統計学的な非劣性は確認できなかった。FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$のチオトロピウムDPI群との群間差 (95%信頼区間) は、グリコピロニウム臭化物MDI 18 μg群、9 μg群、4.6 μg群、2.4 μg群、1.2 μg群及び0.6 μg群でそれぞれ-66 mL (-116, -17 mL) 、-98 mL (-148, -48 mL) 、-83 mL (-132, -34 mL) 、-98 mL (-147, -50 mL) 、-129 mL (-179, -78 mL) 及び-161 mL (-212, -110 mL) であった。なお、非劣性の検定における非劣性マージンは100 mLとした。 副次的評価項目： ・投与1、7、14日目のピークFEV_1のベースラインからの変化量について、グリコピロニウム臭化物MDI 18 μg群は、プラセボMDI群との群間差が所定の閾値である100 mLを超えていた。グリコピロニウム臭化物MDI 18 μg群及び9 μg群の投与1日目のピークFEV_1のベースラインからの変化量では、チオトロピウムDPI群に対して非劣性を示したが、投与7、14日目には示さなかった。 ・投与14日目の朝の投与前のトラフFEV_1のベースラインからの変化量について、グリコピロニウム臭化物MDI 18 μg群及び9 μg群ではチオトロピウムDPI群に対して非劣性を示した (非劣性マージン：100 mL) 。 安全性 治験薬と関連ありと判断された有害事象は、グリコピロニウム臭化物MDI 18 μg群、9 μg群、4.6 μg群、2.4 μg群、1.2 μg群、0.6 μg群、プラセボMDI群及びチオトロピウムDPI群に、それぞれ5/64例 (7.8%) 、4/64例 (6.3%) 、4/62例 (6.5%) 、6/64例 (9.4%) 、4/57例 (7.0%) 、2/59例 (3.4%) 、5/62例 (8.1%) 及び3/62例 (4.8%) 発現した。このうち比較的発現頻度が高かったのは口内乾燥で、それぞれ2例 (3.1%) 、3例 (4.7%) 、1例 (1.6%) 、5例 (7.8%) 、3例 (5.3%) 、1例 (1.7%) 、3例 (4.8%) 及び3例 (4.8%) に発現した。死亡は認められなかった。重篤な有害事象はグリコピロニウム臭化物MDI 9 μg群、2.4 μg群、0.6 μg群、プラセボMDI群及びチオトロピウムDPI群の各1例に発現したが、いずれも治験薬との関連は否定された。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図のベースラインからの変化について、治療間で重要な傾向は認められなかった。

注) グリコピロニウム臭化物MDIは国内未承認。

② グリコピロニウム：国内後期第II相試験 (PT001004試験)[13)、参5)]

目　　的	主要目的： 中等症から重症の日本人COPD患者を対象に、3用量のグリコピロニウムMDIの有効性を肺機能の評価に基づいてプラセボMDIと比較検討する。 副次的目的： グリコピロニウムMDIの用量反応関係を検討する。 安全性： 3用量のグリコピロニウムMDIの安全性をプラセボMDIと比較検討する。
試　験 デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、4群4期クロスオーバー試験
対　　象	中等症から重症の日本人COPD患者66例
主　要 選択基準	－Visit 1 (スクリーニング時) の年齢が40歳以上80歳以下である患者 －COPDと臨床的に診断され、FEV_1/FVCが0.70未満である患者 －10 pack-years以上の喫煙歴を有する現喫煙者又は元喫煙者 －以下に定義する中等症から重症のCOPDを有する患者 　－Visit 1 (スクリーニング時) のFEV_1/FVCが0.70未満であり、かつ、気管支拡張薬投与後のFEV_1が正常予測値の30%以上80%未満であること 　－Visit 2 (無作為割付け時) のFEV_1/FVCが0.70未満であり、かつ、気管支拡張薬投与後のFEV_1が正常予測値の80%未満であること
主　要 除外基準	－喘息と診断されている患者 －肺癌やα1抗トリプシン欠損症等の呼吸器疾患を併存している患者 －腎疾患、肝疾患、内分泌疾患、心疾患又は患者へのリスクを増大させる可能性があるその他の疾患に罹患している患者
治験方法	患者を以下の4種類の治験薬を投与する4通りの投与順序のいずれか1つに1：1：1：1の比率で無作為に割り付けた。各治療期の間には、5日以上 (最長で21日間) の休薬期間を設けた。 －グリコピロニウム臭化物MDI 28.8 μg群：1噴霧14.4 μgを1回2吸入、1日2回投与 －グリコピロニウム臭化物MDI 14.4 μg群：1噴霧7.2 μgを1回2吸入、1日2回投与 －グリコピロニウム臭化物MDI 7.2 μg群：1噴霧3.6 μgを1回2吸入、1日2回投与 －プラセボMDI群：1回2吸入、1日2回投与 治療期間：7日間
評価項目	<u>有効性</u> 主要評価項目：投与8日目における朝の投与前のトラフFEV_1のベースラインからの変化量 副次的評価項目：投与1、8日目のFEV_1 $AUC_{0\text{-}2}$　等 <u>安全性</u> 有害事象、重篤な有害事象　等
解析方法	主要評価項目の解析は、ベースラインのFEV_1、治療期及び治療 (治験薬投与) を共変量とし、患者を変量効果とした混合モデルを用いた。
結　　果	<u>患者背景</u> 患者の平均年齢は68歳 (範囲47～79歳) であり、男女の割合は男性95%、女性5%であった。BMIの平均値は23 kg/m^2 (範囲16～29 kg/m^2) であった。

結　果 (続き)	有効性 主要評価項目: 投与8日目における朝の投与前のトラフFEV_1について、グリコピロニウムMDI 28.8 μg群、14.4 μg群及び7.2 μg群におけるプラセボMDI群との群間差は、それぞれ131 mL、129 mL及び108 mLであり、いずれの用量のグリコピロニウムMDI群においてもプラセボMDI群と比較して、統計学的に有意な改善が認められた (いずれも$p<0.0001$) 。グリコピロニウムMDI 28.8 μg群、14.4 μg群及び7.2 μg群における朝の投与前のトラフFEV_1のベースラインからの平均増加量は、それぞれ101 mL、98 mL及び77 mLで、グリコピロニウムMDIの用量間の差は認められなかった。 副次的評価項目: グリコピロニウムMDI群のいずれの用量においても、プラセボMDI群と比較して投与8日目におけるFEV_1 AUC_{0-2}に統計学的に有意な改善が認められた (グリコピロニウムMDI 28.8 μg群、14.4 μg群及び7.2 μg群のプラセボMDI群との群間差は、それぞれ175 mL、181 mL及び151 mL、いずれも$p<0.0001$) 。また、投与1日目においても、プラセボMDI群と比較して統計学的に有意な増加が認められた (グリコピロニウムMDI 28.8 μg群、14.4 μg群及び7.2 μg群のプラセボMDI群との群間差は、それぞれ133 mL、97 mL及び84 mL、いずれも$p<0.0001$) 。 安全性 治験薬と関連ありと判断された有害事象は、高カリウム血症 [グリコピロニウムMDI 14.4 μg群1/63例 (1.6%)] 、徐脈 [グリコピロニウムMDI 7.2 μg群1/62例 (1.6%)] 、発熱、肺炎、筋力低下、COPD、咳嗽及び喀痰増加 [以上、いずれもプラセボMDI群の1/65例 (1.5%) のみ] であった。グリコピロニウムMDI 28.8 μg群では治験薬と関連ありと判断された有害事象はみられなかった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象の報告は1例 (プラセボMDI群) であり、その内容は肺炎及び慢性閉塞性肺疾患であった。これらの事象はいずれも治験薬と関連ありと判断され、治験薬投与中止に至った。臨床検査値、心電図所見及びバイタルサインのベースラインからの変化は、いずれの治療でも概ね同程度であった。

注) グリコピロニウムMDIは国内未承認。

③ ホルモテロール:海外後期第II相試験 (PT005003試験) (外国人のデータ) 14)、参6)

目　　的	主要目的: 中等症から重症のCOPD患者を対象に、3用量のホルモテロールMDIの有効性をプラセボMDIと比較検討する。 副次的目的: ホルモテロールMDIの用量反応曲線を明らかにする。本試験で検討したホルモテロールMDIの各用量を非盲検のホルモテロールDPI 12 μgと比較して非劣性の検討を行う。また、今後の第III相試験で検討すべきホルモテロールMDIの用量を選択する。 安全性: 3用量のホルモテロールMDIの安全性をプラセボMDI及び2用量のホルモテロールDPIと比較検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、6群6期クロスオーバー試験
対　　象	中等症から重症のCOPD患者50例
主要選択基準	－スクリーニング時の年齢が40歳以上80歳以下である患者 －COPDと臨床的に診断された患者 －10 pack-years以上の喫煙歴を有する現喫煙者又は元喫煙者 －以下の基準を満たす患者 　－スクリーニング時点の気管支拡張薬投与後のFEV_1/FVCが0.70未満であること 　－スクリーニング時点の気管支拡張薬投与後のFEV_1が正常予測値の30%以上80%未満であること 　－ベースライン時点の気管支拡張薬投与後のFEV_1が正常予測値の80%未満であること 　－サルブタモール吸入剤の吸入投与により気道可逆性が認められること (サルブタモール吸入剤4吸入投与の30分後にベースラインのFEV_1に12%超かつ150 mL超の改善が認められる又はサルブタモール吸入剤2吸入投与の30分後にベースラインのFEV_1に200 mL超の改善が認められる)
主要除外基準	－喘息と診断されている患者 －COPDの原因であるα1抗トリプシン欠損症の患者 －活動期のその他の肺疾患 (結核、肺癌、気管支拡張症、サルコイドーシス、肺線維症、本態性肺高血圧症、間質性肺疾患及びコントロール不良の睡眠時無呼吸) 患者 －スクリーニングの前6週間以内に下気道感染症で抗生物質による治療を必要とした患者 －スクリーニングの前3カ月以内にコントロール不良のCOPDで入院した患者 －スクリーニングの前6週間以内又はスクリーニング時点とベースライン時点の間にコントロール不良のCOPDで抗生物質又は経口ステロイド薬による治療を必要とした患者
治験方法	患者を以下の6種類の治験薬を投与する36通りの投与順序のうちの1つに無作為に割り付けた。各投与の間には、3日以上10日以内の休薬期間を設けた。 －ホルモテロールMDI 7.2 μg群:1噴霧3.6 μgを1回2吸入、単回投与 －ホルモテロールMDI 9.6 μg群:1噴霧4.8 μgを1回2吸入、単回投与 －ホルモテロールMDI 19.2 μg群:1噴霧9.6 μgを1回2吸入、単回投与 －プラセボMDI群:1回2吸入、単回投与 －ホルモテロールDPI 12 μg群 (非盲検) :1回1カプセル、単回投与 －ホルモテロールDPI 24 μg群 (非盲検) :1回2カプセル、単回投与 治療期間:7日間
評価項目	<u>有効性</u> 主要評価項目:ベースラインと比較したFEV_1 AUC_{0-12} 副次的評価項目:ピークFEV_1のベースラインからの変化量、投与12時間後のトラフFEV_1のベースラインからの変化量　等 <u>安全性</u> 有害事象、重篤な有害事象　等

解析方法	有効性の主要解析は、主要評価項目であるベースラインと比較したFEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$の治療間比較を目的とした線形混合効果モデルに基づいて実施した。このモデルは、FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$を反応変数とし、ベースラインのFEV_1 (共変量) 、患者 (投与順序) (変量効果) 、治療期 (固定効果) 、治療 (固定効果) 及び投与順序 (固定効果) を要因として含めた。
結　　果	<u>患者背景</u> 患者の平均年齢は63.0歳 (範囲46～77歳) であり、男女の割合は男性52.0%、女性48.0%であった。患者の96.0%は白人であった。全患者におけるスクリーニング時のFEV_1平均値は、気管支拡張薬投与前では1.26 L、気管支拡張薬投与後では1.54 Lであった。 <u>有効性</u> 主要評価項目: ベースラインと比較したFEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$では、いずれの用量のホルモテロールMDI群においても、プラセボMDI群と比較して有意な増加が認められた (いずれも$p<0.0001$) 。ホルモテロールMDIの各用量間には用量反応性がみられ、プラセボMDI群と比較した群間差はホルモテロールMDI 19.2 μg群で211 mL、9.6 μg群で169 mL、7.2 μg群で164 mLであった。FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$において、ホルモテロールMDI 9.6 μg群及び7.2 μg群はホルモテロールDPI 12 μg群と比較して、群間差 (95%信頼区間) がそれぞれ-39 mL (-72, -5 mL) 及び-44 mL (-77, -11 mL) であり、事前に定めた非劣性マージン (100 mL) に基づき統計学的に非劣性であることが示された。ホルモテロールMDI 19.2 μg群はホルモテロールDPI 24 μg群と比較して、群間差 (95%信頼区間) が-48 mL (-81, -15 mL) であり、統計学的に非劣性であることが示された。 副次的評価項目: ・ピークFEV_1のベースラインからの変化量におけるホルモテロールMDI群とホルモテロールDPI 12 μg群の群間差 (95%信頼区間) は、ホルモテロールMDI 9.6 μg群及びホルモテロールMDI 7.2 μg群でそれぞれ- 16 mL (-54, 21 mL) 及び-29 mL (-66, 8 mL) であり、事前に定めた非劣性マージン (100 mL) に基づき統計学的に非劣性であった。ホルモテロールMDI 19.2 μg群はホルモテロールDPI 24 μg群と比較して、群間差 (95%信頼区間) が-31 mL (-67, 6 mL) であり、統計学的に非劣性であることが示された。治験薬投与日のベースラインと比較したピークFEV_1の変化量において、全用量のホルモテロールMDI群及び2用量のホルモテロールDPI群はプラセボMDI群に対して優越性を示した ($p<0.0001$) 。なお、ピークFEV_1の変化量においてホルモテロールMDI群各用量間に用量反応性が認められた。 ・投与12時間後のトラフFEV_1のベースラインからの変化量におけるホルモテロールMDI群とホルモテロールDPI 12 μg群の群間差 (95%信頼区間) は、ホルモテロールMDI 9.6 μg群及びホルモテロールMDI 7.2 μg群でそれぞれ-34 mL (-73, 6 mL) 及び-29 mL (-68, 10 mL) であり、事前に定めた非劣性マージン (100 mL) に基づき統計学的に非劣性であった。ホルモテロールMDI 19.2 μg群はホルモテロールDPI 24 μg群と比較して、群間差 (95%信頼区間) が-56 mL (-95, -16 mL) であり、統計学的に非劣性であることが示された。投与12時間後のトラフFEV_1の変化量において、全用量のホルモテロールMDI群及び2用量のホルモテロールDPI群はプラセボMDI群に対して優越性を示した ($p<0.0001$) 。 <u>安全性</u> 治験薬と関連ありと判断された有害事象は、ホルモテロールDPI 12 μg群の振戦2/46例 (4.3%) のみであり、その他の有害事象はいずれも治験薬と関連なしと判断された。死亡、重篤な有害事象は認められず、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見の変化について、治療間で重要な傾向は認められなかった。

注) ホルモテロールMDIは国内未承認。

注) 本試験で使用されているホルモテロールDPIは国内未承認。

④ グリコピロニウム/ホルモテロール：海外後期第II相試験 (PT003005試験) (外国人のデータ) 15)、16)

目的	主要目的： 中等症から重症のCOPD患者における5用量のグリコピロニウム臭化物/ホルモテロールMDIの有効性をその成分であるグリコピロニウム臭化物MDI及びホルモテロールMDIと比較検討する。 副次的目的： グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールMDIの用量反応曲線を明らかにする。 安全性： 5用量のグリコピロニウム臭化物/ホルモテロールMDIの安全性をグリコピロニウム臭化物MDI、ホルモテロールMDI及びチオトロピウムDPIと比較検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、8群4期不完全ブロック、クロスオーバー試験
対象	中等症から重症のCOPD患者159例
主要選択基準	－スクリーニング時点の年齢が40歳以上80歳以下の患者 －完全に回復することがない気流閉塞を有するCOPDと臨床的に診断された患者 －10 pack-years以上の喫煙歴を有する現喫煙者又は元喫煙者 －以下の基準を満たす患者 　－スクリーニング時点のサルブタモール吸入剤投与前及び投与後のFEV_1/FVCが0.70未満であること 　－スクリーニング時点のサルブタモール吸入剤投与後のFEV_1が正常予測値の30%以上80%未満であり、実測値が750 mL以上であること 　－ベースライン時点のサルブタモール吸入剤投与前のFEV_1が正常予測値の80%未満であること
主要除外基準	－喘息と診断されている患者 －COPDの原因であるα1抗トリプシン欠損症の患者 －活動期のその他の肺疾患 [活動性結核、肺癌、気管支拡張症、サルコイドーシス、肺線維症、本態性肺高血圧症、間質性肺疾患及び睡眠時無呼吸 (アレルギー性鼻炎は除外しない)] 患者 －スクリーニングの前3カ月以内にコントロール不良のCOPDで入院した患者 －スクリーニングの前6週間以内又はスクリーニング期間中に、コントロール不良のCOPDで抗生物質又は経口ステロイド薬による治療を必要とした患者 －スクリーニングの前6週間以内に下気道感染症で抗生物質による治療を必要とした患者
治験方法	患者を以下の8種類のうち4種類の治験薬を含む投与順序のうちの1つに無作為に割り付けた。各治療期の間には、1週間以上3週間以内の休薬期間を設けた。 －グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールMDI 18/9.6 μg群：1噴霧9/4.8 μgを1回2吸入、1日2回投与 －グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールMDI 9/9.6 μg群：1噴霧4.5/4.8 μgを1回2吸入、1日2回投与 －グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールMDI 4.6/9.6 μg群：1噴霧2.3/4.8 μgを1回2吸入、1日2回投与 －グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールMDI 2.4/9.6 μg群：1噴霧1.2/4.8 μgを1回2吸入、1日2回投与 －グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールMDI 1.2/9.6 μg群：1噴霧0.6/4.8 μgを1回2吸入、1日2回投与 －グリコピロニウム臭化物MDI 18 μg群：1噴霧9 μgを1回2吸入、1日2回投与 －ホルモテロールMDI 9.6 μg群：1噴霧4.8 μgを1回2吸入、1日2回投与 －チオトロピウムDPI 18 μg群 (非盲検) ：1回1カプセル、1日1回投与 治療期間：7日間
評価項目	有効性 主要評価項目：ベースラインと比較した7日間投与終了時点のFEV_1 AUC_{0-12} 副次的評価項目： －投与1日目：投与後2時間以内のピークFEV_1のベースラインからの変化量　等 －投与7日目：朝の投与前のトラフFEV_1のベースラインからの変化量　等 安全性 有害事象、12誘導心電図　等

解析方法	主要評価項目の解析は、線形混合効果モデルで行った。このモデルはFEV$_1$ AUC$_{0\text{-}12}$を反応変数とし、ベースラインのFEV$_1$、スクリーニング時の気道可逆性の割合、投与順序、治療期及び治療を要因として含めた。また、患者も変量効果としてモデルに含めた。
結　　果	患者背景 患者の平均年齢は62.8歳 (範囲42～80歳) であり、男女の割合は男性52.2%、女性47.8%であった。患者の95.6%は白人であった。BMIの平均値は28.4 kg/m^2 (範囲17.0～51.9 kg/m^2) であった。mITT集団におけるスクリーニング時に評価したCOPDの重症度は、中等症が56.8%で、重症が42.4%であった。全患者におけるスクリーニング時のFEV$_1$の平均値はサルブタモール吸入剤投与前では1.446 L (予測値の49.6%) で、サルブタモール吸入剤投与後では1.602 L (予測値の54.9%) であった。 有効性 主要評価項目: 投与7日目におけるFEV$_1$ AUC$_{0\text{-}12}$について、グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールMDI 18/9.6 μg群、9/9.6 μg群、4.6/9.6 μg群及び2.4/9.6 μg群とグリコピロニウム臭化物MDI群の群間差は139 mL、95 mL、87 mL及び87 mLであり、統計学的に有意な増加が認められた (いずれも$p<0.0001$) 。また、ホルモテロールMDI群と比較して、群間差がそれぞれ124 mL、79 mL、71 mL及び71 mLであり、統計学的に有意な増加が認められた ($p\leq0.0011$) 。 1.2/9.6 μgを除くいずれの用量のグリコピロニウム臭化物/ホルモテロールMDI群においても、チオトロピウムDPI群と比較して名目上の有意差が認められた ($p<0.05$) が、100 mLを超えるFEV$_1$ AUC$_{0\text{-}12}$の増加が認められたのはグリコピロニウム臭化物/ホルモテロールMDI 18/9.6 μg群のみであった。 副次的評価項目: －投与1日目: 投与後2時間以内のピークFEV$_1$のベースラインからの変化量は、グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールMDI群の用量に依存せず、いずれの用量においても300 mL以上増加した。グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールMDI群のいずれの用量においても、グリコピロニウム臭化物MDI群及びチオトロピウムDPI群と比較して、統計学的に有意な改善が認められたが (いずれも$p<0.001$) 、ホルモテロールMDI群との比較では有意差は認められなかった。 －投与7日目: 朝の投与前のトラフFEV$_1$のベースラインからの変化量は、いずれの投与群も100 mL以上の増加を示し、グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールMDI 18/9.6 μg群において最も高い増加が認められた (変化量: 183 mL、95%信頼区間: 151, 216 mL) 。グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールMDI 18/9.6及び2.4/9.6 μg群のみが、グリコピロニウム臭化物MDI群及びチオトロピウムDPI群と比較して有意な改善が認められ (いずれも$p<0.05$) 、1.2/9.6 μg群を除くグリコピロニウム臭化物/ホルモテロールMDI群のいずれの用量においても、ホルモテロールMDI群に比べて有意な改善が認められた ($p<0.05$又は$p\leq0.001$) 。 安全性 治験薬と関連ありと判断された有害事象は、グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールMDI 18/9.6 μg群、9/9.6 μg群、4.6/9.6 μg群、2.4/9.6 μg群、1.2/9.6 μg群、ホルモテロールMDI群、グリコピロニウム臭化物MDI群及びチオトロピウムDPI群でそれぞれ8/71例 (11.3%) 、13/70例 (18.6%) 、7/67例 (10.4%) 、10/71例 (14.1%) 、5/68例 (7.4%) 、7/73例 (9.6%) 、11/66例 (16.7%) 及び7/71例 (9.9%) に発現した。比較的発現頻度の高かった治験薬と関連ありと判断された有害事象は口内乾燥 [それぞれ2例 (2.8%) 、3例 (4.3%) 、3例 (4.5%) 、4例 (5.6%) 、1例 (1.5%) 、4例 (5.5%) 、6例 (9.1%) 及び4例 (5.6%)] 及び振戦 [それぞれ0例、5例 (7.1%) 、1例 (1.5%) 、4例 (5.6%) 、1例 (1.5%) 、2例 (2.7%) 、0例及び0例] であった。本試験において死亡例はグリコピロニウム臭化物/ホルモテロールMDI 1.2/9.6 μg群及びホルモテロールMDI群各1例であった。死亡例以外の重篤な有害事象はグリコピロニウム臭化物/ホルモテロールMDI 1.2/9.6 μg群、2.4/9.6 μg群、18/9.6 μg群及びグリコピロニウム臭化物MDI群の各1例であった。治験薬と関連ありと判断された死亡例及び重篤な有害事象は発現しなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見のベースラインからの変化について、治療間で重要な傾向は認められなかった。

注) グリコピロニウム臭化物MDI、ホルモテロールMDI、グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールMDI 1.2/9.6 μg、2.4/9.6 μg、4.6/9.6 μg及び9/9.6 μgは国内未承認。

⑤ ビベスピ：第III相国際共同試験 (PT003006：PINNACLE1試験) (外国人のデータ) [17)、18)]

目　　的	全体的な目的： 中等症から最重症のCOPD患者を対象に、本剤1日2回、ホルモテロールMDI 9.6 μg 1日2回、グリコピロニウムMDI 14.4 μg 1日2回及びチオトロピウムDPI 18 μg (非盲検) 1日1回の有効性及び安全性について、各実薬間並びにプラセボMDIとの比較により評価する。 主要目的： トラフFEV_1を肺機能の指標として、本剤、ホルモテロールMDI及びグリコピロニウムMDIによる治療の肺機能に対する有効性をプラセボMDIと比較する。本剤による治療の肺機能に対する有効性をホルモテロールMDI及びグリコピロニウムMDIと比較する。 副次的目的： 本剤、グリコピロニウムMDI、ホルモテロールMDI及びプラセボMDIによる治療の呼吸困難、QOL、症状に対する効果を比較検討する。 安全性： 本剤、ホルモテロールMDI及びグリコピロニウムMDIの安全性を、有害事象、バイタルサイン、心電図及び臨床検査所見に基づき、プラセボMDI及び非盲検のチオトロピウムDPIと比較する。
試　　験 デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間比較試験
対　　象	中等症から最重症のCOPD患者2103例
主　　要 選択基準	－Visit 1 (スクリーニング時) の年齢が40歳以上80歳以下の患者 －完全に回復することがない気流閉塞を有するCOPDと臨床的に診断された患者 －10 pack-years以上の喫煙歴を有する現喫煙者又は元喫煙者 －以下に定義する中等症から最重症のCOPDを有する患者 　－Visit 1 (スクリーニング時) のFEV_1/FVCが0.70未満、かつ、FEV_1が正常予測値の80%未満であること 　－Visit 2及び3 (スクリーニング時) の気管支拡張薬投与前及び投与後におけるFEV_1/FVCが0.70未満であること 　－Visit 2 (スクリーニング時) の気管支拡張薬投与後のFEV_1が正常予測値の80%未満であり、FEV_1が正常予測値の30%未満である場合は、実測FEV_1は750 mL以上であること 　－Visit 4 (投与1日目) の気管支拡張薬投与前のFEV_1/FVCが0.70未満であり、投与60分前及び30分前に測定したFEV_1の平均値は正常予測値の80%未満であること
主　　要 除外基準	－喘息と診断されている患者 －肺癌やα1抗トリプシン欠損症等の呼吸器疾患を併存している患者 －腎疾患、肝疾患、内分泌疾患、心疾患又は患者へのリスクを増大させる可能性があるその他の疾患に罹患している患者
治験方法	患者を以下の5種類の治験薬に7：6：6：6：3の比率で無作為に割り付けた。 －本剤群：1噴霧7.2/4.8 μgを1回2吸入、1日2回投与 －グリコピロニウムMDI 14.4 μg群：1噴霧7.2 μgを1回2吸入、1日2回投与 －ホルモテロールMDI 9.6 μg群：1噴霧4.8 μgを1回2吸入、1日2回投与 －チオトロピウムDPI 18 μg群 (非盲検) ：1回1カプセル、1日1回 －プラセボMDI群：1回2吸入、1日2回投与 治療期間：24週間
評価項目	<u>有効性</u> 主要評価項目：第24週時の朝の投与前に測定したトラフFEV_1のベースラインからの変化量 副次的評価項目：全24週間における朝の投与前のトラフFEV_1のベースラインからの変化量、第24週時の投与後2時間以内のピークFEV_1のベースラインからの変化量、第24週時のSGRQ総スコアのベースラインからの変化量、投与1日目における効果発現までの時間 (FEV_1のベースラインからの変化量をプラセボMDIと比較し統計学的に有意な差が最初に認められた時点)　等 <u>安全性</u> 有害事象、重篤な有害事象　等

解析方法	主要評価項目の解析は、反復測定線形モデルを用いて解析した。このモデルには、ベースラインのFEV_1及びサルブタモール吸入剤投与時の気道可逆性を連続尺度の共変量として含め、さらに、来院、治療、来院別の治療、ベースライン時の喫煙習慣及びベースライン時のICSの使用をカテゴリカルな共変量として含めた。
結　　果	患者背景 本試験の患者の平均年齢は62.8歳であった。喫煙習慣は投与群間でほぼ同様であり、全患者の54.1%が現喫煙者であり、平均喫煙量は51.7 pack-yearsであった。ベースライン時のICSの使用も投与群間で概ね同程度であり、全患者のベースライン時のICS使用率は35.5%であった。本試験に組み入れられた患者は中等症から最重症のCOPDであったことから、患者の大半 (72.2%) で注目すべき心血管リスク因子があり、全患者の25.1%が組み入れ前12カ月以内にステロイド薬の全身投与や抗生物質によるCOPD増悪の治療を受けていた。全患者の約半数は少なくとも1種類のCOPD治療薬を併用しており、最も頻用されていた治療薬はフルチカゾンプロピオン酸エステルであった (全患者の18.5%) 。 有効性 主要評価項目: 本剤群の第24週時の朝の投与前トラフFEV_1のベースラインからの変化量は126 mLであった。グリコピロニウムMDI群、ホルモテロールMDI群及び本剤群とプラセボMDI群との群間差は、それぞれ91 mL、86 mL及び150 mLであり、いずれの投与群においてもプラセボMDI群と比較して統計学的に有意な改善が認められた (いずれも$p<0.0001$) 。本剤群では、グリコピロニウムMDI群及びホルモテロールMDI群との群間差はそれぞれ59 mL及び64 mLであり、統計学的に有意な改善が認められた (いずれも$p<0.0001$) 。 副次的評価項目: ・本剤群の全24週間における朝の投与前のトラフFEV_1のベースラインからの変化量は150 mLであり、プラセボMDI群、グリコピロニウムMDI群及びホルモテロールMDI群と比較して、群間差がそれぞれ158 mL、60 mL及び64 mLで、統計学的に有意な改善が認められた (いずれも$p<0.0001$) 。 ・本剤群の第24週時の投与後2時間以内のピークFEV_1のベースラインからの変化量は356 mLであり、プラセボMDI群、グリコピロニウムMDI群及びホルモテロールMDI群と比較して、群間差がそれぞれ291 mL、133 mL及び93 mLで、統計学的に有意な改善が認められた (いずれも$p<0.0001$) 。 ・本剤群の第24週時のSGRQ総スコアのベースラインからの変化量は-3.3であり、プラセボMDI群及びグリコピロニウムMDI群と比較して、群間差がそれぞれ-2.52 ($p=0.0202$) 及び-2.33 ($p=0.0063$) で、統計学的に有意な改善が認められたが、ホルモテロールMDI群との群間差は-0.64であった。 ・投与1日目における効果発現までの時間はいずれの投与群においても5分であった。 安全性 治験薬と関連ありと判断された有害事象は、本剤群、グリコピロニウムMDI群、ホルモテロールMDI群、プラセボMDI群及びチオトロピウムDPI群でそれぞれ65/526例 (12.4%) 、56/451例 (12.4%) 、59/452例 (13.1%) 、31/220例 (14.1%) 及び46/451例 (10.2%) に発現した。比較的発現頻度の高かった治験薬と関連ありと判断された有害事象は、呼吸困難 [それぞれ7例 (1.3%) 、6例 (1.3%) 、7例 (1.5%) 、6例 (2.7%) 及び4例 (0.9%)] 、咳嗽 [それぞれ9例 (1.7%) 、8例 (1.8%) 、6例 (1.3%) 、4例 (1.8%) 及び2例 (0.4%)] 、口内乾燥 [それぞれ5例 (1.0%) 、2例 (0.4%) 、3例 (0.7%) 、1例 (0.5%) 及び7例 (1.6%)] 及び振戦 [それぞれ5例 (1.0%) 、1例 (0.2%) 、5例 (1.1%) 、0例及び1例 (0.2%)] であった。死亡例の報告は8例あり、死因が心血管系に起因するものは3例 (本剤群2例及びチオトロピウムDPI群1例) であったが、いずれも治験薬との関連は否定された。重篤な有害事象は、それぞれ44例 (8.4%) 、36例 (8.0%) 、29例 (6.4%) 、16例 (7.3%) 及び36例 (8.0%) に発現した。重篤な有害事象に該当する肺炎はそれぞれ8例 (1.5%) 、7例 (1.6%) 、0例、1例 (0.5%) 及び1例 (0.2%) に発現した。治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象は、それぞれ3例 (0.6%) 、3例 (0.7%) 、2例 (0.4%) 、1例 (0.5%) 及び1例 (0.2%) に発現した。

注) グリコピロニウムMDI及びホルモテロールMDIは国内未承認。

⑥ ビベスピ：海外第III相試験 (PT003007：PINNACLE2試験) (外国人のデータ) [18)、19)]

目　　的	全体的な目的： 中等症から最重症のCOPD患者を対象に、本剤1日2回、ホルモテロールMDI 9.6 μg 1日2回、グリコピロニウムMDI 14.4 μg 1日2回の有効性及び安全性について、各実薬間並びにプラセボMDIとの比較により評価する。 主要目的： トラフFEV_1を肺機能の指標として、本剤、ホルモテロールMDI及びグリコピロニウムMDIによる治療の肺機能に対する有効性をプラセボMDIと比較する。本剤による治療の肺機能に対する有効性をホルモテロールMDI及びグリコピロニウムMDIと比較する。 副次的目的： 本剤、グリコピロニウムMDI、ホルモテロールMDI及びプラセボMDIによる治療の呼吸困難、QOL、症状に対する効果を比較検討する。 安全性： 本剤、ホルモテロールMDI及びグリコピロニウムMDIの安全性を有害事象、バイタルサイン、心電図及び臨床検査所見に基づき、プラセボMDIと比較する。
試　験 デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
対　　象	中等症から最重症のCOPD患者1615例
主　　要 選択基準	－Visit 1 (スクリーニング時) の年齢が40歳以上80歳以下の患者 －完全に回復することがない気流閉塞を有するCOPDと臨床的に診断された患者 －10 pack-years以上の喫煙歴を有する現喫煙者又は元喫煙者 －以下に定義する中等症から最重症のCOPDを有する患者 　－Visit 1 (スクリーニング時) のFEV_1/FVCが0.70未満、かつ、FEV_1が正常予測値の80%未満であること 　－Visit 2及び3 (スクリーニング時) の気管支拡張薬投与前及び投与後におけるFEV_1/FVCが0.70未満であること 　－Visit 2 (スクリーニング時) の気管支拡張薬投与後のFEV_1が正常予測値の80%未満であり、FEV_1が正常予測値の30%未満である場合は、実測FEV_1は750 mL以上であること 　－Visit 4 (投与1日目) の気管支拡張薬投与前のFEV_1/FVCが0.70未満であり、投与60分前及び30分前に測定したFEV_1の平均値は正常予測値の80%未満であること
主　　要 除外基準	－喘息と診断されている患者 －肺癌やα1抗トリプシン欠損症等の呼吸器疾患を併存している患者 －腎疾患、肝疾患、内分泌疾患、心疾患又は患者へのリスクを増大させる可能性があるその他の疾患に罹患している患者
治験方法	患者を以下の4種類の治験薬に7：6：6：3の比率で無作為に割り付けた。 －本剤群：1噴霧7.2/4.8 μgを1回2吸入、1日2回投与 －グリコピロニウムMDI 14.4 μg群：1噴霧7.2 μgを1回2吸入、1日2回投与 －ホルモテロールMDI 9.6 μg群：1噴霧4.8 μgを1回2吸入、1日2回投与 －プラセボMDI群：1回2吸入、1日2回投与 治療期間：24週間
評価項目	有効性 主要評価項目：第24週時の朝の投与前に測定したトラフFEV_1のベースラインからの変化量 副次的評価項目：全24週間における朝の投与前のトラフFEV_1のベースラインからの変化量、第24週時の投与後2時間以内のピークFEV_1のベースラインからの変化量、第24週時のSGRQ総スコアのベースラインからの変化量、投与1日目における効果発現までの時間 (FEV_1のベースラインからの変化量をプラセボMDIと比較し統計学的に有意な差が最初に認められた時点)　等 安全性 有害事象、重篤な有害事象　等

解析方法	主要評価項目の解析は、反復測定線形モデルを用いて解析した。このモデルには、ベースラインのFEV_1及びサルブタモール吸入剤投与時の気道可逆性を連続尺度の共変量として含め、さらに、来院、治療、来院別の治療、ベースライン時の喫煙習慣及びベースライン時のICSの使用をカテゴリカルな共変量として含めた。
結　　果	患者背景 本試験の患者の平均年齢は62.9歳であった。喫煙習慣は投与群間でほぼ同様であり、全患者の53.2%が現喫煙者であり、平均喫煙量は50.9 pack-yearsであった。ベースライン時のICSの使用も投与群間で概ね同程度であり、全患者のベースライン時のICS使用率は37.9%であった。本試験に組み入れられた患者は中等症から最重症のCOPDであったことから、患者の大半 (73.6%) で注目すべき心血管リスク因子があり、全患者の22.1%が組み入れ前12カ月以内にステロイド薬の全身投与や抗生物質によるCOPD増悪の治療を受けていた。全患者の約半数は少なくとも1種類のCOPD治療薬を併用しており、最も頻用されていた治療薬はフルチカゾンプロピオン酸エステルであった (全患者の17.7%) 。 有効性 主要評価項目: 本剤群の第24週時の朝の投与前に測定したトラフFEV_1のベースラインからの変化量は116 mLであった。グリコピロニウムMDI群、ホルモテロールMDI群及び本剤群とプラセボMDI群との群間差は、それぞれ49 mL、47 mL及び103 mLであり、いずれの投与群においてもプラセボMDI群と比較して統計学的に有意な改善が認められた (それぞれ$p=0.0100$、$p=0.0138$及び$p<0.0001$) 。本剤群では、グリコピロニウムMDI群及びホルモテロールMDI群との群間差はそれぞれ54 mL及び56 mLであり、統計学的に有意な改善が認められた (いずれも$p\leq0.0003$) 。 副次的評価項目: ・本剤群の全24週間における朝の投与前のトラフFEV_1のベースラインからの変化量は137 mLであり、プラセボMDI群、グリコピロニウムMDI群及びホルモテロールMDI群と比較して、群間差がそれぞれ129 mL、55 mL及び57 mLで、統計学的に有意な改善が認められた (いずれも$p<0.0001$) 。 ・本剤群の第24週時の投与後2時間以内のピークFEV_1のベースラインからの変化量は350 mLであり、プラセボMDI群、グリコピロニウムMDI群及びホルモテロールMDI群と比較して、群間差がそれぞれ267 mL、126 mL及び81 mLで、統計学的に有意な改善が認められた (いずれも$p<0.0001$) 。 ・本剤群の第24週時のSGRQ総スコアのベースラインからの変化量は-3.0であり、プラセボMDI群、グリコピロニウムMDI群及びホルモテロールMDI群と比較して、群間差がそれぞれ-1.72、-0.78及び-0.66であった。 ・投与1日目における効果発現までの時間はいずれの投与群においても5分であった。 安全性 治験薬と関連ありと判断された有害事象は、本剤群、グリコピロニウムMDI群、ホルモテロールMDI群及びプラセボMDI群でそれぞれ52/510例 (10.2%) 、43/439例 (9.8%) 、39/438例 (8.9%) 及び15/223例 (6.7%) に発現した。治験薬と関連ありと判断された有害事象のうち、比較的発現頻度が高かった事象は、呼吸困難 [それぞれ5例 (1.0%) 、5例 (1.1%) 、0例及び4例 (1.8%)] 、咳嗽 [それぞれ6例 (1.2%) 、3例 (0.7%) 、0例及び1例 (0.4%)] 、頭痛 [それぞれ5例 (1.0%) 、3例 (0.7%) 、3例 (0.7%) 及び1例 (0.4%)] 及び浮動性めまい [5例 (1.0%) 、0例、2例 (0.5%) 及び0例] であった。死亡例は各投与群1例ずつ (0.2～0.4%) であった。死因が心血管系に起因するものは2例 (本剤群及びホルモテロールMDI群各1例) であった。いずれも治験薬との関連は否定された。重篤な有害事象は、それぞれ36例 (7.1%) 、37例 (8.4%) 、37例 (8.4%) 及び15例 (6.7%) に発現した。治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象はそれぞれ4例 (0.8%) 、8例 (1.8%) 、2例 (0.5%) 及び0例に発現し、そのうち最も発現頻度の高かった事象は慢性閉塞性肺疾患で、それぞれ2例 (0.4%) 、3例 (0.7%) 、1例 (0.2%) 及び0例に発現した。臨床検査値は臨床的に重要な変化は認められなかった。

注) グリコピロニウムMDI及びホルモテロールMDIは国内未承認。

⑦ ビベスピ:第III相国際共同試験 (PT003014:PINNACLE4試験) (外国人のデータを含む) [3)]

目的	全体的な目的: 中等症から最重症のCOPD患者において、本剤1日2回、ホルモテロールMDI 9.6 μg 1日2回、並びにグリコピロニウムMDI 14.4 μg 1日2回による24週間の治療の有効性及び安全性について、各実薬間での比較、並びにプラセボMDIとの比較により、評価を行う。 主要目的: トラフFEV_1を肺機能に対する有効性の指標として、本剤、ホルモテロールMDI及びグリコピロニウムMDIによる治療の有効性をプラセボMDIと比較し、本剤の有効性をその各成分と比較する。 副次的目的: 本剤、ホルモテロールMDI、グリコピロニウムMDI及びプラセボMDIが、呼吸困難、QOL、症状に対して及ぼす効果を比較検討する。投与1日目において、効果発現までの時間を評価する。 安全性: 本剤、ホルモテロールMDI及びグリコピロニウムMDIの安全性について、プラセボMDIとの比較により、有害事象、バイタルサイン、心電図及び臨床検査の所見に基づいて評価する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象	中等症から最重症のCOPD患者1756例 (日本人患者150例を含む)
主要選択基準	－Visit 1 (スクリーニング時) の年齢が40歳以上80歳以下の患者 －完全に回復することがない気流閉塞を有するCOPDと臨床的に診断された患者 －10 pack-years以上の喫煙歴を有する現喫煙者又は元喫煙者 －以下に定義する中等症から最重症のCOPDを有する患者 　－Visit 1 (スクリーニング時) のFEV_1/FVCが0.70未満、かつ、FEV_1が正常予測値の80%未満であること 　－Visit 2及び3 (スクリーニング時) の気管支拡張薬投与前及び投与後におけるFEV_1/FVCが0.70未満であること 　－Visit 2 (スクリーニング時) の気管支拡張薬投与後のFEV_1が正常予測値の80%未満であり、FEV_1が正常予測値の30%未満である場合は、実測FEV_1は750 mL以上であること 　－Visit 4 (投与1日目) の気管支拡張薬投与前のFEV_1/FVCが0.70未満であり、投与60分前及び30分前に測定したFEV_1の平均値は正常予測値の80%未満であること
主要除外基準	－喘息と診断されている患者 －肺癌やα1抗トリプシン欠損症等の呼吸器疾患を併存している患者 －腎疾患、肝疾患、内分泌疾患、心疾患又は患者へのリスクを増大させる可能性があるその他の疾患に罹患している患者
治験方法	患者を以下の4種類の治験薬に7:6:6:3の比率で無作為に割り付けた。 －本剤群:1噴霧7.2/4.8 μgを1回2吸入、1日2回投与 －グリコピロニウムMDI 14.4 μg群:1噴霧7.2 μgを1回2吸入、1日2回投与 －ホルモテロールMDI 9.6 μg群:1噴霧4.8 μgを1回2吸入、1日2回投与 －プラセボMDI群:1回2吸入、1日2回投与 治療期間:24週間
評価項目	<u>有効性</u> 主要評価項目:第12～24週の朝の投与前におけるトラフFEV_1のベースラインからの変化量 副次的評価項目:第12～24週のTDI focalスコア、第12～24週の投与後2時間以内のピークFEV_1のベースラインからの変化量、第12～24週のSGRQ総スコアのベースラインからの変化量、投与1日目における効果発現までの時間 (FEV_1のベースラインからの変化量をプラセボMDIと比較し統計学的に有意な差が最初に認められた時点)　等 <u>安全性</u> 有害事象、12誘導心電図　等

解析方法	主要評価項目は、投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン値、可逆性の割合を共変量とし、無構造分散共分散行列を仮定した反復測定線形モデル用いて解析した。
結　　果	（以下参照）

患者背景

本試験の患者の平均年齢は64.2歳であり、男性患者が多く (74.1%) 、大多数が白人 (56.7%) 及びアジア人 (40.2%) で占められた。本試験の患者のGOLD重症度分類は、大部分が中等症 (59.8%) 又は重症 (35.5%) のCOPDであり、軽症COPDは1.5%、最重症COPDは3.3%のみであった。喫煙状況はいずれの投与群でもほぼ同様であった。全患者の44.9%は現喫煙者であり、平均喫煙量は45.8 pack-yearsであった。全患者におけるCATスコア平均値は15.0であり、CATスコア15未満と15以上の患者はほぼ同様の割合であった。

有効性

主要評価項目：

全体集団

本剤群の第12～24週の朝の投与前トラフFEV_1のベースラインからの変化量は131 mLであった。本剤群、グリコピロニウムMDI群及びホルモテロールMDI群とプラセボMDI群との群間差は、それぞれ153 mL、99 mL及び80 mLであり、いずれの投与群においてもプラセボMDI群と比較して統計学的に有意な改善が認められた (いずれもp<0.0001) 。本剤群では、グリコピロニウムMDI群及びホルモテロールMDI群との群間差はそれぞれ54 mL及び73 mLであり、統計学的に有意な改善が認められた (いずれもp<0.0001) 。

本剤を1回2吸入1日2回24週間投与した時の第12～24週の朝の投与前におけるトラフFEV_1値 (mL) は下表のとおりであった。

第 12～24 週の朝の投与前におけるトラフ FEV_1 値 (mL) (ITT 集団)

投与群	本剤群	グリコピロニウム MDI 群	ホルモテロール MDI 群	プラセボ MDI 群
ベースライン [a]	1,278±452 (550)	1,316±477 (474)	1,279±437 (480)	1,302±485 (235)
第 12～24 週 [b]	1,413±481 (517)	1,403±488 (437)	1,345±456 (436)	1,312±484 (205)
ベースラインからの変化量	131±186 (517)	75±176 (437)	55±173 (436)	-17±220 (205)
プラセボ群との差 [c] [95%信頼区間] p 値 [c, d]	153 [125, 181] <0.0001	99 [70, 128] <0.0001	80 [50, 109] <0.0001	—
グリコピロニウム MDI 群との差 [c] [95%信頼区間] p 値 [c, d]	54 [31, 76] <0.0001	—	—	—
ホルモテロール MDI 群との差 [c] [95%信頼区間] p 値 [c, d]	73 [51, 96] <0.0001	—	—	—

平均値±標準偏差 (例数)

a 初回投与 60 分前及び 30 分前の測定値の平均値

b 投与 12、16、20 及び 24 週後の平均値

c 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン値、可逆性の割合を共変量とし、無構造分散共分散行列を仮定した反復測定線形モデル

d 有意水準は両側 5%。逐次的に主要な比較を実施し、本剤群とプラセボ MDI 群、グリコピロニウム MDI 群とプラセボ MDI 群、ホルモテロール MDI 群とプラセボ MDI 群、本剤群とグリコピロニウム MDI 群、本剤群とホルモテロール MDI 群の 5 つの対比較のすべてにおいて統計学的に有意である場合、本剤の主要評価項目における有効性が示されたと判断する計画により、検定の多重性が調整された

結　　果 （続き）	<u>日本人部分集団</u> 本剤群の第12～24週の朝の投与前トラフFEV_1のベースラインからの変化量は129 mLであった。本剤群、グリコピロニウムMDI群及びホルモテロールMDI群とプラセボMDI群との群間差は、それぞれ275 mL、206 mL及び215 mLであった。本剤群では、グリコピロニウムMDI群及びホルモテロールMDI群との群間差はそれぞれ69 mL及び60 mLであった。 副次的評価項目: <u>全体集団</u> ・本剤群の第12～24週のTDI focalスコアは1.7であり、プラセボMDI群と比較して、群間差はITT集団で0.84 ($p<0.0001$) 、症状を呈した集団 (スクリーニング時におけるCATスコアが15以上) で0.79 ($p=0.0052$) で、統計学的に有意な改善が認められた。ITT集団におけるグリコピロニウムMDI群との比較では名目上の有意な改善が認められ [0.30 ($p=0.0411$)] 、ホルモテロールMDI群と比較して、群間差は0.14であった。症状を呈した集団では、グリコピロニウムMDI群及びホルモテロールMDI群と比較して、群間差はそれぞれ0.38及び0.15であった。 ・第12～24週の投与後2時間以内のピークFEV_1のベースラインからの変化量において、本剤群はプラセボMDI群と比較して、群間差が298 mLで、統計学的に有意な改善が認められた ($p<0.0001$) 。本剤群では、グリコピロニウムMDI群及びホルモテロールMDI群と比較して、群間差がそれぞれ139 mL及び113 mLであり、統計学的に有意な改善が認められた (いずれも$p<0.0001$) 。 ・本剤群の第12～24週のSGRQ総スコアのベースラインからの変化量は-5.3であり、ブラセボMDI群及びグリコピロニウムMDIと比較して、群間差はITT集団でそれぞれ-3.50 ($p<0.0001$) 及び-1.62 ($p=0.0165$) 、症状を呈した集団でそれぞれ-3.83 ($p=0.0068$) 及び-2.99 ($p=0.0066$) であり、統計学的に有意な改善が認められた。ホルモテロールMDI群との比較では、群間差がITT集団で-0.27、症状を呈した集団で0.32であった。 ・投与1日目における効果発現までの時間はいずれの投与群においても5分であった。本剤群でのFEV_1のベースラインからの変化量のプラセボとの群間差は179 mLであった。 <u>日本人部分集団</u> ・第12～24週のTDI focalスコアにおいて、本剤群はプラセボMDI群、グリコピロニウムMDI群及びホルモテロールMDI群と比較して、群間差がそれぞれ0.19、-0.11及び-0.43であった。 ・第12～24 週の投与後2時間以内のピークFEV_1のベースラインからの変化量において、本剤群はプラセボMDI群、グリコピロニウムMDI群及びホルモテロールMDI群と比較して、群間差がそれぞれ367 mL ($p<0.0001$) 、145 mL ($p=0.0005$) 及び76 mL ($p=0.0581$)で、改善を示した。 ・第12～24週のSGRQ総スコアのベースラインからの変化量において、本剤群はプラセボMDI群、グリコピロニウムMDI群及びホルモテロールMDI群と比較して、群間差がそれぞれ-3.78、-0.36及び-0.99であった。 ・投与1日目における効果発現までの時間は、本剤群及びホルモテロールMDI群で5分であった。グリコピロニウムMDI群では投与5分後及び15分後に有意な変化は認められなかった。 <u>安全性</u> <u>全体集団</u> 治験薬と関連ありと判断された有害事象は、本剤群、グリコピロニウムMDI群、ホルモテロールMDI群及びプラセボMDI群でそれぞれ55/551例 (10.0%) 、51/474例 (10.8%) 、46/480例 (9.6%) 及び23/235例 (9.8%) に発現した。比較的発現頻度の高かった治験薬と関連ありと判断された有害事象は呼吸困難 [それぞれ6例 (1.1%) 、5例 (1.1%) 、4例 (0.8%) 及び3例 (1.3%)] 、口内乾燥 [それぞれ3例 (0.5%) 、6例 (1.3%) 、2例 (0.4%) 及び0例] 及び咳嗽 [それぞれ4例 (0.7%) 、2例 (0.4%) 、2例 (0.4%) 及び0例] であった。治験薬投与時の死亡例は4例 (各投与群で各1例) であった。これらのうちの2例 (グリコピロニウムMDI群及びホルモテロールMDI群の各1例) は心血管系の事象による死亡と考えられたが、いずれにおいても治験薬との関連は否定された。重篤な有害事象は、それぞれ53例 (9.6%) 、34例 (7.2%) 、40例 (8.3%) 及び19例 (8.1%) に発現した。治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象は、それぞれ3例 (0.5%) 、4例 (0.8%) 、4例 (0.8%) 及び2例 (0.9%) に発現した。

結果（続き）

本剤を1回2吸入1日2回24週間投与した時の副作用発現頻度及び主な副作用は下表のとおりであった。

本剤群における主な副作用[a] (安全性評価集団)

	本剤群	グリコピロニウム MDI 群	ホルモテロール MDI 群	プラセボ MDI 群
例数	551	474	480	235
副作用発現頻度	55 (10.0%)	51 (10.8%)	46 (9.6%)	23 (9.8%)
呼吸困難	6 (1.1%)	5 (1.1%)	4 (0.8%)	3 (1.3%)
咳嗽	4 (0.7%)	2 (0.4%)	2 (0.4%)	0 (0.0%)
口内乾燥	3 (0.5%)	6 (1.3%)	2 (0.4%)	0 (0.0%)
頭痛	3 (0.5%)	3 (0.6%)	2 (0.4%)	2 (0.9%)
発疹	3 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
高血圧	3 (0.5%)	2 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (0.9%)

a 本剤群で発現率 0.5%以上の副作用

日本人部分集団

治験薬と関連ありと判断された有害事象は、本剤群の良性前立腺肥大症1/49例 (2.0%) 、グリコピロニウムMDI群の呼吸困難1/42例 (2.4%) 、ホルモテロールMDI群の便秘及び舌苔各1/44例 (2.3%) であった。治験薬投与期間中又は投与終了後14日以内の死亡の報告はなかった。重篤な有害事象は、本剤群、グリコピロニウムMDI群、ホルモテロールMDI群及びプラセボMDI群でそれぞれ6/49例 (12.2%) 、4/42例 (9.5%) 、3/44例 (6.8%) 及び1/15例 (6.7%) に認められた。最も高頻度で報告された重篤な有害事象は、慢性閉塞性肺疾患 [それぞれ2例 (4.1%) 、3例 (7.1%) 、0例及び0例] 及び肺炎 [それぞれ0例、2例 (4.8%) 、1例 (2.3%) 及び1例 (6.7%)] であった。なお、治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象はなかった。

注) グリコピロニウムMDI及びホルモテロールMDIは国内未承認。

⑧ ビベスピ及びビレーズトリ：第III相国際共同試験 (PT010006：KRONOS試験) (外国人のデータを含む) [20)、参7)]

目　　的	主要目的: 中等症から最重症のCOPD患者を対象に、肺機能に対するブデソニド/グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールMDI (ビレーズトリ®エアロスフィア®：以下、ビレーズトリ) 、本剤、ブデソニド/ホルモテロールMDI及びシムビコートタービュヘイラー (ブデソニド/ホルモテロール、以下シムビコートTBH) の有効性を評価する。 副次的目的: －肺機能、呼吸困難、QOL、COPDの症状に対するビレーズトリ、本剤、ブデソニド/ホルモテロールMDI及びシムビコートTBHの有効性を評価する。 －ビレーズトリ、本剤、ブデソニド/ホルモテロールMDI及びシムビコートTBHの効果発現までの時間を推定する。 安全性: ビレーズトリ、本剤、ブデソニド/ホルモテロールMDI及びシムビコートTBHの安全性を評価する。
試　　験 デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験
対　　象	中等症から最重症のCOPD患者1899例 (日本人患者416例を含む)
主　　要 選択基準	－年齢が40歳以上80歳以下の患者 －COPDの既往歴が臨床的に確認された患者 －Visit 1 (スクリーニング時) のFEV_1/FVCが0.70未満であり、かつ、FEV_1が正常予測値の80%未満の患者 －10 pack-years以上の喫煙歴を有する現喫煙者又は元喫煙者 －2剤以上の吸入維持療法で引き続き症状がみられる (CAT≥10) 患者
主　　要 除外基準	－喘息と診断されている患者 －肺癌やα1抗トリプシン欠損症等の呼吸器疾患を併存している患者 －COPDコントロール不良の患者 －神経疾患、腎疾患、肝疾患、内分泌疾患又は患者へのリスクを増大させる可能性があるその他の疾患に罹患している患者
治験方法	患者を以下の4投与群に2：2：1：1の比率で無作為に割り付けた。 －ビレーズトリ320/14.4/9.6 μg群：1噴霧160/7.2/4.8 μgを1回2吸入、1日2回投与 －本剤群：1噴霧7.2/4.8 μgを1回2吸入、1日2回投与 －ブデソニド/ホルモテロールMDI 320/9.6 μg群：1噴霧160/4.8 μgを1回2吸入、1日2回投与 －シムビコートTBH 400/12 μg群 (非盲検) ：1吸入200/6 μg (delivered doseの160/4.5 μgに相当) を1回2吸入、1日2回投与 治療期間：24週間
評価項目	<u>有効性</u> 主要評価項目：第12～24週の朝の投与前トラフFEV_1のベースラインからの変化量 副次的評価項目：全24週間の朝の投与前トラフFEV_1のベースラインからの変化量、第12～24週のFEV_1 AUC_{0-4}、第12～24週の投与後4時間以内のピークFEV_1のベースラインからの変化量、第12～24週のTDI focalスコア、第12～24週のSGRQ総スコアのベースラインからの変化量、投与1日目における効果発現までの時間 (FEV_1のベースラインからの変化量が投与後に初めて100 mLを超えた時点までの時間) 等 <u>安全性</u> 有害事象、12誘導心電図　等

解析方法	主要評価項目は、下記の3つの対比較を実施した。 ・「ビレーズトリ 対 ブデソニド/ホルモテロールMDI」及び「ビレーズトリ 対 本剤」(優越性) の比較 ・「ブデソニド/ホルモテロールMDI 対 シムビコートTBH」(非劣性) の比較 非劣性の検証においては、ブデソニド/ホルモテロールMDIの有効性に関する治療間差の95%信頼区間の下限値が非劣性マージンである50 mLを上回っている場合に、非劣性が検証されたとみなした。 主要評価項目は投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、スクリーニング時のICS使用の有無、ベースライン値、ベースライン時の好酸球数、気管支拡張薬投与後のFEV_1改善率を共変量とし、無構造分散共分散行例を仮定した反復測定線形モデルを用いて解析した。
結　　果	<u>患者背景</u> mITT集団の大部分の患者は男性であり (71.2%) 、また、ヒスパニック又はラテン系以外であった(97.6%) 。全患者において白人は50.1%、アジア人は44.9%であった。人口統計学的特性は、概して全ての投与群で同様であった。患者の大部分は、元喫煙者 (60.4%) 又は現喫煙者 (39.6%) であり、平均喫煙指数は51.7 pack-yearsであった。全患者におけるベースライン時のCAT総スコアの平均値は18.3であり、いずれの投与群でもほぼ同様であった。大部分の患者のCOPD重症度は、中等症 (49.1%) 又は重症 (42.9%) であり、COPD増悪の病歴のない患者が多かった (74.4%) 。また、GOLD分類では、患者の大部分がカテゴリーBであった (87.8%) 。 <u>有効性</u> 主要評価項目: <u>全体集団</u> ビレーズトリ群の第12～24週の朝の投与前トラフFEV_1のベースラインからの変化量は135 mLであり、本剤群及びブデソニド/ホルモテロールMDI群と比較して統計学的に有意な改善を示した [群間差:本剤群20 mL (p=0.0424) 、ブデソニド/ホルモテロールMDI群77 mL (p<0.0001)] 。また、ブデソニド/ホルモテロールMDI群はシムビコートTBH群に対して非劣性を示すことが確認された [群間差:-11 mL (95%信頼区間:-39, 17 mL) 、非劣性マージン:-50 mL] 。 <u>日本人部分集団</u> ビレーズトリ群のベースラインからの変化量は 123 mL であり、本剤群 (群間差:37 mL、p=0.0337) 及びブデソニド/ホルモテロール MDI 群 (群間差:67 mL、p=0.0020) と比較して名目上有意な改善を示した。ブデソニド/ホルモテロール MDI 群のシムビコート TBH 群に対する正式な非劣性の検証は計画されていなかった。 副次的評価項目: <u>全体集団</u> ・ビレーズトリ群の全24週間の朝の投与前トラフFEV_1のベースラインからの変化量は147 mLであった。ブデソニド/ホルモテロールMDI群との比較では、群間差が74 mLで統計学的に有意であり (p<0.0001) 、本剤群との比較では、群間差が22 mL (p=0.0139) で名目上有意であった。 ・ビレーズトリ群の第12～24週のFEV_1 $AUC_{0\text{-}4}$は301 mLであり、ブデソニド/ホルモテロールMDI群と比較して、群間差は117 mL (p<0.0001) で統計学的に有意に増加した。 ・ビレーズトリ群の第12～24週の投与後4時間以内のピークFEV_1のベースラインからの変化量は377 mLであり、ブデソニド/ホルモテロールMDI群と比較して、群間差は120 mL (p<0.0001) で統計学的に有意であった。 ・ビレーズトリ群の第12～24週のTDI focalスコアは1.206であり、本剤群及びブデソニド/ホルモテロールMDI群と比較して、群間差がそれぞれ0.074及び0.151であった。 ・ビレーズトリ群の第12～24週のSGRQ総スコアのベースラインからの変化量は-7.9であり、本剤群及びブデソニド/ホルモテロールMDI群と比較して、群間差がそれぞれ-1.10及び-0.52であった。 ・投与1日目における効果発現までの時間は、いずれの投与群においても5分であった。投与5分後におけるFEV_1のベースラインからの変化量は、ビレーズトリ群で175 mL、本剤群で180 mL、ブデソニド/ホルモテロールMDI群で160 mL及びシムビコートTBH群で164 mLであった。

結　果 (続き)	・副次的評価項目 (全24週間の朝の投与前トラフFEV_1のベースラインからの変化量、第12～24週のFEV_1 AUC_{0-4}及び第12～24週の投与後4時間以内のピークFEV_1のベースラインからの変化量、第12～24週のSGRQ総スコアのベースラインからの変化量及び第12～24週のTDI focalスコア) の検討において、ブデソニド/ホルモテロールMDI群は、シムビコートTBH群に対して非劣性を示した。なお、非劣性マージンは、朝の投与前トラフFEV_1のベースラインからの変化量を-50 mL、FEV_1 AUC_{0-4}を-75 mL、ピークFEV_1のベースラインからの変化量を-75 mL、SGRQ総スコアのベースラインからの変化量を3、TDI focalスコアを - 0.75とした。 日本人部分集団 ・ビレーズトリ群の全24週間の朝の投与前トラフFEV_1のベースラインからの変化量は130 mLであり、本剤群 (群間差:34 mL、p=0.0368) 及びブデソニド/ホルモテロール MDI群 (群間差:62 mL、p=0.0020) と比較して名目上有意であった。 ・ビレーズトリ群の第12～24週のFEV_1 AUC_{0-4}、第12～24週の投与後4時間以内のピークFEV_1のベースラインからの変化量及び投与1日目における効果発現までの時間に関するデータは得られていない。 ・ビレーズトリ群の第12～24週のTDI focalスコアは0.416であり、本剤群及びブデソニド/ホルモテロールMDI群と比較して、群間差がそれぞれ0.165及び0.223であった。 ・ビレーズトリ群の第12～24週のSGRQ総スコアのベースラインからの変化量は-4.1であり、本剤群及びブデソニド/ホルモテロールMDI群と比較して、群間差がそれぞれ-1.52及び0.20であった。 安全性 全体集団 治験薬と関連ありと判断された有害事象は、ビレーズトリ群、本剤群、ブデソニド/ホルモテロールMDI群及びシムビコートTBH群でそれぞれ112/639例 (17.5%) 、91/625例 (14.6%) 、48/314例 (15.3%) 及び40/318例 (12.6%) に発現した。比較的発現頻度の高かった治験薬と関連ありと判断された有害事象は、発声障害 [それぞれ19例 (3.0%) 、3例 (0.5%) 、13例 (4.1%) 及び5例 (1.6%)] 、筋痙縮 [それぞれ9例 (1.4%) 、2例 (0.3%) 、5例 (1.6%) 及び3例 (0.9%)] 、口腔カンジダ症 [それぞれ8例 (1.3%) 、4例 (0.6%) 、4例 (1.3%) 及び3例 (0.9%)] であった。治験薬投与中の死亡例は12例であり、その内訳は、それぞれ6例 (0.9%) 、3例 (0.5%) 、2例 (0.6%) 及び1例 (0.3%) であった。これらのうち、3例は呼吸器系の原因による死亡 (本剤群2例及びシムビコートTBH群1例) 、3例は心血管系の原因による死亡 (ビレーズトリ群2例及び本剤群1例) であった。死亡例の12例のうち、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された事象は本剤群2例の2件であり、いずれも呼吸器系の原因による死亡であった。重篤な有害事象は、それぞれ55例 (8.6%) 、68例 (10.9%) 、21例 (6.7%) 及び29例 (9.1%) に報告された。このうち治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象は、それぞれ7例、12例、3例及び6例に発現した。肺炎と判断された事象はそれぞれ12例 (1.9%) 、10例 (1.6%) 、6例 (1.9%) 及び4例 (1.3%) に発現した。このうちビレーズトリ群と本剤群の各1例は、治験薬との関連があるかもしれないと判断された。いずれの投与群においても、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見に、臨床的に意義のある傾向は認められなかった。 日本人部分集団 日本人患者における治験薬と関連ありと判断された有害事象は、ビレーズトリ群、本剤群、ブデソニド/ホルモテロールMDI群及びシムビコートTBH群でそれぞれ29/139例 (20.9%) 、11/138例 (8.0%) 、12/70例 (17.1%) 及び4/69例 (5.8%) に発現した。比較的発現頻度の高かった治験薬と関連ありと判断された有害事象は、発声障害 [それぞれ8例 (5.8%) 、0例、7例 (10.0%) 及び3例 (4.3%)] 、口腔カンジダ症 [それぞれ3例 (2.2%) 、0例、1例 (1.4%) 及び1例 (1.4%)] 、筋痙縮 [それぞれ3例 (2.2%) 、1例 (0.7%) 、1例 (1.4%) 及び0例] 及び食道カンジダ症 [それぞれ3例 (2.2%) 、0例、0例及び0例] であった。治験薬投与中に死亡した日本人患者数は2例であった (本剤群1例、ブデソニド/ホルモテロールMDI群1例) 。これらは治験責任医師等により治験薬と関連なしと判断された。ビレーズトリ群において、死亡の報告はなかった。重篤な有害事象は、それぞれ11例 (7.9%) 、14例 (10.1%) 、7例 (10.0%) 及び6例 (8.7%) に認められた。5例 (1.2%) の日本人患者において4種類の治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象が報告された (ビレーズトリ群:細菌性肺炎1例、本剤群:慢性閉塞性肺疾患2例、不安定狭心症及び冠動脈疾患各1例) 。肺炎と判断された事象の発現率はビレーズトリ群7例 (5.0%) 、本剤群1例 (0.7%) 、ブデソニド/ホルモテロールMDI群0例、シムビコートTBH群0例であった。肺炎と判断された本剤群の7例のうち、治験薬と関連ありと判断されたのは1例のみであった。

注) ブデソニド/ホルモテロールMDIは国内未承認。

2) 安全性試験

① ビベスピ：第III相国際共同試験 (PT003008：PINNACLE3試験) (外国人のデータ) [21)、参8)]

目的	主要目的: 中等症から最重症のCOPD患者を対象に、本剤、ホルモテロールMDI、グリコピロニウムMDI及びチオトロピウムDPIの長期安全性及び忍容性を全52週間にわたり評価する。 副次的目的: 肺機能、呼吸困難、QOL、症状に対する本剤の効果をホルモテロールMDI及びグリコピロニウムMDIと比較する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較、安全性継続試験
対象	先行するPINNACLE1試験及びPINNACLE2試験で本剤群、グリコピロニウムMDI群、ホルモテロールMDI群及びチオトロピウムDPI群に割り付けられ、PINNACLE1試験及びPINNACLE2試験を終了した患者893例
主要選択基準	－Visit 1 (スクリーニング時) の年齢が40歳以上80歳以下の患者 －完全に回復することがない気流閉塞を有するCOPDと臨床的に診断された患者 －10 pack-years以上の喫煙歴を有する現喫煙者又は元喫煙者 －以下に定義する中等症から最重症のCOPDを有する患者 　－Visit 1 (スクリーニング時) のFEV_1/FVCが0.70未満、かつ、FEV_1が正常予測値の80%未満であること 　－Visit 2及び3 (スクリーニング時) の気管支拡張薬投与前及び投与後におけるFEV_1/FVCが0.70未満であること 　－Visit 2 (スクリーニング時) の気管支拡張薬投与後のFEV_1が正常予測値の80%未満であり、FEV_1が正常予測値の30%未満である場合は、実測FEV_1は750 mL以上であること 　－Visit 4 (投与1日目) の気管支拡張薬投与前のFEV_1/FVCが0.70未満であり、投与60分前及び30分前に測定したFEV_1の平均値は正常予測値の80%未満であること
主要除外基準	－喘息と診断されている患者 －肺癌やα1抗トリプシン欠損症等の呼吸器疾患を併存している患者 －腎疾患、肝疾患、内分泌疾患、心疾患又は患者へのリスクを増大させる可能性があるその他の疾患に罹患している患者
治験方法	先行するPINNACLE1試験及びPINNACLE2試験で割り付けられた治験薬を継続投与した。 －本剤群：1噴霧7.2/4.8 μgを1回2吸入、1日2回投与 －グリコピロニウムMDI 14.4 μg群：1噴霧7.2 μgを1回2吸入、1日2回投与 －ホルモテロールMDI 9.6 μg群：1噴霧4.8 μgを1回2吸入、1日2回投与 －チオトロピウムDPI 18 μg群 (非盲検) ：1回1カプセル、1日1回投与 治療期間：28週間 (先行試験と合わせて52週間)
評価項目	安全性 有害事象、重篤な有害事象　等 有効性 主要評価項目：全52週間における朝の投与前のトラフFEV_1のベースラインからの変化量 副次的評価項目：全52週間におけるTDI focalスコア、全52週間における投与後2時間以内のピークFEV_1のベースラインからの変化量、全52週間におけるSGRQ総スコアのベースラインからの変化量　等

結　　果	<u>安全性</u> 治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現率は、本剤群、グリコピロニウムMDI群、ホルモテロールMDI群及びチオトロピウムDPI群でそれぞれ129/1036例 (12.5%) 、109/890例 (12.2%) 、106/890例 (11.9%) 及び54/451例 (12.0%) であった。 比較的発現頻度の高かった治験薬と関連ありと判断された有害事象は、呼吸困難 [それぞれ13例 (1.3%) 、11例 (1.2%) 、7例 (0.8%) 及び6例 (1.3%)] 、咳嗽 [それぞれ15例 (1.4%) 、11例 (1.2%) 、7例 (0.8%) 及び2例 (0.4%)] 及び口内乾燥 [それぞれ10例 (1.0%) 、5例 (0.6%) 、4例 (0.4%) 及び7例 (1.6%)] であった。 52週間の投与期間中の死亡例は11例 [それぞれ4例 (0.4%) 、0例、2例 (0.2%) 及び5例 (1.1%)] であったが、いずれも治験薬との関連は否定された。 重篤な有害事象の発現率は、それぞれ114例 (11.0%) 、90例 (10.1%) 、78例 (8.8%) 及び49例 (10.9%) であった。重篤な有害事象に該当する肺炎の発現率はそれぞれ15例 (1.4%) 、14例 (1.6%) 、4例 (0.4%) 及び1例 (0.2%) であった。治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象の発現率はそれぞれ8例 (0.8%) 、11例 (1.2%) 、6例 (0.7%) 及び1例 (0.2%) であった。 <u>有効性</u> 主要評価項目: 本剤群の全52週間における朝の投与前のトラフFEV_1のベースラインからの変化量は133 mLで、グリコピロニウムMDI群及びホルモテロールMDI群と比較して、群間差はそれぞれ57 mL及び65 mL (ともに$p<0.0001$) であり、統計学的に有意な肺機能の改善が認められた。 副次的評価項目: ・本剤群の全52週間におけるTDI focalスコアは0.5で、グリコピロニウムMDI群及びホルモテロールMDI群と比較して本剤群で統計学的に有意に改善した [それぞれ0.21 (p=0.0040) 及び0.16 (p=0.0273)] 。 ・本剤群の全52週間における投与後2時間以内のピークFEV_1のベースラインからの変化量は363 mLで、グリコピロニウムMDI群及びホルモテロールMDI群と比較して、それぞれ129 mL及び88 mL (ともに$p<0.0001$) であり、統計学的に有意な肺機能の改善が認められた。 ・本剤群の全52週間におけるSGRQ総スコアのベースラインからの変化量は-3.3で、グリコピロニウムMDI群と比較して本剤群で統計学的に有意に改善した (群間差:-1.39、p=0.0066) 。なお、本剤群とホルモテロールMDI群との比較では、群間差が-0.90であった。

注) グリコピロニウムMDI、ホルモテロールMDIは国内未承認。

② ビレーズトリ：国内第III相52週間長期投与試験 (PT010007試験) [22)、参9)]

目　　的	主要目的： 中等症から最重症の日本人COPD患者を対象に、ビレーズトリ、本剤、ブデソニド/ホルモテロールMDI及びシムビコートTBHの長期的な安全性及び忍容性を評価する。 その他の目的： 肺機能、COPD増悪及び症状に対するビレーズトリ、本剤、ブデソニド/ホルモテロールMDI及びシムビコートTBHの効果を評価する。
試　験 デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較継続試験
対　　象	KRONOS試験を終了した中等症から最重症の日本人COPD患者416例
主　要 選択基準	KRONOS試験に参加し、引き続き適格性基準を満たすことが確認され、かつ、PT010007試験で定められたいかなる手順を実施する前に同意説明文書に署名した患者
主　要 除外基準	－治験実施計画書で規定された禁止薬による治療を受けていた患者 －KRONOS試験で治療を中止した患者
治験方法	先行するKRONOS試験で割り付けられた治療を継続した。 －ビレーズトリ320/14.4/9.6 μg群：1噴霧160/7.2/4.8 μgを1回2吸入、1日2回投与 －本剤群：1噴霧7.2/4.8 μgを1回2吸入、1日2回投与 －ブデソニド/ホルモテロールMDI 320/9.6 μg群：1噴霧160/4.8 μgを1回2吸入、1日2回投与 －シムビコートTBH 400/12 μg群 (非盲検) ：1吸入200/6 μg (delivered doseの160/4.5 μgに相当) を1回2吸入、1日2回投与 治療期間：28週間 (先行試験と合わせて52週間)
評価項目	安全性 有害事象、12誘導心電図　等 有効性 全52週間における朝の投与前のトラフFEV_1のベースラインからの変化量、中等度から重度のCOPD増悪率等
結　　果	安全性 治験薬と関連ありと判断された有害事象は、ビレーズトリ群、本剤群、ブデソニド/ホルモテロールMDI群及びシムビコートTBH群でそれぞれ34/139例 (24.5%) 、16/138例 (11.6%) 、16/70例 (22.9%) 及び9/69例 (13.0%) に発現した。比較的発現頻度の高かった治験薬と関連ありと判断された有害事象は発声障害であり、それぞれ9例 (6.5%) 、0例 、8例 (11.4%) 及び3例 (4.3%) に発現した。試験期間中に死亡に至った有害事象は6例に7件報告され、その内訳はそれぞれ3例 (2.2%) 、1例 (0.7%) 、1例 (1.4%) 及び1例 (1.4%) であった。死亡に至った有害事象は、いずれも治験薬投与中に報告され、いずれも治験薬との関連なしと判断された。死亡例のうち2例 (ビレーズトリ群及び本剤群各1例) は、心血管系の原因による死亡であることが確認された。呼吸器系の原因による死亡の報告はなかった。重篤な有害事象は、それぞれ21例 (15.1%) 、30例 (21.7%) 、11例 (15.7%) 及び14例 (20.3%) に発現した。治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象は、それぞれ3例 (2.2%) 、7例 (5.1%) 、2例 (2.9%) 及び3例 (4.3%) に発現した。肺炎と判断された事象の発現率は、それぞれ13例 (9.4%) 、5例 (3.6%) 、4例 (5.7%) 及び2例 (2.9%) であった。ビレーズトリ群において肺炎と判断された13例のうち、治験薬と関連ありと判断された事象は2例のみであった。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見においては、いずれの投与群でも臨床的に重要な傾向はみられなかった。

結　　果 （続き）	有効性 ・全52週間における朝の投与前トラフFEV_1のベースラインからの変化量は、ビレーズトリ群、本剤群、ブデソニド/ホルモテロールMDI群及びシムビコートTBH群でそれぞれ117 mL、85 mL、54 mL及び81 mLであった。 ・全52週間で中等度又は重度のCOPD増悪が認められた患者の割合は、ビレーズトリ群、本剤群、ブデソニド/ホルモテロールMDI群及びシムビコートTBH群で、それぞれ25.2%、31.9%、20.0%及び20.3%であった。 ・全52週間における中等度又は重度のCOPD増悪率は、ビレーズトリ群、本剤群、ブデソニド/ホルモテロールMDI群及びシムビコートTBH群で、それぞれ0.37回/年、0.81回/年、0.26回/年及び0.31回/年であった。

注) ブデソニド/ホルモテロール MDI は国内未承認。

(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

製造販売後データベース調査〔心血管系事象〕を実施予定

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

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

グリコピロニウム臭化物：

抗コリン薬

一般名：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、アトロピン硫酸塩水和物　等

ホルモテロールフマル酸塩水和物：

β_2受容体刺激薬

一般名：ビランテロールトリフェニル酢酸塩、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、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：肺・気道

1) グリコピロニウムの作用機序[23)]

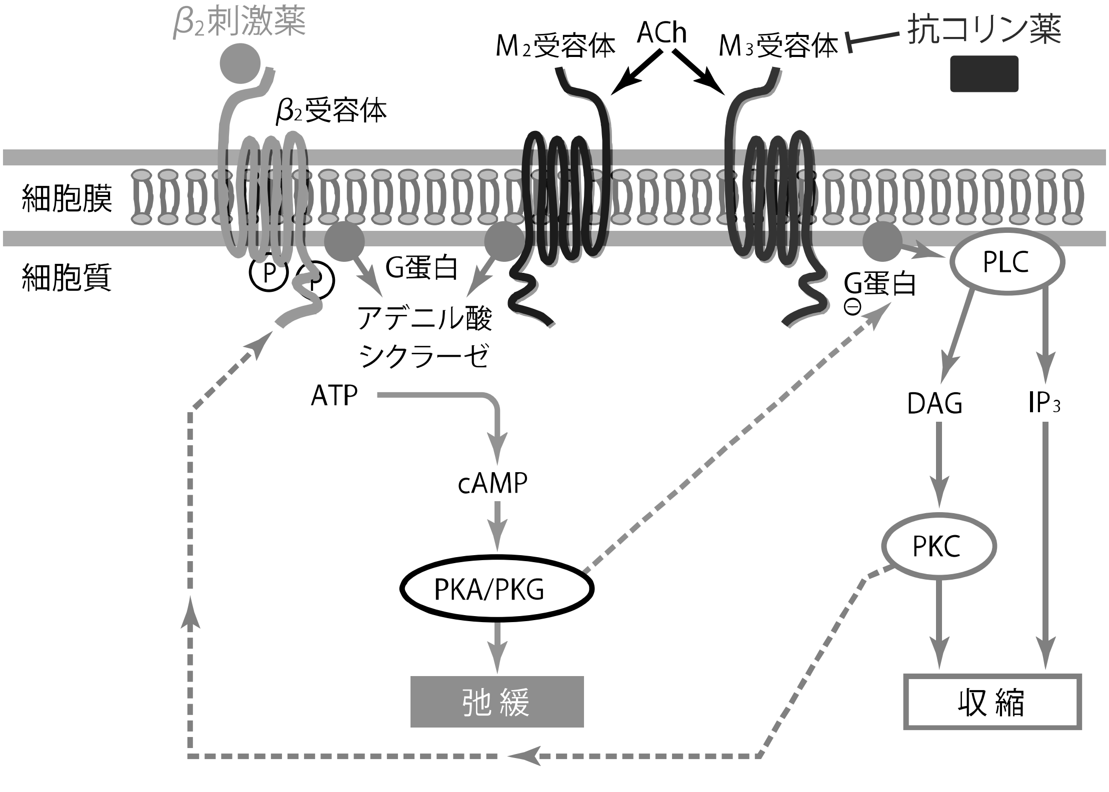
グリコピロニウムは長時間作用性のムスカリン受容体拮抗薬であり、アセチルコリンのM_3受容体結合を阻害することにより気管支収縮抑制作用を示す。

2) ホルモテロールの作用機序[24)]

ホルモテロールは長時間作用性のβ_2受容体刺激薬であり、細胞内環状アデノシン一リン酸 (cAMP) 濃度を増加させることにより、気道平滑筋を弛緩させ、気管支拡張作用を示す。

3) グリコピロニウムとホルモテロールの相加的作用[25)]

抗コリン薬とβ_2刺激薬の間では、抗コリン薬によりM$_3$受容体を介したシグナル経路を抑制することでβ_2受容体の活性を増強し、β_2刺激薬によりβ_2受容体の活性を増強することでM$_3$受容体のシグナル経路に対し抑制的に作用することが推定されている。



PKA：プロテインキナーゼA　　DAG：ジアシルグリセロール
PKG：プロテインキナーゼG　　PKC：プロテインキナーゼC
PLC：ホスホリパーゼC　　IP$_3$：イノシトール三リン酸

グリコピロニウムとホルモテロールの相加的作用

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) グリコピロニウムのムスカリン受容体サブタイプに対する選択[23)、26)]

ヒトムスカリン受容体を発現させたチャイニーズ・ハムスター卵巣細胞を用いた競合結合データから、グリコピロニウム臭化物のM$_3$受容体及びM$_1$受容体に対する親和性はM$_2$受容体に対する親和性よりもわずかに高いことが示唆された。

2) グリコピロニウムの気道収縮抑制作用[27)]

ムスカリン作動薬であるメサコリン静脈内投与の1時間前又は6時間前に、麻酔下ラットにグリコピロニウム及びチオトロピウムをそれぞれ気管内投与してメサコリン誘発気管支収縮に対する作用を評価した。グリコピロニウム及びチオトロピウムはいずれも気管内投与によりメサコリン誘発気管支収縮を用量依存的に抑制した。

3) ホルモテロールの気管支拡張作用[24)、28)]

モルモット摘出気管及び気管支において、ホルモテロールは、カルバコール誘発収縮に対してサルブタモール及びサルメテロールと比較して強力な弛緩作用を示した。ホルモテロールは、作用発現がサルメテロールよりも速やかにみられ、気管支拡張に関連したこれらの作用の持続時間がサルブタモールよりも長かった。モルモット喘息モデルにおいて、ホルモテロールを吸入投与すると、経口投与よりも低用量で気管支拡張作用がみられた。一部の喘息モデルにおいて、ホルモテロールは、投与経路を問わず、サルブタモールより強力な気管支拡張作用を示し、その持続時間もサルブタモールより長かった。

(3) 作用発現時間・持続時間

3つの主要な第III相試験において、各実薬投与群の第1日目における効果発現までの時間*はいずれも5分であった。本剤の初回投与5分後に作用発現が認められ、プラセボ群と比較したFEV_1の投与5分後の平均増加量はPINNACLE4試験で179 mLであった[3)]。

(「V. 5. (4) 1) ⑦ 第III相国際共同試験 (PINNACL4試験) 」の項参照)

*FEV_1のベースラインからの変化量をプラセボMDIと比較し統計学的に有意な差が最初に認められた時点

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

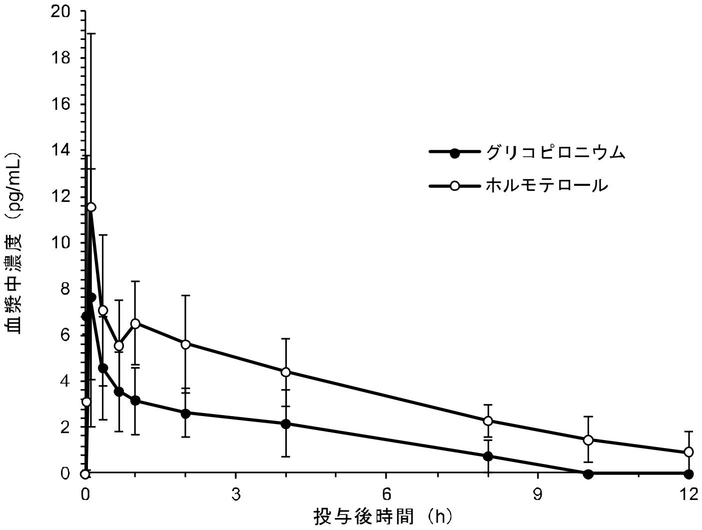
吸入による局所投与のため、該当しない

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

本剤を吸入投与したとき、グリコピロニウム及びホルモテロールの薬物動態パラメータは、同じ吸入デバイスを用いて各有効成分の同用量を単独投与したときと同様であった[7)、17)]。

1) 単回投与

健康成人 (日本人23例) に本剤2吸入 (グリコピロニウムとして14.4 μg、ホルモテロールフマル酸塩として9.6 μg) を単回投与したとき、グリコピロニウム及びホルモテロールの血漿中濃度はいずれも速やかに最高濃度に到達した。終末相の半減期 (平均値) は、グリコピロニウムで4.14時間、ホルモテロールで5.25時間であった[7)]。



単回投与後の血漿中濃度 (23例の平均値±標準偏差)

単回投与後の薬物動態パラメータ (平均値及び変動係数%)

測定対象	T_{max}[a] (h)	C_{max} (pg/mL)	AUC_{0-12} (pg・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
グリコピロニウム (22例)	0.100 [0.03-0.10]	9.09 (71)	21.8 (41)	4.14[b] (34)
ホルモテロール (23例)	0.100 [0.10-2.00]	12.0 (59)	42.5 (28)	5.25[c] (44)

a 中央値及び範囲、b 14例、c 20例

2) 反復投与

中等症から最重症のCOPD患者 (83例) に本剤2吸入 (グリコピロニウムとして14.4 μg、ホルモテロールフマル酸塩として9.6 μg) を1日2回12週間反復投与したとき、グリコピロニウム及びホルモテロールの血漿中濃度はいずれも2～3日で定常状態に到達し、AUC_{0-12}に基づく累積係数はそれぞれ約2.3及び約1.5であった (外国人のデータ) [17)、29)]。

(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

吸入による局所投与のため、該当しない

2) 併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」の項参照。

グリコピロニウムとホルモテロールフマル酸塩を併用吸入投与した際、薬物動態学的相互作用は認められていない[17)]。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

以下の薬物速度論的パラメータの推定には、PPK解析を用いた[29)]。

(「VII. 3. 母集団 (ポピュレーション) 解析」の項参照)

(2) 吸収速度定数

グリコピロニウム及びホルモテロールの吸収速度定数 (ka) は、それぞれ42.3 h^{-1}及び13.6 h^{-1}と推定された[29)]。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

グリコピロニウム及びホルモテロールの見かけの全身クリアランス (CL/F) の母集団平均値は、それぞれ143 L/h及び97.9 L/hと推定された[29)]。

(5) 分布容積

グリコピロニウムの中央コンパートメントにおける見かけの分布容積 (Vc/F) 及び末梢コンパートメントにおける見かけの分布容積 (Vp1/F) の母集団平均はそれぞれ712 L及び1890 Lであった。ホルモテロールのVc/F及びVp1/Fの母集団平均はそれぞれ971 L及び482 Lであった[29)]。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

非線形混合効果モデル

最終モデルは、グリコピロニウム及びホルモテロールともに一次吸収を伴う線形2-コンパートメントモデルが選択された[29)]。

(2) パラメータ変動要因

PPK解析に使用したグリコピロニウム及びホルモテロールのデータセットは、PT0010801試験、PT0031002試験、PT003006試験、PT0050801試験、PT005003試験、PT003013試験及びPT009001試験から作成した。PPK解析により、グリコピロニウムの薬物動態について、体重、腎機能 (「VII. 10. (1) 腎機能障害の影響」の項参照) 及び喫煙による影響が示唆された。ホルモテロールの薬物動態については、体重、喫煙及びCOPDの重症度による影響が示唆された。年齢、性別、人種/民族の違いによる薬物動態への影響は、グリコピロニウム及びホルモテロールのいずれについても認められなかった[29)]。

4. 吸収

PPK解析の結果、グリコピロニウム及びホルモテロールの全身循環への吸収は速く、吸収相の半減期はそれぞれ約1分及び約3分であった。これらに基づくと、それぞれ投与後約5分及び約15分までには吸収が完了すると推定された[29)]。

肺沈着率:「VII. 5. (5) その他の組織への移行性」の項参照

絶対的バイオアベイラビリティ:該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

グリコピロニウム:

雄ラットに^{14}C-グリコピロニウム4 mg/kgを静脈内投与したとき、中枢神経系での放射能濃度は低かった。投与15分後の血液中及び脳内の放射能濃度はそれぞれ853 ng eq./g、169 ng eq./gであった[30)]。

ホルモテロール:

雄ラットに^{3}H-ホルモテロール50 μg/kgを単回気管内投与したとき、中枢神経系での放射能濃度は低かった。投与5分後の血液中及び脳内の放射能濃度はそれぞれ36.7 ng eq./mL、4.3 ng eq./g、投与15分後ではそれぞれ35.5 ng eq./mL、3.1 ng eq./gであった[31)]。

(2) 血液－胎盤関門通過性

グリコピロニウム:

ヒト (妊婦) にグリコピロニウムを単回筋肉内投与した試験で、グリコピロニウムの極めて低い羊水中への移行が報告されている[32)]。

ホルモテロール:

妊娠15日目のラットに^{3}H-ホルモテロール50 μg/kgを単回経口投与したとき、胎児及び胎盤での放射能濃度は投与後6及び1時間に最高値を示し、それぞれ母体最高血漿中濃度の35%、38%であった[33)]。

(3) 乳汁への移行性

グリコピロニウム：

0 (溶媒対照) 、0.1、1及び10 mg/kg/日の用量で、母ラットに妊娠6日から分娩まで及び離乳 (出生後21日目) までの授乳期間を通して皮下注射による投与を行った。

母体血漿中のグリコピロニウム測定結果は、投与後0.5時間でT_{max}を示し、低、中及び高用量群のC_{max}はそれぞれ、11.3、158及び1610 ng/mLであった。一方、新生児から採取した血液サンプル (同腹児の新生児からのプールしたサンプル) におけるT_{max}は、低用量群及び高用量群では1時間、中用量群では0.5時間であり、C_{max}は低、中及び高用量群でそれぞれ、2.5、12.1及び96.0 ng/mLであった。新生児血漿中のグリコピロニウム濃度は、母体の濃度よりもはるかに低いことから、授乳期間中に乳汁を介した制限された曝露であることを示唆している。グリコピロニウムを投与した母体及び新生児のいずれにおいても、グリコピロニウムの全身曝露とその用量依存性が確認された (新生児でみられた低い曝露量は乳汁を介した制限された曝露) [34)]。

ホルモテロール：

ホルモテロールを0.2、3.0及び15 mg/kg/日の用量で経口投与した。同様に溶媒対照群として、0.5% (w/w) ヒドロキシプロピルメチルセルロース、0.08% (w/w) クエン酸及び0.2% (w/w) リン酸水素二ナトリウムを組成とする溶媒を投与する群を設けた。雄ラットは交配前9週間及び交配期間中、雌ラットは交配前2週間及び交配期間中投与した。その後、雌ラットは妊娠19日まで投与をした後、妊娠20日に安楽死させ子宮内容を調べる群と、自然分娩させ出生児が離乳するまで投与を継続する群を設けた。出生児は、胎児期の子宮内曝露と出生後の乳汁を介した曝露以外に直接投与はしなかった。

妊娠中及び授乳期間中におけるC_{max}及びAUC値は交配前のそれらに比べると低いか又はほぼ同程度であった。低用量 (0.2 mg/kg/日) 及び中用量群 (3 mg/kg/日) の血漿中濃度は、雄雌共に用量比例的に増加したが、高用量群 (15 mg/kg/日) では予想値の3～8倍であった。乳汁を介した出生児へのホルモテロールのわずかな移行がみられた[35)]。

(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

肺沈着率：

本剤と同じ吸入デバイスを用い、健康成人男性 (10例) に放射能 (^{99m}Tc) で標識したエアロゾル (噴霧量としてグリコピロニウム14.4 μg/ホルモテロールフマル酸塩9.6 μg) を単回吸入投与したとき、投与放射能の約38%が肺内に沈着した (外国人のデータ) [36)]。

グリコピロニウム：

有色ラットに^{14}C-グリコピロニウムを静脈内投与したとき、放射能は大部分の組織で投与後4時間まで検出可能であり、投与後168時間以内にブドウ膜、褐色脂肪及び肝臓を除く全組織で定量下限未満又は検出不能となった。大部分の組織は投与後0.25時間に最高放射能濃度を示し、肝臓、腎臓、小腸の順に高かった。ブドウ膜、肝臓及び有色皮膚で長い半減期を示した。眼球の放射能濃度は有色ラットの方が白色ラットより高く、限定的ではあるが、メラニン含有組織への放射能の結合が示された[30)]。

ホルモテロール：

雄ラットに^{3}H-ホルモテロール50 μg/kgを単回気管内投与後5分では、投与部位である肺及び気管に最も高い放射能濃度が認められ、放射能濃度は甲状腺、心臓、下垂体及び腎臓で高く、白色脂肪及び精巣で低かった。投与後15分では、腎臓、心臓、下垂体及び副腎に高い放射能濃度が認められた。投与部位である肺及び気管での放射能濃度は時間の経過とともに低下し、投与後16時間では、肺での放射能濃度は最高濃度の1%未満 (投与量の0.3%) となった。放射能が特異的に残留するような組織は認められなかった[31)]。

(6) 血漿蛋白結合率

グリコピロニウム及びホルモテロールの血漿蛋白結合率はいずれも約50%であった (*in vitro*試験) [37)、38)]。

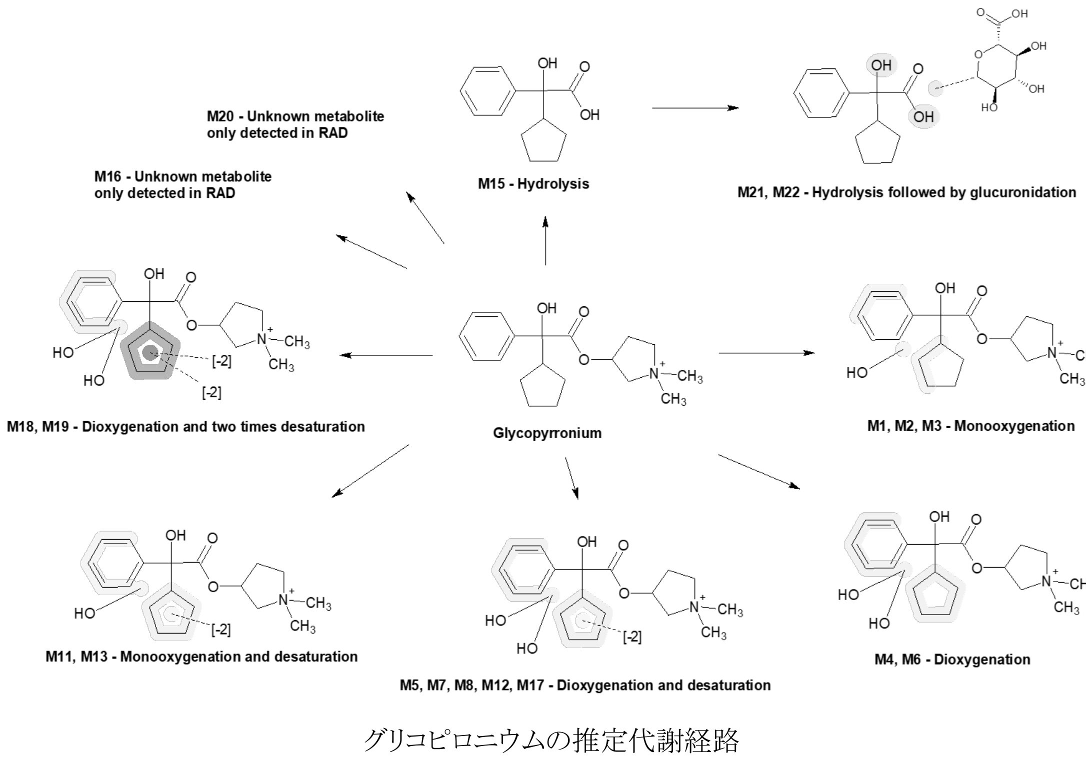
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

グリコピロニウム：

^{14}C-グリコピロニウムをヒト肝細胞とインキュベート後240分における未変化体残存率は、94.3%であり、グリコピロニウムの消失に占める代謝の寄与はわずかである。また、グリコピロニウムの主代謝物は、一水酸化体及び二水酸化体、並びに不飽和化を伴う一水酸化体であった (*in vitro*試験) [39)]。

なお、ラット尿中及び血漿中代謝物より推定した代謝経路 (*in vitro*試験) は、次の様に推定されている[39)]。

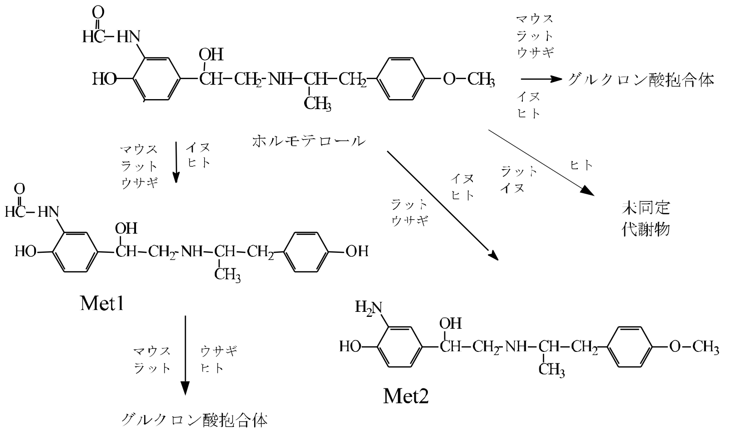


グリコピロニウムの推定代謝経路

ホルモテロール：

健康成人に^{3}H-ホルモテロール37 μgを経口投与後直ちに^{3}H-ホルモテロール16 μgを静脈内持続注入(30分) したとき、血漿及び尿中の主代謝物は、ホルモテロールのグルクロン酸抱合体であった。尿中には*O*-脱メチル化体のグルクロン酸抱合体も認められた (外国人のデータ) [40]。

なお、ラット、マウス、ウサギ、イヌ、ヒトにおける代謝経路 (静脈内及び気管内投与、*in vitro*試験) は、次のように推定されている[40]。



Met1：*O*-脱メチル化ホルモテロール
Met2：脱ホルミル化ホルモテロール

ホルモテロールの推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

グリコピロニウム：

主にCYP2D6が関与する (*in vitro*試験) [41]。ヒトにおける主要なCYP分子種 (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4/5) を阻害せず、臨床での曝露量の範囲においてCYP1A2、2B6及び3A4を誘導しない (*in vitro*試験) [42]。

ホルモテロール：

O-脱メチル化反応には主としてCYP2D6及びCYP2C分子種が関与する (*in vitro*試験) [43]。臨床での曝露量の範囲においてCYP分子種を阻害しない (*in vitro*試験) [43]。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

グリコピロニウム：

初回通過効果：有

ラットに^{14}C-グリコピロニウムを単回経口投与したとき、血漿中放射能濃度に占める未変化体の割合は3.6%であり、主に消化管及び肝の初回通過効果によることが示唆された[39]。

ホルモテロール：

初回通過効果：有

ラット及びイヌに^{3}H-ホルモテロールを単回経口投与したとき、血漿中放射能濃度に占める未変化体の割合はラットで1～3%程度であり、初回通過効果を大きく受けることが示唆された。イヌでは、放射能濃度に占める未変化体の割合は投与後15分で64%、0.5～12時間で29～21%と、ラットに比べ高かった[44]。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

グリコピロニウム：

該当資料なし

ホルモテロール：

ヒト血漿中の微量代謝物*O*-脱メチル体 (Met1) は、モルモット摘出気管のカルバコール誘発収縮に対して、ホルモテロール (*R,R*) -体*と同程度の抑制作用を示した[45]。

(*ホルモテロールの気管支拡張作用は主に (*R,R*) -体によるもので、ホルモテロールの (*S,S*) -体には気管支拡張作用がほとんどない)

7. 排泄

グリコピロニウム：

放射能標識したグリコピロニウム0.2 mgを単回静脈内投与したとき、投与放射能の80%超が未変化体として尿及び胆汁中に排泄され、5%～15%がアルカリ性の加水分解物として回収された。また、総放射能の85%が投与後48時間までに尿中に排泄された (外国人のデータ) [46]。

ホルモテロール：

放射能標識したホルモテロール37 μgを経口投与後直ちに放射能標識したホルモテロール16 μgを静脈内持続注入 (30分) したとき、投与後168時間までに投与放射能の62%が尿中に排泄され、24%が糞中に排泄された (外国人のデータ) [40]。

8. トランスポーターに関する情報

グリコピロニウム：

各種トランスポーター発現細胞を用い、グリコピロニウムのトランスポーター阻害作用及び基質である可能性を検討した結果、グリコピロニウムはOCT1、OCT2、OATP1B1、MATE1及びMATE2-Kを阻害したが、これらトランスポーターに対する50%阻害濃度 (IC_{50}) と臨床用量における血漿中濃度の比較から、相互作用は生じないと考えられた (IC_{50}>100 μM又は測定不能) 。グリコピロニウムのP-gp、BCRP、OAT1、OAT3及びOATP1B3に対する阻害作用は認められなかった。また、グリコピロニウムはOCT1、OCT2、MATE1、MATE2-K、OATP1B1及びOATP1B3の基質であったが、OAT1、OAT3、P-gp及びBCRPの基質ではなかった (*in vitro*試験) [47]。

ホルモテロール：

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害の影響

PPKモデルによるシミュレーションの結果、腎機能が正常な患者 (eGFR：90 mL/min/1.73 m^2) を基準とした場合、中等度の腎機能障害を有する患者 (eGFR：45 mL/min/1.73 m^2) では、グリコピロニウムの見かけの全身クリアランス (CL/F) が約30%低下し、腎機能低下に伴うグリコピロニウムの曝露量の増加が示唆された。ホルモテロールの曝露量に及ぼす腎機能障害の影響は認められなかった[29)]。

(2) 肝機能障害の影響

肝機能障害患者を対象とした試験は実施していない。グリコピロニウムは主に腎排泄によって体内から消失するため、肝機能障害による影響を受けにくいと考えられる。ホルモテロールは主に肝代謝によって体内から消失するため、重度肝機能障害を有する患者では、曝露量の増加が予測される[29)]。

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

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
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増悪させるおそれがある。］
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。］
2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

＜解説＞

2.1 本剤の配合成分である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ので、閉塞隅角緑内障の患者には本剤を投与しないこと。

2.2 本剤の配合成分であるグリコピロニウムの抗コリン作用により、膀胱括約筋の収縮と排尿筋が弛緩し、尿閉を誘発する可能性があるので、前立腺肥大等による排尿障害がある患者には本剤を投与しないこと。

2.3 医薬品の一般的注意事項として設定している。
本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者に本剤を投与した場合、重篤な過敏症が発現する可能性が考えられる。本剤には以下の成分が含まれているので、本剤の投与に際しては、問診等を行い、これらの成分に対し過敏症の既往歴のある患者には、本剤を投与しないこと。

主成分：グリコピロニウム臭化物、ホルモテロールフマル酸塩水和物

添加剤：多孔性粒子 (1,2-ジステアロイル-*sn*-グリセロ-3-ホスホコリン及び塩化カルシウム水和物から成る) 、1,1,1,2-テトラフルオロエタン

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。

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。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

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。

8.2 気管支痙攣が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。他の吸入薬と同様、本剤の吸入後に気管支痙攣が誘発されるおそれがある。

8.3 本剤の投与期間中に発現する慢性閉塞性肺疾患の急性増悪に対しては、短時間作用性吸入β_2刺激剤等の他の適切な薬剤を使用するよう患者に注意を与えること。また、その薬剤の使用量が増加したり、あるいは効果が十分でなくなってきた場合には、疾患の管理が十分でないことが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受診し医師の治療を求めるよう患者に注意を与えること。

8.4 本剤の投与中止により症状が悪化するおそれがあるので、患者自身の判断で本剤の使用を中止することがないよう指導すること。また、投与を中止する場合には、観察を十分に行うこと。

8.5 過度に本剤の使用を続けた場合、不整脈、場合により心停止を起こすおそれがあるので、用法・用量を超えて投与し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について理解させ、用法・用量を超えて使用しないよう注意を与えること。［13.参照］

＜解説＞

8.1 本剤はCOPDに対する長期管理薬として使用する薬剤であり、COPDの症状の軽減・消失及び呼吸機能の維持を図るためには、症状のないときでも本剤を毎日規則正しく使用することが重要である。そのため、本剤を用法・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、本剤による治療が適当ではないと考えられるので、漫然と投与を継続しないこと。

8.2 吸入薬使用時の気管支への刺激を考慮し、吸入薬の一般的な注意喚起として記載した。

8.3 COPDの増悪時には、速やかな重症度判断とそれに応じた対処が必要となる。本剤は既に発現している発作を速やかに軽減させる薬剤ではないので、本剤投与中に発現した急性の発作に対しては、短時間作用性吸入β_2刺激剤 (例えば吸入用サルブタモール硫酸塩) 等のレスキュー薬を使用するよう患者に注意を与えること。また、短時間作用性吸入β_2刺激剤等のレスキュー薬の使用量が増加したり、レスキュー薬の効果が不十分と感じられた場合は、疾患の管理が十分でないことによる疾患の悪化の徴候であることが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受診し適切な治療を受けるよう患者に注意喚起すること。

8.4 本剤はCOPDに対する長期管理薬として使用する薬剤であり、COPDの症状の軽減・消失及び呼吸機能の維持を図るためには、症状のないときでも本剤を毎日規則正しく使用することが重要である。本剤の投与を突然中止すると、症状が急激に悪化するおそれがあるので、本剤を中止する場合には、患者自身の判断で本剤の使用を中止することがないよう、患者を指導すること。

8.5 本剤の配合成分であるホルモテロールは、β_2受容体刺激による気管支拡張作用を有しており、本剤は気道閉塞に対し、気管支拡張作用を発揮する。ホルモテロールはβ_2受容体に高い選択性があるが[48)、49)]、β_1受容体にもわずかに結合するため、過度に使用した場合にはβ_1受容体刺激作用による不整脈や心停止などの重大な心疾患の発現に至る可能性がある。

したがって、用法用量を超えて使用しないように十分注意すること。

(「VIII. 10. 過量投与」の項参照)

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

> **9.1 合併症・既往歴等のある患者**
> **9.1.1 心血管障害（虚血性心疾患、不整脈、心不全等）及び QT 間隔延長のある患者**
> β_1 作用により、症状を増悪させるおそれがある。
> **9.1.2 前立腺肥大症の患者（排尿障害がある場合を除く）**
> 排尿障害が発現するおそれがある。
> **9.1.3 甲状腺機能亢進症の患者**
> 甲状腺機能亢進症の症状を増悪させるおそれがある。
> **9.1.4 高血圧の患者**
> 血圧を上昇させるおそれがある。
> **9.1.5 糖尿病の患者**
> グリコーゲン分解作用により症状を増悪させるおそれがある。
> **9.1.6 低カリウム血症の患者**
> Na^+/K^+ ATPaseを活性化し細胞外カリウムを細胞内へ移動させることにより低カリウム血症を増悪させるおそれがある。
> **9.1.7 気管支喘息の患者**
> 気管支喘息の管理が十分行われるよう注意すること。

＜解説＞

9.1.1 本剤の配合成分であるホルモテロールはβ_2受容体に高い選択性があるが[48)、49)]、β_1受容体にもわずかに結合するため、過度に使用した場合にはβ_1受容体刺激作用による心拍数の増大、収縮期血圧の上昇、不整脈等を起こすことがある。したがって、心血管障害及びQT間隔延長のある患者では、症状が悪化する可能性がある。

9.1.2 本剤の配合成分である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。

9.1.3 甲状腺機能亢進症の患者では様々な組織でβアドレナリン受容体数が増加しており、アドレナリンに対する感受性が高いことから、本剤を含むアドレナリン-β刺激剤の作用により、甲状腺機能亢進症の症状が悪化する可能性がある。

9.1.4 本剤の配合成分であるホルモテロールはβ_2受容体に高い選択性があるが[48)、49)]、β_1受容体にもわずかに結合するため、過度に使用した場合にはβ_1受容体刺激作用による心拍数の増大、収縮期血圧の上昇、不整脈等を起こすことがある。したがって、高血圧の患者では血圧を上昇させるおそれがある。

9.1.5 本剤の配合成分であるホルモテロールの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る結果、血糖値が上昇する可能性がある。

9.1.6 本剤の配合成分であるホルモテロールのβ_2受容体刺激作用により、細胞内のcAMP濃度を上昇させる。このcAMPがNa^+/K^+ ATPase活性を亢進させ、血中カリウムの細胞内への取り込みが促進され[50)]、その結果、血中のカリウムが減少する可能性がある。

9.1.7 本剤に気管支喘息の適応はなく、気管支喘息患者に対する有効性・安全性は確認されていない。気管支喘息を合併したCOPD患者に本剤を使用する場合は、気管支喘息の管理が十分行われるよう注意すること。

(2) 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 30 mL/分/1.73m^2 未満の患者）又は透析を必要とする末期腎不全の患者** グリコピロニウムは主に腎排泄されるため血中濃度が上昇する可能性がある。［16.6.1参照］

＜解説＞

腎機能障害患者を対象とした本剤の薬物動態試験は実施していないが、母集団薬物動態解析の結果、腎機能低下に伴うグリコピロニウムの曝露量の増加が示唆された (「VII. 10. (1) 腎機能障害の影響」の項参照) 。グリコピロニウムは主に腎排泄されるため、重度の腎機能障害患者又は透析を必要とする末期腎不全患者では血中濃度が上昇する可能性がある。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者 **9.3.1 重度の肝機能障害のある患者** ホルモテロールは主に肝臓で代謝されるため血中濃度が上昇する可能性がある。

＜解説＞

肝機能障害患者を対象とした本剤の薬物動態試験は実施していないが、ホルモテロールは主に肝代謝によって体内から消失するため、重度の肝機能障害患者では血中濃度が上昇する可能性がある (「VII. 10. (2) 肝機能障害の影響」の項参照) 。

(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。 ヒトに対する単回投与試験で、グリコピロニウムの極めて低い胎盤通過性が報告されている[32]。ラット及びウサギにグリコピロニウム10 mg/kg/日を皮下投与したとき、胎児体重の減少がみられ[34]、1 mg/kg/日を皮下投与したとき離乳前新生児の体重増加抑制がみられた[34]。また、ホルモテロール3 mg/kg/日あるいは15 mg/kg/日の経口投与により、ラット母動物では、着床数の減少及び吸収胚数並びに出生児損失の増加がみられ、同腹児数及び同腹児重量が低下した[35]。

＜解説＞

妊婦を対象とした臨床試験は実施しておらず、妊娠中の投与に関する安全性は確立していないことから設定した。

ヒトでの単回投与試験 (筋注) において、ごく少量のグリコピロニウムが胎盤関門を通過することが確認された (「VII. 5. (2) 血液－胎盤関門通過性」の項参照) 。グリコピロニウムの生殖試験では催奇形効果は認められなかったが、ラット及びウサギの胎児重量の減少がみられ、またグリコピロニウムをヒトにおける最大曝露量を超える高用量で投与した場合に、離乳前のラット子孫の低体重もみられた。

ラットを用いた毒性試験では、ホルモテロール3 mg/kg/日あるいは15 mg/kg/日の経口投与により、ラット母動物では、着床数の減少及び吸収胚数並びに出生児損失の増加、同腹児数及び同腹児重量の低下が認められている (「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照) 。

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ホルモテロールのヒト乳汁への移行は不明であるが、動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている[34]、[35]。

＜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、授乳中の投与に関する安全性は確立していないことから設定した。

グリコピロニウム又はホルモテロールのヒト乳汁への移行の有無は不明だが、ラットでは、乳汁中に移行することが報告されている (「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」及び「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照) 。

したがって、授乳婦への本剤の投与については、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮のうえ、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＞

小児等を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(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）

<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>カテコールアミン
アドレナリン
イソプレナリン等</td><td>不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがあるので、副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</td><td>併用により、アドレナリン作動性神経刺激の増大が起きる。
そのため、不整脈を起こすことがある。</td></tr>
<tr><td>キサンチン誘導体
テオフィリン
アミノフィリン等
［11.1.2 参照］</td><td rowspan="3">低カリウム血症による不整脈を起こすおそれがある。血清カリウム値のモニターを行うことが望ましい。</td><td>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を増強することがある。</td></tr>
<tr><td>全身性ステロイド剤
プレドニゾロン
ベタメタゾン等
［11.1.2 参照］</td><td rowspan="2">全身性ステロイド剤及び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ことが考えられる。</td></tr>
<tr><td>利尿剤
フロセミド等
［11.1.2 参照］</td></tr>
<tr><td>β遮断剤
アテノロール等</td><td>ホルモテロールの作用を減弱する可能性がある。</td><td>β 受容体において競合的に拮抗する。</td></tr>
<tr><td>QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤
抗不整脈剤
キニジン
プロカインアミド
ジソピラミド等
三環系抗うつ剤等
イミプラミン等</td><td>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。</td><td>いずれも QT 間隔を延長させる可能性がある。</td></tr>
</table>

＜解説＞

- カテコールアミン

  β_2刺激剤の一般的注意事項として記載している。

  アドレナリンやイソプレナリン等のカテコールアミンを併用した場合、これら薬剤もβ受容体刺激作用を有するため、β_1受容体刺激作用による不整脈、場合によっては心停止を引き起こすおそれがあるので、これらの事象の発現に注意し、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

- キサンチン誘導体、全身性ステロイド剤、利尿剤

  β_2刺激剤の一般的注意事項として記載している。β_2刺激剤は、β_2受容体刺激作用により細胞内のcAMP濃度を上昇させる。このcAMPがNa^+/K^+ ATPase活性を亢進させ、血中カリウムの細胞内への取り込みが促進され[50)]、その結果、血中のカリウムが減少する可能性がある。

  テオフィリン等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、cAMP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。ステロイド剤及びチアジド系 (ヒドロクロロチアジド、トリクロルメチアジド等) 、ループ系 (フロセミド等) 等の利尿剤は、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[50)]。

  したがって、本剤とキサンチン誘導体、全身性ステロイド剤あるいは利尿剤との併用により、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疾患を引き起こすおそれがあるので、これらの薬剤との併用時には、必要に応じ血清カリウム値をモニターすることが推奨される。

  (VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

- β遮断剤

  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の配合成分であるホルモテロールと競合的に拮抗し、本剤の作用を減弱する可能性がある。

- QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤

  β_2刺激剤の一般的注意事項として記載している。

  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、抗不整脈剤、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。

8. 副作用

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。

＜解説＞

本剤の有効性及び安全性の検討を目的とした、本剤承認の根拠となった主要な第III相試験(PINNACLE1試験、PINNACLE2試験、PINNACLE4試験、PINNACLE3試験及びKRONOS試験からの継続試験であるPT010007試験) の併合成績において、本剤が投与された1726例のうち200例 (11.6%) において認められた副作用 (治験責任医師等が本剤との因果関係が否定できないと判断した事象) を副作用頻度一覧表に示す。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用
11.1.1 心房細動（0.1%）
11.1.2 重篤な血清カリウム値の低下（頻度不明）［10.2参照］

＜解説＞

11.1.1 前述の第III相試験の併合成績において、本剤群で因果関係の否定できない心房細動が1例、心房粗動が1例報告されているが、重篤な副作用としての報告はなかった。一般的に抗コリン薬の吸入投与は心血管系イベントによる死亡等のリスクを高めるとの報告もある。

頻脈、動悸、胸痛、めまい等の心房細動が疑われる症状が発現した場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.2 前述の第III相試験の併合成績において、本剤群で因果関係の否定できない低カリウム血症が1例報告されているが、重篤な副作用としての報告はなかった。そのため、本項の発現頻度は「頻度不明」としている。

本剤の配合成分であるホルモテロールのβ_2受容体刺激作用により、血中カリウムの細胞内への取り込みが促進され、その結果、血清カリウム値の低下があらわれるおそれがある。本剤による治療開始後は血清カリウム値に留意し、血清カリウム値の低下を認めた場合は、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(「VIII. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照)

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1%未満	頻度不明
消化器	口内乾燥、悪心	—
精神神経系	頭痛、浮動性めまい、落ち着きのなさ、不眠症、振戦	不安、激越
循環器	頻脈、動悸	上室性頻脈、期外収縮
筋・骨格系	筋痙縮	—
内分泌	—	高血糖
泌尿器	尿閉	尿路感染
一般的全身障害	胸痛、過敏症	—

＜解説＞

本剤のCCDS (企業中核データシート) に記載されている事象をもとに、「その他の副作用」の項を設定した。CCDSには、臨床試験の結果を考慮したうえで本剤と合理的な因果関係があると考えられる事象が記載されている。なお、各事象の発現頻度は、前述の併合成績において治験責任医師等が本剤との因果関係が否定できないと判断した事象 (副作用) の集計結果に基づき算出しており、これらの臨床試験で報告がなかった副作用は「頻度不明」と記載している。

◆副作用頻度一覧表

PINNACLE1試験、PINNACLE2試験、PINNACLE4試験、PINNACLE3試験及びPT010007試験の併合成績における副作用の発現例数・頻度 (%) 一覧

	例数 (%)
感染症および寄生虫症	
気管支炎	4 (0.2)
憩室炎	1 (0.1)
胃腸炎	2 (0.1)
帯状疱疹	1 (0.1)
インフルエンザ	1 (0.1)
下気道感染	1 (0.1)
上咽頭炎	2 (0.1)
食道カンジダ症	1 (0.1)
口腔カンジダ症	1 (0.1)
咽頭炎	2 (0.1)
肺炎	1 (0.1)
上気道感染	3 (0.2)
尿路感染	1 (0.1)
ウイルス性咽頭炎	1 (0.1)
細菌性肺炎	1 (0.1)
ウイルス性下気道感染	1 (0.1)
口腔ヘルペス	1 (0.1)
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)	
メラノサイト性母斑	1 (0.1)
血液およびリンパ系障害	
好酸球増加症	2 (0.1)
代謝および栄養障害	
脱水	1 (0.1)
高カリウム血症	1 (0.1)
高トリグリセリド血症	1 (0.1)
高尿酸血症	1 (0.1)
低血糖	1 (0.1)
低カリウム血症	1 (0.1)
低リン酸血症	1 (0.1)
食欲亢進	2 (0.1)
代謝障害	1 (0.1)
食欲減退	1 (0.1)
精神障害	
不眠症	5 (0.3)
神経過敏	1 (0.1)
神経系障害	
大脳萎縮	1 (0.1)
脳血管発作	1 (0.1)
浮動性めまい	11 (0.6)
頭痛	8 (0.5)
片頭痛	1 (0.1)
ナルコレプシー	1 (0.1)
神経炎	1 (0.1)
失神寸前の状態	2 (0.1)
振戦	10 (0.6)
虚血性脳梗塞	1 (0.1)
眼障害	
霧視	1 (0.1)
視力障害	1 (0.1)
耳および迷路障害	
耳痛	1 (0.1)
耳鳴	1 (0.1)
回転性めまい	1 (0.1)
心臓障害	
不安定狭心症	1 (0.1)

	例数 (%)
不整脈	3 (0.2)
心房細動	1 (0.1)
心房粗動	1 (0.1)
右脚ブロック	1 (0.1)
冠動脈疾患	1 (0.1)
心筋梗塞	1 (0.1)
動悸	1 (0.1)
洞性頻脈	2 (0.1)
上室性期外収縮	1 (0.1)
頻脈	1 (0.1)
心室性期外収縮	2 (0.1)
血管障害	
高血圧	6 (0.3)
ほてり	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
急性呼吸不全	1 (0.1)
気管支痙攣	1 (0.1)
慢性閉塞性肺疾患	8 (0.5)
咳嗽	19 (1.1)
咽喉乾燥	1 (0.1)
発声障害	6 (0.3)
呼吸困難	20 (1.2)
労作性呼吸困難	3 (0.2)
鼻出血	2 (0.1)
喀血	3 (0.2)
しゃっくり	1 (0.1)
鼻閉	2 (0.1)
鼻中隔弯曲	1 (0.1)
湿性咳嗽	2 (0.1)
肺うっ血	1 (0.1)
鼻漏	3 (0.2)
低音性連続性ラ音	1 (0.1)
副鼻腔うっ血	1 (0.1)
喀痰増加	3 (0.2)
咽喉刺激感	1 (0.1)
喘鳴	2 (0.1)
上気道の炎症	1 (0.1)
気道うっ血	3 (0.2)
口腔咽頭痛	2 (0.1)
胃腸障害	
腹痛	1 (0.1)
便秘	1 (0.1)
齲歯	1 (0.1)
下痢	1 (0.1)
憩室	1 (0.1)
口内乾燥	13 (0.8)
おくび	1 (0.1)
胃炎	1 (0.1)
胃食道逆流性疾患	3 (0.2)
口腔内潰瘍形成	2 (0.1)
悪心	3 (0.2)
嘔吐	2 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	
発疹	6 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	
関節痛	1 (0.1)
関節炎	1 (0.1)

	例数 (%)
背部痛	1 (0.1)
筋痙縮	8 (0.5)
筋肉痛	1 (0.1)
腎および尿路障害	
頻尿	1 (0.1)
尿閉	3 (0.2)
膀胱痙縮	1 (0.1)
生殖系および乳房障害	
良性前立腺肥大症	3 (0.2)
乳房痛	1 (0.1)
精巣上体嚢胞	1 (0.1)
女性化乳房	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	
無力症	2 (0.1)
胸部不快感	4 (0.2)
胸痛	4 (0.2)
疲労	7 (0.4)
びくびく感	1 (0.1)
全身性浮腫	1 (0.1)
倦怠感	1 (0.1)
末梢性浮腫	1 (0.1)
口渇	1 (0.1)

	例数 (%)
臨床検査	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)
血中カルシウム減少	1 (0.1)
血中クレアチニン増加	2 (0.1)
血中ブドウ糖減少	1 (0.1)
血圧上昇	1 (0.1)
吸気時収縮期血圧低下	1 (0.1)
血中トリグリセリド増加	2 (0.1)
心電図異常	2 (0.1)
心電図 QT 延長	2 (0.1)
心電図T波逆転	1 (0.1)
好酸球数増加	1 (0.1)
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)
ヘマトクリット増加	1 (0.1)
眼圧上昇	1 (0.1)
体重減少	1 (0.1)
体重増加	5 (0.3)
尿中蛋白陽性	1 (0.1)
血液学的検査異常	1 (0.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.1)

MedDRA/J version 21.1

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

本剤の過量投与により、抗コリン剤の薬理学的作用による症状（霧視、口内乾燥、悪心等）並びにβ_2刺激剤の薬理学的作用による症状（筋痙縮、振戦、頭痛、動悸、収縮期高血圧等）があらわれるおそれがある。［8.5参照］

＜解説＞

本剤の過量投与に関するデータは限られており、本剤を過量に投与した場合には、抗コリン剤の薬理学的作用による症状 (霧視、口内乾燥、悪心等) 並びにβ_2刺激剤の薬理学的作用による症状 (筋痙縮、振戦、頭痛、動悸、収縮期高血圧等) が発現する可能性がある。本剤が過量に投与された場合には、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は対症療法を行うこと。

(「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.5」の項参照)

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)患者に本剤を交付する際には、使用説明書を渡し、使用方法を指導するとともに、使用説明書をよく読むよう指導すること。 (2)本剤は防湿のためアルミ包装されているので、使用開始直前にアルミ袋を開封するよう指導すること。 (3)エアゾール剤の噴霧と吸入の同調が難しいと考えられる患者にはスペーサー(吸入用補助器)を使用させることが望ましい。 14.1.2 吸入時 (1)本剤は口腔内への吸入投与のみに使用すること。 (2)よく振ってから使用すること。 14.1.3 保管時 〈製剤共通〉 (1)アルミ袋開封後は湿気を避けて保存すること。 〈120吸入〉 (2)アクチュエーターを週1回洗浄すること。

＜解説＞

14.1.1、14.1.2 本剤の吸入及び保管にあたって留意すべき注意喚起として記載した。詳細な使用方法については、使用説明書を参照すること (「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照) 。

14.1.3 アクチュエーターは噴霧を良好に保つため、週に 1 回、ぬるま湯で洗い流し、十分に乾燥し清潔に保管すること (洗浄・乾燥が不充分だと噴霧不良の原因となる) 。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(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

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

ラット又はイヌを用いたホルモテロールフマル酸塩水和物MDI、グリコピロニウム臭化物MDI及びグリコピロニウム臭化物/ホルモテロールフマル酸塩水和物MDIに関する反復吸入投与毒性試験において、中枢神経系 (行動の一般状態観察) 、心血管系 (心電図) 及び呼吸器系 (呼吸数) の安全性薬理学的評価を実施した[51)] 。

薬剤	動物種	投与期間	試験項目	試験結果
ホルモテロールフマル酸塩水和物MDI	ラット	14日間	中枢神経系	影響なし
	イヌ	14日間	中枢神経系、心血管系、呼吸器系	心拍数増加、呼吸数増加
		3カ月間		
グリコピロニウム臭化物MDI	ラット	14日間	中枢神経系	影響なし
		6カ月間		
	イヌ	14日間	中枢神経系、心血管系、呼吸器系	
		3カ月間		
		6カ月間		
グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールフマル酸塩水和物MDI	ラット	14日間	中枢神経系	影響なし
	イヌ	14日間	中枢神経系、心血管系、呼吸器系	心拍数増加、呼吸数増加
		3カ月間		

(3) その他の薬理試験

該当しない

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験[52)]

動物種	投与経路	性	投与量* (μg/kg)	最大非致死量* (μg/kg)
ラット	吸入投与	雄、雌	126/25、205/41、341/69	341/69
イヌ		雄、雌	14/2.7、79/15、129/17 (雌のみ)	79/15

*グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールフマル酸塩水和物MDI

(2) 反復投与毒性試験[53)]

動物種	投与経路	性	投与量* (μg/kg/日)	無毒性量* (μg/kg/日)	主な所見
イヌ	3カ月間 反復吸入 投与	雄、雌	18/4.5、43/11、61/14	43/11	心拍数増加、 肺胞マクロファージ増加

*グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールフマル酸塩水和物MDI

3カ月間反復投与試験の無毒性量 (43/11 μg/kg/日) は、本剤2吸入を1日2回投与する臨床用量の約60/28倍であり (イヌにおける肺組織への沈着率を25%と推定すると約15/6.8倍) 、イヌ血漿中AUC平均値は、ヒトの1日平均AUC (本剤2吸入1日2回投与時186/154 pg·h/mL) と比べて約58/20倍高くなった。

(3) 遺伝毒性試験

グリコピロニウム及びホルモテロールの個々の活性成分について遺伝毒性が検討されているため、これら2剤の配合剤を用いた遺伝毒性試験は実施していない。

ホルモテロールは、一連の遺伝毒性試験において遺伝毒性はみられていない。

グリコピロニウムは、細菌復帰突然変異試験、TK6細胞を用いた*in vitro*小核試験又はラットを用いた*in vivo*小核試験 (経口投与) において遺伝毒性を示さなかった[54)]。

(4) がん原性試験

グリコピロニウム及びホルモテロールの個々の活性成分についてマウス及びラットを用いたがん原性試験が行われているため、これら2剤の配合剤を用いたがん原性試験は実施していない。

1) グリコピロニウムのがん原性試験[55)]

グリコピロニウムMDIの吸入投与によるマウスがん原性試験を実施し、本試験の条件下でマウスにグリコピロニウムを長期投与したところ、いずれの用量においてもがん原性は認められなかった。被験物質の投与に関連した臨床所見はみられなかったが、すべての用量において統計学的に有意な体重増加量の減少が認められた。病理組織学的検査では、被験物質投与により、鼻部において限定的な非腫瘍性変化が認められた。投与に関連した増殖性 (過形成性、前腫瘍性又は腫瘍性) 変化は認められなかった。結論として、鼻部における影響は、吸入による非特異的な影響であり、グリコピロニウム投与に関連したものではなく、外因性物質の吸入による高い負荷により生じた物理的作用によるものと考えられた。

グリコピロニウムMDIの吸入投与によるラットがん原性試験を実施し、本試験の条件下でラットにグリコピロニウムを長期投与したところ、いずれの用量においてもがん原性は認められなかった。被験物質の投与に関連した臨床所見はみられなかったが、すべての用量において統計学的に有意な体重増加量の減少が認められた。病理組織学的検査では、被験物質投与により、喉頭内及び鼻部において限定的な非腫瘍性変化が認められた。投与に関連した増殖性 (過形成性、前腫瘍性又は腫瘍性) 変化は認められなかった。結論として、鼻部及び喉頭における影響は、吸入による非特異的な影響であり、グリコピロニウム投与に関連したものではなく、外因性物質の吸入による高い負荷により生じた物理的作用によるものと考えられた。

2) ホルモテロールのがん原性試験[55)]

マウス及びラットを用いたホルモテロールのがん原性試験において、ホルモテロールは子宮平滑筋腫 (マウス) 及び卵巣間膜平滑筋腫 (ラット) を誘発したが、これはげっ歯類における高用量β_2刺激薬のクラスエフェクトとして認識されており、臨床的に問題となるものではない。その他には、化合物に関連した発がん性は検出されなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

グリコピロニウム及びホルモテロールの個々の活性成分について生殖発生毒性が検討されているため、これら2剤の配合剤を用いた生殖発生毒性試験は実施していない。

1) グリコピロニウムの生殖発生毒性試験[34)]

① 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

雄ラットには交配前4週間、交配期間及びその後剖検まで、雌ラットには交配前2週間以上、交配期間及びその後妊娠6日 (すなわち、着床) まで皮下注射による投与を行った。雄における投与期間は52日間以上であった。生殖器系への影響として、卵巣、精巣上体及び精巣の絶対及び/又は相対器官重量の変化がみられたが、これらの変化は著しい体重減少に起因するものと考えられた。生殖能力には投与による影響が認められなかったことから、生殖機能に対するグリコピロニウムの無毒性量 (NOAEL) は雄雌ともに10 mg/kg/日であった。しかし、投与期間中に観察された体重及び体重増加量の変化に基づくと、雄雌親動物に対するNOAELは1 mg/kg/日未満であった。

② 胚・胎児発生に関する試験

妊娠6～17日の器官形成期にあるラットに皮下投与した結果、10 mg/kg/日の投与で母体及び胎児の体重に影響がみられたことから、グリコピロニウムの母体毒性及び胚・胎児発生に対するNOAELは1 mg/kg/日であった。

妊娠6～18日の器官形成期にあるウサギに皮下投与した結果、最高用量の10 mg/kg/日群で胎児体重のわずかな減少がみられたが、胚・胎児の生存又は発生に対する影響は認められなかった。1 mg/kg/日群では、胚・胎児発育への影響は認められなかった。母体毒性に対するNOAELは、母動物の体重/体重増加量に変化が認められなかったことに基づいて0.1 mg/kg/日とされたが、胚・胎児発生に対するNOAELは10 mg/kg/日群の胎児体重の減少に基づいて1 mg/kg/日とされた。

③ 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

F_0ラットに、妊娠6日 (着床) から分娩後21日目 (離乳) まで皮下投与を行った。一部のF_1出生児を選択し、離乳後から性成熟期まで、交配試験及び離乳までのF_2出生児の哺育を含めて、評価を行った。1及び10 mg/kg/日群のF_1世代における新生児では、離乳前の期間に体重減少がみられたが、これら新生児に身体的、機能的及び行動の発達に影響は認められなかった。F_0世代の全身毒性に対するNOAELは、高用量で、摂餌量、体重及び体重増加の減少が認められたことから、0.1 mg/kg/日であった。F_0世代の生殖毒性に対するNOAELは受胎能、分娩及び母体に対する影響が認められなかったことから10 mg/kg/日であった。F_1世代の雄及び雌の生殖毒性に対するNOAELは、交配率、受胎能及び母体に対する影響が認められなかったことから、10 mg/kg/日であった。一方、F_1世代の出生児の生後発達に対するNOAELは、10 mg/kg/日で一貫した出生児の体重減少 (F_1世代の離乳前体重) が認められたため、1 mg/kg/日であった。

2) ホルモテロールの生殖発生毒性試験[34)]

ホルモテロールのラット妊娠前及び妊娠中・授乳期経口投与試験では、15 mg/kg/日群において、雄ラットの授胎能の低下、受精率及び胎児の形態異常が軽度にみられた。一方、3 mg/kg/日を投与した母動物では、胎児及び同腹児重量の減少が認められた。

ラット胚・胎児発生に関する試験では、最高1.2 mg/kg/日までホルモテロールを吸入投与したが、ラットの胎児発生に影響は認められなかった。

ウサギ胚・胎児発生に関する経口投与試験では、3.5 mg/kg/日群では胎児発生に影響は認められなかったが、60 mg/kg/日群では肝臓被膜下嚢胞を伴う胎児の出現率の増加及び骨格変異を呈する胎児数の増加がみられた。

ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、ホルモテロールを高用量(3.4 mg/kg/日) 経口投与しても出生児の発育、生殖機能あるいは受胎能力に影響は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験

グリコピロニウム:

グリコピロニウムMDIを用いたマウス及びラット14日間、イヌ3カ月間、ラット及びイヌ6カ月間反復吸入投与毒性試験並びに吸入投与によるマウス及びラットがん原性試験を実施したが、気道に局所刺激性や病理組織学的変化は認められなかった[56)]。

ホルモテロール:

ホルモテロールMDIを用いたラット14日間、イヌ14日間及びイヌ3カ月間反復吸入投与毒性試験を実施したが、気道に局所刺激性や病理組織学的変化は認められなかった[56)]。

グリコピロニウム/ホルモテロール:

グリコピロニウムとホルモテロールの配合剤MDIのラット及びイヌ14日間並びにイヌ3カ月間反復吸入投与毒性試験を実施したが、気道に局所刺激性や病理組織学的変化は認められなかった[56)]。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：

ビベスピエアロスフィア28吸入、ビベスピエアロスフィア120吸入：処方箋医薬品注)

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

ホルモテロールフマル酸塩水和物：劇薬

2. 有効期間

有効期間：2年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意
20.1 缶は空になっても壊したり、穴を開けたり火中に投じないこと。炎や火気の近くで使用したり保管しないこと。
20.2 地方自治体により定められた廃棄処理法に従うこと。

「適用上の注意」は「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照。

使用説明書は「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり (「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照)

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：使用説明書 (「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照)

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

ホルモテロールフマル酸塩水和物：オーキシスタービュヘイラー

同 効 薬：ウルティブロ吸入用カプセル、アノーロエリプタ、スピオルトレスピマット 等

7. 国際誕生年月日
2016年4月25日 (米国)

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

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ビベスピ® エアロスフィア® 28吸入	2019年6月18日	30100AMX00004	2019年9月4日	2019年9月4日
ビベスピ® エアロスフィア® 120吸入	2019年6月18日	30100AMX00005	2022年5月25日	2022年6月6日

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

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容
該当しない

11. 再審査期間
6年間:2019年6月18日～2025年6月17日

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。

13. 各種コード

販売名	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 (9桁) 番号	レセプト電算処理システム用コード
ビベスピ® エアロスフィア® 28吸入	2259808G1020	2259808G1020	126868301	622686801
ビベスピ® エアロスフィア® 120吸入	2259808G2027	2259808G2027	126869001	622686901

14. 保険給付上の注意
該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

1) 【ML-2698-JP-0065】Oishi K, et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018; 13: 3901-7. (PMID：30584291)
2) 【ML-2698-JP-0075】新実彰男. アレルギー. 2016; 65: 757-63.
3) 【ML-2698-JP-0003】社内資料 (中等症から最重症の慢性閉塞性肺疾患患者を対象としたグリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩の第III相国際共同臨床試験 (PINNACLE4試験；PT003014)) (2019年6月18日承認、CTD2.7.6.2)
4) 【ML-3005-JP-0001】Aerosol Consensus Statement: Chest. 1991; 100 (4) : 1106-9. (PMID：1914568)
5) 【ML-3043-JP-0001】Vehring R, et al. Langmuir. 2012; 28 (42) : 15015-23. (PMID：22985189)
6) 【ML-2698-JP-0063】Taylor G, et al. Eur J Pharm Sci. 2018; 111: 450-7. (PMID：29055732)
7) 【ML-2698-JP-0011】社内資料 (日本人におけるグリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩及びグリコピロニウムの単回投与薬物動態 (PT003010)) (2019年6月18日承認、CTD2.7.1.2、2.7.6.2)
8) 【ML-2698-JP-0005】社内資料 (グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩及びグリコピロニウムの心血管系への影響を検討する安全性試験 (PT003009)) (2019年6月18日承認、CTD2.7.2.2、2.7.6.2)
9) 【ML-2698-JP-0034】社内資料 (中等症から重症の慢性閉塞性肺疾患患者を対象としたグリコピロニウムの後期第II相臨床試験 (PT001002)) (2019年6月18日承認、CTD2.7.6.2)
10) 【ML-2698-JP-0037】社内資料 (ホルモテロールフマル酸塩の単回投与試験 (PT0050801)) (2019年6月18日承認、CTD2.7.6.2)
11) 【ML-2698-JP-0035】社内資料 (中等症から重症の慢性閉塞性肺疾患患者を対象としたグリコピロニウムの後期第II相臨床試験 (PT001003)) (2019年6月18日承認、CTD2.7.6.2)
12) 【ML-2698-JP-0048】Fabbri LM, et al. Respir Res. 2016; 17 (1) : 109. (PMID：27586537)
13) 【ML-2698-JP-0036】社内資料 (中等症から重症の慢性閉塞性肺疾患患者を対象としたグリコピロニウムの後期第II相臨床試験 (PT001004)) (2019年6月18日承認、CTD2.7.6.2)
14) 【ML-2698-JP-0039】社内資料 (ホルモテロールフマル酸塩の単回投与試験 (PT005003)) (2019年6月18日承認、CTD2.7.6.2)
15) 【ML-2698-JP-0004】社内資料 (中等症から重症の慢性閉塞性肺疾患患者を対象としたグリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩の後期第II相臨床試験 (PT003005)) (2019年6月18日承認、CTD2.7.6.2)
16) 【ML-2698-JP-0050】Tashkin DP, et al. Respir Med. 2016; 120: 16-24. (PMID：27817811)
17) 【ML-2698-JP-0001】社内資料 (中等症から最重症の慢性閉塞性肺疾患患者を対象としたグリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩の第III相国際共同臨床試験 (PINNACLE1試験；PT003006)) (2019年6月18日承認、CTD2.7.1.2、2.7.6.2)
18) 【ML-2698-JP-0022】Martinez FJ, et al. Chest. 2017; 151 (2) : 340-57. (PMID：27916620)
19) 【ML-2698-JP-0002】社内資料 (中等症から最重症の慢性閉塞性肺疾患患者を対象としたグリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩の第III相国際共同臨床試験 (PINNACLE2試験；PT003007)) (2019年6月18日承認、CTD2.7.6.2)

20) 【ML-3045-JP-0001】社内資料 (中等症から最重症の慢性閉塞性肺疾患患者を対象としたブデソニド／グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩の第III相国際共同臨床試験 (KRONOS試験；PT010006)) (2019年6月18日承認、CTD2.7.6.2)
21) 【ML-2698-JP-0008】社内資料 (中等症から最重症の慢性閉塞性肺疾患患者を対象としたグリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩の第III相国際共同臨床試験 (PINNACLE3試験；PT003008)) (2019年6月18日承認、CTD2.7.6.2)
22) 【ML-3045-JP-0030】社内資料 (中等症から最重症の慢性閉塞性肺疾患患者を対象としたブデソニド／グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩の国内第III相臨床試験 (PT010007)) (2019年6月18日承認、CTD2.7.6.2)
23) 【ML-2698-JP-0051】Sykes DA, et al. J Pharmacol Exp Ther. 2012; 343 (2) : 520-8. (PMID：22854200)
24) 【ML-3001-JP-0252】Ullman A, et al. Allergy. 1992; 47: 384-7. (PMID：1360770)
25) 【ML-2698-JP-0071】Roux E, et al. Gen Pharmacol. 1998; 31 (3) : 349-56. (PMID：9703200)
26) 【ML-2698-JP-0047】社内資料 (ヒトムスカリン受容体サブタイプ (M_1、M_2及びM_3) に対するグリコピロニウムの阻害活性) (2019年6月18日承認、CTD2.6.2.2)
27) 【ML-2698-JP-0052】Trifilieff A, et al. Toxicol Appl Pharmacol. 2015; 287 (1) : 9-16. (PMID：26026369)
28) 【ML-3001-JP-0476】Ida H. Arzneimittelforschung. 1976; 26 (7) : 1337-40. (PMID：12766)
29) 【ML-2698-JP-0038】社内資料 (グリコピロニウム及びホルモテロールフマル酸塩の母集団薬物動態解析報告書) (2019年6月18日承認、CTD2.7.2.3)
30) 【ML-2698-JP-0046】社内資料 (ラットにおける定量的オートラジオグラフィー：グリコピロニウム) (2019年6月18日承認、CTD2.6.4.4)
31) 【ML-2698-JP-0076】社内資料 (ラットにおけるホルモテロールの組織内分布)
32) 【ML-2698-JP-0053】Ali-Melkkilä T, et al. Anaesthesia. 1990; 45 (8) : 634-7. (PMID：2400072)
33) 【ML-3001-JP-0466】佐々木弘三ら. 応用薬理. 1983; 25: 981-91.
34) 【ML-2698-JP-0032】社内資料 (グリコピロニウム、ホルモテロールフマル酸塩及びグリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩の生殖発生毒性試験) (2019年6月18日承認、CTD2.6.6.6)
35) 【ML-2698-JP-0072】社内資料 (ホルモテロールの妊娠前及び妊娠中・授乳期投与試験) (2009年10月16日承認、CTD2.6.6.6)
36) 【ML-2698-JP-0007】社内資料 (グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩定量噴霧式吸入剤の肺への沈着 (PT003020)) (2019年6月18日承認、CTD2.7.2.2、2.7.6.2)
37) 【ML-2698-JP-0041】社内資料 (グリコピロニウムの*in vitro*血漿蛋白結合) (2019年6月18日承認、CTD2.6.4.5、2.7.2.1)
38) 【ML-2698-JP-0073】社内資料 (ホルモテロールの*in vitro*血漿蛋白結合 (843-RD-0354)) (2009年10月16日承認、CTD2.7.2.2)
39) 【ML-2698-JP-0042】社内資料 (グリコピロニウムの*in vitro*代謝) (2019年6月18日承認、CTD2.6.4.5、2.7.2.1)
40) 【ML-4006-JP-0039】Rösenborg J, et al. Drug Metab Dispos. 1999; 27 (10) : 1104-16. (PMID：10497135)
41) 【ML-2698-JP-0043】社内資料 (グリコピロニウムの代謝に関与するシトクロムP450の検討) (2019年6月18日承認、CTD2.6.4.5、2.7.2.1)

42) 【ML-2698-JP-0044】社内資料 (グリコピロニウムのシトクロムP450阻害及び誘導作用の検討) (2019年6月18日承認、CTD2.6.4.7、2.6.5.12)
43) 【ML-2698-JP-0074】社内資料 (ホルモテロールのシトクロムP450阻害作用の検討 (843-RD-0395)) (2009年10月16日承認、CTD2.7.2.2)
44) 【ML-3001-JP-0473】Sasaki H, et al. Xenobiotica. 1982; 12 (12) : 803-12. (PMID:7170790)
45) 【ML-2698-JP-0077】社内資料 (ホルモテロールの代謝物の薬理作用)
46) 【ML-2698-JP-0054】Kaltiala E, et al. J Pharm Pharmacol. 1974; 26 (5) : 352-4. (PMID:4153115)
47) 【ML-2698-JP-0045】社内資料 (グリコピロニウムのトランスポーター阻害作用及び基質の検討) (2019年6月18日承認、CTD2.6.4.7)
48) 【ML-3001-JP-0329】Roux FJ, et al. Am J Respir Crit Care Med. 1996; 153 (5) : 1489-95. (PMID : 8630591)
49) 【ML-3001-JP-0465】Decker N, et al. J Pharm Pharmacol. 1982; 34 (2) : 107-12. (PMID : 6121868)
50) 【ML-3001-JP-0502】Gennari FJ. N Engl J Med. 1998; 339 (7) : 451-8. (PMID : 9700180)
51) 【ML-2698-JP-0027】社内資料 (グリコピロニウム、ホルモテロールフマル酸塩及びグリコピロニウム/ホルモテロールフマル酸塩の安全性薬理試験) (2019年6月18日承認、CTD2.6.2.4)
52) 【ML-2698-JP-0028】社内資料 (グリコピロニウム、ホルモテロールフマル酸塩及びグリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩の単回吸入投与毒性試験) (2019年6月18日承認、CTD2.6.6.2)
53) 【ML-2698-JP-0029】社内資料 (グリコピロニウム、ホルモテロールフマル酸塩及びグリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩の反復吸入投与毒性試験) (2019年6月18日承認、CTD2.6.6.3)
54) 【ML-2698-JP-0030】社内資料 (グリコピロニウム、ホルモテロールフマル酸塩及びグリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩の遺伝毒性試験) (2019年6月18日承認、CTD2.6.6.4)
55) 【ML-2698-JP-0031】社内資料 (グリコピロニウム、ホルモテロールフマル酸塩及びグリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩のがん原性試験) (2019年6月18日承認、CTD2.6.6.5)
56) 【ML-2698-JP-0033】社内資料 (グリコピロニウム、ホルモテロールフマル酸塩及びグリコピロニウム／ホルモテロールの局所刺激性試験) (2019年6月18日承認、CTD2.6.6.7)

2. その他の参考文献

「V. 5. (2) 臨床薬理試験」に関する参考資料

PT003010試験:参1)【ML-2698-JP-0078】Reisner C, et al. Pulm Pharmacol Ther. 2018; 53: 33-8. (PMID: 30218695)
PT003009試験:参2)【ML-2698-JP-0055】Ferguson GT, et al. Pulm Pharmacol Ther. 2018; 49: 67-74. (PMID:29567116)

「V. 5. (3) 用量反応探索試験」に関する参考資料

PT001002試験:参3)【ML-2698-JP-0056】Kerwin EM, et al. Respir Res. 2018; 19 (1) : 38. (PMID: 29506504)
PT0050801試験:参4)【ML-2698-JP-0057】Quinn D, et al. Respir Med. 2014; 108 (9) : 1327-35. (PMID: 25060541)

「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」に関する参考資料

PT001004試験：参5)【ML-2698-JP-0058】Fukushima Y, et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018; 13: 1187-94. (PMID：29695902)

PT005003試験：参6)【ML-2698-JP-0049】Sethi S, et al. Chronic Obstr Pulm Dis. 2017; 4 (1) : 21-33. (PMID：28848908)

PT010006試験：参7)【ML-9949-JP-0003】Ichinose M, et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.2019; 14:2979-2991. (PMID：31920295)

「V. 5. (4) 2) 安全性試験」に関する参考資料

PT003008 (PINNACLE3) 試験：参8)【ML-2698-JP-0023】Hanania NA, et al. Respir Med. 2017; 126: 105-15. (PMID：28427541)

PT010007試験：参9)【ML-9949-JP-0004】Ichinose M, et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2019; 14: 2993-3002. (PMID：31920296)

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ビベスピエアロスフィアは米国で2016年4月、2018年12月に欧州で承認された。

2023年4月現在、40以上の国または地域において承認されている。

米国における承認状況 (2023年11月現在)

発売会社	AstraZeneca
販売名	BEVESPI AEROSPHERE® (glycopyrrolate and formoterol fumarate) inhalation aerosol, for oral inhalation use
承認年月	2016年4月
剤形・規格	吸入用エアゾール剤、120吸入
効能又は効果	本剤はグリコピロニウム臭化物とホルモテロールフマル酸塩を組み合わせた配合剤であり、慢性気管支炎や肺気腫といった慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の患者における気流閉塞に対する長期維持療法を適応とする。 使用に関する重要な制限事項：本剤を急性気管支痙攣の緩和や喘息の治療に使用してはならない。
用法及び用量	2吸入1日2回を吸入投与 本剤は朝夕の1日2回投与とし、1回の投与につき2吸入を行う。1日2回の2吸入よりも多く使用してはならない。

米国の添付文書 (2023年3月)

欧州における承認状況 (2023年11月現在)

発売会社	AstraZeneca UK Limited, 1 Francis Crick Avenue, Cambridge, CB2 0AA, UK
販売名	Bevespi Aerosphere 7.2 micrograms/5 micrograms pressurised inhalation, suspension
承認年月	2018年12月
剤形・規格	吸入用エアゾール剤、120吸入
効能又は効果	本剤の適応は、成人慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者の症状を緩和する気管支拡張維持療法である
用法及び用量	2吸入1日2回を吸入投与 (朝2回吸入、夕2回吸入)

欧州のSmPC (2022年11月)

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解（長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入β_2刺激剤の併用が必要な場合）

5. 効能又は効果に関連する注意

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。

6. 用法及び用量

通常、成人には、1回2吸入（グリコピロニウムとして14.4 μg、ホルモテロールフマル酸塩として9.6 μg）を1日2回吸入投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

本剤は1日2回、できるだけ同じ時間帯に吸入すること。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する海外情報

本邦における「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び欧州のSmPCとは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

ヒトに対する単回投与試験で、グリコピロニウムの極めて低い胎盤通過性が報告されている[32)]。ラット及びウサギにグリコピロニウム10 mg/kg/日を皮下投与したとき、胎児体重の減少がみられ[34)]、1 mg/kg/日を皮下投与したとき離乳前新生児の体重増加抑制がみられた[34)]。また、ホルモテロール3 mg/kg/日あるいは15 mg/kg/日の経口投与により、ラット母動物では、着床数の減少及び吸収胚数並びに出生児損失の増加がみられ、同腹児数及び同腹児重量が低下した[35)]。

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ホルモテロールのヒト乳汁への移行は不明であるが、動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている[34)、35)]。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2023 年 3 月)	**8.1 Pregnancy** Risk Summary There are no adequate and well-controlled trials of BEVESPI AEROSPHERE or its individual components, glycopyrrolate and formoterol fumarate, in pregnant women to inform a drug-associated risk. In animal reproduction studies, glycopyrrolate alone, administered by the subcutaneous route in rats and rabbits, did not cause structural abnormalities or affect fetal survival at exposures approximately 2700 and 5400 times from the maximum recommended human daily inhalation dose (MRHDID), respectively. Glycopyrrolate had no effects on the physical, functional, and behavioral development of rat pups with exposures up to 2700 times the MRHDID. Formoterol fumarate alone, administered by the oral route in rats and rabbits, caused structural abnormalities at 1500 and 61,000 times the MRHDID, respectively. Formoterol fumarate was also embryocidal, increased pup loss at birth and during lactation, and decreased pup weight in rats at 110 times the MRHDID. These adverse effects generally occurred at large multiples of the MRHDID when formoterol fumarate was administered by the oral route to achieve high systemic exposures. No structural abnormalities, embryocidal, or developmental effects were seen in rats that received inhalation doses up to 350 times the MRHDID. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively. Clinical Considerations *Labor or Delivery:* There are no well-controlled human trials that have investigated the effects of BEVESPI AEROSPHERE on preterm labor or labor at term. Because beta$_2$-agonists may potentially interfere with uterine contractility, BEVESPI AEROSPHERE should be used during labor only if the potential benefit justifies the potential risk. **8.2 Lactation** Risk Summary There are no available data on the effects of BEVESPI AEROSPHERE, glycopyrrolate, or formoterol fumarate on the breastfed child or on milk production. There are no available data on the presence of glycopyrrolate or formoterol fumarate in human milk. Formoterol fumarate and glycopyrrolate have been detected in the plasma of undosed rat pups suckling from exposed dams. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for BEVESPI AEROSPHERE and any potential adverse effects on the breast-fed child from BEVESPI AEROSPHERE or from the underlying maternal condition.

出典	記載内容
欧州の SmPC (2022 年 11 月)	**4.6 Fertility, pregnancy and lactation** Pregnancy There are no data on the use of Bevespi Aerosphere in pregnant women. Single-dose studies in humans found that very small amounts of glycopyrronium passed the placental barrier. In animal studies formoterol and glycopyrronium, individually, have caused adverse effects in reproduction studies at very high doses/systemic exposure levels. Bevespi Aerosphere should only be used during pregnancy if the expected benefits outweigh the potential risks. Breast-feeding It is not known whether glycopyrronium or formoterol are excreted in human milk. Evidence of transfer of glycopyrronium and formoterol into maternal milk in rats has been reported. Administration of Bevespi Aerosphere to women who are breast-feeding should only be considered if the expected benefit to the mother is greater than any possible risk to the infant. Fertility Studies in rats have shown adverse effects on fertility only at dose levels higher than the maximum human exposure to formoterol. Glycopyrronium did not cause any adverse effects on fertility in rats. It is unlikely that Bevespi Aerosphere administered at the recommended dose will affect fertility in humans.

(2) 小児等への投与に関する海外情報

本邦における「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び欧州のSmPCとは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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
米国の添付文書 (2023 年 3 月)	**8.4 Pediatric Use** BEVESPI AEROSPHERE is not indicated for use in children. The safety and effectiveness of BEVESPI AEROSPHERE in the pediatric population have not been established.
欧州の SmPC (2022 年 11 月)	**4.2 Posology and method of administration** **Paediatric population** There is no relevant use of Bevespi Aerosphere in children and adolescents (under 18 years of age) for the indication of COPD.

XIII. 備考

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) 粉砕

該当しない

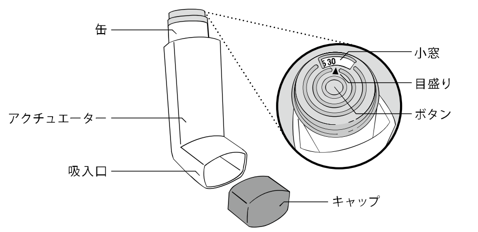
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

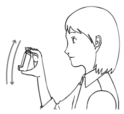
2. その他の関連資料

ビベスピ®エアロスフィア®28吸入を使用される患者さんへ
1回2吸入を1日2回おこなってください

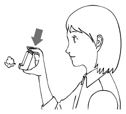
吸入器の各部の名称



未使用の吸入器をはじめて使用するときに限り以下の準備操作をおこなってください



キャップを外し、図のようにボタンが上になるように吸入器を持って、よく振ります。



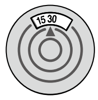
ボタン中央部をしっかり押して、1度空噴霧をします。

※ボタンを押すとお薬が出ますので、眼に入らないように注意してください。

（振る→空噴霧）の操作を、合計で4度おこないます。

これで吸入の準備操作が完了しました。
吸入については、「正しい吸入の方法」をご確認ください。

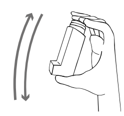
正しい吸入の方法



小窓の表示で、残量が「0」になっていないことをご確認ください。

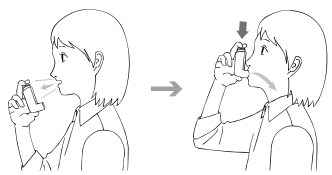
※小窓の表示については、裏面の「小窓の表示について」をご確認ください。

1



キャップを外し、図のようにボタンが上になるように吸入器を持って、よく振ります。

2



苦しくならない程度に、息を十分に吐き出します。

吸入口をくわえ、息をゆっくり・深く吸いながら、ボタン中央部をしっかりと押し、噴霧されるお薬を吸い込みます。

吸入口を口から外し、3秒以上息を止めた後、息をゆっくりと吐き出します。

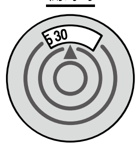
1と**2**をもう1度繰り返し、合計2吸入します。
吸入が終わったらキャップを閉めます。

小窓の表示について

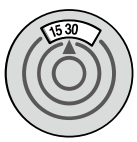
小窓の表示はおおよその残りの吸入回数を確認するためのものです。

小窓に表示される数字は15きざみで、10回噴霧ごとに10進みます（1回噴霧ごとには進みません）。
※実際の残りの吸入回数との間に、誤差が生じることがあります。

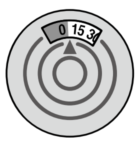
開封時



初回の空噴霧分を含めて表示しているため、矢印が「30」よりも右側を指しています。

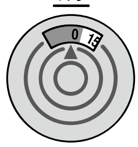


開封後、準備操作の空噴霧をおこなうと「30」が中央付近になります（この時点で小窓に赤い印が少し見えることがあります）。



使用を続けると、赤い印が見えてきます。赤い印が中央付近に近づく前に、新しい吸入器をご準備ください（赤い印が見えてくる時点には個体差があります）。

終了



「0」が小窓の中央付近に表示され、それ以上進まなくなったら、新しい吸入器に取りかえてください。

注意

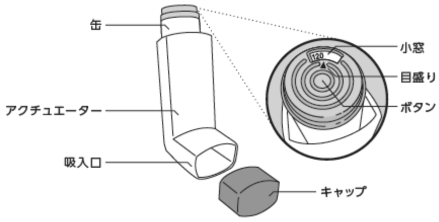
- 本剤は急な症状の悪化を速やかに抑えるお薬ではありません。
- 医師の指示通りに毎日吸入してください。症状の有無にかかわらず、ご自身の判断で吸入の中止・変更をしないでください。
- 使用開始直前にアルミ袋を開封してください。
- アルミ袋開封後は湿気を避けて保存してください。
- 保管の際は同封の携帯袋もご使用いただけます。
- 缶は空になっても壊したり、穴を開けたり火中に投じないでください。炎や火気の近くで使用したり保管しないでください。
- 地方自治体により定められた廃棄処理法に従ってください。

※疑問点や質問等がある場合は医師または薬剤師にご相談ください。

お問い合わせ先
患者様用フリーダイヤル 0120-119-703（9:00〜17:30 土日祝祭日および弊社休業日を除く）
製造販売元 アストラゼネカ株式会社

ビベスピ®エアロスフィア®120吸入を使用される患者さんへ
1回2吸入を1日2回おこなってください

吸入器の各部の名称



未使用の吸入器をはじめて使用するときに限り 以下の準備操作をおこなってください

キャップを外し、図のようにボタンが上になるように吸入器を持って、**よく振ります。**

ボタン中央部をしっかり押して、**1度空噴霧をします。**

※ボタンを押すとお薬が出ますので、顔から離し、眼に入らないように注意してください。

(振る→空噴霧)の操作を、合計で**2度おこないます。**

これで吸入の準備操作が完了しました。
吸入については、**「正しい吸入の方法」**をご確認ください。

正しい吸入の方法

小窓の表示で、残量が「0」になっていないことをご確認ください。

※小窓の表示については、裏面の「小窓の表示について」をご確認ください。

キャップを外し、吸入口や内部に異物がないかご確認ください。

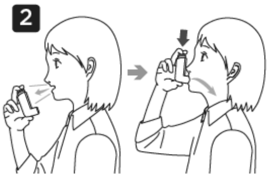
※ボタンを押さないように注意してください。

1

キャップを外し、図のようにボタンが上になるように吸入器を持って、**よく振ります。**

※振るときに、ボタンを押さないように注意してください。

2



苦しくならない程度に、**息を十分に吐き出します。**

※吸入口に息がかからないように注意してください。

吸入口をくわえ、息をゆっくり・深く吸い込みながら、**ボタン中央部をしっかりと押し、噴霧されるお薬を吸入してください。**

吸入口から唇を離し、3秒以上息を止めた後、息をゆっくりと吐き出します。

1と**2**をもう1度繰り返し、合計**2吸入します。**
吸入が終わったらキャップを閉めます。
※アクチュエーターは、週に1回洗浄が必要です。洗浄方法は裏面をご確認ください。

以下のような場合は、左記の準備操作(振る→空噴霧)を2度おこなってから使用してください。
- アクチュエーターを洗浄した後
- 吸入器を落としてしまったとき
- 前回使用してから7日以上経過しているとき

小窓の表示について

小窓の表示はおおよその残りの吸入回数を確認するためのものです。

小窓に表示される数字は20きざみで、
10回噴霧ごとに10進みます(1回噴霧ごとには進みません)。
※実際の残りの吸入回数との間に、誤差が生じることがあります。

開封時 → **終了**

初回の空噴霧分及び、洗浄後の空噴霧分を含めて表示しているため、矢印が「120」よりも右側を指しています。

使用を続けると、赤い印が見えてきます。赤い印が中央付近に近づく前に、新しい吸入器をご準備ください(赤い印が見えてくる時点には個体差があります)。

「0」が小窓の中央付近に表示され、それ以上進まなくなったら、新しい吸入器に取りかえてください。

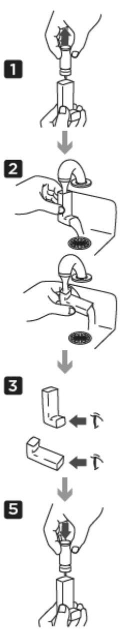
注意

- 本剤は急な症状の悪化を速やかに抑えるお薬ではありません。
- 医師の指示通りに毎日吸入してください。症状の有無にかかわらず、ご自身の判断で吸入の中止・変更をしないでください。
- 使用開始直前にアルミ袋を開封してください。
- アルミ袋開封後は湿気を避けて保存してください。
- アルミ袋開封後、3カ月以上経った場合は、お薬が残っていても廃棄してください。
- 保管の際は同封の携帯袋もご使用いただけます。
- アクチュエーターは週に1回洗浄してください。
- 缶は空になっても壊したり、穴を開けたり火中に投じないでください。炎や火気の近くで使用したり保管しないでください。
- 地方自治体により定められた廃棄処理法に従ってください。

※疑問点や質問等がある場合は医師または薬剤師にご相談ください。

アクチュエーターの洗浄について

お薬が容器内に付着するときちんと噴霧できなくなるため、アクチュエーターをきれいに保つことが重要です。
週に1回、ぬるま湯で洗い流してください。



1 アクチュエーターから、**缶を外した後、キャップを外します。**外した缶は濡らさないようにします。

2 アクチュエーターの中を**約30秒間、ぬるま湯で洗い流し、**その後アクチュエーターをさかさまにして、**さらに約30秒間洗い流します。**
アクチュエーターをよく振り、できる限り内部の水を取り除きます。

3 アクチュエーター内と吸入口を確認してください。もし、お薬が付着しているようなら、再度洗い流してください。

4 アクチュエーターを、キャップを外したまま、風通しがよい場所に置いて、しっかりと乾燥させます。**濡れているうちは、缶をセットしないでください。**

5 アクチュエーターが完全に乾いたら、キャップを閉じた後、薬剤が噴霧しないように注意して、缶をアクチュエーターに差し込みます。
※この時、ボタンの中央部を押すと、目盛りが進む場合があります。

6 缶をアクチュエーターに戻した後は、**裏面の準備操作(振る→空噴霧)を2度おこなってから**使用してください。

お問い合わせ先
患者様用フリーダイヤル **0120-119-703** (9:00〜17:30 土日祝祭日および弊社休業日を除く)

製造販売元 アストラゼネカ株式会社
2021年12月作成
BKP18A