新薬紹介総説

新しい COPD 治療の選択肢： 長時間作用性抗コリン薬，グリコピロニウム

吉末 元，小沢 政成，平塚 真紀，中西 昌樹

要約：グリコピロニウム臭化物 (glycopyrronium bromide；化合物コード NVA237，以下，グリコピロニウム) は長時間作用性抗コリン薬 (long-acting muscarinic antagonist：LAMA) であり，慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease：COPD) 患者に対する長期管理薬として 2012 年 9 月，日本および EU において承認された。グリコピロニウムは 1 日 1 回吸入投与の気管支拡張薬であり，COPD 患者に対する気管支拡張効果が 24 時間持続する。グリコピロニウムは，COPD 治療薬としてすでに広く臨床使用されている LAMA であるチオトロピウムと比較し，初回投与後の気管支拡張効果の発現が有意に速いという特徴を有する。また，in vitro 薬理試験の結果から，グリコピロニウムはチオトロピウムと比較して，ムスカリン受容体サブタイプの M_2 受容体よりも M_3 受容体に対する選択性が高く， M_3 受容体に対する結合が平衡状態に達するまでの時間が短いことが明らかとなっている。中等症から重症の COPD 患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験の結果，グリコピロニウム 50 μ g 1 日 1 回の投与は，プラセボと比較して気管支拡張効果，呼吸困難感，健康関連 QOL，運動耐容能を有意に改善し，さらに COPD の増悪を有意に減少させる効果が示されている。また，非盲検のチオトロピウムとの比較では，グリコピロニウムはトラフ 1 秒量，呼吸困難感，健康関連 QOL，COPD 増悪の評価項目に関してチオトロピウムと同等の効果を示し，初回投与後の気管支拡張効果の発現はチオトロピウムより有意に速いことが示されている。グリコピロニウム 50 μ g 1 日 1 回の投与に伴う有害事象の発現頻度は，プラセボ，チオトロピウムを投与した場合と同程度であり，臨床使用にお

ける安全性が示唆された。

1. はじめに

慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease：COPD) は喫煙，大気汚染，粉塵や化学物質への暴露等に起因する慢性炎症性の呼吸器疾患であり，気道閉塞と肺の動的過膨張により労作時の呼吸困難を引き起こす(1)。全世界における死因別死亡率の順位は現時点のところ第 4 位であるが，WHO の調査によれば 2020 年までには第 3 位になると予測されている(2)。

安定期 COPD の薬物療法として気管支拡張薬，吸入ステロイド (inhaled corticosteroid：ICS)，メチルキサンチン，喀痰調整薬等が使用されるが，治療の中心は長時間作用性気管支拡張薬である。具体的には，軽症 (第Ⅰ期) では短時間作用性気管支拡張薬 (short-acting beta2 agonist：SABA，short-acting muscarinic antagonist：SAMA) の頓用，中等症 (第Ⅱ期) では長時間作用性抗コリン薬 (long-acting muscarinic antagonist：LAMA) あるいは長時間作用性 β_2 刺激薬 (long-acting beta2 agonist：LABA) の定期的使用，およびメチルキサンチンも含む作用機序の異なる気管支拡張薬の併用，重症 (第Ⅲ期) 以上で増悪を繰り返す患者には ICS や喀痰調整薬の追加投与が推奨される(1)。長時間作用性気管支拡張薬としては，1 日 2 回投与である LABA のサルメテロール，ホルモテロール，1 日 1 回投与である LABA のインダカテロール，ツロブテロール (貼付剤)，LAMA のグリコピロニウム，チオトロピウムが挙げられる(1)。

COPD の治療は長期にわたることから，アドヒアラ

キーワード：グリコピロニウム，長時間作用性，抗コリン薬，1 日 1 回，COPD
ノバルティスファーマ株式会社 メディカル・サイエンティフィックアフェアーズ本部
(〒106-8618 東京都港区西麻布 4-17-30)

E-mail: hajime.yoshisue@novartis.com 原稿受領日：2013 年 6 月 27 日，依頼原稿

Title: A new therapeutic choice for COPD: glycopyrronium bromide, a long-acting muscarinic antagonist

Author: Hajime Yoshisue, Masanari Kozawa, Maki Hiratsuka, Masaki Nakanishi

ンス（患者が積極的に治療方針の決定に参加し，その決定に従って治療を受けること）の向上は良好な治療効果を得るために重要である。治療の簡便性，治療効果の即効性，および効果の持続性は，いずれも COPD 患者のアドヒアランスを向上させるための重要な要素であると考えられている(3)。治療の簡便性は，高齢者が主である COPD 患者において特に重要であり，吸入手技が簡便であること，また吸入回数が少ないことが求められる。

グリコピロニウムは1日1回吸入投与の LAMA であり，専用の単容量型ドライパウダー吸入器（single-dose dry powder inhaler：SDDPI）を用いて投与する。グリコピロニウムはチオトロピウムと同様にその気管支拡張効果が24時間持続すること，チオトロピウムと比較して初回投与時における気管支拡張効果の発現が速いことが示されている。日本において，グリコピロニウムは「慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎，肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解」を効能・効果として，2012年9月に50 μ g カプセルが承認されている（販売名：シーブリ[®]吸入用カプセル50 μ g）。

以下，グリコピロニウムの薬理学的特性および臨床試験成績について概説する。

2. グリコピロニウムの薬理学的特性

1) 気道におけるムスカリン受容体の機能

気道における副交感神経は，気管支収縮をつかさどる主たる神経経路である。コリン作動性の神経線維は，脳幹の疑核を起始部として迷走神経となり，気道壁に局在する副交感神経節においてシナプスを形成する。これらの神経節からは，短い節後線維が気道平滑筋および粘膜下腺に伸びている。これらの神経が刺激された場合，アセチルコリン（ACh）が遊離され，ムスカリン受容体に作用する。7回膜貫通型の G タンパク質共役型受容体であるムスカリン受容体には5種類のサブタイプが存在し，特にサブタイプ $M_1 \sim M_3$ 受容体のヒト肺組織（気道）における発現と機能が明らかとなっている(4)。

M_1 受容体は副交感神経節に存在し，神経の興奮伝達に関与する。すなわち，節前線維神経終末から遊離された ACh が M_1 受容体に結合することにより，神経の興奮が末梢に伝達される。 M_2 受容体は副交感神経節後線維の終末に存在し，ACh の M_2 受容体への結合を介して，副交感神経節後線維終末からの ACh の遊離を抑制するネガティブフィードバック機能を有している。気道平滑筋に発現する M_3 受容体は，コリン作動

性の気管支収縮を中心的に担う受容体であると考えられている。

グリコピロニウムは，ムスカリン性アセチルコリン受容体に競合的拮抗薬として作用する合成第四級アンモニウム化合物である（図1）。グリコピロニウムは，5種類のムスカリン受容体サブタイプのうち M_3 受容体に対して比較的高い選択性を示し，副交感神経終末から遊離される ACh に起因した気管支収縮作用を阻害する。本原薬は 3R,2S 体と 3S,2R 体から構成される立体異性体のラセミ混合物であるが，グリコピロニウムの薬理活性の大部分は， M_3 受容体に対して100倍高い親和性を示す 3S,2R エナンチオマーであることが示されている。

2) ムスカリン受容体に対する結合親和性

グリコピロニウム，および同じ LAMA であるチオトロピウムのムスカリン受容体に対する解離速度定数 (k_{off}) を算出するため，ヒト M_3 受容体を強制発現させた CHO (Chinese hamster ovary) 細胞由来の膜画分標本を用いて *in vitro* 受容体結合阻害実験を行った。非生理的条件 (10 mM HEPES, 1 mM $MgCl_2$, Na^+ 非存在，室温)，あるいは生理的条件 (HBSS: Hanks' balanced salt solution, Na^+ 存在，37°C) のもと，放射能標識した [3H]N-methyl-scopolamine ([3H]NMS, ムスカリン受容体のリガンド) 存在下で非標識のアンタゴニスト（チオトロピウムあるいはグリコピロニウム）を添加し， M_3 受容体に対する結合親和性を評価した。チオトロピウム，グリコピロニウムそれぞれの M_3 受容体に対する結合親和定数 (pK_i)，解離速度定数 (k_{off})，および解離半減期 ($t_{1/2}$) を表1に示す。非生理条件下と比較して，生理的条件下では明らかに両薬剤の M_3 受容体に対する親和性 (pK_i) が低く， k_{off} が大きい。薬剤の受容体からの $t_{1/2}$ は k_{off} が大きくなるほど短くなるため，チオトロピウムおよびグリコピロニウムの M_3 受容体からの $t_{1/2}$ は，非生理条件下 (462分，173分) と比較して生理条件下では1/10以下になる (46.2分，11.4分) ことが明らかとなった。臨床においては，チオトロピウムとグリコピロニウムのいず

図1 グリコピロニウム臭化物の構造式

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

れも1日1回投与により COPD 患者の気管支拡張効果が24時間持続することが明らかとなっており（後述），この *in vitro* 薬理試験の結果は，臨床における作用持続性が必ずしも *in vitro* での受容体結合時間と相関していないことを示唆している．ただし，いずれの条件下においても，グリコピロニウムが M_3 受容体に結合している時間は，チオトロピウムと比較して $1/3 \sim 1/4$ 程度であった（表1）(5)．

上述したように M_2 受容体は ACh 遊離に対するネガティブフィードバックの機能を有しており， M_2 受容体の抑制は ACh 過剰分泌のリスクをもたらす．そこで，生理条件下でムスカリン M_2 受容体に対するチオトロピウムおよびグリコピロニウムの結合反応性を同様に解析した（表2）．チオトロピウムの M_2 受容体からの $t_{1/2}$ は 10.8 分と， M_3 受容体からの $t_{1/2}$ (46.2 分) の約 $1/4$ であった(5)．一方，グリコピロニウムの M_2 受容体からの $t_{1/2}$ は 1.07 分と， M_3 受容体からの $t_{1/2}$ (11.4 分) の約 $1/10$ であり，グリコピロニウムは M_3 受容体と比較して M_2 受容体からは約 10 倍速い速度で解離することが示唆された(5)．すなわち，ムスカリン受容体 (M_2 , M_3) に対する解離時間の観点から，グリコピロニウムはチオトロピウムと比較して M_3 受容体に対する選択性が高いことが示唆された．

3) 作用発現時間

上記 *in vitro* 薬理試験から算出されたグリコピロニウム，チオトロピウムの受容体結合に関する速度論パラメータを用い， pK_i 値に基づいた同効力の濃度（平衡状態の M_3 受容体を占有する割合が同等になる条件での濃度）における各薬剤の M_3 受容体を介した作用発現時間をシミュレーションした．その結果，グリコピロニウムの M_3 受容体への結合が平衡状態に到達す

るまでに要する時間は，チオトロピウムと比較して $1/4 \sim 1/5$ であることが推定された（図 2A）．実際，ヒト M_3 受容体を強制発現させた CHO 細胞において，メサコリン刺激に伴う細胞内カルシウム濃度を指標に各薬剤の作用発現時間を検討した結果，グリコピロニウムはチオトロピウムと比較して速やかに細胞内カルシウム濃度の上昇を抑制した．メサコリンによる細胞内へのカルシウム流入を 50% 阻害するのに要する時間はグリコピロニウムで 6.1 ± 2.1 分であったのに対し，チオトロピウムでは 29.4 ± 4.2 分であった（図 2B）．同様に，ラット M_3 受容体における速度論パラメータを用い，同効力と予想される濃度におけるグリコピロニウム (10 nM) とチオトロピウム (3 nM) の受容体占有率をシミュレーションした．その結果， M_3 受容体への結合が平衡状態に到達するまでの時間は，グリコピロニウムでチオトロピウムと比較して $1/2 \sim 1/3$ であることが推定された（図 2D）．実際，ラット気道平滑筋を用いた *ex vivo* の試験系において，グリコピロニウムはチオトロピウムと比較して有意に速くベタネコール誘導性の気管支収縮を抑制した．気管支収縮を 50% 阻害するまでに要する時間はグリコピロニウムで 9.8 ± 0.8 分であったのに対し，チオトロピウムでは 24.6 ± 2.3 分であった（図 2C）(5)．以上の結果より，グリコピロニウムはチオトロピウムと比較して，等しい効果を示す濃度においては，効果発現までの時間が短い，すなわちより速やかな作用発現をもたらすことが明らかとなった．

4) In vivo における結合持続性

ラットを用いてグリコピロニウムとチオトロピウムの肺組織における結合持続性を検討した結果が報告されている(6)．

表1 受容体結合アッセイに基づくチオトロピウム，グリコピロニウムのムスカリン M_3 受容体に対する結合パラメータ

リガンド	非生理条件			生理条件		
	pK_i	k_{off} (min^{-1})	$t_{1/2}$ (min)	pK_i	k_{off} (min^{-1})	$t_{1/2}$ (min)
チオトロピウム	11.10 ± 0.02	0.0015 ± 0.0002	462	10.37 ± 0.04	0.015 ± 0.002	46.2
グリコピロニウム	10.30 ± 0.04	0.004 ± 0.002	173	9.59 ± 0.05	0.061 ± 0.003	11.4

両薬剤とも解離速度定数 (k_{off}) は生理条件下で非生理条件下と比較して明らかに大きく， M_3 受容体から解離しやすくなる．（文献 5 より改変して引用）

表2 チオトロピウム，グリコピロニウムのムスカリン M_2 , M_3 受容体に対する結合パラメータ

ムスカリン受容体	チオトロピウム		グリコピロニウム	
	k_{off} (min^{-1})	$t_{1/2}$ (min)	k_{off} (min^{-1})	$t_{1/2}$ (min)
M_2	0.064 ± 0.006	10.8	0.646 ± 0.04	1.07
M_3	0.015 ± 0.002	46.2	0.061 ± 0.003	11.4

生理条件下で行われた受容体結合アッセイに基づく値を示す．いずれの薬剤も M_2 受容体に対する解離速度定数 (k_{off}) が M_3 受容体に対する解離速度定数 (k_{off}) より大きく， M_3 に対してより長く貯留することがわかる．（文献 5 より改変して引用）

Sprague-Dawley ラットに可溶化させたチオトロピウム (0.6~6.4 nmol/kg), イプラトロピウム (7.3 nmol/kg), グリコピロニウム (7.5 nmol/kg) を気管内投与し, 投与から 2, 12, 24 時間後に肺組織を摘出しホモジナイズした。In vivo 投与により受容体に結合したと思われる薬剤の解離を最小限に抑えるため, 冷却下で調製されたタンパク質および $[^3\text{H}]\text{NMS}$ を用いて, 飽和結合実験を行った。 $[^3\text{H}]\text{NMS}$ の結合親和性を示す解離定数 (K_d) が, 抗コリン薬を気管内投与しなかったコントロールラット由来の組織 ($K_d=254 \pm 7 \text{ pM}$) と比較して, チオトロピウムを投与したラットの肺由来組織において有意に増大し, これは投与 24 時間後まで維持されていた (2.1 nmol/kg 投与 24 時間後で $K_d=400 \pm 33 \text{ pM}$, $P<0.05$ vs. コントロール; 表 3)。すなわち, 投与から 24 時間後においてもチオトロピウムは $[^3\text{H}]\text{NMS}$ のムスカリン受容体への結合を阻害していることが示された。グリコピロニウム投与 24 時間後のラット由来組織においても同様に K_d 値の有意な上昇が認められ (7.5 nmol/kg 投与 24 時間後で $K_d=373 \pm 16 \text{ pM}$, $P<0.05$ vs. コントロール), グリコピロニウムの肺組織での結合持続性が示された。一方, SAMA であるイプラトロピウムに関しては, 投与 2 時間後では K_d 値の有意な上昇が認められたが, 投与 12

時間後にはコントロールと同等の値に戻り, イプラトロピウムのムスカリン受容体への結合が維持されていないことが確認された (表 3) (6)。

3. グリコピロニウムの臨床効果と安全性

1) 薬物動態

外国人 COPD 患者を対象に, グリコピロニウム 50 μg を 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与した際の薬物動態を検討した結果, 最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}) は 5 分 (中央値) であり, 投与 1 日後および 14 日後の最高血漿中濃度 (C_{max}) は, それぞれ $146 \pm 109 \text{ pg/mL}$, $166 \pm 97.3 \text{ pg/mL}$ であった。上記同様にグリコピロニウム 100 μg を投与した際の $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ から推定された累積係数は, 1.44 (90%信頼区間, 1.15~1.79) であった。グリコピロニウム 50~200 μg の範囲内では, $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$, C_{max} および未変化体尿中排泄量は用量に比例した (7)。

肺におけるグリコピロニウムの薬物動態を検討するため, 健康人を対象とした臨床試験 (静脈投与 20 症例, 吸入投与 18 症例, 吸入投与 + 活性炭経口投与 17 症例) より得られた血漿中薬物濃度データ (計 837 測定点) を用いて, Nonlinear Mixed Effects Modeling (NONMEM) による母集団薬物動態解析を実施した。

図2 グリコピロニウム, チオトロピウムの作用発現までの時間を示す薬理学試験

(A) 各薬剤の K_i 値の 30 倍の濃度 (同等の効果をもたらすと予想される濃度) における M_3 受容体を介した作用発現速度のシミュレーション。縦軸にフリーの (薬物と結合していない) M_3 受容体の割合, 横軸に時間を示す。(B) ヒト M_3 受容体を発現する CHO 細胞における, メサコリン誘導性細胞内カルシウム濃度上昇に対する各薬剤の抑制効果の発現速度。縦軸に細胞内カルシウム濃度を反映する蛍光強度, 横軸に時間を示す。(C) ベタネコール誘導性の気道平滑筋 (ラット由来) 収縮に対する各薬剤の抑制効果の発現速度。(D) ラット M_3 受容体に対して得られていたグリコピロニウムとチオトロピウムの受容体動態のパラメータを用いた, 受容体占有速度のシミュレーション。(文献 5 より引用)

表3 抗コリン薬を気管内投与されたラット由来肺組織を用いた [^3H]NMS の飽和結合実験

薬剤	用量 (nmol/kg)	投与からの時間 (h)	K_d (pM)
コントロール			254 $\pm$ 7
チオトロピウム	0.6	2	409 $\pm$ 21**
		24	336 $\pm$ 33**
	2.1	2	421 $\pm$ 23**
		24	400 $\pm$ 33**
	6.4	2	565 $\pm$ 31**
		24	403 $\pm$ 26**
グリコピロニウム	7.5	2	414 $\pm$ 34**
		24	373 $\pm$ 16**
イプラトロピウム	7.3	2	360 $\pm$ 8**
		12	275 $\pm$ 19

チオトロピウム, グリコピロニウム投与されたラットにおいては, 投与 24 時間後も [^3H]NMS の解離定数 (K_d) がコントロールと比較して有意に上昇しており, 肺組織への薬剤の持続的結合が示された. 数値は平均値 $\pm$ 標準誤差で示す (4~16 ラット由来). ** $P < 0.01$ vs. コントロール. (文献 6 より改変して引用)

グリコピロニウムの体内動態モデルには, 肺および腸管からの 1 次吸収を仮定した 3-コンパートメントモデルを用いた. 上記解析より, 吸入したグリコピロニウムの絶対的バイオアベイラビリティは 56.5% であり, 52.6% は肺から, 3.9% は腸管から吸収されることが推定された. また, 経肺吸収されるグリコピロニウムの 79% は, 吸収半減期が約 3.5 日と緩やかに吸収される一方, 全身循環にまわったグリコピロニウムは速やかに消失する (全身クリアランス CL_{tot} , 44.9 L/h, 循環コンパートメントの分布容積 V_1 , 11.3 L) ことが推定された(8). このグリコピロニウムの肺からの緩やかな吸収, および全身循環からの速やかな消失が, 1 日 1 回投与によってもたらされる 24 時間の気管支拡張効果と良好な安全性 (後述) に寄与していると考えられる.

なお, グリコピロニウムの適切な投与レジメンに関する知見を得るため, 上記モデルを用いて 1 日 1 回 50 μg および 1 日 2 回 25 μg 吸入投与に伴う定常状態時の肺および血漿中薬物動態プロファイルを予測した. その結果, ピーク・トラフ間の変動幅は 1 日 1 回投与と比較して 1 日 2 回投与で小さいものの, ほぼ同様なプロファイルを示した(8).

2) 用量探索試験

グリコピロニウムの COPD 患者に対する有効性と安全性を評価するため, 中等症から重症の COPD 患者を対象として第 II 相の臨床試験が実施された.

A2205 試験は, フランス, ベルギーおよび日本の 3 カ国で実施された多施設共同, 無作為化, 二重盲検, プラセボ対照, 非盲検チオトロピウム対照, 不完備型ブロッククロスオーバーデザインによる用量探索試験

である. 中等症または重症の COPD 患者 83 例に, グリコピロニウム 12.5, 25, 50, 100 μg , プラセボ, あるいはチオトロピウム 18 μg (非盲検) を 1 日 1 回 (朝), SDDPI を用いて 7 日間連続投与した. 主要評価項目を投与 7 日後のトラフ FEV_1 (forced expiratory volume 1, 1 秒量; 投与 23 時間 15 分後および 23 時間 45 分後に測定した 1 秒量の平均値) として, グリコピロニウムのプラセボに対する優越性を検証した.

投与 7 日後のトラフ FEV_1 の最小二乗平均 (least square mean : LSM) は, グリコピロニウムの用量依存的に増加した. また, グリコピロニウムの全ての用量およびチオトロピウムで, トラフ FEV_1 の LSM はプラセボと比較して有意に高かった (図 3). 特に, グリコピロニウム 50, 100 μg とプラセボとの LSM の群間差はそれぞれ 131 mL, 142 mL であり, チオトロピウムとプラセボとの群間差 127 mL と同等であった(9).

本試験では, 投与 1 日後 (初回投与) と投与 7 日後において, 吸入後 5, 15, 30 分, 1, 2, 3, 4, 5 時間にもスパイロメトリーを実施し, 経時的な 1 秒量の変動を調べている. 投与 1 日後のピーク FEV_1 の LSM は, グリコピロニウムの全ての用量 (12.5, 25, 50, 100 μg) およびチオトロピウムで, プラセボと比較して有意に高かった ($P < 0.05$). また, 投与 1 日後のピーク FEV_1 の LSM はグリコピロニウム 50, 100 μg で非盲検チオトロピウムと比較して有意に高く ($P < 0.05$), 投与初日においてはグリコピロニウムがチオトロピウムと比較して気管支拡張効果の発現が速いことが示された. 一方, 投与 7 日後のピーク FEV_1 の LSM は, グリコピロニウムの全ての用量およびチオトロピウムでプラセボと比較して有意に高かった ($P < 0.05$) が, グ

図3 第Ⅱ相試験におけるグリコピロニウムの投与量と気管支拡張効果

投与7日後のトラフFEV₁をプラセボとの比較(左)またはチオトロピウムとの比較(右)で示す。値は最小二乗平均と95%信頼区間。* $P<0.05$ 。(文献9より引用)

リコピロニウムとチオトロピウム間に有意差は見られなかった(9)。

本試験で観察された有害事象の発現率はグリコピロニウム 12.5, 25, 50, 100 µg, プラセボ, 非盲検チオトロピウムでそれぞれ 20.0, 21.6, 20.8, 14.8, 12.7, 13.0%であり, グリコピロニウムで用量依存的に増加する傾向は見られなかった(9)。

3) プラセボ対照試験: GLOW1

第Ⅱ相試験(A2205)の結果を受けて行われた, グリコピロニウム 50 µg 1日1回投与のプラセボ対照試験, GLOW1(第Ⅲ相試験)の結果について概説する。

GLOW1 (GLycopirronium bromide in COPD airWays clinical study 1)は, 中等症から重症のCOPD患者を対象として行われた国際共同(日本を含む13ヵ国), 多施設共同, 無作為化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間比較試験である。822例(日本人96例を含む)のCOPD患者をグリコピロニウム 50 µgあるいはプラセボに割り付け, 26週間にわたり連続投与を行った。主要評価項目を投与12週後のトラフFEV₁として, グリコピロニウム 50 µgのプラセボに対する優越性を検証した。

主要評価項目である12週後のトラフFEV₁(投与から23時間15分後および23時間45分後のFEV₁の平均値)のLSMは, グリコピロニウムでプラセボと比較して有意に高かった(群間差108 mL, $P<0.001$)。トラフFEV₁の群間差は投与1日後, 26週後においてグリコピロニウムでプラセボと比較して有意に高く(いずれの時点でも $P<0.001$)、グリコピロニウムによる気管支拡張効果が26週間にわたり維持されることが明らかとなった(10)。

また, 投与1日, 12週, 26週後の24時間にわたるFEV₁を経時的に測定したところ, 投与後5分から23

時間45分までのすべての測定時点において, グリコピロニウムはプラセボと比較して有意に高い気管支拡張効果を示した(図4)。すなわち, COPD患者に対するグリコピロニウムの1日1回投与の妥当性が確認された。また, 初回投与(投与初日)5分後, 15分後のFEV₁値はプラセボと比較してそれぞれ93 mL, 144 mL高く(いずれも $P<0.001$)、気管支拡張効果の速やかな発現が示された(10)。

副次評価項目として解析したTDI (transition dyspnea index) 値は, 投与26週後においてグリコピロニウムでプラセボと比較して有意に高く($P<0.001$)、LSMの群間差は1.04と臨床的に意味のある1を上回った。すなわち, グリコピロニウムはCOPD患者の呼吸困難感を有意に改善することがわかった。健康関連QOLを評価するSGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire)の総スコアは, 投与26週後においてプラセボと比較し有意に改善した($P=0.004$)。LSMの群間差は臨床的に意味のある最小の差である-4には達しなかったが, -2.81であった(10)。

その他の評価項目として, グリコピロニウムのCOPD増悪に対する抑制効果を解析した。中等度(全身性ステロイドまたは抗生物質投与を必要とした)あるいは重度(入院を必要とした)のCOPD増悪の初回発現までの時間に関し, グリコピロニウムはプラセボと比較してそのリスクを31%抑制した($P=0.023$)(10)。

また, 最大吸気量(inspiratory capacity: IC)を測定したところ, 投与1日後, 12週後, 26週後, 全ての時点において, グリコピロニウムはプラセボと比較して有意に高いIC改善効果を示した(トラフ値でそれぞれLSMの群間差104 mL, 97 mL, 113 mL, いずれも $P<0.001$)(10)。

26週間の有害事象の発現頻度はグリコピロニウムで57.5%, プラセボで65.2%と, グリコピロニウムで低い傾向にあった。最も発現頻度が高かったのは, COPDの悪化であった(グリコピロニウム20.2%, プラセボ27.3%)。また, 重篤な有害事象の発現頻度は, グリコピロニウムで8.4%, プラセボで9.0%, 最も発現頻度が高かったのはCOPDの悪化であった(グリコピロニウム1.6%, プラセボ4.1%)。死亡例は両群でそれぞれ3例ずつみられた(グリコピロニウム0.5%, プラセボ1.1%)が, いずれの死亡も治験薬との関連性があるとは考えられていない(10)。

4) チオトロピウムとの比較: GLOW2

GLOW2は, 中等症から重症のCOPD患者を対象として行われた, 国際共同(海外18ヵ国), 多施設共同,

図4 グリコピロニウムによる気管支拡張効果の24時間持続性

投与初日 (A), 26週後 (B) の1秒量の経時的変化を示す。投与後全ての測定時点でグリコピロニウムはプラセボと比較して有意に ($P<0.01$) 1秒量が高かった。(GLOW1: 文献10より引用)

ランダム化, プラセボ対照, 3群の並行群間比較試験である。COPD患者1,066例をグリコピロニウム50 μ g, チオトロピウム18 μ g (非盲検), プラセボに割り付け, 52週間にわたりその経過を観察した。主要評価項目を投与12週後のトラフFEV₁として, グリコピロニウム50 μ gのプラセボに対する優越性を検証した。

主要評価項目である12週後のトラフFEV₁値は, グリコピロニウムでプラセボと比較して有意に高く (群間差97 mL, $P<0.001$), この効果は投与26週 (群間差134 mL, $P<0.001$), 52週 (群間差108 mL, $P<0.001$) でも維持されていた。チオトロピウムのトラフFEV₁値もまた, すべての測定時点でプラセボと比較して有意に高い値を示した (全ての時点で $P<0.001$)。グリコピロニウムとチオトロピウムによる呼吸機能改善効果は同等であったが, 投与26週目のみ, グリコピロニウムがチオトロピウムに対して有意に高いFEV₁改善効果を示した ($P=0.007$) (図5A) (11)。

グリコピロニウム投与26週後のTDI総スコアのLSMはプラセボと比較して有意に高く, 群間差は臨床的に意味のある最小の差である1には達しなかったが, 0.81 ($P=0.002$) であり, チオトロピウム投与による改善 (プラセボとのLSM群間差0.94, $P=0.002$) と同

等であった。また, グリコピロニウム投与52週後のSGRQ総スコアのLSMはプラセボと比較して有意に改善し, 群間差は臨床的に意味のある最小の差である-4には達しなかったが, -3.32 ($P<0.001$) であり, チオトロピウム (プラセボとのLSM群間差-2.84, $P=0.014$) と同等であった (11)。

また, グリコピロニウムは中等度 (全身性ステロイドあるいは抗生物質投与を必要とした) あるいは重度 (入院を必要とした) のCOPD増悪の初回発現までの時間に関し, プラセボと比較してそのリスクを34%抑制し ($P=0.001$), チオトロピウム (プラセボと比較して39%抑制, $P=0.001$) と同等の増悪抑制効果を示した (図6) (11)。

非盲検のチオトロピウムとの比較において, グリコピロニウムはトラフFEV₁, TDI総スコア, SGRQ総スコア, COPD増悪頻度, いずれにおいても同等の効果を示した。ただし, 投与1日目の吸入から2時間まではグリコピロニウムがチオトロピウムと比較して有意に高いFEV₁値を示し, 気管支拡張の作用発現が速いことが示された (図5B) (11)。

5) 運動耐容能試験: GLOW3

グリコピロニウムの, COPD患者における運動耐容能に対する評価が報告されている。GLOW3は, 中等

図5 グリコピロニウムによる気管支拡張効果：プラセボおよびチオトロピウムとの比較

(A) グリコピロニウム、チオトロピウム（非盲検）、プラセボ投与1日後、12週、26週、52週後のトラフFEV₁。*** $P<0.001$ vs. プラセボ, # $P=0.007$ vs. チオトロピウム。(B) グリコピロニウム、チオトロピウム（非盲検）、プラセボの投与初日のFEV₁値の経時変化。投与後全ての測定時点でグリコピロニウムはプラセボと比較して有意に ($P<0.01$) 高く、投与後5、15、30分および1、2時間まではチオトロピウムと比較して有意に ($P<0.05$) 高かった。(GLOW2；文献11より引用)

図6 グリコピロニウム、プラセボ、チオトロピウム（非盲検）投与52週間における、中等度あるいは重度のCOPD増悪の発現頻度 (GLOW2；文献11より引用)

症から重症の COPD 患者を対象として行われた, 多施設共同, ランダム化, プラセボ対照, 21 日間, 2 期のクロスオーバー試験である. COPD 患者 108 例をランダム化後, 21 日間にわたってグリコピロニウムあるいはプラセボを 1 日 1 回投与した (2 期間の間に 14~21 日のウォッシュアウト期間を設けた). 2 期間それぞれの投与 1 日後と 21 日後に, 運動耐容能時間, 最大吸気量を含むスパイロメトリー, 精密肺機能, 呼吸困難感を測定した. 主要評価項目を投与 21 日後の運動耐容能時間とし, グリコピロニウム 50 μ g のプラセボに対する優越性を検証した.

COPD 患者の運動耐容能は, 欧州呼吸器学会の指針に従い, 投与初日および投与 21 日後の薬剤吸入から 1 時間後に, 最大能力の 80% の負荷をかけたエルゴメトリー試験を行うことで評価した.

主要評価項目である投与 21 日後の運動耐容能時間の LSM は, グリコピロニウムでプラセボと比較して 88.9 秒間 (21%) 長かった ($P<0.001$). 統計学的に有意な運動耐容能時間の差は, 投与 1 日後においても観察された (LSM の群間差 43.1 秒, 10%, $P<0.001$) (図 7). 投与 21 日後における運動時の最大吸気量 (isotime IC) の LSM は, グリコピロニウムでプラセボと比較して 200 mL 高く ($P<0.001$), 投与 1 日後においては 230 mL 高かった ($P<0.001$). スパイロメトリーで測定した FEV₁ (ピーク, トラフ), 全身プレシスモグラフィで測定した FRC (functional residual capacity), RV (residual volume), sGAW (specific airway conductance), TLC (total lung capacity) 値は, いずれも投与 21 日後においてグリコピロニウムでプラセボと比較して有意に改善した. 運動時の息切れの指標である修正 Borg スケールの LSM 値は, 投与 21 日後においてグリコピロニウム群でプラセボ群と比較して 1.16 低く (20% の改善), 投与 1 日後においては 0.92 低かった (いずれの時点でも $P<0.05$). 有害事象が観察された患者の割合は, グリコピロニウムで 29.4%, プラセボで 24.5% と, ほぼ同等であった. グリコピロニウムで 1 例, 重篤な有害事象による脱落があったが, 薬剤との関連は認められていない (12).

6) グリコピロニウムの COPD 患者に対する安全性と忍容性

上述した第Ⅲ相試験のうち, 最も長期間 (52 週間) かつ大規模 ($n=1,066$) に行われた GLOW2 試験から得られた安全性データを表 4 に示す.

グリコピロニウム, プラセボ, 非盲検チオトロピウムにおける有害事象の発現頻度はそれぞれ 76.6, 76.5, 74.2% であり, 3 群間で同等であった. 最も高い頻度

図7 グリコピロニウム, プラセボ投与 1 日後, 21 日後の運動耐容能時間

数値は最小二乗平均と 95% 信頼区間. * $P<0.001$. (GLOW3; 文献 12 より引用)

で観察された有害事象は COPD すなわち原疾患の悪化であり, プラセボ (43.3%) よりもグリコピロニウム (36.4%), 非盲検チオトロピウム (33.7%) において低かった. 抗コリン薬に一般的に観察される有害事象である口内乾燥, 尿閉, 便秘等はいずれの群においても発現率は低かった. 重篤な有害事象の発現頻度はグリコピロニウム, プラセボ, 非盲検チオトロピウムでそれぞれ 12.6, 16.0, 15.4% であり, 3 群間で同等であった. 最も高い頻度で観察された重篤な有害事象は COPD の悪化であり, グリコピロニウム, プラセボ, 非盲検チオトロピウムでそれぞれ 3.6, 6.0, 4.9% であった. 本試験の治療期間および 30 日間のフォローアップ期間で 7 例の死亡 [グリコピロニウムで 3 例 (0.6%), プラセボ, 非盲検チオトロピウムでそれぞれ 2 例 (0.7%)] が報告されたが, いずれも治験薬との関連性があるとは判断されていない (11).

4. 終わりに

現在までに得られている臨床試験の結果から, グリコピロニウム 50 μ g の 1 日 1 回投与は, プラセボと比較して有意に高い気管支拡張効果を示し, その拡張効果は 24 時間持続し, 少なくとも 52 週間にわたり効果は維持されていた. 呼吸機能改善効果に伴い, 呼吸困難感, 健康関連 QOL, 運動耐容能も改善することが示された. 興味深いことに GLOW1, GLOW2 いずれの試験においても, 中等度から重度の COPD 増悪の発現リスクをプラセボと比較して有意に減少させた. COPD 患者におけるグリコピロニウムの臨床効果および忍容性, 安全性は, 現在の COPD 治療の中心であるチオトロピウムとほぼ同等であり, 初回投与後の気管支拡張効果の作用発現はチオトロピウムと比較して有

表4 グリコピロニウム、プラセボ、チオトロピウム（非盲検）投与に伴う有害事象の発現

	グリコピロニウム (n=525)	プラセボ (n=268)	チオトロピウム（非盲検） (n=267)
1つ以上の有害事象がみられた患者 N (%)	402 (76.6)	205 (76.5)	198 (74.2)
慢性閉塞性肺疾患	191 (36.4)	116 (43.3)	90 (33.7)
上気道感染	57 (10.9)	33 (12.3)	30 (11.2)
鼻咽頭炎	47 (9.0)	15 (5.6)	21 (7.9)
副鼻腔炎	28 (5.3)	14 (5.2)	10 (3.7)
細菌性上気道感染	28 (5.3)	28 (10.4)	21 (7.9)
背部痛	25 (4.8)	10 (3.7)	12 (4.5)
頭痛	25 (4.8)	14 (5.2)	12 (4.5)
下気道感染	23 (4.4)	9 (3.4)	10 (3.7)
気管支炎	22 (4.2)	10 (3.7)	12 (4.5)
咳嗽	21 (4.0)	13 (4.9)	12 (4.5)
高血圧	21 (4.0)	12 (4.5)	14 (5.2)
口内乾燥	16 (3.0)	5 (1.9)	4 (1.5)
呼吸困難	14 (2.7)	13 (4.9)	6 (2.2)
肺炎	14 (2.7)	12 (4.5)	7 (2.6)
尿路感染	14 (2.7)	8 (3.0)	16 (6.0)
末梢性浮腫	9 (1.7)	6 (2.2)	8 (3.0)
ウイルス性上気道感染	9 (1.7)	13 (4.9)	11 (4.1)
重篤な有害事象がみられた患者	66 (12.6)	43 (16.0)	41 (15.4)
慢性閉塞性肺疾患	19 (3.6)	16 (6.0)	13 (4.9)
肺炎	7 (1.3)	7 (2.6)	4 (1.5)
心房細動	4 (0.8)	0	0
脱水	4 (0.8)	2 (0.7)	0
失神	3 (0.6)	1 (0.4)	0
一過性脳虚血発作	3 (0.6)	1 (0.4)	0
気管支炎	3 (0.6)	1 (0.4)	0
死亡	3 (0.6)	2 (0.7)	2 (0.7)

有害事象に関してはいずれかの群で3%以上観察されたものを、重篤な有害事象に関してはいずれかの群で3例以上観察されたものを示す。（GLOW2；文献9より引用）

意に速かった。COPD 患者は咳、痰、息切れといった COPD の症状を朝の時間帯に最もつらく感じているとの海外からの報告(13, 14) もあり、速やかな気管支拡張効果をもたらすグリコピロニウムは、朝の時間帯に吸入することで、これらのつらい症状を速やかに改善させることができる新しい COPD 治療の選択肢となり得る。さらに、グリコピロニウムとインダカテロール（LABA）との配合剤である QVA149 が現在開発中であり(15, 16)、COPD 治療におけるさらなる選択肢として期待される。

著者の利益相反：吉末 元，小沢政成，平塚真紀，中西昌樹（ノバルティスファーマ株式会社）。

文 献

- 1) 日本呼吸器学会COPD ガイドライン第4版作成委員会：COPD(慢性閉塞性肺疾患)診断と治療のためのガイドライン」(第4版)。メディカルレビュー社；2013.
- 2) Murray CJ, et al. Lancet. 1997;349:1498-1504.
- 3) Bourbeau J, et al. Thorax. 2008;63:831-838.
- 4) Roux E, et al. Gen Pharmacol. 1998;31:349-356.
- 5) Sykes DA, et al. J Pharmacol Exp Ther. 2012;343:520-528.
- 6) Ogoda M, et al. J Pharmacol Sci. 2011;115:374-382.
- 7) Sechaud R, et al. Int J Clin Pharm Ther. 2012;50:118-128.
- 8) Bartels C, et al. Br J Clin Pharmacol. 2013. doi: 10.1111/bcp.12118. [Epub ahead of print]
- 9) Verkindre C, et al. Respir Med. 2010;104:1482-1489.
- 10) D'Urzo A, et al. Respir Res. 2011;12:156.
- 11) Kerwin E, et al. Eur Respir J. 2012;40:1106-1114.
- 12) Beeh KM, et al. Int J COPD. 2012;7:503-513.
- 13) Partridge MR, et al. Curr Med Res Opin. 2009;25:2043-2048.
- 14) Kessler R, et al. Eur Respir J. 2011;37:264-272.
- 15) Vogelmeier C, et al. Lancet Respir Med. 2013;1:51-60.
- 16) Wedzicha JA, et al. Lancet Respir Med. 2013;1:199-209.