

# 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 2008 に準拠して作成



剤 形	吸入粉末剤（硬カプセル剤）
製 剤 の 規 制 区 分	処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）
規 格 ・ 含 量	1 カプセル中インダカテロールマレイン酸塩 194 µg（インダカテロールとして 150 µg）を含有
一 般 名	和名：インダカテロールマレイン酸塩 洋名：Indacaterol maleate
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬 価 基 準 収 載 ・ 発 売 年 月 日	製造販売承認年月日：2011年7月1日 薬価基準収載年月日：2011年9月12日 発 売 年 月 日：2011年9月20日
開 発 ・ 製 造 販 売 （ 輸 入 ） ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売： <b>ノバルティス ファーマ株式会社</b>
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	ノバルティスファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト TEL：0120-003-293 受付時間：月～金 9:00～17:30（祝祭日及び当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.novartis.co.jp/">http://www.novartis.co.jp/</a>

®：登録商標

本 IF は 2015 年 3 月 改 訂 の 添 付 文 書 の 記 載 に 基 づ き 改 訂 し た。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

# I F 利用の手引きの概要ー日本病院薬剤師会ー

## 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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」以下、I F と略す）の位置付け並びに I F 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において I F 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな I F 記載要領が策定された。

## 2. I F とは

I F は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は I F の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された I F は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

### [ I F の様式 ]

- ①規格は A 4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② I F 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「I F 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

### [ I F の作成 ]

- ① I F は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの I F の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「I F 記載要領 2008」により作成された I F は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

### [ I F の発行 ]

- ①「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「I F 記載要領 2008」と略す）は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「I F 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には I F が改訂される。

### 3. I Fの利用にあたって

「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での I T 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してよいこととした。

電子媒体の I F については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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」に従って作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、I F の利用性を高める必要がある。

また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I F が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

I F を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。I F は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、I F があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008 年 9 月)

# 目次

I. 概要に関する項目	1	IV-14 治療上注意が必要な容器に関する情報	5
I-1 開発の経緯	1	IV-15 刺激性	5
I-2 製品の治療学的・製剤学的特性	1	IV-16 その他	6
II. 名称に関する項目	2	V. 治療に関する項目	7
II-1 販売名	2	V-1 効能又は効果	7
(1) 和名	2	V-2 用法及び用量	7
(2) 洋名	2	V-3 臨床成績	8
(3) 名称の由来	2	(1) 臨床データパッケージ	8
II-2 一般名	2	(2) 臨床効果	8
(1) 和名 (命名法)	2	(3) 臨床薬理試験：忍容性試験	10
(2) 洋名 (命名法)	2	(4) 探索的試験：用量反応探索試験	10
(3) ステム	2	(5) 検証的試験	10
II-3 構造式又は示性式	2	1) 無作為化並行用量反応試験	10
II-4 分子式及び分子量	2	2) 比較試験	11
II-5 化学名 (命名法)	2	3) 安全性試験	13
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	2	4) 患者・病態別試験	13
II-7 CAS登録番号	2	(6) 治療的使用	13
III. 有効成分に関する項目	3	1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造	
III-1 物理化学的性質	3	販売後臨床試験	13
(1) 外観・性状	3	2) 承認条件として実施予定の内容又は実施	
(2) 溶解性	3	した試験の概要	13
(3) 吸湿性	3	VI. 薬効薬理に関する項目	14
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	3	VI-1 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	14
(5) 酸塩基解離定数	3	VI-2 薬理作用	14
(6) 分配係数	3	(1) 作用部位・作用機序	14
(7) その他の主な示性値	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	16
III-2 有効成分の各種条件下における安定性	3	(3) 作用発現時間・持続時間	19
III-3 有効成分の確認試験法	3	VII. 薬物動態に関する項目	20
III-4 有効成分の定量法	3	VII-1 血中濃度の推移・測定法	20
IV. 製剤に関する項目	4	(1) 治療上有効な血中濃度	20
IV-1 剤形	4	(2) 最高血中濃度到達時間	20
(1) 投与経路	4	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	20
(2) 剤形の区別、規格及び性状	4	(4) 中毒域	22
(3) 製剤の物性	4	(5) 食事・併用薬の影響	22
(4) 識別コード	4	(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により	
(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等	4	判明した薬物体内動態変動要因	22
(6) 無菌の有無	4	VII-2 薬物速度論的パラメータ	22
IV-2 製剤の組成	4	(1) コンパートメントモデル	22
(1) 有効成分 (活性成分) の含量	4	(2) 吸収速度定数	22
(2) 添加物	4	(3) バイオアベイラビリティ	22
(3) 添付溶解液の組成及び容量	4	(4) 消失速度定数	23
IV-3 用時溶解して使用する製剤の調製法	4	(5) クリアランス	23
IV-4 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4	(6) 分布容積	23
IV-5 製剤の各種条件下における安定性	5	(7) 血漿蛋白結合率	23
IV-6 溶解後の安定性	5	VII-3 吸収	23
IV-7 他剤との配合変化 (物理化学的変化)	5	VII-4 分布	23
IV-8 溶出性	5	(1) 血液-脳関門通過性	23
IV-9 生物学的試験法	5	(2) 血液-胎盤関門通過性	23
IV-10 製剤中の有効成分の確認試験法	5	(3) 乳汁への移行性	23
IV-11 製剤中の有効成分の定量法	5	(4) 髄液への移行性	23
IV-12 力価	5	(5) その他の組織への移行性	23
IV-13 混入する可能性のある夾雑物	5		

VII-5	代謝	24	(2) 副次的薬理試験	34
	(1) 代謝部位及び代謝経路	24	(3) 安全性薬理試験	34
	(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	24	(4) その他の薬理試験	34
	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	24	IX-2 毒性試験	34
	(4) 代謝物の活性の有無及び比率	24	(1) 単回投与毒性試験	34
	(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	25	(2) 反復投与毒性試験	34
VII-6	排泄	25	(3) 生殖発生毒性試験	36
	(1) 排泄部位及び経路	25	(4) その他の特殊毒性	36
	(2) 排泄率	25	X. 管理的事項に関する項目	37
	(3) 排泄速度	25	X-1 規制区分	37
VII-7	透析等による除去率	25	X-2 有効期間又は使用期限	37
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目		26	X-3 貯法・保存条件	37
VIII-1	警告内容とその理由	26	X-4 薬剤取扱い上の注意点	37
VIII-2	禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	26	(1) 薬局での取り扱いについて	37
VIII-3	効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	26	(2) 薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき 必須事項等)	37
VIII-4	用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	26	X-5 承認条件等	37
VIII-5	慎重投与内容とその理由	26	X-6 包装	37
VIII-6	重要な基本的注意とその理由及び処置方法	26	X-7 容器の材質	37
VIII-7	相互作用	27	X-8 同一成分・同効薬	37
	(1) 併用禁忌とその理由	27	X-9 国際誕生年月日	37
	(2) 併用注意とその理由	27	X-10 製造販売承認年月日及び承認番号	37
VIII-8	副作用	29	X-11 薬価基準収載年月日	37
	(1) 副作用の概要	29	X-12 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日 及びその内容	37
	(2) 重大な副作用と初期症状	30	X-13 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	37
	(3) その他の副作用	30	X-14 再審査期間	37
	(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常 一覧	30	X-15 投薬期間制限医薬品に関する情報	38
	(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等 背景別の副作用発現頻度	31	X-16 各種コード	38
	(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	31	X-17 保険給付上の注意	38
VIII-9	高齢者への投与	31	XI. 文献	39
VIII-10	妊婦、産婦、授乳婦等への投与	32	XI-1 引用文献	39
VIII-11	小児等への投与	32	XI-2 その他の参考文献	40
VIII-12	臨床検査結果に及ぼす影響	32	XII. 参考資料	41
VIII-13	過量投与	32	XII-1 主な外国での発売状況	41
VIII-14	適用上の注意	32	XII-2 海外における臨床支援情報	41
VIII-15	その他の注意	33	XIII. 備考	43
VIII-16	その他	33	XIII-1 その他の関連資料	43
IX. 非臨床試験に関する項目		34		
IX-1	薬理試験	34		
	(1) 薬効薬理試験	34		

# I. 概要に関する項目

## I-1. 開発の経緯

オンブレス®吸入用カプセルは、インダカテロールマレイン酸塩を有効成分とする新規長時間作用性吸入 $\beta_2$  刺激薬である。

$\beta_2$  刺激薬は、気管支平滑筋の $\beta_2$  受容体を刺激し、細胞内 cAMP の濃度を増加させて気管支平滑筋を弛緩させることから、気管支拡張薬として気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の治療に使用されており、短時間作用性 $\beta_2$  刺激薬 (short acting  $\beta_2$  agonist, SABA) と長時間作用性 $\beta_2$  刺激薬 (long acting  $\beta_2$  agonist, LABA) とに分けられる。SABA は作用発現が早く、主に増悪時の緩解を目的として使用されている。一方、LABA は作用持続時間が長く、主に症状の軽減・消失とその維持を目的として使用され、長期管理薬として位置付けられている。国内で承認されている吸入 LABA はいずれも作用持続時間は 12 時間程度であり、1 日 2 回の投与が必要である。このため既存の吸入 LABA よりも気管支拡張作用が長時間持続し、1 日 1 回の投与を可能とする新たな長時間作用性 $\beta_2$  刺激薬を見出すべく研究開発が行われた。

ノバルティス社は、気管支拡張薬の研究開発の一環として、既存の $\beta_2$  刺激薬の構造を出発点とした合成展開を行うとともに誘導体のスクリーニングを行い、気管支拡張作用の持続性を指標に種々の化合物について検討し、インダカテロールを見出した。非臨床試験において、インダカテロールはサルメテロールよりも長い作用持続性と速やかな作用発現を示し、毒性試験で良好な忍容性が確認されたため、臨床試験を開始した。2009 年 11 月に EU において「COPD 患者における気道閉塞性障害の気管支拡張維持療法」を適応症として世界で最初に承認を取得し、2011 年 9 月現在、EU 諸国、スイス、韓国、インドなど、世界 62 カ国で承認されている。

国内においても、臨床試験で日本人患者における有効性・安全性が確認されたため、2010 年 7 月に承認申請を行い、2011 年 7 月に「慢性閉塞性肺疾患 (慢性気管支炎、肺気腫) の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解」を適応症として製造販売承認を取得した。

## I-2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 1 日 1 回投与で、呼吸機能 (FEV<sub>1</sub>) 改善効果が 24 時間持続する。
2. 投与後 5 分から呼吸機能 (FEV<sub>1</sub>) が改善する。
3. COPD 患者の「QOL (SGRQ スコア<sup>\*1</sup>)」及び「息切れ (TDI スコア<sup>\*2</sup>)」を改善する。
4. ブリーズヘラー®による投与によって、カプセル内の薬剤の有無を目で確認し、カプセルの回転音を聞き、乳糖によるかすかな甘みを感じることで、吸入を確認することができる。
5. 慢性閉塞性肺疾患を対象に本剤 150  $\mu$ g 又は 300  $\mu$ g<sup>注</sup>を投与した国際共同第Ⅲ相試験において、総症例 230 例 (日本人 102 例含む) 中 27 例 (11.7%) に副作用が認められた。主な副作用は咳嗽 10 例 (4.3%)、蕁麻疹 3 例 (1.3%) 等であった。日本人患者では 102 例 20 例 (19.6%) に副作用が認められ、主な副作用は咳嗽 9 例 (8.8%)、蕁麻疹 2 例 (2.0%) 等であった。

慢性閉塞性肺疾患を対象に本剤 300  $\mu$ g<sup>注</sup>を投与した国内長期投与試験において、125 例中 27 例 (21.6%) に副作用が認められた。主な副作用は咳嗽 11 例 (8.8%)、筋痙縮 3 例 (2.4%) 等であった。(承認時までの集計)

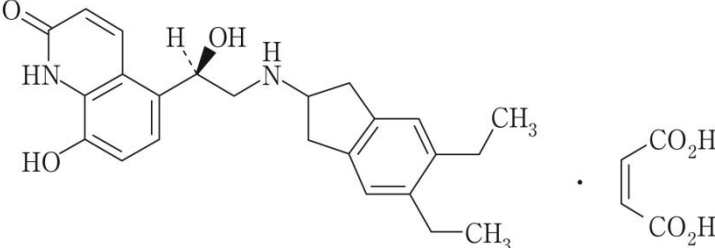
重大な副作用として、 $\beta_2$  刺激剤により重篤な血清カリウム値の低下が報告されている。

\*1 : St. George's Respiratory Questionnaire スコア

\*2 : Transitional Dyspnea Index スコア

注 : 本剤の承認された用法及び用量は、1 日 1 回 150  $\mu$ g の吸入投与である。

## II. 名称に関する項目

II-1.	販売名	
	(1) 和名	オンブレス®吸入用カプセル 150 $\mu$ g
	(2) 洋名	Onbrez® inhalation capsules 150 $\mu$ g
	(3) 名称の由来	1日1回投与を意味する「once daily」と、やさしい空気の流れである「そよ風」を意味する「breeze」を組み合わせて「Onbrez (オンブレス)」と命名した。
II-2.	一般名	
	(1) 和名 (命名法)	インダカテロールマレイン酸塩 (JAN)
	(2) 洋名 (命名法)	Indacaterol Maleate (JAN) indacaterol (INN)
	(3) ステム	気管支拡張剤、フェネチルアミン誘導体：-terol
II-3.	構造式又は示性式	
II-4.	分子式及び分子量	<p>&lt;分子式&gt;  <math>C_{24}H_{28}N_2O_3 \cdot C_4H_4O_4</math></p> <p>&lt;分子量&gt;            508.56</p>
II-5.	化学名 (命名法)	5-{(1 <i>R</i> )-2-[(5,6-Diethyl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -inden-2-yl)amino]-1-hydroxyethyl}-8-hydroxyquinolin-2(1 <i>H</i> )-one monomaleate
II-6.	慣用名、別名、略号、記号番号	治験番号：QAB149
II-7.	CAS登録番号	753498-25-8

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### Ⅲ-1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色又は微灰白色の粉末である。

(2) 溶解性

エタノール (99.5) に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

インダカテロールマレイン酸塩の各種溶媒に対する溶解性 (25℃)

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

(3) 吸湿性

25℃80%RH 及び 25℃92%RH (1 日後)、25℃60%RH 及び 25℃75%RH (1 週間後) で吸湿性は認められない。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

<融点>  
195～202℃ (分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa=7.3、8.0

(6) 分配係数

1-オクタノール/pH7.4 緩衝液 : 212.6  
1-オクタノール/0.1mol/L 塩酸 : 10.0

(7) その他の主な示性値

<比旋光度>  
 $[\alpha]_{D}^{20} = -52.9$  (メタノール溶液)

#### Ⅲ-2. 有効成分の各種条件下における安定性

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

試験項目：性状、確認試験、類縁物質、乾燥減量、含量など

#### Ⅲ-3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)  
粉末 X 線回折測定法

#### Ⅲ-4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー



## IV. 製剤に関する項目

### IV-1. 剤形

(1) 投与経路

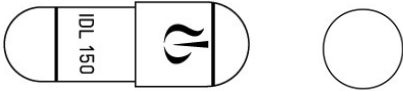
吸入（本剤専用の吸入用器具（ブリーズヘラー®）を用いて吸入する）

(2) 剤形の区別、規格及び性状

<区別>

吸入粉末剤（硬カプセル剤）

<規格及び性状>

規格	オンプレス®吸入用カプセル 150 $\mu$ g	
外形		
性状	外観	無色透明の3号硬カプセル
	内容物	白色の粉末
大きさ（約）	長径：15.9mm、短径：5.8mm、質量：0.073g	

(3) 製剤の物性

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

(4) 識別コード

 IDL150

(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

該当しない

(6) 無菌の有無

該当しない

### IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 カプセル中、インダカテロールマレイン酸塩 194  $\mu$ g（インダカテロールとして 150  $\mu$ g）を含有する。

(2) 添加物

乳糖水和物

(3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### IV-3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

### IV-4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV-5. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	包装形態	保存期間又は照射量	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	両面アルミニウムブリスター包装	3、6、9、12、18、24、30 及び 36 ヶ月	安定であった
加速試験	40°C/75%RH	両面アルミニウムブリスター包装	1、3、6 ヶ月	6 ヶ月保存品で、内容物のわずかな着色及び送達量の低下が認められた
苛酷試験	50°C/75%RH	両面アルミニウムブリスター包装	1、3 ヶ月	含量、送達量及び空気力学的微粒子投与量の低下と、類縁物質のわずかな増加が認められた
光安定性試験	キセノンランプ	無包装	120 万 lux・h ≥200W・h/m <sup>2</sup>	光に対して安定であった

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

IV-6. 溶解後の安定性

該当しない

IV-7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

IV-8. 溶出性

該当しない

IV-9. 生物学的試験法

該当しない

IV-10. 製剤中の有効成分の確認試験法

薄層クロマトグラフィー

IV-11. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

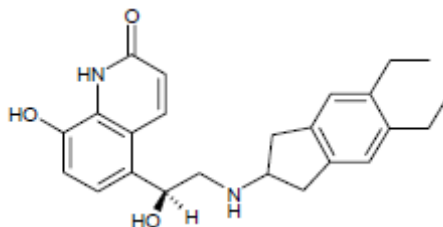
IV-12. 力価

該当しない

IV-13. 混入する可能性のある夾雑物

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

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



IV-14. 治療上注意が必要な容器に関する情報

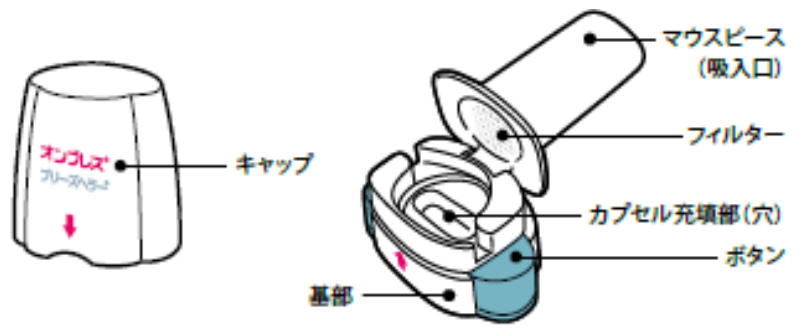
該当しない

IV-15. 刺激性

特記事項なし

IV-16. その他

吸入用器具（ブリーズヘラー®）の構造



## V. 治療に関する項目

### V-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

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

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

解説

長時間作用性 $\beta_2$ 刺激剤（long acting  $\beta_2$  agonist、LABA）は、「COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン第4版（日本呼吸器学会）」において、安定期 COPD の管理薬として位置付けられている。本剤は LABA であり、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解を目的として定期的に使用されるべき薬剤である。増悪時における急性期治療を目的とする場合には、短時間作用性気管支拡張薬やステロイドの全身性投与（経口、経静脈投与）、抗菌薬などにより適切な治療を行うこと。

### V-2. 用法及び用量

通常、成人には1回1カプセル（インダカテロールとして150 $\mu$ g）を1日1回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。

解説

日本人の COPD 患者を対象に実施した用量設定試験（B1202 試験）で、本剤 150 $\mu$ g と高用量の 2 用量（300 $\mu$ g<sup>注1</sup>及び 600 $\mu$ g<sup>注2</sup>）を単回投与した結果、吸入後 22-24 時間後の呼吸機能（標準化 FEV<sub>1</sub>AUC<sub>22-24h</sub>）はいずれの用量群でもプラセボ群と比較して有意な改善を示した。150 $\mu$ g 群とプラセボ群との群間差は 130mL で、臨床的に意味のある最小の差（MCID<sup>\*1</sup>）である 120mL を上回り、単回投与でも 150 $\mu$ g の用量から臨床的に意味のある改善効果が認められた。

また、日本人を含むアジア人 COPD 患者を対象に実施した二重盲検比較試験（B1302 試験）で、本剤 150 $\mu$ g 及び高用量（300 $\mu$ g<sup>注2</sup>）を 1 日 1 回 12 週間投与した結果、投与後 12 週の呼吸機能（トラフ FEV<sub>1</sub>）はいずれの用量群でもプラセボ群と比較して有意な改善がみられた。150 $\mu$ g 群とプラセボ群との群間差は 170mL で、MCID である 120mL を上回り、臨床的に意味のある改善効果が認められた。さらに、生活の質（QOL）<sup>\*2</sup> 及び呼吸困難の症状<sup>\*3</sup> においても、プラセボ群と比較して本剤投与群で有意な改善がみられた。2 用量間の比較において、高用量群ではいくつかの評価項目で 150 $\mu$ g 群より高い改善効果を示したが、有意な差は認められなかった。

以上より、国内の用法及び用量は、1 日 1 回 150 $\mu$ g（1 カプセル）を吸入することとした。

\*1:MCID (minimal clinically important difference) : 臨床的に意味のある最小の差。100mL が推奨されている<sup>1)</sup>が、本剤の臨床試験では 120mL と設定した。

\*2:生活の質 (QOL) : SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) を用いて評価した。

\*3:呼吸困難症状 : Baseline Dyspnea Index/Transitional Dyspnea Index (BDI/TDI) を用いて評価した。

注 : 本剤の承認された用法及び用量は、1 日 1 回 150 $\mu$ g の吸入投与である。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤は吸入用カプセルであり、必ず専用の吸入用器具（ブリーズヘラー<sup>®</sup>）を用いて吸入し、内服しないこと。（「9. 適用上の注意」の項参照）
- (2) 本剤は 1 日 1 回、一定の時間帯に吸入すること。吸入できなかった場合は、翌日、通常吸入している時間帯に 1 回分を吸入すること。
- (3) 患者に対し、本剤の過度の使用により不整脈、心停止等の重篤な副作用が発現する危険性があることを理解させ、1 日 1 回を超えて投与しないよう注意を与えること（本剤の気管支拡張作用は通常 24 時間持続するので、その間は次の投与を行わないこと）。

解説

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

ないため、必ず専用の吸入用器具（ブリーズヘラー®）を用いて吸入すること。

- (2) 本剤の気管支拡張効果は、投与後 5 分から発現し、1 回の投与で 24 時間持続することが臨床試験で確認されているため、1 日 1 回、一定の時間帯に吸入することが、吸入できなかった場合は、本剤 1 回の投与で 24 時間気管支拡張効果が持続することから、重複を避け、翌日の通常吸入している時間帯に 1 回分を吸入すること。
- (3) 本剤を過度に使用した場合、交感神経刺激作用による不整脈や心停止などの重大な心疾患の発現に至る危険性がある。したがって、1 日 1 回を超えて本剤を使用しないよう、患者に対して十分に指導を行うこと。

### V-3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

臨床データパッケージの概観（国内申請時に評価資料として用いた試験）

	国内又は国際共同試験	外国試験
生物薬剤学試験	—	B2103 <sup>2)</sup> 非盲検、無作為化、クロスオーバー、2 パート、単回投与
臨床薬物動態 (PK) 試験 (健康被験者における PK 及び初期忍容性試験)	A1101 <sup>3)</sup> 二重盲検、無作為化、プラセボ対照、7 日間	A2315 <sup>4)</sup> 二重盲検、用量漸増、無作為化、プラセボ対照、単回投与
臨床薬物動態 (PK) 試験 (内因性要因を検討した PK 試験)	—	A2307 <sup>5)</sup> 非盲検、並行群間比較、単回投与
臨床薬力学 (PD) 試験 (健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験)	—	B2339 <sup>6, 37)</sup> 二重盲検、無作為化、プラセボ対照、実薬対照、並行群間比較、14 日間
COPD 患者を対象とした比較対照試験	B1202 (用量設定試験) <sup>7, 8)</sup> 二重盲検、無作為化、プラセボ対照、クロスオーバー、単回投与  B1302 (国際共同) <sup>9, 38)</sup> 二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較、12 週間	B2335S <sup>10, 13)</sup> 二重盲検、無作為化、プラセボ対照、実薬対照、並行群間比較、アダプティブ・シームレス、2 週間 (ステージ 1/用量設定試験)、26 週間 (ステージ 2/比較対照試験)  B2336 <sup>11, 14)</sup> 二重盲検、無作為化、プラセボ対照、実薬対照、並行群間比較、26 週間
COPD 患者を対象とした長期投与試験 (非盲検長期投与試験)	B1303 <sup>12)</sup> 非盲検、無作為化、実薬対照、並行群間比較、52 週間	—

#### (2) 臨床効果

#### COPD 患者（日本を含むアジア地域）を対象とした二重盲検比較試験<sup>9, 38)</sup>

<目的>

COPD 患者を対象に、インダカテロールのプラセボに対する優越性を 12 週後の投与後 24 時間の 1 秒量（トラフ FEV<sub>1</sub>）を指標に検証する。

<試験デザイン>

国際共同試験（日本、韓国、台湾、インド、香港、シンガポール）  
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>

40 歳以上、喫煙歴が 20pack years\*<sup>1</sup>以上、気管支拡張薬投与後の FEV<sub>1</sub>/FVC が 70% 未満かつ FEV<sub>1</sub> の予測値に対する割合が 30% 以上 80% 未満の COPD 患者 347 例（うち日本人は 152 例）

<インダカテロールの用法・用量>

インダカテロール 150  $\mu$ g 又は 300  $\mu$ g<sup>注</sup>、1日1回(朝)投与

<投与期間>

12週間

<有効性の評価項目>

12週後のトラフ FEV<sub>1</sub> (主要評価項目)、他の評価時点のトラフ FEV<sub>1</sub>、SGRQ<sup>\*2</sup>、BDI/TDI<sup>\*3</sup>など

<有効性の結果>

本剤は初回投与後5分から肺機能 (FEV<sub>1</sub>) を改善し、投与後12週のトラフ FEV<sub>1</sub> は全体集団及び日本人部分集団ともにプラセボ群と比べて有意に改善した。また、生活の質 (QOL)、呼吸困難がプラセボ群と比べて有意に改善した。

投与後12週のトラフ FEV<sub>1</sub>

解析対象集団	治療群 (症例数)	トラフ FEV <sub>1</sub> (L) LS mean $\pm$ SE	プラセボ群との差 (L) LS mean $\pm$ SE (p 値)
全体集団	インダカテロール 150 $\mu$ g (109)	1.34 $\pm$ 0.024	0.17 $\pm$ 0.020 (p < 0.001)
	インダカテロール 300 $\mu$ g <sup>注</sup> (110)	1.37 $\pm$ 0.023	0.20 $\pm$ 0.020 (p < 0.001)
	プラセボ (104)	1.17 $\pm$ 0.025	
日本人部分 集団	インダカテロール 150 $\mu$ g (49)	1.38 $\pm$ 0.020	0.20 $\pm$ 0.027 (p < 0.001)
	インダカテロール 300 $\mu$ g <sup>注</sup> (48)	1.40 $\pm$ 0.020	0.23 $\pm$ 0.028 (p < 0.001)
	プラセボ (43)	1.17 $\pm$ 0.021	

投与後5分の FEV<sub>1</sub>、投与後12週の SGRQ 及び TDI

評価項目	治療群 (症例数)	トラフ FEV <sub>1</sub> LS mean $\pm$ SE	プラセボとの差 LS mean $\pm$ SE (p 値)
投与後5分の FEV <sub>1</sub> (L) (投与開始日)	インダカテロール 150 $\mu$ g (62)	1.31 $\pm$ 0.014	0.12 $\pm$ 0.013 (p < 0.001)
	インダカテロール 300 $\mu$ g <sup>注</sup> (65)	1.31 $\pm$ 0.013	0.12 $\pm$ 0.013 (p < 0.001)
	プラセボ (66)	1.19 $\pm$ 0.014	
投与後12週の SGRQ (点)	インダカテロール 150 $\mu$ g (108)	27.7 $\pm$ 2.28	-4.8 $\pm$ 1.72 (p = 0.005)
	インダカテロール 300 $\mu$ g <sup>注</sup> (107)	26.8 $\pm$ 2.20	-5.7 $\pm$ 1.75 (p = 0.001)
	プラセボ (101)	32.6 $\pm$ 2.33	
投与後12週の TDI (点)	インダカテロール 150 $\mu$ g (108)	2.54 $\pm$ 0.471	1.30 $\pm$ 0.341 (p < 0.001)
	インダカテロール 300 $\mu$ g <sup>注</sup> (107)	2.50 $\pm$ 0.458	
	プラセボ (102)	1.24 $\pm$ 0.480	

<安全性の結果>

副作用の発現率はインダカテロール 150  $\mu$ g 群、300  $\mu$ g 群<sup>注</sup>、プラセボ群 (以下同順) でそれぞれ 9.6%、13.8%及び 6.0%であった。最もよくみられた副作用は咳嗽 1.8%、6.9%、0.0%であった。いずれかの投与群で発現率が 1%以上であったその他の副作用は、頭痛、蕁麻疹及び慢性閉塞性肺疾患<sup>\*4</sup>であった。慢性閉塞性肺疾患の発現率は投与群間で同様であった。

\*1: pack years: 喫煙歴の単位、pack years=1日喫煙本数 $\div$ 20 $\times$ 喫煙年数

\*2: SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire): COPD の疾患特異的な QOL 評価指標。

\*3: BDI/TDI (Baseline dyspnea index/Transition dyspnea index)  
\*4: 慢性閉塞性疾患の悪化を指し、有効性で評価した COPD 増悪を含む。

注: 本剤の承認された用法及び用量は、1日1回150 $\mu$ gの吸入投与である。

9) 社内資料: COPD 患者 (日本を含むアジア地域) を対象とした二重盲検比較試験  
38) Kinoshita, M. et al. :Respirology 17(2), 379-389, 2012

(3) 臨床薬理試験: 忍容性試験

**1.日本人及び外国人健康成人を対象とした単回投与試験<sup>4)</sup>**

日本人男性健康成人を対象に、インダカテロール400~2,000 $\mu$ g<sup>注</sup>を単回投与したときの安全性及び忍容性を評価した。最もよくみられた有害事象は頭痛で6名で報告された。次いで多くみられた有害事象は動悸で5名に報告された。本試験でインダカテロール2,000 $\mu$ g<sup>注</sup>までの忍容性が確認された。

4) 社内資料: 日本人及び外国人健康成人を対象とした単回投与試験

**2.日本人健康成人を対象とした反復投与試験<sup>3)</sup>**

日本人男性健康成人を対象に、インダカテロール400 $\mu$ g<sup>注</sup>を1日1回7日間反復投与したときの安全性を評価した。インダカテロール400 $\mu$ g<sup>注</sup>投与時に1名で鼻咽頭炎が報告された。本試験でインダカテロール400 $\mu$ g<sup>注</sup>反復投与時の良好な安全性が確認された。

注: 本剤の承認された用法及び用量は、1日1回150 $\mu$ gの吸入投与である。

3) 社内資料: 日本人健康成人を対象とした反復投与試験

(4) 探索的試験: 用量反応探索試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

**COPD 患者 (日本を含むアジア地域) を対象とした二重盲検比較試験<sup>9, 38)</sup>**  
→ 「V-3. 臨床成績 (2) 臨床効果」参照

1) 無作為化並行用量反応試験

**日本人 COPD 患者を対象とした用量設定試験<sup>7)</sup>**

<目的>

COPD 患者を対象に3用量のインダカテロールを単回投与したときの気管支拡張効果を標準化 FEV<sub>1</sub>AUC<sub>22-24h</sub><sup>\*1</sup>を指標にプラセボと比較する。

<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、4期4処置クロスオーバー、単回投与、用量設定試験

<対象>

40~75歳、喫煙歴が20pack years以上、気管支拡張薬投与後のFEV<sub>1</sub>/FVCが70%未満かつFEV<sub>1</sub>の予測値に対する割合が30%以上80%未満のCOPD患者50例

<インダカテロールの用法・用量>

インダカテロール150 $\mu$ g、300 $\mu$ g<sup>注</sup>、600 $\mu$ g<sup>注</sup>、1日1回(朝)投与

<投与期間>

治験薬投与期2日間(単回投与)/投与期、合計4投与期。なお、各投与期のDay1の前にウォッシュアウト期間(14~28日間)を設けた。

<有効性の評価項目>

標準化 FEV<sub>1</sub>AUC<sub>22-24h</sub> (主要評価項目)

<有効性の結果>

標準化 FEV<sub>1</sub>AUC<sub>22-24h</sub>のインダカテロール150 $\mu$ g群、300 $\mu$ g<sup>注</sup>群及び600 $\mu$ g<sup>注</sup>群のプラセボ群との群間差(インダカテロール-プラセボ)の最小二乗平均(以下同様)は、0.13、0.16及び0.17Lであり、プラセボ群と比較して有意に大きかった(すべてp<0.001、ANCOVA)。

## 2) 比較試験

### <安全性の結果>

副作用の発現率は、インダカテロール 150  $\mu$ g 群、300  $\mu$ g<sup>註</sup>群及び 600  $\mu$ g<sup>註</sup>群でそれぞれ 10.4%、14.9%及び 16.7%、プラセボ群で 6.4%であり、プラセボ群に比べてインダカテロール群で高かった。インダカテロール群で最もよくみられた副作用は咳嗽で、インダカテロールの各用量間では同様の発現率であったが、プラセボ群ではみられなかった。

注：本剤の承認された用法及び用量は、1日1回 150  $\mu$ g の吸入投与である。

\*1：標準化 FEV<sub>1</sub>AUC：台形法を用いて FEV<sub>1</sub> の曲線化面積を算出し、単位時間当たりの面積に調整した値。算出には規定の測定時刻を用いた。

7) 社内資料：日本人 COPD 患者を対象とした用量設定試験

### 1.COPD 患者（日本を含むアジア地域）を対象とした二重盲検比較試験<sup>9、38)</sup>

→「V-3. 臨床成績 (2) 臨床効果」の項参照

### 2.COPD 患者（海外）を対象としたプラセボ及びチオトロピウム対照比較試験（ステージ 2）<sup>10、13)</sup>

#### <目的>

COPD 患者を対象として、インダカテロール 150  $\mu$ g、300  $\mu$ g<sup>註</sup>（用量設定試験/ステージ 1 で選択された 2 用量）のプラセボに対する優越性及びチオトロピウムに対する非劣性を投与後 12 週のトラフ FEV<sub>1</sub> を指標に検証する。

#### <試験デザイン>

多国籍、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、アダプティブ・シームレス試験

#### <対象>

40 歳以上、喫煙歴が 20pack years 以上、気管支拡張薬投与後の FEV<sub>1</sub>/FVC が 70%未満かつ FEV<sub>1</sub> の予測値に対する割合が 30%以上 80%未満の COPD 患者 1665 例

#### <インダカテロール及びチオトロピウムの用法・用量>

インダカテロール 150  $\mu$ g、300  $\mu$ g<sup>註</sup>、1日1回（朝）投与  
チオトロピウム：18  $\mu$ g（非盲検）、1日1回（朝）投与

#### <投与期間>

26 週間

#### <有効性の評価項目>

12 週後のトラフ FEV<sub>1</sub>（主要評価項目）及び他の評価時点のトラフ FEV<sub>1</sub> など

#### <有効性の結果>

##### ・12 週後のトラフ FEV<sub>1</sub>

インダカテロール 150  $\mu$ g 群及び 300  $\mu$ g<sup>註</sup>群のプラセボ群に対する 12 週後のトラフ FEV<sub>1</sub> の投与群間差の最小二乗平均はいずれも 0.18L、p 値は 0.001 未満であり、事前設定した優越性の基準を満たしたことから、インダカテロール 150  $\mu$ g、300  $\mu$ g<sup>註</sup>のプラセボに対する優越性が検証された（混合効果モデル）。

また、インダカテロール 150  $\mu$ g 群、300  $\mu$ g<sup>註</sup>群のチオトロピウム群に対する投与群間差の最小二乗平均は、いずれも 0.04L、p 値は 0.001 未満であり、事前設定した非劣性の基準を満たし、インダカテロール 150  $\mu$ g、300  $\mu$ g<sup>註</sup>のチオトロピウムに対する非劣性が検証された（PP 集団、混合効果モデル）。

さらに、両側有意水準 5%において、いずれのインダカテロール群もチオトロピウム群に対し有意に大きかった（それぞれ p=0.004、p=0.010、ITT 集団、混合効果モデル）。

##### ・26 週後のトラフ FEV<sub>1</sub>

##### 26 週後のトラフ FEV<sub>1</sub>

インダカテロール 150  $\mu$ g 群及び 300  $\mu$ g のトラフ FEV<sub>1</sub> は投与期間を通じてチオトロピウム群及びプラセボ群より大きく、投与翌日（2 日目）から 26 週間の投与期間を通じてほぼ一定に推移した。

投与 26 週後のトラフ FEV<sub>1</sub> の群間差（実薬-プラセボ）の最小二乗平均は、インダカテ



ロール 150  $\mu$ g 群 0.16L、300  $\mu$ g 群 0.18L、チオトロピウム群 0.14L であり、いずれの投与群でもトラフ FEV<sub>1</sub> はプラセボ群と比較して有意に大きかった (すべて  $p < 0.001$ 、混合効果モデル)。

#### <安全性の結果>

副作用の発現率はインダカテロール 150  $\mu$ g 群及び 300  $\mu$ g 群<sup>註</sup>でそれぞれ 12.3%及び 13.2%、チオトロピウム群で 10.4%、プラセボ群で 9.3%であった。

最もよくみられた副作用は咳嗽で、インダカテロール 150  $\mu$ g 群、300  $\mu$ g 群<sup>註</sup>、チオトロピウム群、プラセボ群でそれぞれ 2.6%、2.9%、1.2%、2.2%であった。

10) 社内資料：COPD 患者（海外）を対象としたプラセボ及びチオトロピウム対照比較試験

13) Donohue, J.F. et al.: Am. J. Respir. Crit. Care Med. 182(2), 155-162, 2010

### 3.COPD 患者（海外）を対象としたプラセボ及びサルメテロール対照比較試験<sup>11, 14)</sup>

#### <目的>

COPD 患者を対象に、インダカテロール 150  $\mu$ g のプラセボに対する優越性を投与後 12 週間のトラフ FEV<sub>1</sub> を指標に検証する。また、12 週間後のトラフ FEV<sub>1</sub> 及び他の副次評価項目について、インダカテロール 150  $\mu$ g とサルメテロールを比較する。

#### <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>

40 歳以上、喫煙歴が 20pack years 以上、気管支拡張薬投与後の FEV<sub>1</sub>/FVC が 70%未満かつ FEV<sub>1</sub> の予測値に対する割合が 30%以上 80%未満の COPD 患者 998 例

#### <インダカテロール及びサルメテロールの用法・用量>

インダカテロール 150  $\mu$ g、1 日 1 回（朝）投与

サルメテロール 50  $\mu$ g、1 日 2 回（朝・夜）投与

#### <投与期間>

26 週間

#### <有効性の評価項目>

12 週後のトラフ FEV<sub>1</sub>（主要評価項目）及び他の評価時点のトラフ FEV<sub>1</sub> など

#### <有効性の結果>

##### ・12 週後のトラフ FEV<sub>1</sub>

インダカテロール群とプラセボ群の群間差の最小二乗平均（以下同様）は 0.17L であり、インダカテロール 150  $\mu$ g のプラセボに対する優越性が示された ( $p < 0.001$ 、混合効果モデル)。サルメテロール群との比較でも、トラフ FEV<sub>1</sub> の群間差は 0.06 L であり、サルメテロールと比べて有意差がみられた ( $p < 0.001$ 、混合効果モデル)。

##### ・他の評価時点のトラフ FEV<sub>1</sub>

インダカテロール群のトラフ FEV<sub>1</sub> は投与期間を通じてサルメテロール群及びプラセボ群より大きく、投与開始後 24 時間から 26 週間の投与期間を通じてほぼ一定に推移した。

投与開始後 24 時間のトラフ FEV<sub>1</sub> の群間差（インダカテロール又はサルメテローループラセボ）の最小二乗平均は、インダカテロール群 0.13L、サルメテロール群 0.12L であり、いずれの投与群でもトラフ FEV<sub>1</sub> はプラセボ群と比較して有意に大きかった（いずれも  $p < 0.001$ 、混合効果モデル）。

26 週後のトラフ FEV<sub>1</sub> の群間差（インダカテロール又はサルメテローループラセボ）の最小二乗平均は、インダカテロール群 0.18L、サルメテロール群 0.11L であり、いずれの投与群でもトラフ FEV<sub>1</sub> はプラセボ群と比較して有意に大きかった（いずれも  $p < 0.001$ 、混合効果モデル）。

#### <安全性の結果>

副作用の発現率はインダカテロール群で 6.1%、サルメテロール群で 3.3%、プラセボ群で 2.4%で、インダカテロール群において最もよくみられた副作用は慢性閉塞性肺疾患であった（インダカテロール群、サルメテロール群、プラセボ群でそれぞれ

3) 安全性試験

1.5%、0%、0.6%)。

11) 社内資料：COPD患者（海外）を対象としたプラセボ及びサルメテロール対照比較試験

14) Kornmann, O. et al.: Eur. Respir. J. 37(2), 273-279, 2011

**COPD患者（日本）を対象とした長期投与試験<sup>12)</sup>**

<目的>

COPD患者を対象に、インダカテロールを52週間投与することにより長期安全性及び忍容性を評価する。

<試験デザイン>

多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間試験

<対象>

40歳以上、喫煙歴が20pack years以上、気管支拡張薬投与後のFEV<sub>1</sub>/FVCが70%未満かつFEV<sub>1</sub>の予測値に対する割合が30%以上80%未満のCOPD患者186例（インダカテロール群とサルメテロール群の割付比率は2:1であり、インダカテロール群125例、サルメテロール群61例に割り付けられた）

<インダカテロール及び実薬対照の用法・用量>

インダカテロール300 $\mu$ g<sup>注</sup>、1日1回（朝）投与  
サルメテロール50 $\mu$ g、1日2回（朝・夜）投与

<投与期間>

52週間

<評価項目>

長期安全性及び忍容性（主要評価項目）、トラフFEV<sub>1</sub>など

<有効性の結果>

インダカテロール300 $\mu$ g群<sup>注</sup>のトラフFEV<sub>1</sub>は12週後及び24週後ともに1.40L、52週後では1.39Lであった。52週間の投与期間中に効果の減弱はみられず、投与期間を通してサルメテロール群（12週後：1.33L、24週後：1.34L、52週後：1.31L）より大きかった。

<安全性の結果>

副作用の発現率はインダカテロール300 $\mu$ g群<sup>注</sup>、サルメテロール群でそれぞれ21.6%、14.8%であった。最もよくみられた副作用はインダカテロール300 $\mu$ g群<sup>注</sup>では咳嗽（8.8%）、筋痙縮（2.4%）であり、サルメテロール群では慢性閉塞性肺疾患（6.6%）であった。

注：本剤の承認された用法及び用量は、1日1回150 $\mu$ gの吸入投与である。

12) 社内資料：COPD患者（日本）を対象とした長期投与試験

4) 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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

カテコールアミン群：アドレナリン、ノルアドレナリン等  
 $\beta$  受容体 刺激薬：イソプレナリン塩酸塩、サルブタモール硫酸塩、プロカテロール塩酸塩水和物、ツロブテロール塩酸塩、サルメテロールキシナホ酸塩 等

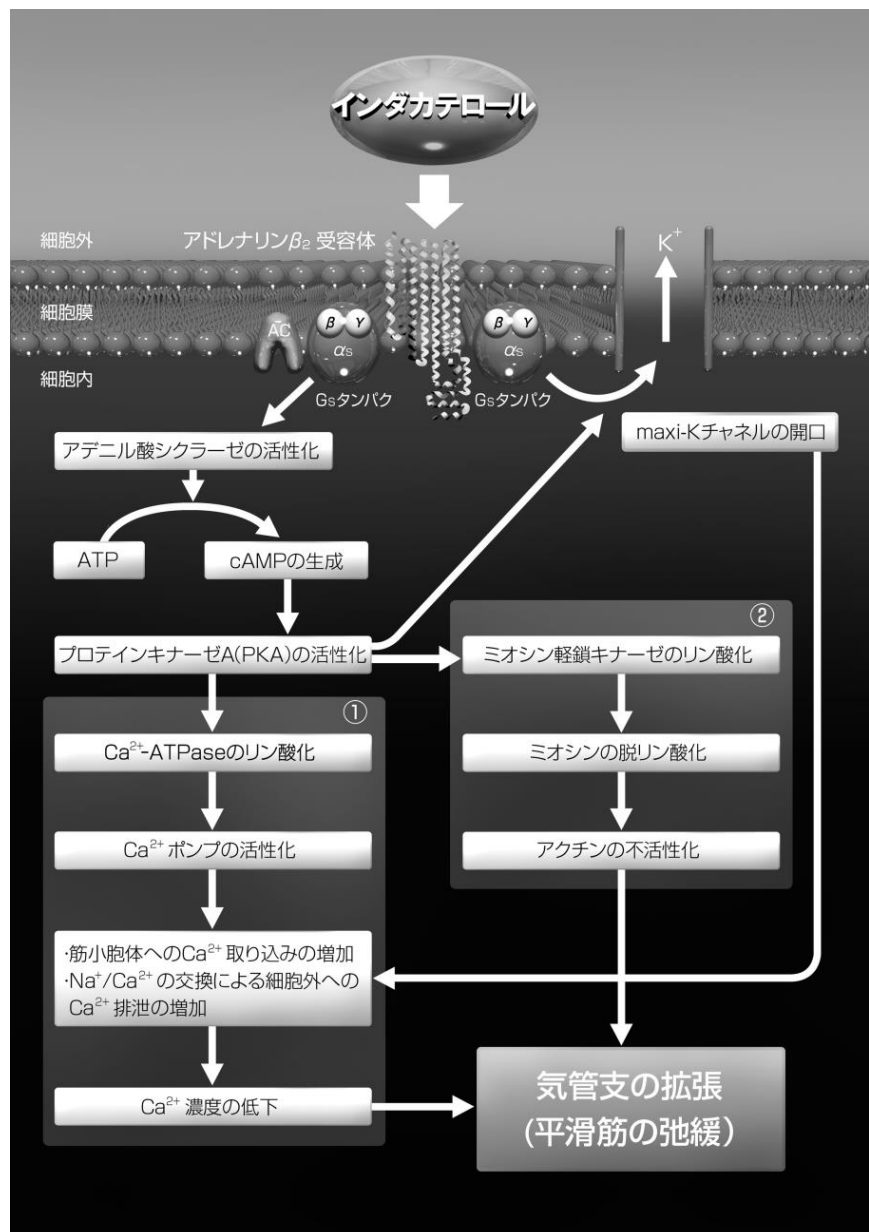
VI-2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

<基本的な作用機序>

本剤は、中枢気道から末梢気道まで広く分布するアドレナリン  $\beta_2$  受容体を刺激し、細胞内 cAMP の濃度を増加させることによって、気管支平滑筋を弛緩（拡張）させる長時間作用性  $\beta_2$  刺激薬（LABA：Long Acting  $\beta_2$  Agonist）である。

インダカテロールがアドレナリン  $\beta_2$  受容体に結合すると、受容体の Gs 蛋白が活性化し、アデニル酸シクラーゼが活性化して、細胞内 cAMP が生成される。その結果、活性化されたプロテインキナーゼ A (PKA) による種々の蛋白のリン酸化系を介した、細胞内  $Ca^{2+}$  濃度の低下 (①)、アクチンの不活性化によるアクチン-ミオシンの解離 (②) などにより、気管支平滑筋が弛緩（拡張）する。



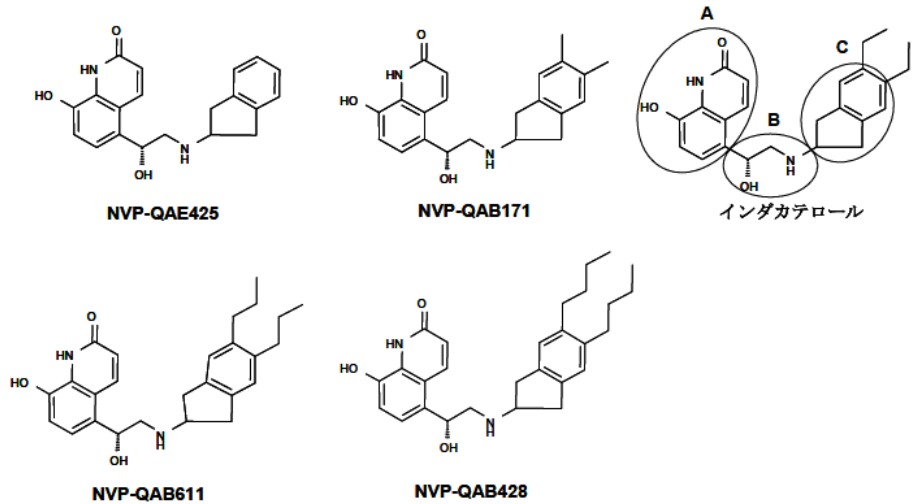
宮本 昭正ほか監修：『喘息治療における  $\beta$  刺激薬』，2002, pp. 29-59, メディカルレビュー社より一部改変<sup>15)</sup>

<作用持続性に関する機序> (in vitro) <sup>16)</sup>

インダカテロールの活性は、薬物のウォッシュアウト後も残存することがヒト組み換えβ<sub>2</sub>受容体を発現させたCHO細胞を用いた実験により示されている。<sup>17)</sup>

そこで、インダカテロールの作用持続性に寄与する部位を検討するため、抽出モルモット気管の電気刺激収縮に対するインダカテロール誘導体の効力 (pEC<sub>50</sub>)、発現時間及び持続時間を検討した。

インダカテロール誘導体の化学構造



上記誘導体は、インダン骨格のアルキル基側鎖の炭素数がそれぞれ異なる。

A: カルボスチリル骨格部分、B: エタノールアミン部分、C: インダン骨格部分

インダン骨格のアルキル基側鎖の炭素数 0~1 の NVP-QAE425 及び NVP-QAB171 はインダカテロールと同程度の作用発現時間であったが、持続時間は短かった。一方、炭素数 3~4 の NVP-QAB611 および NVP-QAB428 は、インダカテロールに比べて発現時間は有意に遅かったが、持続時間は長かった。以上より、インダカテロール誘導体の作用発現時間及び長期作動性には、アルキル基側鎖の炭素数が重要な役割を果たすことが示された。

インダカテロール誘導体の抽出モルモット気管における効力、作用発現時間及び作用持続時間

薬物	効力 (pEC <sub>50</sub> )	濃度 <sup>#</sup> (nM)	作用発現時間 (分)	作用持続時間 (時間)
NVP-QAE425	9.13 ± 0.15*	1	33.0 ± 2.0	1.23 ± 0.16*
NVP-QAB171	7.25 ± 0.15	30	40.5 ± 0.5	1.42 ± 0.09
インダカテロール	7.99 ± 0.14	10	45.5 ± 8.6	5.45 ± 0.70
NVP-QAB611	7.70 ± 0.03	10	55.2 ± 10.1*	> 12
NVP-QAB428	> 6	3	227 ± 29*	> 12

抽出モルモット気管標本に 1 g の負荷をかけて懸垂し、電気刺激により発生する等尺性張力を測定した。作用発現は電気刺激誘発収縮に対する抑制作用が最大となる時間、作用持続は抑制作用が最大から 50%に低下した時間を指標とした。なお、インダカテロール誘導体は上からアルキル基側鎖が短い順に示した。

効力、作用発現時間及び作用持続時間は平均値 ± 標準誤差で示す (n=3)。

#作用発現及び作用持続は、効力に相当する濃度を使用

\*p < 0.05: インダカテロール処置群に対する有意差 (Student の t 検定)

また、細胞膜と性質が類似する SDS ミセルを用いて、インダカテロールのミセルとの結合状態を高分解能 NMR により解析したところ、インダカテロールのカルボスチリル骨格がミセル表面に配向し、アルキル側鎖を含むインダン骨格が脂肪鎖間に入り込んでおり、インダカテロールは細胞膜と相互作用する可能性が考えられた。<sup>18)</sup>

以上から、インダカテロールは細胞膜に取り込まれた後、長く貯留され、緩徐に細胞外に遊離する結果、受容体を持続的に刺激し長期持続作用を発揮すると考えられる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

<アドレナリンβ受容体に対する親和性及び機能活性> (*in vitro*)<sup>19)</sup>

ヒトアドレナリンβ<sub>1</sub>、β<sub>2</sub>及びβ<sub>3</sub>受容体に対するインダカテロールの親和性 (pKi) は、類薬のホルモテロール、サルブタモール及びサルメテロールと同様にβ<sub>1</sub>及びβ<sub>3</sub>受容体と比較してβ<sub>2</sub>受容体に対して高い親和性を示した。

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

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

ヒト組換えアドレナリンβ<sub>1</sub>、β<sub>2</sub>及びβ<sub>3</sub>受容体に対する親和性 (pKi) は、それぞれの受容体を発現させた CHO 細胞の膜画分を用いて、[<sup>125</sup>I]シアノピンドロール結合に対する阻害定数 (Ki) から求めた。

親和性は平均値±標準誤差で示す (n=3~5)。

また、細胞内 cAMP 産生量を指標としたβ<sub>1</sub>、β<sub>2</sub>及びβ<sub>3</sub>受容体に対するインダカテロールの機能活性 (pEC50) は他の薬物と同様にβ<sub>1</sub>及びβ<sub>3</sub>受容体と比較してβ<sub>2</sub>受容体に対して高かった。

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

受容体 サブタイプ		インダカテロール	ホルモテロール	サルブタモール	サルメテロール
β <sub>1</sub>	pEC50	6.70±0.16	7.00±0.12	-*	-*
	E <sub>max</sub>	17±3	31±4	-*	-*
β <sub>2</sub>	pEC50	8.08±0.15	8.57±0.06	6.60±0.11	9.16±0.26
	E <sub>max</sub>	73±1	90±3	46±5	36±4
β <sub>3</sub>	pEC50	6.79±0.15	7.57±0.12	5.91±0.06	6.02±0.06
	E <sub>max</sub>	115±8	106±9	85±10	60±3

試験はヒト組換えアドレナリンβ<sub>1</sub>、β<sub>2</sub>及びβ<sub>3</sub>受容体をそれぞれ発現させた CHO 細胞を用いて実施した。

各薬物の E<sub>max</sub> は、アドレナリンβ受容体刺激薬であるイソプレナリンの E<sub>max</sub> に対する割合 (%) で示す。

効力 (pEC50) 及び最大薬理効果 (E<sub>max</sub>) は平均値 ± 標準誤差で示す (n=4~5)。

\*逆刺激薬として作用

<気管支拡張作用>

1) 摘出モルモット気管 (in vitro) <sup>20)</sup>

摘出モルモット気管の電気刺激誘発収縮に対するインダカテロールの抑制作用の発現時間及び持続時間を検討し、ホルモテロール、サルブタモール及びサルメテロールと比較した。インダカテロールの作用発現時間は36.3分で、ホルモテロール (31.7分) 及びサルブタモール (27.6分) と同程度であり、サルメテロール (146.2分) より短かった。また、インダカテロールの作用持続時間は529.0分であり、サルメテロール (614.2分) と同程度であった。

インダカテロール、ホルモテロール、サルブタモール及びサルメテロールの  
摘出モルモット気管における作用発現時間及び作用持続時間

薬物	作用発現時間 (分)	作用持続時間 (分)
インダカテロール	36.3±3.0	529.0±99.0
ホルモテロール	31.7±1.2	158.0±30.4
サルブタモール	27.6±2.7	21.6±9.3
サルメテロール	146.2±35.5	614.2±70.0

摘出モルモット気管標本に1gの負荷をかけて懸垂し、電気刺激により発生する等尺性張力を測定した。作用発現は電気刺激誘発収縮に対する抑制作用が最大となる時間、作用持続は抑制作用が最大から50%に低下した時間をそれぞれ指標とした。

作用発現時間及び作用持続時間は平均値±標準誤差で示す (n=3~6)。

2) 摘出ヒト気管支 (in vitro) <sup>21)</sup>

摘出ヒト気管支の電気刺激誘発収縮に対するインダカテロールによる抑制作用の効力 (pEC50)、発現時間及び持続時間を検討し、ホルモテロール、サルブタモール及びサルメテロールと比較した。インダカテロールの効力は6.96であり、サルメテロールの7.18と同程度であった。また、インダカテロールの作用発現時間は7.8分で、ホルモテロールの5.8分及びサルブタモールの11分と同程度であり、サルメテロールの19.4分より有意に短かった。インダカテロールの作用持続時間はサルメテロールと同じく評価上限値である720分以上であった。以上から、インダカテロールはホルモテロール及びサルブタモールと同様に作用発現時間が早いことが明らかになった。

インダカテロール、ホルモテロール、サルブタモール及びサルメテロールの  
摘出ヒト気管支における効力、作用発現時間及び作用持続時間

薬物	効力 (pEC50)	作用発現時間 (分)	作用持続時間 (分)
インダカテロール	6.96±0.13	7.8±0.7	>720
ホルモテロール	8.96±0.18	5.8±0.7	35.3±8.8
サルブタモール	6.39±0.26	11.0±4.0	14.6±3.7
サルメテロール	7.18±0.34	19.4±4.3*	>720

摘出ヒト気管支標本に2~4gの負荷をかけて懸垂し、電気刺激により発生する等尺性張力を測定した。作用発現は電気刺激誘発収縮に対する抑制作用が最大の50%に到達した時間、作用持続は抑制作用が最大から50%に低下した時間を指標とした。

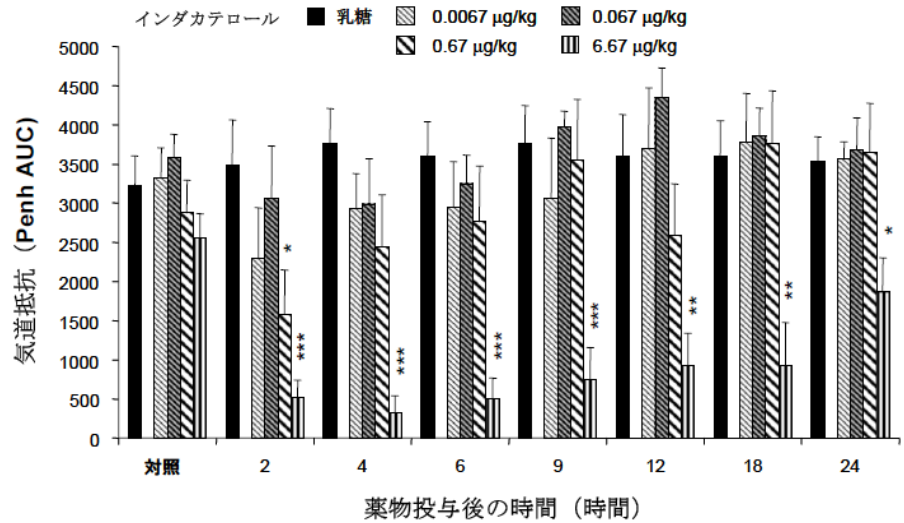
効力、作用発現時間及び作用持続時間は平均値±標準誤差で示す (n=3~5)。

\*p<0.05: インダカテロール処置群に対する有意差 (一元配置分散分析後 Student の t 検定)

### 3) 覚醒下モルモット (in vivo) <sup>22)</sup>

覚醒下モルモットのセロトニン誘発気道収縮に対してインダカテロールを気管内投与した結果、0.67  $\mu\text{g}/\text{kg}$  から有意な抑制作用を示した。さらに、投与 24 時間後まで有意な抑制作用を示した。

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



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

平均値±標準誤差で示す (n=8)。

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

### 4) 麻酔下アカゲザル (in vivo) <sup>23)</sup>

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

(3) 作用発現時間・持続時間

<作用発現時間>

インダカテロール 150  $\mu$ g の気管支拡張作用に対する効果は、臨床試験において投与後 5 分から発現することが示されている。<sup>7~9)</sup>

初回投与後 5 分の FEV<sub>1</sub> のプラセボ群との群間差<sup>\*1</sup>

B1202 試験 <sup>*2</sup>	B1302 試験 <sup>*3</sup>
0.11L (p<0.001、ANCOVA)	0.12L (p<0.001、混合効果モデル)

<作用持続時間>

インダカテロール 150  $\mu$ g の気管支拡張効果は、臨床試験において 24 時間持続することが示されている。<sup>2、8)</sup>

トラフ FEV<sub>1</sub> のプラセボ群との群間差<sup>\*1</sup>

B1202 試験 <sup>*2</sup>	B1302 試験 <sup>*3</sup>
0.13L (p<0.001、ANCOVA)	0.17L (p<0.001、混合効果モデル)

B1202 試験は単回投与後、B1302 試験は投与 12 週後の結果を示した

\*1：FEV<sub>1</sub> の臨床的に意味のある最小の差は 0.1L が推奨されている<sup>1)</sup> が、本剤の臨床試験では 0.12L と設定した。

\*2：日本人 COPD 患者を対象とした用量設定試験<sup>7、8)</sup>

\*3：COPD 患者（日本を含むアジア地域）を対象とした二重盲検比較試験<sup>9)</sup>



## VII. 薬物動態に関する項目

### VII-1. 血中濃度の推移・測定法

- (1) 治療上有効な血中濃度
- (2) 最高血中濃度到達時間
- (3) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

20分<sup>7)</sup>

#### 1. 日本人 COPD 患者を対象とした用量設定試験<sup>7)</sup>

中等症から重症の日本人慢性閉塞性肺疾患患者にインダカテロール 150 μg、300 μg<sup>注</sup>及び 600 μg<sup>注</sup>を単回吸入投与したとき、血清中濃度は 20 分で最高値に達した。C<sub>max</sub> は用量比例をわずかに上回ったが、AUC は用量に比例して増加した。

慢性閉塞性肺疾患患者にインダカテロールを単回吸入投与したときの薬物動態パラメータ

用量 (μg)	例数	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (pg/mL)	AUC <sub>0-24h</sub> (pg·h/mL)
150	48	0.33 (0.17~1.13)	157±61.6	1,140±503
300	47	0.33 (0.20~1.10)	361±136	2,540±1,070
600	48	0.33 (0.15~1.17)	740±285	5,150±2,100

T<sub>max</sub> は中央値 (最小値~最大値) を、それ以外は平均値±標準偏差を示す

また、65 歳以上及び 65 歳未満に層別した薬物動態パラメータを下表に示す。

慢性閉塞性肺疾患患者にインダカテロールを単回吸入投与したときの薬物動態パラメータ

用量 (μg)	65 歳未満			65 歳以上		
	例数	C <sub>max</sub> (pg/mL)	AUC <sub>0-24h</sub> (pg·h/mL)	例数	C <sub>max</sub> (pg/mL)	AUC <sub>0-24h</sub> (pg·h/mL)
150	13	124±36.2	823±294	35	170±64.7	1,260±515
300	13	282±81.3	1,960±748	34	392±142	2,760±1,100
600	13	582±133	3,770±1,040	35	799±305	5,660±2,170

平均値±標準偏差を示す

#### 2. 外国人健康成人を対象とした反復投与試験<sup>6, 37)</sup>

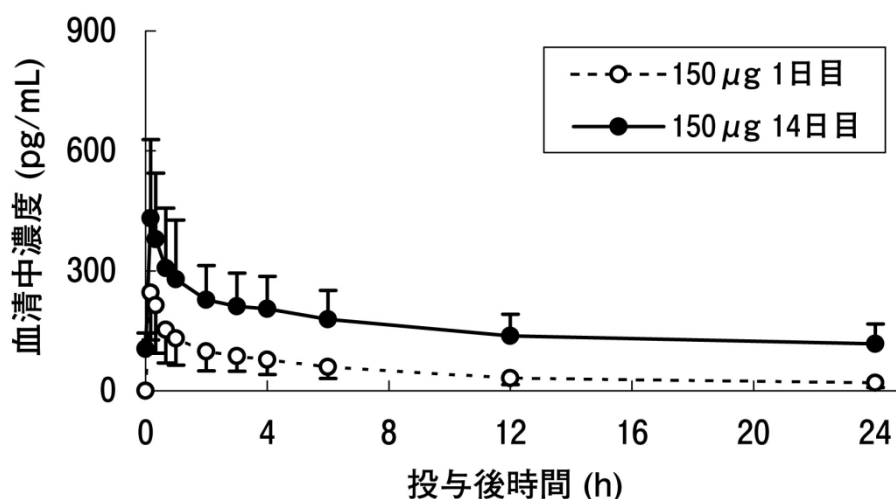
外国人の健康成人に、インダカテロール 150 μg、300 μg<sup>注</sup>及び 600 μg<sup>注</sup>を 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したとき、C<sub>max</sub> 及び AUC は用量に比例して増加した。また、投与開始 14 日目までに定常状態に到達し、定常状態時の血清中暴露量は単回投与時に比べ 2.9~3.5 倍であった。

外国人の健康成人にインダカテロールを反復吸入投与したときの薬物動態パラメータ

Day	用量 (μg)	例数	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (pg/mL)	AUC <sub>0-24h</sub> (pg·h/mL)	半減期 (h)
1 日目	150	72	0.25 (0.25~0.48)	253±121	1,200±554	—
	300	73	0.25 (0.22~1.08)	537±224	2,640±862	—
	600	37	0.25 (0.25~0.75)	1,040±286	5,280±1,160	—
14 日目	150	70	0.25 (0.22~3.08)	439±196	3,880±1,550	49.1±17.3
	300	68	0.25 (0.17~1.08)	859±264	8,140±2,390	44.7±12.4
	600	37	0.25 (0.25~0.42)	1,660±541	15,100±3,430	39.8±12.1

T<sub>max</sub> は中央値 (最小値~最大値) を、それ以外は平均値±標準偏差を示す

外国人の健康成人にインダカテロールを反復吸入投与したときの血清中濃度推移



平均値±標準偏差

### 3. 肝機能障害が薬物動態に及ぼす影響<sup>5)</sup>

外国人の軽度及び中等度の肝機能障害患者、並びにその対照の外国人健康成人にインダカテロール 600 μg<sup>注</sup>を単回吸入投与したときの薬物動態パラメータを下表に示す。軽度及び中等度肝機能障害患者のインダカテロールのC<sub>max</sub>は健康成人の0.98倍及び0.77倍、AUCは0.87~1.0倍及び0.95~1.1倍であった。肝機能障害による血清中蛋白結合率の変化はみられなかった。重度の肝機能障害患者に対する検討は行っていない。

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

対象		例数	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (pg/mL)	AUC <sub>0-24h</sub> (pg · h/mL)
肝機能障害 軽度	健康成人 <sup>a)</sup>	8	0.25 (0.25~0.25)	808±323	3,930±1,940
	肝機能障害患者	8	0.25 (0.25~0.5)	790±286	3,808±1,270
肝機能障害 中等度	健康成人 <sup>b)</sup>	8	0.25 (0.25~0.5)	731±272	3,370±1,120
	肝機能障害患者	8	0.25 (0.25~2.0)	630±384	3,460±2,160

T<sub>max</sub>は中央値(最小値~最大値)を、それ以外は平均値±標準偏差を示す

a) 軽度肝機能障害患者対照

b) 中等度肝機能障害患者対照

### 4. UGT1A1 変異型の薬物動態<sup>24)</sup>

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

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

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

T<sub>max</sub> は中央値（最小値～最大値）を、それ以外は平均値±標準偏差を示す

注：本剤の承認された用法及び用量は、1 日 1 回 150  $\mu\text{g}$  の吸入投与である。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

<食事の影響>  
該当資料なし

<併用薬の影響>  
「VIII-7. 相互作用」の項参照

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

VII-2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

<絶対的バイオアベイラビリティ> <sup>2)</sup>  
43.2%

外国人の健康成人 4 例に、インダカテロール 400  $\mu\text{g}$  <sup>注</sup>を単回静脈内投与及びインダカテロール 300  $\mu\text{g}$  <sup>注</sup>を単回吸入投与し、得られた血清中暴露量より絶対的バイオアベイラビリティを求めた。

<朝投与と夜投与のバイオアベイラビリティの比較> <sup>25)</sup>

外国人の中等症から重症の慢性閉塞性肺疾患患者に、朝及び夜にインダカテロール 300  $\mu\text{g}$  <sup>注</sup>を 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの投与後 30 分の血清中濃度は類似しており、インダカテロールのバイオアベイラビリティは投与時期に影響を受けないことが示唆された。

慢性閉塞性肺疾患患者を対象に朝及び夜にインダカテロール 300  $\mu\text{g}$  <sup>注</sup>を  
14 日間反復投与したときの投与後 30 分の血清中濃度

	朝投与	夜投与
例数	57	55
血清中濃度 (pg/mL)	465±247	463±246

平均値±標準偏差を示す

<吸入投与時に対する経口投与時の相対的バイオアベイラビリティ> <sup>26)</sup>  
45.8%

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

注：本剤の承認された用法及び用量は、1 日 1 回 150  $\mu\text{g}$  の吸入投与である。

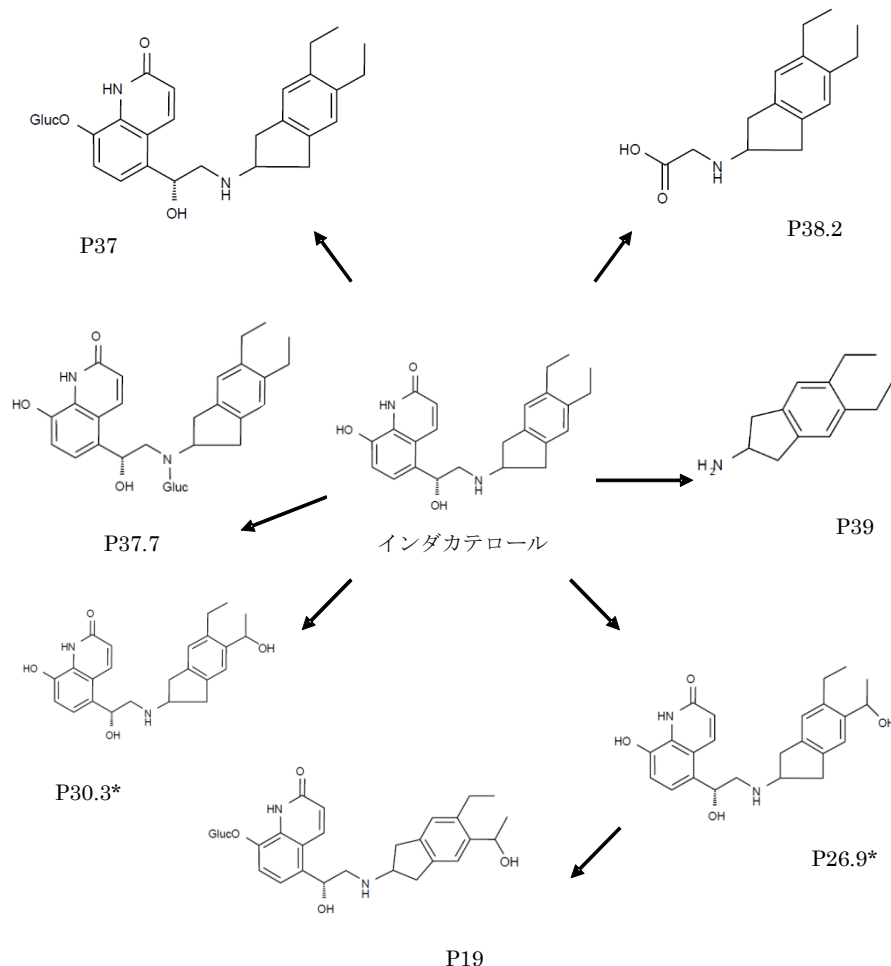
(4) 消失速度定数	該当資料なし
(5) クリアランス	外国人の健康成人にインダカテロールを単回静脈内投与（400 $\mu$ g <sup>注</sup> ）及び単回吸入投与（300 $\mu$ g <sup>注</sup> ）したときのクリアランスは、それぞれ 23.3 L/h、45.3L/h であった。 <sup>2)</sup>  注：本剤の承認された用法及び用量は、1日1回 150 $\mu$ g の吸入投与である。
(6) 分布容積	外国人の健康成人にインダカテロール 400 $\mu$ g <sup>注</sup> を単回静脈内投与したときの分布容積は 2,560L であった。 <sup>2)</sup>  注：本剤の承認された用法及び用量は、1日1回 150 $\mu$ g の吸入投与である。
(7) 血漿蛋白結合率	インダカテロールのヒト血漿中蛋白結合率は 95.1～96.2%、ヒト血清中蛋白結合率は 94.1～95.3%であった。（in vitro） <sup>27)</sup>
VII-3. 吸収	<p>&lt;吸収部位&gt; インダカテロール吸入投与時の吸収経路は、気道粘膜又は肺胞を介する全身循環への移行が推定される。また、嚥下された一部が消化管からも吸収されると考えられる。インダカテロールを吸入投与した時の肺吸収及び消化管吸収の比率はそれぞれ 34%及び 11%と考えられる。<sup>39)</sup></p> <p>&lt;吸収率&gt; 該当資料なし</p> <p>&lt;腸肝循環&gt; 該当資料なし</p>
VII-4. 分布	
(1) 血液－脳関門通過性	参考：ラット <sup>28)</sup> 雄性アルビノラットに <sup>3</sup> Hインダカテロール 0.5mg/kg を単回静脈内投与したとき、脳、脊髄における放射能濃度は血中濃度に比べて低かった。
(2) 血液－胎盤関門通過性	参考：ラット <sup>29)</sup> 妊娠 12 日目及び 17 日目のラットに <sup>14</sup> Cインダカテロール 2mg/kg を皮下投与したとき、胎児への移行が認められた。投与後 24 時間の胎児中放射能の母体血中放射能に対する比は 0.4～2.1 の範囲であった。
(3) 乳汁への移行性	参考：ラット <sup>30)</sup> 授乳ラットに <sup>3</sup> Hインダカテロール 0.5mg を単回皮下投与したとき、AUC <sub>0-24h</sub> より算出した総放射能の乳汁／血漿中濃度比は 1.3 であった。乳汁中には主に未変化体が移行し、確認された代謝物はグルクロン酸抱合体であった。
(4) 髄液への移行性	該当資料なし
(5) その他の組織への移行性	参考：ラット <sup>28)</sup> 雄性アルビノラットに <sup>3</sup> Hインダカテロール 0.5mg/kg を単回静脈内投与したとき、静脈内投与後 5 分で全身に広く分布した。全身性オートラジオグラフィを検討した結果、血中放射能濃度に比べて高い放射能が認められた組織は、副腎、骨髄、褐色脂肪、結腸壁、心臓、腎臓、肝臓、肺、筋肉、膵臓、唾液腺、小腸壁、脾臓、腺胃、甲状腺、胸腺及びぶどう膜であった。一方、精巣における放射能濃度は血中濃度に比べて低かった。

VII-5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

外国人健康成人男子に  $^{14}\text{C}$  インダカテロール 800  $\mu\text{g}$  を単回経口投与したとき、血清中には主として未変化体が存在し、総放射能の 1/3 を占めた。インダカテロールは主に肝臓で代謝され、主な代謝経路は、1) ベンジル炭素の一水酸化 (P26.9 及び P30.3)、2) グルクロン酸抱合 (P19、P37 及び P37.7)、3) 酸化的開裂 (P38.2) 及び 4) N-脱アルキル化反応 (P39) と推察された。<sup>31)</sup>

ヒトにおけるインダカテロールの主な代謝経路



Gluc : グルクロン酸抱合体

\* : P26.9 及び P30.3 は互いにジアステレオマー

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

主に CYP3A4 により代謝され、グルクロン酸抱合体の生成には主に UGT1A1 が関与している。<sup>32)</sup> また、Pgp の低親和性の基質であることが示唆されている。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

ヒトにおけるインダカテロールの主代謝物として、2 種類の水酸化代謝物 (P26.9 及び P30.3) が認められている。これらはジアステレオマーであることから、水酸化代謝物として推定される 4 種類の水酸化化合物 (NVP-QBA088、NVP-QBA089、NVP-QBA090 及び NVPQBA091) を合成し、 $\beta_2$  受容体に対する親和性 (pKi)、細胞内 cAMP 産生量を指標とした効力 (pEC50) と最大薬理効果 ( $E_{\text{max}}$ ) を検討したところ、4 種類の水酸化化合物もインダカテロールと同様に  $\beta_2$  受容体に対して活性を示した。

インダカテロール水酸化化合物のアドレナリン  $\beta_2$  受容体に対する親和性及び機能活性

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

実験はヒト組換えアドレナリン  $\beta_2$  受容体を発現させた CHO 細胞を用いて実施した。

各薬物の  $E_{max}$  はイソプレナリンの  $E_{max}$  に対する割合 (%) で示す。

親和性 (pKi)、効力 (pEC50) 及び最大薬理効果 ( $E_{max}$ ) は平均値±平均誤差で示す (n=3~7)。

外国人の健康成人に、インダカテロール 600  $\mu$ g<sup>注</sup>を 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの水酸化代謝物の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$  は未変化体のそれぞれ 6.54%及び 11.2%であった。<sup>6)</sup>

注：本剤の承認された用法及び用量は、1 日 1 回 150  $\mu$ g の吸入投与である。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

VII-6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主に糞中に排泄されると考えられる。

(2) 排泄率

外国人健康成人男子に <sup>14</sup>C インダカテロール 800  $\mu$ g<sup>注</sup>を単回投与したとき、投与量の 85%が糞中に排泄され、尿中への排泄は 9.7%であった。糞中への排泄は未変化体 (投与量の 54%) 及び水酸化代謝物 (投与量の 24%) が主であった。<sup>31)</sup>

日本人の健康成人男子にインダカテロール 400~2,000  $\mu$ g<sup>注</sup>を単回吸入投与したとき、未変化体の尿中排泄量は投与量の 1.6~1.9%であった。<sup>4)</sup>

注：本剤の承認された用法及び用量は、1 日 1 回 150  $\mu$ g の吸入投与である。

(3) 排泄速度

日本人の健康成人男子にインダカテロール 400~2,000  $\mu$ g<sup>注</sup>を単回吸入投与したとき、腎クリアランスは 1.2~1.7L/h であった。インダカテロールの全身クリアランス (23L/h) との比較から、腎排泄の寄与は小さいことが示唆された。<sup>4)</sup>

注：本剤の承認された用法及び用量は、1 日 1 回 150  $\mu$ g の吸入投与である。

VII-7. 透析等による除去率

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

VIII-1. 警告内容とその理由	なし
VIII-2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> </div>
VIII-3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	「V-1. 効能又は効果」の項参照
VIII-4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	「V-2. 用法及び用量」の項参照
VIII-5. 慎重投与内容とその理由	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>(1) 甲状腺機能亢進症の患者〔甲状腺機能亢進症の症状を悪化させるおそれがある。〕 (2) 心血管障害（冠動脈疾患、急性心筋梗塞、不整脈、高血圧等）のある患者〔交感神経刺激作用により症状を悪化させるおそれがある。〕 (3) 糖尿病の患者〔高用量の<math>\beta_2</math>刺激剤を投与すると、血糖値が上昇するおそれがある。血糖値をモニタリングするなど慎重に投与すること。〕 (4) てんかん等の痙攣性疾患のある患者〔痙攣の症状を悪化させるおそれがある。〕</p> </div>
VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	<p>いずれも<math>\beta_2</math>刺激剤における共通の注意事項として記載した。</p> <p>(1) 甲状腺ホルモンは<math>\beta</math>受容体の数と親和性を増大させるため、甲状腺機能亢進症患者では<math>\beta</math>受容体を介するシステムの感受性が高まっており、<math>\beta</math>受容体刺激作用を持つ本剤に過剰反応する可能性がある。甲状腺は交感神経系の支配を受けており、甲状腺機能亢進症患者に本剤を投与すると、甲状腺機能亢進症の症状を悪化させるおそれがあるため、慎重に投与すること。</p> <p>(2) 本剤の交感神経刺激作用により、脈拍増加、血圧上昇等の心血管系症状が引き起こされる可能性がある。そのため、冠動脈疾患、急性心筋梗塞、不整脈、高血圧等の心血管障害のある患者では慎重に投与すること。</p> <p>(3) 本剤の<math>\beta_2</math>受容体刺激作用により、肝臓におけるグリコーゲン分解が促進され、血糖値が上昇する可能性がある。そのため、糖尿病の患者では血糖値をモニタリングするなど、慎重に投与すること。</p> <p>(4) てんかん等の痙攣性疾患のある患者では、本剤の交感神経刺激作用により痙攣の症状が悪化するおそれがあるため、慎重に投与すること。</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>(1) 本剤は気管支喘息治療を目的とした薬剤ではないため、気管支喘息治療の目的には使用しないこと。なお、気管支喘息を合併した慢性閉塞性肺疾患患者に本剤を適用する場合には、気管支喘息の管理が十分行われるよう注意すること。 (2) 吸入薬の場合、薬剤の吸入により気管支痙攣が誘発され生命を脅かすおそれがある。気管支痙攣が認められた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (3) 本剤を他の長時間作用性<math>\beta_2</math>刺激剤又は長時間作用性<math>\beta_2</math>刺激剤を含む配合剤と同時に使用しないこと。 (4) 本剤の交感神経刺激作用により脈拍増加、血圧上昇等の心血管系症状があらわれるおそれがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (5) 本剤は急性増悪の治療を目的としておらず、慢性閉塞性肺疾患に基づく症状を安定させるためには、本剤を継続して投与する必要がある。ただし、用法・用</p> </div>

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。  
 (6)過度に使用を続けた場合、不整脈、場合により心停止を起こすおそれがあるので、使用が過度にならないよう注意すること。

- (1)他の $\beta_2$ 刺激剤と異なり本剤に気管支喘息の適応はなく、気管支喘息に対する有効性、安全性は確立していない。したがって、本剤を気管支喘息に対する治療には使用しないこと。気管支喘息を合併した慢性閉塞性肺疾患患者に本剤を使用する場合には、気管支喘息の管理を十分に行った上で使用すること。
- (2)吸入薬の一般的な注意として記載した。本剤吸入の際、気管支が刺激され、一時的に気管支痙攣が生じるおそれがある。場合によっては生命を脅かすおそれもあるため、気管支痙攣が認められた場合は、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (3) $\beta_2$ 刺激剤の一般的な注意として記載した。本剤を他の長時間作用性 $\beta_2$ 刺激剤(LABA)又はLABAを含む配合剤と併用すると、 $\beta_2$ 刺激作用が増強されるおそれがある。したがって、本剤と他のLABAやLABAを含む配合剤との併用は避けること。
- (4) $\beta_2$ 刺激剤の一般的な注意として記載した。本剤の交感神経刺激作用により、脈拍増加、血圧上昇等の心血管系症状があらわれるおそれがあるため、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (5)本剤は急性増悪時に頓用する薬剤ではなく、慢性閉塞性肺疾患に基づく症状を安定させるため、継続して投与する薬剤である。ただし、用法・用量どおり正しく使用して継続投与を行っても効果が認められない場合には、漫然と投与を継続しないこと。
- (6)本剤を過度に使用し続けた場合、交感神経刺激作用による不整脈や心停止などの重大な心疾患を発現する危険性がある。したがって、本剤を1日1回150 $\mu$ gを超えて使用しないよう注意すること。

VIII-7. 相互作用

本剤は主に代謝酵素チトクローム P450 3A4 (CYP3A4) で代謝され、また P 糖蛋白 (Pgp) の基質であることから、本剤の薬物動態は CYP3A4 又は Pgp を阻害する薬剤により影響を受けると考えられる。

本剤は主に代謝酵素チトクローム P450 3A4 (CYP3A4) で代謝され、また P 糖蛋白 (Pgp) の基質であることが確認されている。<sup>32, 33)</sup> そのため、本剤の薬物動態は CYP3A4 又は Pgp を阻害する薬剤により影響を受けると考えられる。

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 を阻害する薬剤 エリスロマイシン等 <sup>34)</sup>	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。エリスロマイシンとの併用投与により本剤の $C_{max}$ 及びAUCがそれぞれ1.2倍及び1.4～1.6倍に上昇したとの報告がある。	CYP3A4の活性を阻害することにより、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇すると考えられる。
P糖蛋白を阻害する薬剤 ベラパミル等 <sup>35)</sup>	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。ベラパミルとの併用投与により本剤の $C_{max}$ 及びAUCがそれぞれ1.5倍及び1.4～2.0倍に上昇したとの報告がある。	P糖蛋白の活性を阻害することにより、本剤の排泄が阻害され、血中濃度が上昇すると考えられる。



薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リトナビル	本剤の AUC が上昇するおそれがある。リトナビルの併用により本剤の AUC が 1.6~1.8 倍に上昇したとの報告がある。	CYP3A4 及び P 糖蛋白の活性を阻害することにより、本剤の代謝及び排泄が阻害されると考えられる。
QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 MAO 阻害剤 三環系抗うつ剤等	QT 間隔が延長され心室性不整脈等のリスクが増大するおそれがある。	いずれも QT 間隔を延長させる可能性がある。
交感神経刺激剤	本剤の作用が増強するおそれがある。	交感神経刺激剤との併用により、アドレナリン作動性神経刺激が増大する可能性がある。
キサンチン誘導体 ステロイド剤 利尿剤 サイアザイド系利尿剤 サイアザイド系類似利尿剤 ループ利尿剤	低カリウム血症による心血管事象（不整脈）を起こすおそれがあるため、血清カリウム値に注意すること。	キサンチン誘導体はアドレナリン作動性神経刺激を増大させるため、血清カリウム値の低下が増強する可能性がある。 ステロイド剤及びこれらの利尿剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用があるため、血清カリウム値の低下が増強する可能性がある。
$\beta$ 遮断剤 (点眼剤を含む)	本剤の作用が減弱するおそれがある。やむを得ず併用する場合には、心選択性 $\beta$ 遮断剤が望ましいが、注意すること。	$\beta$ 遮断剤との併用により、本剤の作用が拮抗される可能性がある。

#### <CYP3A4 を阻害する薬剤>

本剤と CYP3A4 を阻害する薬剤を併用すると、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇するおそれがある。

・エリスロマイシン（CYP3A4 の阻害剤）

外国人の健康成人を対象とした試験において、エリスロマイシン 400mg（経口投与）を反復投与した後に、インダカテロール 300  $\mu$ g<sup>注</sup>（吸入投与）を単回投与したところ、インダカテロール単独投与時と比較してインダカテロールの  $C_{max}$  及び AUC はそれぞれ 1.2 倍、1.4~1.6 倍に上昇した。<sup>34)</sup>

#### <Pgp を阻害する薬剤>

本剤と Pgp を阻害する薬剤を併用すると、本剤の排泄が阻害され、血中濃度が上昇するおそれがある。

・ベラパミル（Pgp の阻害剤）

外国人の健康成人を対象とした試験において、ベラパミル 80mg（経口投与）を反復投与した後にインダカテロール 300  $\mu$ g<sup>注</sup>（吸入投与）を単回投与したところ、インダカテロール単独投与時と比較してインダカテロールの  $C_{max}$  及び AUC はそれぞれ 1.5 倍、1.4~2.0 倍に上昇した。<sup>35)</sup>

#### <リトナビル>

本剤と CYP3A4 及び Pgp を阻害する薬剤を併用すると、本剤の排泄が阻害され、本剤の AUC が上昇するおそれがある。

外国人の健康成人を対象とした試験において、リトナビル 300mg（経口投与）を 1 日 2 回 7.5 日間反復投与し、2 日目の朝のリトナビル投与後にインダカテロール 300  $\mu$ g（吸入投与）を単回投与したとき、インダカテロールの AUC は 1.6~1.8 倍に上昇した。<sup>40)</sup>

<QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤>

$\beta_2$  刺激剤の一般的な注意として記載した。

$\beta_2$  刺激剤は細胞内へのカリウム取り込みを促進させるため、QT 間隔を延長させる可能性がある。そのため、MAO 阻害剤、三環系抗うつ剤等の QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤と本剤を併用すると、QT 間隔が延長され心室性不整脈等のリスクが増大するおそれがある。

<交感神経刺激剤>

$\beta_2$  刺激剤の一般的な注意として記載した。交感神経刺激剤である本剤と他の交感神経刺激剤を併用すると、アドレナリン作動性神経刺激作用が増大するおそれがある。

<キサンチン誘導体、ステロイド剤、利尿剤（サイアザイド系利尿剤、サイアザイド系類似利尿剤、ループ利尿剤）>

$\beta_2$  刺激剤の一般的な注意として記載した。

$\beta_2$  刺激剤は細胞内へのカリウム取り込みを促進させるため、血清カリウム値を低下させる可能性がある。

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

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

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

< $\beta$  遮断剤（点眼剤を含む）>

$\beta_2$  刺激剤の一般的な注意として記載した。

$\beta$  遮断剤は  $\beta$  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、 $\beta$  受容体において本剤と競合的に拮抗し、本剤の作用を減弱する可能性がある。

<参考>

ケトコナゾール（CYP3A4 及び Pgp の阻害剤）

外国人の健康成人を対象とした試験において、ケトコナゾール 200mg（経口投与）\*を反復投与した後にインダカテロール 300  $\mu$ g<sup>注</sup>（吸入投与）を単回投与したところ、インダカテロール単独投与時と比較してインダカテロールの  $C_{max}$  及び AUC はそれぞれ 1.3 倍及び 1.9 倍に上昇した。<sup>36)</sup>

\* 経口剤は国内では未発売

注：本剤の承認された用法及び用量は、1 日 1 回 150  $\mu$ g の吸入投与である。

## VIII-8. 副作用

### (1) 副作用の概要

慢性閉塞性肺疾患を対象として本剤 150  $\mu$ g 又は 300  $\mu$ g<sup>注</sup>を投与した国際共同第 III 相臨床試験において、総症例 230 例（日本人 102 例含む）中 27 例（11.7%）に副作用が認められ、主な副作用は、咳嗽 10 例（4.3%）、蕁麻疹 3 例（1.3%）等であった。日本人患者では 102 例中 20 例（19.6%）に副作用が認められ、主な副作用は、咳嗽 9 例（8.8%）、蕁麻疹 2 例（2.0%）等であった。

慢性閉塞性肺疾患を対象として本剤 300  $\mu$ g<sup>注</sup>を投与した国内長期投与試験において、125 例中 27 例（21.6%）に副作用が認められ、主な副作用は、咳嗽 11 例（8.8%）、筋痙縮 3 例（2.4%）等であった。（承認時までの集計）

注：本剤の承認された用法及び用量は、1 日 1 回 150  $\mu$ g の吸入投与である。

(2) 重大な副作用と初期症状

**重篤な血清カリウム値の低下:**  $\beta_2$  刺激剤により重篤な血清カリウム値の低下が報告されている。また、 $\beta_2$  刺激剤による血清カリウム値の低下作用は、キサンチン誘導体、ステロイド剤及び利尿剤（サイアザイド系利尿剤、サイアザイド系類似利尿剤、ループ利尿剤）の併用により増強することがあるので注意すること。さらに、低酸素血症により血清カリウム値の低下の心リズムに及ぼす影響が増強されることがある。このような場合には血清カリウム値をモニターすることが望ましい。

$\beta_2$  刺激剤の一般的な注意として記載した。  
承認時までに実施された国内外の臨床試験では、重篤な血清カリウム値の低下は認められていないが、一般的に  $\beta_2$  刺激剤は細胞内へのカリウム取り込みを促進させるため、血清カリウム値を低下させる可能性がある。血清カリウム値の低下はキサンチン誘導体、ステロイド剤、利尿剤（サイアザイド系利尿剤、サイアザイド系類似利尿剤、ループ利尿剤）の併用により増強されることがある。また、低酸素血症により、血清カリウム値低下が心リズムに及ぼす作用を増強することがある。したがって、このような患者に本剤を投与する場合には、血清カリウム値をモニターする等注意すること。

(3) その他の副作用

	頻度不明 <sup>注)</sup>	5%以上	5%未満
感染症	上気道感染、副鼻腔炎	—	鼻咽頭炎
代謝及び栄養障害	糖尿病・高血糖	—	—
神経系障害	めまい、錯感覚	—	頭痛
心血管障害	虚血性心疾患、頻脈	—	心房細動、動悸
呼吸器障害	鼻漏、気管支痙攣	咳嗽	口腔咽頭痛
過敏症	血管浮腫、そう痒症、発疹	—	蕁麻疹
筋骨格系障害	筋肉痛、筋骨格痛	—	筋痙攣
その他	胸痛、胸部不快感、口渇	—	末梢性浮腫

注) 承認時までに外国でのみ認められた副作用は頻度不明とした。

慢性閉塞性肺疾患を対象とした第Ⅲ相臨床試験（B1302 試験、B1303 試験）の日本人投与例で認められた副作用及びCCDS（企業中核データシート）\*に記載されている副作用に基づいて記載した。

\* CCDS（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）

各国の添付文書を作成する際に基準となる製品情報文書であり、本剤のCCDSはスイスノバルティスファーマ社で作成されている。安全性情報、効能又は効果、用法及び用量、薬理学的情報及び製品に関するその他の情報が記載されており、世界中から集められた安全性情報が評価され、最新の情報が反映されるよう逐次改訂がおこなわれている。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

＜第Ⅲ相臨床試験の日本人投与例で認められた副作用一覧\*1＞  
国際共同第Ⅲ相臨床試験（B1302 試験）及び国内長期投与試験（B1303 試験）の本剤投与例の集計

		国際共同臨床試験 (B1302) <日本人>		国内長期 投与試験 (B1303)	合計
		150 $\mu$ g	300 $\mu$ g <sup>*2</sup>	300 $\mu$ g <sup>*2</sup>	
		例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	
解析症例		50	52	125	227
副作用発現症例		7 (14.0)	13 (25.0)	27 (21.6)	47 (20.7)
血液およびリンパ系障害	血小板減少症	—	1 (1.9)	—	1 (0.4)
	心臓障害				
	不整脈	—	—	1 (0.8)	1 (0.4)
	心房細動	—	—	1 (0.8)	1 (0.4)
	第一度房室ブロック	—	—	1 (0.8)	1 (0.4)
	右脚ブロック	—	—	1 (0.8)	1 (0.4)
	動悸	—	1 (1.9)	1 (0.8)	2 (0.9)
	心室性期外収縮	—	—	3 (2.4)	3 (1.3)

胃腸障害	便秘	1(2.0)	—	—	1(0.4)
	腹痛	—	—	1(0.8)	1(0.4)
	胃潰瘍	—	1(1.9)	—	1(0.4)
	口内炎	—	1(1.9)	—	1(0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	末梢性浮腫	—	—	1(0.8)	1(0.4)
	突然死	—	—	1(0.8)	1(0.4)
感染症および寄生虫症	慢性中耳炎	1(2.0)	—	—	1(0.4)
	気管支炎	—	—	1(0.8)	1(0.4)
	喉頭炎	—	1(1.9)	—	1(0.4)
	鼻咽頭炎	—	—	1(0.8)	1(0.4)
臨床検査	肺炎	—	1(1.9)	—	1(0.4)
	血中コレステロール増加	1(2.0)	—	—	1(0.4)
	血中乳酸脱水素酵素増加	1(2.0)	—	—	1(0.4)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(2.0)	—	—	1(0.4)
代謝および栄養障害	心電図QT延長	—	—	1(0.8)	1(0.4)
	脱水	—	—	1(0.8)	1(0.4)
筋骨格系および結合組織障害	筋痙縮	1(2.0)	—	3(2.4)	4(1.8)
	筋骨格硬直	—	—	1(0.8)	1(0.4)
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)	前立腺癌	—	—	1(0.8)	1(0.4)
神経系障害	頭痛	1(2.0)	—	—	1(0.4)
腎および尿路障害	排尿困難	—	1(1.9)	—	1(0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	2(4.0)	7(13.5)	11(8.8)	20(8.8)
	慢性閉塞性肺疾患	1(2.0)	1(1.9)	1(0.8)	3(1.3)
	口腔咽頭不快感	—	—	1(0.8)	1(0.4)
	口腔咽頭痛	—	1(1.9)	—	1(0.4)
皮膚および皮下組織障害	多汗症	—	—	1(0.8)	1(0.4)
	蕁麻疹	—	2(3.8)	—	2(0.9)

\*1: ICH 国際医薬用語集日本語版第 13.1 版 (MedDRA/J version 13.1) の基本語を使用し表示した。

\*2: 本剤の承認された用法及び用量は、1 日 1 回 150 μg の吸入投与である。

- (5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度
- (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

「VIII-2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)」の項参照

#### VIII-9. 高齢者への投与

本剤は高齢者に対して用量調節の必要はないが、臨床試験において、年齢とともに最高血中濃度及び全身暴露量が増加することが示唆されているため、高齢者に対しては患者の状態を観察しながら注意して投与すること。(【薬物動態】の項参照)

本剤の臨床試験における部分集団での検討結果から、高齢者 (65 歳以上)、非高齢者 (65 歳未満) で呼吸機能 (トラフ FEV<sub>1</sub>) の改善効果及び有害事象の発現率に大きな違いはみられておらず、本剤は高齢者に対して用量調節の必要はないが、程度は小さいながらも年齢とともに最高血中濃度及び全身暴露量が増加することが臨床試験で示唆されているため、高齢者に対しては患者の状態を観察しながら注意して投与すること。

VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ウサギ）で骨格変異の発生率増加を伴う生殖毒性が報告されている。また、動物実験（ラット）で、胎盤通過性が報告されている。〕

(2) 授乳中の婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。〕

(1) 妊婦を対象とする臨床試験は実施しておらず、妊婦における安全性は確立していない。非臨床試験では、本剤の投与による催奇形性は認められていないが、ウサギを用いた胚・胎児発生への影響に関する試験（0.1mg/kg/日、1mg/kg/日及び3mg/kg/日）において、骨格変異である完全過剰肋骨の増加が3mg/kg/日群で認められた。また、ラットで胎盤通過性が報告されており、本剤の胎児への暴露が示唆された。<sup>29)</sup>したがって、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(2) 授乳中の婦人への投与に関する試験成績は得られていないが、インダカテロール及びその代謝物がラットの乳汁中に移行したとの報告がある<sup>30)</sup>ため、授乳中の婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

VIII-11. 小児等への投与

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

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

VIII-12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

VIII-13. 過量投与

**徴候、症状：**β<sub>2</sub>刺激剤の薬理学的作用による症状（頻脈、振戦、動悸、頭痛、悪心、嘔吐、傾眠、心室性不整脈、代謝性アシドーシス、低カリウム血症及び高血糖等）が過度にあらわれるおそれがある。外国において、慢性閉塞性肺疾患患者に対する3,000μg<sup>註</sup>の単回投与で、中等度の脈拍増加、収縮期血圧上昇及びQT間隔延長が認められた。また、本剤1日1回600μg<sup>註</sup>を1年間投与した場合に認められた副作用は、推奨用量を投与した場合と全般的に類似していたが、更に振戦と貧血が認められた。<sup>41)</sup>

**処置：**支持療法、対症療法を行うこと。また、症状が重篤な場合には入院させること。治療剤として心選択性β遮断剤があるが、気管支痙攣を誘発する可能性があるため、使用にあたっては十分に注意すること。

過量投与時には支持療法、対象療法を行い、症状が重篤な場合には入院させる等適切な処置を行うこと。治療剤としては心選択性β遮断剤（アテノロール、メトプロロール、ベタキソロール、セリプロロール等）があるが、これらの薬剤の投与により気管支痙攣が発現する可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。

注：本剤の承認された用法及び用量は、1日1回150μgの吸入投与である。

VIII-14. 適用上の注意

本剤は必ず専用の吸入用器具（ブリーズヘラー<sup>®</sup>）を用いて吸入し、内服しないこと。医療従事者は、患者に正しい使用方法を十分に説明すること。また、呼吸状態の改善が認められない場合には、本剤を吸入せずに内服していないか確認すること。（【取扱い上の注意】の項参照）

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

VIII-15. その他の注意

臨床試験において、本剤吸入直後の散発的な咳嗽（多くは 15 秒以内に発現し、持続時間は 10 秒程度）が平均 11.3～23.1%観察され、227 例中 1 例（300  $\mu$ g<sup>注</sup> 投与例）が咳嗽のため投与中止した。これらの咳嗽と気管支痙攣の発現や慢性閉塞性肺疾患の増悪、本剤の有効性低下との関連性は認められなかったと報告されている。  
注) 本剤の承認された用法及び用量は、1 日 1 回 150  $\mu$ g の吸入投与である。

本剤の第Ⅱ相臨床試験で吸入直後に咳嗽を呈する患者が認められたことから、第Ⅲ相臨床試験（国際共同試験/B1320 試験及び国内長期投与試験/B1303 試験）では、有害事象とは別に吸入直後の咳嗽について、頻度、発現までの時間及び持続時間を来院毎に集計し、さらに有効性及び安全性評価に与える影響を詳細に検討した。その結果、散発的な咳嗽（多くは吸入後 15 秒以内に発現し、持続時間は 10 秒程度）が観察され、日本人 227 例中 1 例（300  $\mu$ g<sup>注</sup> 投与例）が咳嗽のため投与中止したが、これらの咳嗽と気管支痙攣の発現や慢性閉塞性肺疾患の増悪、本剤の有効性低下との関連性は認められなかった。しかし、この吸入直後の咳嗽の発現率は、国際共同試験（B1302 試験）の日本人 102 例において、本剤 150  $\mu$ g 投与群で 11.3%、300  $\mu$ g<sup>注</sup> 投与群で 18.6%、また国内長期投与試験（B1303 試験）125 例において、300  $\mu$ g<sup>注</sup> 投与群で 23.1%に観察されていることから、その他の注意として設定した。

VIII-16. その他

該当資料なし

## IX. 非臨床試験に関する項目

### IX-1. 薬理試験

- (1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

- (2) 副次的薬理試験

<各種受容体に対する作用>

アドレナリンβ受容体を含む82種類の受容体及びイオンチャンネルに対する作用を検討した。インダカテロールはβ受容体以外にもアドレナリンα<sub>1A</sub> (K<sub>i</sub>: 454 nM) 及びα<sub>1D</sub> (K<sub>i</sub>: 201 nM) 受容体に対して弱い親和性を示したが、それ以外の受容体及びイオンチャンネルに対して明らかな親和性を示さなかった。さらに、アドレナリンβ受容体遮断薬であるプロプラノロールで処理した *in vitro* ラット大動脈標本を用いてフェニレフリン誘発収縮に対する作用を測定したところ、インダカテロールが抑制作用を示したことから (EC<sub>50</sub> 値: 320 nM)、インダカテロールはアドレナリンα<sub>1D</sub> 受容体に対して拮抗作用を有するものと考えられた。

- (3) 安全性薬理試験

<中枢神経系及び呼吸器系に関する安全性薬理試験>

マウスにインダカテロール 2,000mg/kg を単回経口投与したとき、インダカテロール投与に関連した一般及び神経行動学的活動性並びに体温を含む中枢神経系機能への影響は認められなかった。また、ラットに 0.496mg/kg/日 で吸入投与した試験において、インダカテロール投与に関連した中枢神経系又は呼吸器系への影響は認められなかった。

<心血管系に関する安全性薬理試験>

心血管系に対するインダカテロールの影響について *in vitro* 及び *in vivo* の系を用いて検討を行った。hERG チャンネルアッセイにおける IC<sub>50</sub> 値は 1.6 μg/mL であった。

イヌを用いた吸入投与試験では、0.349mg/kg/日の投与量で一過性の心拍数増加及びQTc 値の短縮が認められた。

- (4) その他の薬理試験

該当資料なし

### IX-2. 毒性試験

- (1) 単回投与毒性試験

<単回経口投与：ラット、マウス、イヌ>

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

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

<皮下投与：ラット、マウス>

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

- (2) 反復投与毒性試験

<ラットを用いた反復吸入投与毒性試験>

13週間吸入投与毒性試験では、1群雌雄各10例のHan Wistar系ラットにインダカテロールを 0、0.30、1.01 及び 3.09mg/kg/日の投与量で吸入投与した。3.09mg/kg/日群で投与2日の投与中に一過性の努力性呼吸がみられた。体重増加量、摂餌量、眼科学的検査、血液生化学的検査、器官重量及び剖検においてインダカテロールの投与に起因する変化はなかった。血液学的検査では、3.09mg/kg/日群の投与13週で血小板数の低下が認められた。より高用量のインダカテロールを用いて実施した吸入投与毒性試験において、血小板に対する影響はみられなかったことから、この変化の毒性学的意義は低いと考えられた。病理組織学的検査では、3.09mg/kg/日群で鼻腔背側壁における嗅上皮の変性及びその結果生じる嗅上皮の再生性の過形成、1.01 及び 3.09mg/kg/日群で喉頭の扁平上皮化生及び扁平上皮の過形成が認められた。

以上のことから、本試験の無毒性量は0.30mg/kg/日と考えられた。

26週間吸入投与毒性試験では、インダカテロールを0、0.31、1.02及び3.14 mg/kg/日の投与量で吸入投与した。さらに、回復性試験動物として雌雄各10例のラットを対照群及び高用量群に割り当てた。本試験期間中に早期死亡が4例みられたが、その発現時期、死因及び病理組織学的な結果からインダカテロールの投与に起因しないと考えられた。一般状態の変化としてインダカテロール投与全群で筋量の増加がみられた。3.14mg/kg/日群では休薬により筋量の減少がみられたが、回復には至らなかった。インダカテロール投与群の雄、並びに1.02及び3.14mg/kg/日群の雌で摂餌量及び体重の増加がみられた。飲水量及び眼科学的検査において、インダカテロールの投与に起因する変化はなかった。血液学的検査では、3.14mg/kg/日群の投与14週の雌雄及び25週の雄、並びに1.02mg/kg/日群では投与25週の雄で好中球及びリンパ球の増加を主因とする総白血球数の有意な増加がみられたが、休薬期間後の測定値に統計学的有意差はみられなかった。血液生化学的検査では、インダカテロール投与全群で血中グルコースの低下が投与14週に、さらに3.14mg/kg/日群の雄で投与25週にみられた。インダカテロール投与全群でASTが上昇したが、休薬期間後には回復した。

1.02mg/kg/日以上の投与群の雄で精巢上体重量の有意な低下がみられ、また3.14mg/kg/日群では肝重量の有意な低下が認められた。これらの変化は軽微であり、病理組織学的変化を伴わなかったことから、毒性学的意義は低いと考えられた。

剖検ではインダカテロール投与全群で骨格筋量の増加がみられ、この変化は高用量群でより顕著に認められた。病理組織学的検査では、3.14mg/kg/日群の雄4例で喉頭腹側に扁平上皮化生がみられた。回復性試験動物では上皮における変化は認められなかった。

以上のことから、本試験における無毒性量は1.02mg/kg/日と考えられた。

#### <イヌを用いた反復吸入投与毒性試験>

13週間吸入投与毒性試験では、1群雌雄各3例のイヌにインダカテロールを0、0.02、0.12及び1.10mg/kg/日の投与量（推定平均投与量）で吸入投与した。試験期間中に死亡例は認められず、摂餌量、眼科学的検査、血液学的検査及び尿検査において、インダカテロール投与に関連した変化は認められなかった。0.12mg/kg/日以上の投与群の雄で体重増加量の増加傾向がみられた。一般状態の変化として、1.10mg/kg/日群の雌雄で投与開始から1週間の期間の主に投与中及び直後～2時間後に心拍数の増加が認められた。また、拍動の増加が投与開始後最初の数週間に1.10mg/kg/日群で認められた。本所見はときに高度の頸動脈波を伴って発現した。血管拡張（耳、歯肉及び腹部の発赤）がインダカテロール投与全群で認められた。

心電図検査の結果、顕著な変化はみられなかった。血液生化学的検査では、0.12mg/kg/日群及び1.10mg/kg/日群でカリウムの上昇がみられ、1.10mg/kg/日群でクレアチンキナーゼの上昇が認められた。インダカテロール投与群で心重量の低下傾向が認められたが、これはインダカテロールの投与による体重増加に起因すると考えられた。血中トロボニン濃度の軽度な上昇がインダカテロール投与群で散見された。しかし、同様の変化は投与開始前にもみられており、インダカテロール投与に関連する傾向はみられなかったことから、偶発的变化であると考えられた。

剖検で、インダカテロール投与全群にわたり口腔粘膜の発赤が認められ、一般状態観察でみられた歯肉の発赤に一致していた。病理組織学的検査では、肝臓の門脈周囲に軽微から中等度のグリコーゲン沈着による肝細胞の空胞化が認められた。本所見は雄では0.12mg/kg/日群の3例、1.10mg/kg/日群の2例に、雌では0.02mg/kg/日群の2例及び0.12mg/kg/日以上の投与群の全例にみられた。1.10mg/kg/日群の雌雄各1例に軽微から中等度の心筋線維化が認められた。

以上のことから、無毒性量は0.12mg/kg/日であると考えられた。

39週間吸入投与毒性試験では、1群雌雄各4例のイヌにインダカテロールを0、0.03、0.10及び0.31mg/kg/日の投与量で吸入投与した。さらに、回復性試験動物として雌雄各2例のイヌを対照群及び高用量群に割り当てた。

投与期間中に死亡は認められず、一般状態、摂餌量、眼科学的検査、血液学的検査、尿検査、器官重量及び剖検においてインダカテロール投与に関連する変化はみられなかった。

0.31mg/kg/日群の体重増加量は対照群と比較し増加したが、休薬後には明らかな違いは認められなかった。心電図検査では、0.31mg/kg/日群の心拍数が投与13週の投与0.5から8時間後及び投与39週の投与0.5から1時間後に増加し、QTc値（Bazett及びFridericiaの式で補正）のわずかな延長が認められた。血液生化学的検査では、0.31mg/kg/日群でクレアチニンの上昇が認められ、この変化は4週間の休薬後にも持続していた。病理組織学的検査において、0.03mg/kg/日群の雌雄各3例、0.10mg/kg/



日群の雄 4 例及び雌 2 例、並びに 0.31mg/kg/日群の雌雄全例において、門脈周囲の肝細胞に軽微から軽度の空胞化がみられた。この肝細胞における変化は休薬期間後では認められなかったことから、可逆的变化と考えられた。  
以上のことから、無毒性量は 0.31mg/kg/日と考えられた。

### (3) 生殖発生毒性試験

#### <受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験>

インダカテロールをラットに 0、0.2、0.6 及び 2mg/kg/日の用量で、1 日 2 回皮下投与したところ、0.2mg/kg/日以上以上の雄で体重及び摂餌量の増加、並びに雌で交配前及び妊娠中の平均体重及び摂餌量の増加が認められた。受胎能及び初期胚発生に対する明らかな影響は認められなかった。受胎能及び初期胚発生に対する無毒性量は雌雄ともに 2mg/kg/日と考えられた。

#### <胚・胎児発生に関する試験>

ラットを用いた皮下投与による胚・胎児発生に関する試験（0、0.1、0.3 及び 1mg/kg/日）では、1mg/kg/日以上以上の群で局所毒性、0.1mg/kg/日以上以上の群で体重増加、0.3mg/kg/日以上以上の群で摂餌量の増加がみられた。本試験では催奇形性は認められなかった。母動物の一般毒性に対する無毒性量は 0.1mg/kg/日未満、母動物の生殖発生毒性及び胎児に対する無毒性量は 1mg/kg/日と考えられた。また、吸入投与による胚・胎児発生に関する試験においても 2.7mg/kg/日の投与で催奇形性は認められなかった。

ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験（0、0.1、1 及び 3mg/kg/日）では、インダカテロールを妊娠ウサギに皮下投与したところ 3mg/kg/日群で外傷、切傷、搔創、痂皮及び脱毛の発現率が増加した。また、投与期間中に摂餌量が減少した。3 mg/kg/日群で完全過剰肋骨の発現頻度は増加したが、催奇形性は認められなかった。母動物の一般毒性及び胎児に対する無毒性量は 1mg/kg/日であり、母動物の生殖発生毒性に対する無作用量は 3mg/kg/日と考えられた。

#### <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>

ラットを用いた皮下投与による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（0、0.1、0.3 及び 1mg/kg/日）では、妊娠及び授乳期間中の雌ラットにインダカテロールを投与しても母動物に死亡及び一般状態の変化は認められなかった。0.3 mg/kg/日以上以上の群で体重パラメータの増加及び投与部位の変色がみられ、1mg/kg/日群で摂餌量の一過性の増加が認められた。出生児（F1）では 0.3mg/kg/日以上以上の群で体重パラメータの可逆的な低下がみられた。1mg/kg/日群の雄で獲得/学習の基準到達動物数の低下がみられた。また、1mg/kg/日群で妊娠動物数の減少に伴う受胎能及び授胎能への影響が認められたが、交配能には影響はみられなかった。以上のことから、母動物の一般毒性及び F1 出生児に対する無毒性量は 0.1mg/kg/日であり、母動物の生殖発生毒性に対する無毒性量は 1mg/kg/日と考えられた。

### (4) その他の特殊毒性

#### <遺伝毒性試験>

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

#### <がん原性試験>

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

#### <免疫毒性試験>

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

#### <光毒性>

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

## X. 管理的事項に関する項目

X-1.	規制区分	処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）
X-2.	有効期間又は使用期限	使用期限：3年（包装に表示の使用期限内に使用すること）
X-3.	貯法・保存条件	室温保存
X-4.	薬剤取扱い上の注意点	
	(1) 薬局での取り扱いについて	特になし
	(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	(1) 患者には専用の吸入用器具（ブリーズヘラー®）及び使用説明文書を渡し、使用方法を指導すること。 (2) 吸入の直前にブリスター（アルミシート）からカプセルを取り出すように指導すること。 (3) 本剤のカプセル内容物は少量であり、カプセル全体に充填されていない。
X-5.	承認条件等	なし
X-6.	包装	オンプレス吸入用カプセル 150 μg 14カプセル（7カプセル×2シート、ブリーズヘラー®1個） 28カプセル（7カプセル×4シート、ブリーズヘラー®1個） 28カプセル（7カプセル×4シート）
X-7.	容器の材質	<両面アルミニウムブリスター包装> ポリアミド/アルミニウム/ポリ塩化ビニルフィルム及びアルミニウム箔  <ブリーズヘラー®> ・プラスチック製パーツのうち、プッシュボタンをのぞく部分 ABS（アクリロニトリル-ブタジエン-スチレン共重合体）製 ・プッシュボタン MABS（メタクリル酸メチル-アクリロニトリル-ブタジエン-スチレン共重合体）製 ・穿孔針及びスプリング ステンレススチール製
X-8.	同一成分・同効薬	同一成分：なし 同効薬：サルメテロールキシナホ酸塩、サルメテロールキシナホ酸塩/フルチカゾンプロピオン酸エステル、チオトロピウム臭化物水和物
X-9.	国際誕生年月日	2009年11月30日
X-10.	製造販売承認年月日及び承認番号	2011年7月1日 承認番号：22300AMX00603000
X-11.	薬価基準収載年月日	2011年9月12日
X-12.	効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない
X-13.	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
X-14.	再審査期間	8年（2011年7月1日～2019年6月30日）

X-15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

投与期間に上限が設けられている製品に該当しない。

X-16. 各種コード

オンプレス吸入用カプセル 150  $\mu$ g

包装	HOT 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算処理 コード
14 カプセル ブリーズヘラー®	1209648010201	2259710G1020	622096401
28 カプセル ブリーズヘラー®	1209648010202		
28 カプセル	1209648010102		

X-17. 保険給付上の注意

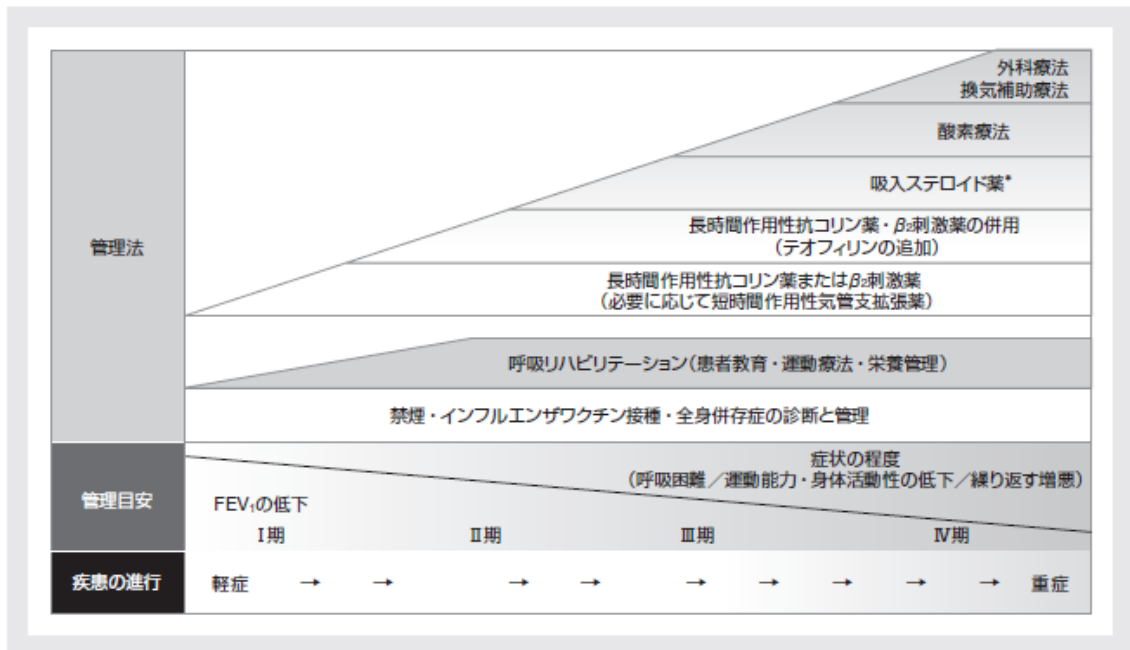
なし

## XI. 文献

### XI-1. 引用文献

- 1) Donohue, J. F. :COPD 2(1), 111-124, 2005 [ONBS00002]
- 2) 社内資料：吸入投与時の絶対的バイオアベイラビリティの評価 [ONBU00003]
- 3) 社内資料：日本人健康成人を対象とした反復投与試験 [ONBU00028]
- 4) 社内資料：日本人及び外国人健康成人を対象とした単回投与試験 [ONBU00009]
- 5) 社内資料：肝機能障害が薬物動態に及ぼす影響 [ONBU00013]
- 6) 社内資料：外国人健康成人を対象とした反復投与試験 [ONBU00001]
- 7) 社内資料：日本人 COPD 患者を対象とした用量設定試験 [ONBU00002]
- 8) Kato, M. et al. :Allergol. Int. 59(3), 285-293, 2010 [ONBM00041]
- 9) 社内資料：COPD 患者（日本を含むアジア地域）を対象とした二重盲検比較試験 [ONBU00015]
- 10) 社内資料：COPD 患者（海外）を対象としたプラセボ及びチオトロピウム対照比較試験（ステージ2） [ONBU00023]
- 11) 社内資料： COPD 患者（海外）を対象としたプラセボ及びサルメテロール対照比較試験 [ONBU00026]
- 12) 社内資料：COPD 患者（日本）を対象とした長期投与試験 [ONBU00016]
- 13) Donohue, J.F. et al. :Am. J. Respir. Crit. Care Med. 182(2), 155-162, 2010 [ONBF00001]
- 14) Kornmann, O. et al. :Eur. Respir. J. 37(2), 273-279, 2011 [ONBM00063]
- 15) 宮本 昭正ほか監修：『喘息治療におけるβ刺激薬』, 2002, pp. 29-59, メディカルレビュー社 [ONBS00008]
- 16) 社内資料：インダカテロール及びその誘導体の作用発現及び作用持続時間の検討（摘出モルモット気管） [ONBU00019]
- 17) Summerhill, S. et al. :J. Pharmacol. Toxicol. Methods. 58(3), 189-197, 2008 [ONBS00007]
- 18) 社内資料：SDS ミセルを用いた細胞膜との相互作用の検討 [ONBU00025]
- 19) 社内資料：アドレナリンβ受容体に対するインダカテロールの *in vitro* における選択性及び機能活性 [ONBU00024]
- 20) 社内資料：気管収縮作用に対する作用発現時間、持続時間（摘出モルモット気管） [ONBU00020]
- 21) Naline, E. et al. : Eur. Respir. J. 29(3), 575-581, 2007 [ONBM00007]
- 22) 社内資料：覚醒下モルモットにおけるインダカテロールの作用持続の検討 [ONBU00017]
- 23) 社内資料：アカゲザルを用いたβ刺激剤のメサコリン誘発気道収縮に対する抑制作用 [ONBU00018]
- 24) 社内資料：UGT1A1 変異型の薬物動態 [ONBU00014]
- 25) Magnussen, H. et al. :Respir. Med. 104(12), 1869-1876, 2010 [ONBM00047]
- 26) 社内資料：吸入投与時と経口投与時のバイオアベイラビリティの比較 [ONBU00004]
- 27) 社内資料：血漿及び血清中蛋白結合率 [ONBU00005]
- 28) 社内資料：臓器及び組織への分布 [ONBU00027]
- 29) 社内資料：胎盤通過性 [ONBU00021]
- 30) 社内資料：乳汁中代謝物 [ONBU00022]
- 31) 社内資料：吸収、代謝及び排泄の検討 [ONBU00006]
- 32) 社内資料：代謝酵素の同定 [ONBU00007]
- 33) 社内資料：Caco-2 細胞単層膜を用いた膜透過性試験 [ONBU00008]
- 34) 社内資料：エリスロマイシンとの薬物間相互作用 [ONBU00012]
- 35) 社内資料：ベラパミルとの薬物間相互作用 [ONBU00011]
- 36) 社内資料：ケトコナゾールとの薬物間相互作用 [ONBU00010]
- 37) Khindri, S. et al. :BMC Pulm. Med. 11, 31-37, 2011 [ONBF00010]
- 38) Kinoshita, M. et al. :Respirology 17(2), 379-389, 2012 [ONBJ00007]
- 39) 社内資料：吸入投与時の絶対的バイオアベイラビリティの評価 [ONBU00031]
- 40) 社内資料：リトナビルとの薬物間相互作用 [ONBU00030]
- 41) Dahl, R. et al. :Thorax 65(6), 473-479, 2010 [ONBM00034]

## 安定期 COPD の管理



重症度はFEV<sub>1</sub>の低下だけでなく、症状の程度や増悪の頻度を加味し、重症度を総合的に判断したうえで治療法を選択する。  
 \*：増悪を繰り返す症例には、長時間作用性気管支拡張薬に加えて吸入ステロイド薬や喀痰調整薬の追加を考慮する。

日本呼吸器学会 COPDガイドライン第4版作成委員会編.  
 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, 一般社団法人 日本呼吸器学会, p.64.

## COPD の病期分類

病期		定義
I 期	軽度の気流閉塞	%FEV <sub>1</sub> ≥ 80%
II 期	中等度の気流閉塞	50% ≤ %FEV <sub>1</sub> < 80%
III 期	高度の気流閉塞	30% ≤ %FEV <sub>1</sub> < 50%
IV 期	きわめて高度の気流閉塞	%FEV <sub>1</sub> < 30%

気管支拡張薬投与後の1秒率 (FEV<sub>1</sub>/FVC) 70%未満が必須条件

## XII. 参考資料

### X II-1. 主な外国での発売状況

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。

<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

<用法及び用量>

通常、成人には1回1カプセル（インダカテロールとして150 $\mu$ g）を1日1回本剤専用の吸入器具を用いて吸入する。

国名	EU
販売名	Onbrez <sup>®</sup> Breezhaler <sup>®</sup> 、OSLIF <sup>®</sup> BREEZHALER <sup>®</sup> 、HIROBRIZ <sup>®</sup> BREEZHALER <sup>®</sup>
承認年月日	2009年11月30日
剤型・含量	吸入粉末硬カプセル・150 $\mu$ g、300 $\mu$ g
効能・効果	慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者における気道閉塞性障害の気管支拡張維持療法
用法・用量	承認用量は、1日1回150 $\mu$ gカプセルを専用吸入器を用いて吸入投与すること。医師の判断のみで用量を増量すること。1日1回300 $\mu$ gカプセルの吸入投与については、息切れに関して、特に重症の患者で臨床的な追加のベネフィットが認められた。最大投与量は1日1回300 $\mu$ gである。

国名	米国
販売名	ARCAPTA <sup>™</sup> NEOHALER <sup>™</sup>
承認年月日	2011年7月1日
剤型・含量	吸入粉末硬カプセル・75 $\mu$ g
効能・効果	慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者における気道閉塞性障害の気管支拡張維持療法
用法・用量	1日1回75 $\mu$ gカプセルを専用吸入器（NEOHALER）を用いて吸入投与する。

上記を含み、2014年7月現在、本剤は100カ国以上で承認され、イギリス、オランダ、ドイツ、デンマーク、アメリカ、カナダ等で発売されている。

### X II-2. 海外における臨床支援情報

#### 妊婦への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下の通りであり、米国FDA、オーストラリアでの分類方法とは異なる。

#### 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ウサギ）で骨格変異の発生率増加を伴う生殖毒性が報告されている。また、動物実験（ラット）で、胎盤通過性が報告されている。〕
- (2) 授乳中の婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。〕

#### FDA、オーストラリアでの分類

FDA : Pregnancy Category	C (2012年9月)
オーストラリアの分類： An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy	B3 (2014年2月)

＜参考＞分類の概要

FDA: Pregnancy Category

Category C

Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

オーストラリアの分類: An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy

Category B3

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

## XIII. 備考

### XIII-1 その他の関連資料 製品に封入の説明書

## オンブレスを吸入される患者様へ

### オンブレス プリーズヘラーの使い方



#### 吸入器(プリーズヘラー®)をお使いになる前に

オンブレス®吸入用カプセルは、吸入器(プリーズヘラー®)と薬剤カプセルが入ったアルミシートとのセットになっています。

● 本剤は吸入薬であって、飲み薬ではありません。吸入用カプセルは、必ず専用の吸入器(プリーズヘラー®)を用いて吸入してください。

● 本剤は、発作を速やかに抑える薬ではありません。

● 本剤のカプセル内容物は少量であり、カプセル全体に充填されています。

● 吸入の直前にアルミシートからカプセルを取り出してください。

● カプセルは開けないでください。

● 薬を吸入後、カプセルを吸入器(プリーズヘラー®)に入れたままにしないでください。



マウスピース(吸入口)

フィルター

カプセル充填部(穴)

ボタン

キャップ

基部




※カプセル41枚のアルミシートに3カプセルと4カプセルの2列で合計7カプセル入っています。

#### カプセルの入れ方

- 

**1** キャップを取り外します。
- 

**2** マウスピース(吸入口)を開けます。

吸入器(プリーズヘラー®)の基部をしっかりと持ち、矢印が記載されている面からマウスピース(吸入口)を斜めに倒して、マウスピース(吸入口)を開けます。
- 

**3** アルミシートからカプセルを取り出します。

吸入直前に乾いた手でアルミシートからカプセルを取り出します。  
※カプセルは開けないでください。
- 

**4** カプセルを入れます。

1カプセルをカプセル充填部(穴)に入れます。  
※マウスピース(吸入口)にカプセルを直接入れて吸入することはできません。

裏面にフタ

#### 吸入方法

1～5に従い、吸入器(プリーズヘラー®)にカプセルを入れてから吸入します。

- 

**5** マウスピース(吸入口)を閉じます。

マウスピース(吸入口)を「カチッ」と音がするまでしっかり閉じます。

#### マウスピース(吸入口)をくわえて薬を深く吸い込みます。



青いボタンが左右を向くようにして吸入器(プリーズヘラー®)を持ち、マウスピース(吸入口)を唇で密着するようにしっかりとくわえます。正面を向いたまま、速く、できる限り深く、息を吸い込みます。吸入器(プリーズヘラー®)から薬が吸い込まれると、カプセル充填部(穴)の中でカプセルが回転する音が聞こえて、口の中でかすかに甘味を感じます。  
※カプセルの細かい破片が飲み込んだり、吸入しても害はありません。

息を吸い込んでもカプセルの回転する音が聞こえない場合は・・・  
カプセルがカプセル充填部(穴)に詰まっている可能性があります。マウスピース(吸入口)を開けて、吸入器(プリーズヘラー®)の本体を軽くたたき、カプセルの詰まりをゆるめてください。このとき、両側の青いボタンは押さないでください。その後、マウスピース(吸入口)を開け、ステップ7, 8を繰り返してください。

- 

**6** 両側の青いボタンを1回押します。

吸入器(プリーズヘラー®)を上に向けて持ちます。両側の青いボタンを「カチッ」という音がするまで同時に押し、ボタンを離します。この操作で、カプセルに穴が開いて薬を吸入できるようになります。
- 

**7** 息をはき出します。

マウスピース(吸入口)をくわえる前に、息を十分にはき出します。  
※マウスピース(吸入口)をくわえたら、薬をはき出さないでください。

#### 軽く息を止め、マウスピース(吸入口)を口から離して息をはき出します。



苦しくない程度に息を止め、マウスピース(吸入口)を口から離します。その後ゆっくりと、息をはき出します。  
マウスピース(吸入口)を開けてカプセル内に薬(粉末)が残っているかどうかを確認します。  
※薬を吸入後、咳込む場合がありますが、カプセルが空になっていれば、薬は十分に吸入されているので問題はありません。

カプセル内に薬(粉末)が残っている場合は・・・  
マウスピース(吸入口)を開けて、ステップ7, 8を繰り返してください。ほとんどの場合、1回または2回の吸入で、カプセル内の薬をすべて吸入できます。

- 

**9** カプセルを捨てます。

マウスピース(吸入口)を開き、本体を横に倒して空になったカプセルを捨ててください。カプセルを捨てたら、マウスピース(吸入口)を閉じてキャップを元の位置に戻します。

薬箱については、かかりつけの医師にご相談ください。

#### 吸入器(プリーズヘラー®)のお手入れ方法

● 吸入器(プリーズヘラー®)は週に一度を目安にお手入れします。乾いた清潔な布などでマウスピース(吸入口)の内側と外側を拭き取り、残っている薬(粉末)を取り除いてください。水洗いはしないでください。

● お使いの吸入器(プリーズヘラー®)は、30日を目安に新しいものに交換することをお勧めします。交換時期がきたら、医療機関にご相談ください。





**ノバルティス ファーマ株式会社**  
東京都港区虎ノ門 1-23-1