

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



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	低用量：1カプセル中インダカテロール酢酸塩 173 μ g（インダカテロールとして 150 μ g）及びモメタゾンフランカルボン酸エステル 80 μ g を含有する。 中用量：1カプセル中インダカテロール酢酸塩 173 μ g（インダカテロールとして 150 μ g）及びモメタゾンフランカルボン酸エステル 160 μ g を含有する。 高用量：1カプセル中インダカテロール酢酸塩 173 μ g（インダカテロールとして 150 μ g）及びモメタゾンフランカルボン酸エステル 320 μ g を含有する。
一般名	和名：インダカテロール酢酸塩/モメタゾンフランカルボン酸エステル 洋名：Indacaterol Acetate / Mometasone Furoate
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2020年6月29日 薬価基準収載年月日：2020年8月26日 販売開始年月日：2020年8月26日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ノバルティス ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト TEL：0120-003-293 受付時間：月～金 9:00～17:30（祝日及び当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://drs-net.novartis.co.jp/hcp/

®：登録商標

本 IF は 2021 年 9 月改訂の添付文書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 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. I Fとは

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

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

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

目次

I. 概要に関する項目	1	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	10
I-1 開発の経緯	1	(2) 包装	10
I-2 製品の治療学的特性	2	(3) 予備容量	10
I-3 製品の製剤学的特性	2	(4) 容器の材質	11
I-4 適正使用に関して周知すべき特性	2	IV-11 別途提供される資材類	11
I-5 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	IV-12 その他	11
(1) 承認条件	2	V. 治療に関する項目	12
(2) 流通・使用上の制限事項	3	V-1 効能又は効果	12
I-6 RMPの概要	3	V-2 効能又は効果に関連する注意	12
II. 名称に関する項目	4	V-3 用法及び用量	12
II-1 販売名	4	(1) 用法及び用量の解説	12
(1) 和名	4	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	13
(2) 洋名	4	V-4 用法及び用量に関連する注意	14
(3) 名称の由来	4	V-5 臨床成績	14
II-2 一般名	4	(1) 臨床データパッケージ	14
(1) 和名 (命名法)	4	(2) 臨床薬理試験	17
(2) 洋名 (命名法)	4	(3) 用量反応探索試験	18
(3) ステム	4	(4) 検証的試験	22
II-3 構造式又は示性式	4	1) 有効性検証試験	22
II-4 分子式及び分子量	4	2) 安全性試験	33
II-5 化学名 (命名法) 又は本質	4	(5) 患者・病態別試験	35
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	5	(6) 治療的使用	36
III. 有効成分に関する項目	6	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	36
III-1 物理化学的性質	6	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	36
(1) 外観・性状	6	(7) その他	36
(2) 溶解性	6	VI. 薬効薬理に関する項目	37
(3) 吸湿性	6	VI-1 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	37
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	6	VI-2 薬理作用	37
(5) 酸塩基解離定数	6	(1) 作用部位・作用機序	37
(6) 分配係数	6	(2) 薬効を裏付ける試験成績	38
(7) その他の主な示性値	6	(3) 作用発現時間・持続時間	41
III-2 有効成分の各種条件下における安定性	6	VII. 薬物動態に関する項目	42
III-3 有効成分の確認試験法、定量法	7	VII-1 血中濃度の推移	42
IV. 製剤に関する項目	8	(1) 治療上有効な血中濃度	42
IV-1 剤形	8	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	42
(1) 剤形の区別	8	(3) 中毒域	46
(2) 製剤の外観及び性状	8	(4) 食事・併用薬の影響	46
(3) 識別コード	8	VII-2 薬物速度論的パラメータ	46
(4) 製剤の物性	8	(1) 解析方法	46
(5) その他	8	(2) 吸収速度定数	46
IV-2 製剤の組成	9	(3) 消失速度定数	46
(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤	9	(4) クリアランス	46
(2) 電解質等の濃度	9	(5) 分布容積	46
(3) 熱量	9	(6) その他	46
IV-3 添付溶解液の組成及び容量	9	VII-3 母集団 (ポピュレーション) 解析	46
IV-4 力価	9	(1) 解析方法	46
IV-5 混入する可能性のある夾雑物	9	(2) パラメータ変動要因	47
IV-6 製剤の各種条件下における安定性	10	VII-4 吸収	47
IV-7 調製法及び溶解後の安定性	10		
IV-8 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	10		
IV-9 溶出性	10		
IV-10 容器・包装	10		

VII-5	分布	48	(6) 局所刺激性試験	72
	(1) 血液-脳関門通過性	48	(7) その他の特殊毒性	72
	(2) 血液-胎盤関門通過性	48		
	(3) 乳汁への移行性	48	X. 管理的事項に関する項目	73
	(4) 髄液への移行性	48	X-1 規制区分	73
	(5) その他の組織への移行性	48	X-2 有効期間	73
	(6) 血漿蛋白結合率	48	X-3 包装状態での貯法	73
VII-6	代謝	49	X-4 取扱い上の注意	73
	(1) 代謝部位及び代謝経路	49	X-5 患者向け資材	73
	(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率	49	X-6 同一成分・同効薬	73
	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	50	X-7 国際誕生年月日	73
	(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	50	X-8 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	73
VII-7	排泄	51	X-9 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	73
VII-8	トランスポーターに関する情報	51	X-10 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	74
VII-9	透析等による除去率	51	X-11 再審査期間	74
VII-10	特定の背景を有する患者	52	X-12 投薬期間制限に関する情報	74
VII-11	その他	53	X-13 各種コード	74
			X-14 保険給付上の注意	74
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目		54	XI. 文献	75
VIII-1	警告内容とその理由	54	XI-1 引用文献	75
VIII-2	禁忌内容とその理由	54	XI-2 その他の参考文献	76
VIII-3	効能又は効果に関連する注意とその理由	54	XII. 参考資料	77
VIII-4	用法及び用量に関連する注意とその理由	54	XII-1 主な外国での発売状況	77
VIII-5	重要な基本的注意とその理由	55	XII-2 海外における臨床支援情報	78
VIII-6	特定の背景を有する患者に関する注意	56	XIII. 備考	80
	(1) 合併症・既往歴等のある患者	56	XIII-1 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	80
	(2) 腎機能障害患者	56	(1) 粉砕	80
	(3) 肝機能障害患者	56	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	80
	(4) 生殖能を有する者	56	XIII-2 その他の関連資料	80
	(5) 妊婦	57		
	(6) 授乳婦	57		
	(7) 小児等	57		
	(8) 高齢者	57		
VIII-7	相互作用	57		
	(1) 併用禁忌とその理由	57		
	(2) 併用注意とその理由	58		
VIII-8	副作用	60		
	(1) 重大な副作用と初期症状	60		
	(2) その他の副作用	61		
VIII-9	臨床検査結果に及ぼす影響	65		
VIII-10	過量投与	65		
VIII-11	適用上の注意	66		
VIII-12	その他の注意	66		
	(1) 臨床使用に基づく情報	66		
	(2) 非臨床試験に基づく情報	66		
IX. 非臨床試験に関する項目		67		
IX-1	薬理試験	67		
	(1) 薬効薬理試験	67		
	(2) 安全性薬理試験	67		
	(3) その他の薬理試験	67		
IX-2	毒性試験	67		
	(1) 単回投与毒性試験	67		
	(2) 反復投与毒性試験	68		
	(3) 遺伝毒性試験	70		
	(4) がん原性試験	71		
	(5) 生殖発生毒性試験	71		

略語表

略語	略語内容 (英語)	略語内容 (日本語)
ACQ	Asthma Control Questionnaire	—
AE	adverse event	有害事象
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	analysis of covariance	共分散解析
AQLQ	Asthma Quality of Life Questionnaire	—
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATS	American Thoracic Society	—
AUC	area under the curve	曲線下面積
AUC _{0-t}	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to t)	0 時間から投与後時間 t までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-t,ss}	steady state area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to t)	定常状態での 0 時間から投与後時間 t までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{all}	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to the time of the last observation regardless of whether the last concentration is measureable or not)	0 時間から最終定量時点までの曲線下面積
AUC _{inf}	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to infinity)	0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{last}	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to the last measurable concentration sampling time)	0 時間から最終定量可能時点までの曲線下面積
AUC _{tau}	area under the drug plasma concentration-time curve during a dosing interval	0 時間から投与間隔終了時 tau までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{tau,ss}	steady state area under the drug plasma concentration-time curve during a dosing interval	定常状態での 0 時間から投与間隔終了時 tau までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BE	bioequivalence	生物学的同等性
BL	baseline	ベースライン
CI	confidence interval	信頼区間
CK	creatinine kinase	クレアチンキナーゼ
C _{max}	maximal drug plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
C _{max,ss}	steady state maximal drug plasma concentration	定常状態での最高血漿中薬物濃度
CMQ	customized MedDRA queries	—
COPD	chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DPI	dry powder inhaler	ドライパウダー吸入器
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
Epac	Exchange protein directly activated by cAMP	—
ERS	European Respiratory Society	—
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FEF	forced expiratory flow	努力呼気流量
FEF _{25-75%}	forced expiratory flow between 25% and 75% of forced vital capacity	FVC の 25% から 75% の間の努力呼気流量
FeNO	fractional exhaled nitric oxide	呼気一酸化窒素
FEV ₁	forced expiratory volume in 1 second	1 秒量
F _{gi}	fraction of systemic bioavailability due to gastrointestinal absorption	全身バイオアベイラビリティに対する消化管吸収の割合
F _{lung}	fraction of systemic bioavailability due to pulmonary absorption	全身バイオアベイラビリティに対する肺吸収の割合
FPM	fine particle mass	肺へ到達可能な微粒子量
F _{rel}	relative bioavailability	相対的バイオアベイラビリティ
F _{rel,cc}	relative bioavailability in the presence of activated charcoal	活性炭併用下での相対的バイオアベイラビリティ

略語	略語内容 (英語)	略語内容 (日本語)
FVC	forced vital capacity	努力肺活量
GINA	Global Initiative for Asthma	—
IAC	independent adjudication committee	独立判定委員会
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICS	inhaled corticosteroid	吸入ステロイド
IEC	independent ethics committee	独立倫理委員会
IL	interleukin	インターロイキン
ITT	Intention-to-treat	—
IRB	institutional review board	治験審査委員会
JGL	Asthma Prevention and Management Guideline	喘息予防・管理ガイドライン
LABA	long acting β_2 agonist	長時間作用性 β_2 刺激薬
LAMA	long acting muscarinic antagonist	長時間作用性抗コリン薬
LS mean	least square mean	最小二乗平均
LTRA	leukotriene receptor antagonist	ロイコトリエン受容体拮抗薬
MAR	missing at random	—
MCID	minimal clinically important difference	臨床的に意味のある最小の差
MDI	metered dose inhaler	定量噴霧式吸入器
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities /Japanese edition	ICH 国際医薬用語集 日本語版
MF	mometasone furoate	モメタゾンフランカルボン酸エステル
MMRM	mixed model for repeated measure	反復測定混合
NA	not applicable	該当なし
NE	not evaluated	未評価
PD	pharmacodynamics	薬力学
PDCO	Paediatric Committee of the European Medicines Agency	欧州医薬品庁小児用医薬品委員会
PEF	peak expiratory flow	ピークフロー
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PKA	protein kinase A	プロテインキナーゼ A
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した解析集団
QOL	quality of life	生活の質
Racc	accumulation ratio	累積係数
RAN	randomized population	無作為化された対象集団
REB	Research Ethics Board	研究倫理委員会
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク計画
SABA	short acting β_2 agonist	短時間作用性 β_2 刺激薬
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SAF	safety set	安全性解析対象集団
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
$T_{1/2}$	elimination half life	消失半減期
T_{max}	time to reach the maximum drug plasma concentration following drug administration	最高血漿中薬物濃度到達時間
$T_{max,ss}$	steady state time to reach the maximum drug plasma concentration following drug administration	定常状態での最高血漿中薬物濃度到達時間

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

アテキュラ®は、スイス Novartis 社により開発された吸入製剤（カプセル剤）であり、有効成分として長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）であるインダカテロール酢酸塩及び吸入ステロイド剤（ICS）であるモメタゾンフランカルボン酸エステル（MF）を含有する配合剤であり、気管支喘息（ICS 及び LABA の併用が必要な場合）を目標適応症として開発された。

インダカテロール（販売名：オンブレス®吸入用カプセル 150 μ g）は、「慢性閉塞肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく諸症状緩解」を適応とし、国内では 2011 年 7 月に承認されている。モメタゾン（販売名：アズマネックスツイストヘラー®100・200 μ g60 吸入）は、「気管支喘息」を適応とし、2009 年 7 月に承認されている。

インダカテロールマレイン酸塩及び酢酸塩 150 μ g をブリーズヘラー®を用いて 1 日 1 回 14 日間投与したとき、咳嗽の発現率がマレイン酸塩に比べ酢酸塩で低かったことから、インダカテロール酢酸塩を選択した。

喘息の治療では、患者が支障なく日常生活を送れるようにすることが目標であり、呼吸機能の改善・維持、喘息症状の長期コントロールが重要である。喘息の長期管理には、気道炎症の抑制と十分な気管支拡張の達成を目的とした薬物治療が主体となり、抗炎症作用を有する ICS を基礎治療薬とし、ICS 単剤で喘息コントロールが不十分な患者に対しては、強力な気管支拡張作用を有する LABA との併用療法が推奨されている*。

一方、薬剤の服薬アドヒアランスの低下による喘息コントロールの悪化が治療上の課題として指摘されている。1 日に複数回吸入する、異なる吸入器を使用するといった煩雑な投与方法は、服薬アドヒアランスの低下の原因として考えられていて、単一の吸入器で使用回数を減少させ、利便性を上げることは喘息の長期管理において重要となる。これらを踏まえ、1 日 1 回の投与という利便性を有するとともに、併用のために複数の吸入器を用いる煩雑さを解消することができる配合剤が喘息患者において有用であり、治療アドヒアランスの向上も期待できることから、インダカテロール酢酸塩及び MF の配合剤を開発した。さらに、国内外の治療ガイドラインで推奨されているように ICS 投与量を症状の程度に応じて選択できるよう、MF を低用量（80 μ g）、中用量（160 μ g）又は高用量（320 μ g）含有する 3 剤形とした。

喘息患者を対象とした中、高用量の国際共同第 III 相臨床検証試験（QVM149B2301 試験）、低用量の国際共同第 III 相臨床試験（QVM149B2303 試験）、及び高用量の国内長期安全性試験（QVM149B1305 試験）などを実施し、その結果、アテキュラのいずれの用量で呼吸機能改善効果、安全性及び忍容性が確認されたことから、「気管支喘息」を効能・効果として 2019 年 7 月に製造販売承認申請を行い、2020 年 6 月に LABA/ICS 配合喘息治療薬として承認を取得した。

* 喘息予防・管理ガイドライン 2018 第 1 版／一般社団法人日本アレルギー学会 喘息ガイドライン専門部会

I-2. 製品の治療学的特性

- (1) 有効性
1日1回吸入で、呼吸機能（トラフ FEV₁）改善効果が示された。
「V. 治療に関する項目」参照
- (2) 安全性
● 重大な副作用として、アナフィラキシー（頻度不明）、重篤な血清カリウム値の低下（頻度不明）、心房細動（頻度不明）が報告されている。
● 主な副作用（1%以上）として、発声障害及び筋痙縮が報告されている。
「VIII-8. 副作用」参照
- (3) 対象となる疾患と患者背景
吸入ステロイド剤及び長時間作用性吸入β₂刺激剤の併用が必要な場合。本剤は発現した発作を速やかに軽減する薬剤ではないので、急性の発作に対しては使用しないこと。
「V. 治療に関する項目」参照
- (4) アテキュラ®の位置づけ
本剤は吸入ステロイド剤及び長時間作用性吸入β₂刺激剤の配合剤であり、喘息予防・管理ガイドライン 2018 では、治療ステップ 2~3 の長期管理薬として位置づけられている
「I-1. 開発の経緯」参照

I-3. 製品の製剤学的特性

- (1) LABA による気管支拡張作用と、ICS による抗炎症作用を有する喘息治療剤である。
- (2) LABA（インダカテロール）及びICS（モメタゾン）の2成分を配合した1日1回1吸入の吸入用カプセル配合剤であり、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。
「I-1. 開発の経緯」参照

I-4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画（RMP）	有	「I-6. RMP」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料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

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

I-6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要 (2021年6月)

1.1 安全性検討項目		
【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】
<ul style="list-style-type: none"> ・心血管系事象 ・アナフィラキシー ・重篤な血清カリウム値の低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・肺炎 ・副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (副腎皮質機能抑制、骨障害、眼障害等) 	なし
1.2 有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
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)
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 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

II-1. 販売名

(1) 和名

アテキュラ®吸入用カプセル低用量
アテキュラ®吸入用カプセル中用量
アテキュラ®吸入用カプセル高用量

(2) 洋名

Atectura low dose inhalation powder with hard capsules
Atectura medium dose inhalation powder with hard capsules
Atectura high dose inhalation powder with hard capsules

(3) 名称の由来

architect や architecture を由来として、Atectura (アテキュラ) とした。

II-2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

インダカテロール酢酸塩 (JAN)
モメタゾンフランカルボン酸エステル (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

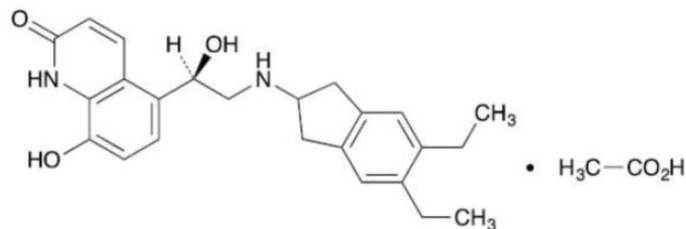
Indacaterol Acetate (JAN)
Mometasone Furoate (JAN)

(3) ステム

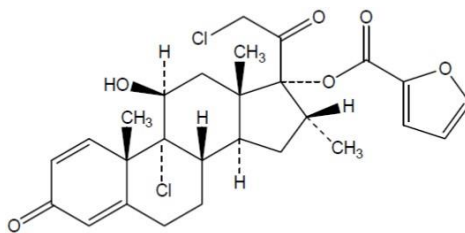
Indacaterol : 気管支拡張剤、フェネチルアミン誘導体 -terol
Mometasone Furoate : プレドニゾン及びプレドニゾロン誘導体
-metasone

II-3. 構造式又は示性式

インダカテロール酢酸塩



モメタゾンフランカルボン酸エステル



II-4. 分子式及び分子量

インダカテロール酢酸塩	$C_{24}H_{28}N_2O_3 \cdot C_2H_4O_2$	452.54
モメタゾンフランカルボン酸エステル	$C_{27}H_{30}Cl_2O_6$	521.43

II-5. 化学名 (命名法) 又は本質

インダカテロール酢酸塩 :
5-[(1*R*)-2-[(5,6-Diethyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)amino]-1-hydroxyethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1*H*)-one monoacetate

モメタゾンフランカルボン酸エステル :
[(8*S*,9*R*,10*S*,11*S*,13*S*,14*S*,16*R*,17*R*)-9-chloro-17-(2-chloroacetyl)-11-hydroxy-10,13,16-trimethyl-3-oxo-6,7,8,11,12,14,15,16-octahydrocyclopenta[*a*]phenanthren-17-yl] furan-2-carboxylate (IUPAC)

II-6. 慣用名、別名、
略号、記号番号

治験番号：QMF149

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

インダカテロール酢酸塩：白色～黄色又は淡褐色の粉末である
モメタゾンフランカルボン酸エステル：白色の粉末である

(2) 溶解性

インダカテロール酢酸塩

溶媒	温度 (°C)	溶解度 (g/100mL)
0.1N 塩酸	37.0±0.5	0.007
緩衝液 (pH6.8)	37.0±0.5	0.0003
緩衝液 (pH7.4)	25.0±0.2	<0.001

モメタゾンフランカルボン酸エステル

溶媒	温度 (°C)	溶解度 (mg/mL)
アセトン	約 23	69
メタノール		7.7
エタノール		6.2
アセトニトリル		2.5
水		0.001

(3) 吸湿性

インダカテロール酢酸塩：わずかに吸湿性である
モメタゾンフランカルボン酸エステル：該当資料なし

(4) 融点(分解点)、
沸点、凝固点

インダカテロール酢酸塩：融点 160.2°C
モメタゾンフランカルボン酸エステル：融点：約 230°C (分解)

(5) 酸塩基解離定数

インダカテロール酢酸塩：pKa (水、室温) 7.3、8.0
モメタゾンフランカルボン酸エステル：該当資料なし

(6) 分配係数

インダカテロール酢酸塩：1-オクタノール/pH6.8 緩衝液：102.91
モメタゾンフランカルボン酸エステル：1-オクタノール/水：3.8

(7) その他の主な示性値

インダカテロール酢酸塩：該当資料なし
モメタゾンフランカルボン酸エステル：該当資料なし

Ⅲ-2. 有効成分の各種 条件下における 安定性

インダカテロール酢酸塩の安定性試験結果

試験	保存条件	包装形態	保存期間 又は光照射量	結果
長期保存 試験	25°C/60%RH	ポリエチレン 袋+アルミニ ウム袋	—	規格内
加速試験	40°C/75%RH	ポリエチレン 袋+アルミニ ウム袋	6 ヶ月	規格内
光安定性 試験	ICH Q1B オブ ション 1	無包装	≥ 120 万 lux・ hr ≥ 200w・ h/m ²	規格内

試験項目：性状、類縁物質、含量など

モメタゾンフランカルボン酸エステルの安定性試験結果

試験	保存条件	包装形態	保存期間 又は光照射量	結果
長期保存 試験	30℃/65%RH	ポリエチレン 袋（シリカゲ ル入り）/プ ラスチック容 器	—	規格内
加速試験	40℃/75%RH	ポリエチレン 袋（シリカゲ ル入り）/プ ラスチック容 器	6 ヶ月	規格内
光安定性 試験	—	無包装	120 万 lux・hr 215w・h/m ²	変化が認めら れた (規格外)

試験項目：性状、類縁物質、含量など

Ⅲ-3. 有効成分の確認
試験法、定量法

インダカテロール酢酸塩

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法、粉末 X 線回折測定法

定 量 法：液体クロマトグラフィー

モメタゾンフランカルボン酸エステル

確認試験法：赤外吸収スペクトル

定 量 法：液体クロマトグラフィー




IV. 製剤に関する項目

IV-1. 剤形

(1) 剤形の区別

吸入粉末剤（硬カプセル剤）：専用の吸入用器具(ブリーズヘラー®)を用いて吸入する。

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		アテキュラ 吸入用カプセル 低用量	アテキュラ 吸入用カプセル 中用量	アテキュラ 吸入用カプセル 高用量
性状	外観	無色透明の 硬カプセル	無色透明の 硬カプセル	無色透明の 硬カプセル
	内容物	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
外形		 ○	 ○	 ○
大きさ（約）		長径：16.0mm 短径：5.8mm 質量：0.073g	長径：16.0mm 短径：5.8mm 質量：0.073g	長径：16.0mm 短径：5.8mm 質量：0.073g

吸入用器具（ブリーズヘラー®）の構造



(3) 識別コード

アテキュラ吸入用カプセル低用量：◇・IM150-80
アテキュラ吸入用カプセル中用量：◇・IM150-160
アテキュラ吸入用カプセル高用量：◇・IM150-320

(4) 製剤の物性

肺に到達可能と考えられている 5 μ m 以下の有効成分量を管理している。

(5) その他

該当しない

IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	アテキュラ 吸入用カプセル 低用量	アテキュラ 吸入用カプセル 中用量	アテキュラ 吸入用カプセル 高用量
有効成分	1 カプセル中インダカテロール酢酸塩 173 μg (インダカテロールとして 150 μg) 及びモメタゾンフランカルボン酸エステル 80 μg	1 カプセル中インダカテロール酢酸塩 173 μg (インダカテロールとして 150 μg) 及びモメタゾンフランカルボン酸エステル 160 μg ^{**}	1 カプセル中インダカテロール酢酸塩 173 μg (インダカテロールとして 150 μg) 及びモメタゾンフランカルボン酸エステル 320 μg ^{**}
添加剤	乳糖水和物		

※モメタゾンフランカルボン酸エステルの配合量は、本剤中用量とエナジア吸入用カプセル中用量で、また本剤高用量とエナジア吸入用カプセル高用量でそれぞれ異なるが、肺に到達し薬効発現が期待されるモメタゾンフランカルボン酸エステルの粒子量は、中用量同士、高用量同士で同程度である。（エナジア吸入用カプセル：インダカテロール酢酸塩、モメタゾンフランカルボン酸エステル及びグリコピロニウム臭化物の配合剤）

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

IV-3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

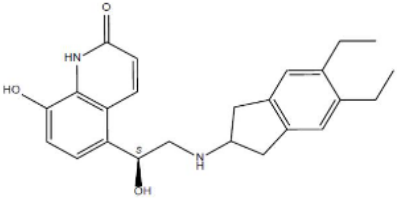
IV-4. 力価

該当しない

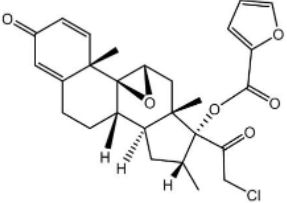
IV-5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤中に混入する可能性のある類縁物質を示す。

インダカテロール酢酸塩由来類縁物質

529-00	
--------	--

モメタゾンフランカルボン酸エステル由来類縁物質

類縁物質 E	
--------	--

IV-6. 製剤の各種条件下における安定性

アテキユラ吸入用カプセル低用量・中用量・高用量

試験	保存条件	包装形態	保存期間 又は光照射量	結果
長期保存試験	25 °C / 60%RH	両面アルミニウム ブリスター包装	36 ヶ月	規格内
加速試験	40 °C / 75%RH		6 ヶ月	規格内
光安定性試験	ICH Q1B オプション 1	—	120 万 lux・hr ≥ 200w・h/m ²	不安定であった(規格外)

試験項目：性状、類縁物質、微粒子量、送達量均一性、含量など

IV-7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

IV-8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

IV-9. 溶出性

該当しない

IV-10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

本剤は吸入剤であるため決して内服しないよう、ブリスター包装に「のまないこと」として注意喚起している。



(2) 包装

- 【アテキユラ®吸入用カプセル低用量】
14 カプセル (7 カプセル×2 シート、ブリーズヘラー®1 個)
- 【アテキユラ®吸入用カプセル中用量】
14 カプセル (7 カプセル×2 シート、ブリーズヘラー®1 個)
- 【アテキユラ®吸入用カプセル高用量】
14 カプセル (7 カプセル×2 シート、ブリーズヘラー®1 個)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

<両面アルミニウムブリスター包装>
ポリアミド/アルミニウム/ポリ塩化ビニルフィルム及びポリエチレンテレフ
タレート/アルミニウムフィルム

<ブリーズヘラー>

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

IV-11. 別途提供される資材
類

患者用情報提供資材

アテキュラ®を服薬の方へ はじめてのアテキュラ® —気管支喘息—

請求先：ノバルティスファーマ フィールドサポートデスク

電話番号：0120-965-101

受付時間：月～金 9:00～17:45 (祝日及び弊社休日を除く)

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

本剤の患者指導箋に以下の記載がある。

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

IV-12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

V-1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

気管支喘息（吸入ステロイド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）

本剤は、インダカテロールの気管支拡張作用とモメタゾンの気道での抗炎症作用の2つの薬力学的作用を合わせ持つ薬剤である。

本剤中用量 1日1回投与のMF中用量（1日1回投与）に対する優越性又は本剤高用量 1日1回投与のMF高用量（1日2回投与）に対する優越性の検証を目的とした国際共同第Ⅲ相試験（QVM149B2301）において、中用量又は高用量ICSもしくはLABA/低用量ICSでコントロール不十分な日本人及び外国人気管支喘息患者を対象に、本剤中用量、高用量を52週間投与した。投与26週後のトラフFEV₁のベースラインからの変化量の群間差より呼吸機能改善効果を評価したところ、MF中用量に対する本剤中用量、あるいは、MF高用量に対する本剤高用量において、有意な改善が示された。

また、本剤低用量のMF低用量に対する優越性の検証を目的とした国際共同第Ⅲ相試験（QVM149B2303）において、ICS低用量でコントロール不十分な日本人及び外国人気管支喘息患者を対象とし、本剤低用量を12週間投与した。投与12週後のトラフFEV₁のベースラインからの変化量の群間差より呼吸機能改善効果を評価したところ、MF低用量に対する本剤低用量において、有意な改善が示された。

また、日本人喘息患者における本剤高用量の長期安全性及び有効性を評価した国内第Ⅲ相臨床試験（QVM149B1305）においても本剤の気管支喘息の諸症状の改善効果が確認されたことから、本剤の効能又は効果を「気管支喘息（吸入ステロイド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）」と設定した。

V-2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

患者に対し、次の注意を与えること。

本剤は発現した発作を速やかに軽減する薬剤ではないので、急性の発作に対しては使用しないこと。

（解説）

本剤は喘息発作を速やかに軽減させる薬剤ではないため、急性の発作に対しては使用すべきでないことを注意喚起するために設定した。

V-3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常、成人にはアテキュラ吸入用カプセル低用量 1回1カプセル（インダカテロールとして150 μ g及びモメタゾンフランカルボン酸エステルとして80 μ g）を1日1回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。

なお、症状に応じて以下用量の1回1カプセルを1日1回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。

・アテキュラ吸入用カプセル中用量（インダカテロールとして150 μ g及びモメタゾンフランカルボン酸エステルとして160 μ g）

・アテキュラ吸入用カプセル高用量（インダカテロールとして150 μ g及びモメタゾンフランカルボン酸エステルとして320 μ g）

(2) 用法及び用量の設定
経緯・根拠

(1) インダカテロール酢酸塩の用法及び用量設定

本剤におけるインダカテロール酢酸塩の用法用量は、COPD 患者に対するインダカテロール単剤の承認用法用量、及び喘息患者を対象に ICS 単剤との併用下で実施したインダカテロールマレイン酸塩の臨床試験（外国 B2357 試験；以下 B2357 試験、外国 QVA149A2210 試験；以下 A2210 試験）及びインダカテロール酢酸塩の臨床試験（国際共同 QMF149E2203 試験；以下 E2203 試験）の結果に基づき検討した。A2210 試験では、インダカテロール群（1 日 1 回または 1 日 2 回投与）はプラセボ群と比較して呼吸機能を改善した。また、B2357 試験では 4 用量で検討し、トラフ FEV₁ のプラセボとの群間差は 75 µg 群及び 150 µg 群で同程度だった。E2203 試験では、用量間比較において、インダカテロール 150 µg 群は他の用量群と比較して、いずれの評価ポイントでも改善の程度が大きかった。

さらに、喘息患者を対象としてインダカテロールマレイン酸塩とインダカテロール酢酸塩の有効性、安全性、薬物動態（PK）を比較検討したところ（外国 QAB149D2301 試験、外国 QVM149B2203 試験）、両塩間の有効性、安全性は同程度であった。

また、インダカテロール酢酸塩、グリコピロニウム臭化物、及び MF の単剤、並びにエナジア（インダカテロール酢酸塩/グリコピロニウム臭化物/モメタゾンフランカルボン酸エステル）の反復吸入投与を行ったところ（QMF149E2102 試験）、定常状態のインダカテロール、及び MF の薬物間相互作用は認められなかった。これらの結果から、インダカテロール酢酸塩の用法用量を 150 µg（1 日 1 回）と設定した。

(2) モメタゾンフランカルボン酸エステル（MF）の用法及び用量設定

本剤における MF は吸入器としてブリーズヘラーを使用する。したがって、MF 単剤において承認されているツイストヘラー使用時の用量に相当するブリーズヘラー使用時の MF の用量を検討した。QMF149E2101 試験におけるモメタゾンの AUC_{last} と *in vitro* FPM（肺へ到達可能な微粒子量）の線形関係に基づき、ブリーズヘラー使用時の MF 用量を低用量（80 µg）、中用量（160 µg）、高用量（320 µg）とした。

喘息患者を対象とした QMF149E2201 試験において、ブリーズヘラー使用時の MF 80 µg 及び 320 µg を 1 日 1 回 4 週間投与したときの PD（トラフ FEV₁）及び全身曝露量は、ツイストヘラー使用時の MF 200 µg 及び 800 µg と同程度の結果であった。これらの結果から、ブリーズヘラー使用時の MF 低、中、高用量を、それぞれ 80 µg、160 µg 及び 320 µg（1 日 1 回）とした。

(3) 本剤に配合する各配合成分の用法及び用量

In vitro 試験及び本剤投与時の薬物相互作用試験（QMF149E2102 試験）において、インダカテロール及び MF の 2 有効成分間に相互作用が認められなかったことから、ブリーズヘラー使用時の本剤に配合する MF の用量を 80 µg（低用量）、160 µg（中用量）及び 320 µg（高用量）と決定した。また、喘息患者を対象とした第 III 相試験の母集団薬物動態解析の結果、ブリーズヘラーを用いて本剤（150/80 µg、150/160 µg、150/320 µg）を投与したときのモメタゾンの C_{trough, ss} は、ツイストヘラーを用いてモメタゾン単剤（200 µg、400 µg、800 µg）を投与したときの結果と同程度であった。健康被験者と喘息患者との比較において、本剤を投与したときのインダカテロール及び MF の全身曝露量（C_{max, ss}、AUC_{0-24h, ss}、及び C_{min, ss}）に臨床的に意味のある差は認められなかった。本剤の第 III 相試験（QVM149B2301 試験及び QVM149B2303 試験）において、本剤低用量（150/80 µg）、中用量（150/160 µg）及び高用量（150/320 µg）のモメタゾンに対する優越性が示され、本剤の用法用量を 150/80 µg、150/160 µg、又は 150/320 µg の 1 日 1 回吸入投与と設定した。

V-4. 用法及び用量に関する注意

7. 用法及び用量に関連する注意
 7.1 本剤は吸入用カプセルであり、必ず本剤専用の吸入用器具（ブリーズヘラー®）を用いて吸入し、内服しないこと。[14.1.2参照]
 7.2 本剤は1日1回、時間を問わず一定の時間帯に吸入すること。吸入できなかった場合は、可能な限り速やかに1回分を吸入すること。ただし1日1回を超えて吸入しないこと。

(解説)

7.1 本剤は吸入用カプセルであり、吸入以外の投与経路及び指定した吸入用器具（ブリーズヘラー）以外では有効性及び安全性が確立されていないことから、注意喚起として設定した。
 7.2 本剤は1日1回投与の薬剤であり24時間の呼吸機能の改善効果が持続すること、B2209試験の結果より投与時間の影響を受けないことが示されたことから「本剤は1日1回、時間を問わず一定の時間帯に吸入すること。」と設定した。また、吸入できなかった場合には、可能な限り速やかに1回分を吸入するべきであるが、1日1回を超えて吸入すべきではないため注意喚起を加えた。

V-5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験区分	試験番号	対象：例数	試験デザイン	目的	投与	資料区分
第I相	QMF149E2101	外国人健康被験者 パート1 24例 パート2 8例	非盲検 2パート クロスオーバー	安全性 忍容性 PK 相対BA	パート1 ・ MF 400 μg 単回吸入（ツイストヘラー） ・ MF 50、100、200、400 μg 単回吸入（ブリーズヘラー） パート2 ・ MF 800 μg 単回経口 ・ MF 800 μg + 活性炭 単回経口	◎
第I相	QMF149E1101	日本人及び白人健康被験者 48例 (日本人24例)	無作為化 非盲検 2期クロスオーバー 日本人と白人の比較	安全性 忍容性 PK	・ 本剤低用量（150/80 μg）1日1回吸入 ・ 本剤高用量（150/320 μg）1日1回吸入	◎
第I相	QMF149E2102	外国人健康被験者 64例	多施設共同 無作為化 非盲検 4期クロスオーバー	安全性 忍容性 PK	・ 本剤高用量（150/320 μg）1日1回吸入 ・ MF 320 μg 1日1回吸入（ブリーズヘラー） ・ インダカテロール酢酸塩 150 μg 1日1回吸入（ブリーズヘラー） ・ インダカテロール酢酸塩 150 μg + MF 320 μg いずれも1日1回吸入（ブリーズヘラー）	◎

第Ⅱ相	QMF149E 2203	日本人を含む喘息患者 335例 (日本人74例)	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	有効性 安全性 忍容性 PK	導入期 ・ MF低用量 (200 μ g) 1日1回吸入 (ツイストヘラー) 二重盲検期 ・ インダカテロール酢酸塩 75 または 150 μ g (ブリーズヘラー) + MF 200 μ g (ツイストヘラー) いずれ も1日1回吸入 ・ プラセボ (ブリーズヘラー) + MF 200 μ g (ツイストヘラー) いずれ も1日1回吸入	◎
第Ⅱ相	QVM149B 2203	外国人喘息患者 54例	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 3期クロスオーバー	PK/PD 有効性 安全性 忍容性	・ インダカテロール酢酸塩 150 μ g 1 日1回吸入 (ブリーズヘラー) ・ インダカテロールマレイン酸塩 150 μ g 1日1回吸入 (ブリーズヘラ ー) ・ プラセボ 1日1回吸入 (ブリーズヘ ラー)	◎
第Ⅱ相	QMF149E 2201	日本人を含む喘息患者 739例 (日本人74例)	多施設共同 無作為化 二重盲検 実薬対照 並行群間比較	有効性 安全性 忍容性 PK	導入期 1 ・ MF高用量 (800 μ g) 1日1回2週 間吸入 (ツイストヘラー) 導入期 2 ・ コントロール不良被験者: MF 低用 量 (200 μ g) 1日1回吸入 (ツイ ストヘラー) ・ コントロール不十分被験者: 2週間 休薬 二重盲検期 ・ MF低用量 (80 μ g) 1日1回吸入 (ブリーズヘラー) ・ MF高用量 (320 μ g) 1日1回吸入 (ブリーズヘラー) ・ MF低用量 (200 μ g) 1日1回吸入 (ツイストヘラー) ・ MF高用量 (800 μ g) 1日1回吸入 (ツイストヘラー)	◎
第Ⅱ相	QVM149B 2209	外国人喘息患者 37例	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 3期クロスオーバー	PD 有効性 安全性 忍容性	・ 朝: プラセボ、夕: エナジア中用量 (150/50/80 μ g) 吸入 ・ 朝: エナジア中用量 (150/50/80 μ g)、夕: プラセボ吸入 ・ 朝夕: プラセボ吸入	◎
第Ⅲ相	QVM149B 2301	日本人を含む12歳 以上の喘息患者 2,216例 (日本人118例)	多施設共同 無作為化 52週投与 二重盲検 トリプルダミー 並行群間比較 実薬対照試験	有効性 安全性 忍容性 PK	導入期 ・ ICS 低用量 (フルチカゾンプロピオ ン酸エステル 100 μ g) 1日2回吸 入 (ディスカス) 二重盲検期 ・ 本剤中用量 1日1回吸入 ・ 本剤高用量 1日1回吸入 ・ MF中用量 (400 μ g) 1日1回吸入 (ツイストヘラー) ・ MF高用量 (400 μ g) 1日2回吸入 (ツイストヘラー) ・ LABA/ICS 高用量 (SAL/FP 50/500 μ g) 1日2回吸入	◎

第Ⅲ相	QVM149B 2303	日本人を含む12歳以上の喘息患者 802例 (日本人52例)	多施設共同 無作為化 二重盲検 実薬対照 並行群間比較	有効性 安全性 忍容性 PK	導入期 ・ ICS 低用量 (フルチカゾンプロピオン酸エステル 100 μ g) 1日2回吸入 (ディスカス) 二重盲検期 ・ 本剤低用量 1日1回吸入 ・ MF 低用量 (200 μ g) 1日1回吸入 (ツイストヘラー)	◎
第Ⅲ相	QVM149B 2302	日本人を含む喘息患者 3092例 (日本人78例)	多施設共同 無作為化 二重盲検 実薬対照 並行群間比較	有効性 安全性 忍容性 PK	導入期 ・ LABA/ICS 中用量 (SAL/FP 50/250 μ g) 吸入 二重盲検期 ・ 本剤中用量 1日1回吸入 ・ 本剤高用量 1日1回吸入 ・ エナジア中用量 1日1回吸入 ・ エナジア高用量 1日1回吸入 ・ LABA/ICS 高用量 (SAL/FP 50/500 μ g) 1日2回吸入	◎
第Ⅲ相	QVM149B 1305	日本人喘息患者 51例	多施設共同 非盲検 非対照	長期安全性 忍容性 有効性	本剤高用量 1日1回吸入	◎
第Ⅱ相	QVA149 A2210	外国人喘息患者 91例	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 6期クロスオーバー	有効性 安全性 忍容性	導入期 ・ ICS (フルチカゾンプロピオン酸エステル 250 μ g) 1日2回吸入 二重盲検期 ・ インダカテロールマレイン酸塩 37.5、55、75、150 μ g 1日1回吸入 (ブリーズヘラー) + ICS 吸入 ・ インダカテロールマレイン酸塩 27.5 μ g 1日2回吸入 (ブリーズヘラー) + ICS 吸入 ・ プラセボ 1日2回吸入 (ブリーズヘラー) + ICS 吸入	○
第Ⅲ相	B2357	外国人喘息患者 511例	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	有効性 安全性 忍容性	導入期 ・ ICS 吸入 (試験を通じて一定用量) 二重盲検期 ・ インダカテロールマレイン酸塩 18.75、37.5、75、150 μ g 1日1回吸入 (ブリーズヘラー) + ICS 吸入 ・ プラセボ 1日2回吸入 (ブリーズヘラー) + ICS 吸入 ・ LABA (サルメテロールキシナホ酸 50 μ g) 1日2回吸入 + ICS	○
第Ⅱa相	QAB149D 2301	外国人喘息患者 30例	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 4期クロスオーバー	PK/PD 有効性 安全性 忍容性	・ インダカテロール酢酸塩 400 μ g 1日1回吸入 (ブリーズヘラー) ・ インダカテロールマレイン酸塩 400 μ g 1日1回吸入 (ブリーズヘラー) ・ インダカテロールキシナホ酸 400 μ g 1日1回吸入 (ブリーズヘラー) ・ プラセボ 1日1回吸入 (ブリーズヘラー)	○

◎ : 評価資料、○ : 参考資料

(2) 臨床薬理試験

1) 日本人及び外国人健康被験者を対象とした反復投与試験 (QMF149E1101 試験)¹⁾

日本人健康男性被験者及び白人健康男性被験者対象として、本剤低用量 (150/80 μ g) 及び高用量 (150/320 μ g) を 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの安全性を評価した。

日本人被験者全体の 5% 以上でみられた有害事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった。白人被験者全体の 5% 以上でみられた有害事象はなかった。両民族でみられた有害事象は下痢のみであった。また、日本人被験者 (本剤高用量) 1 例で発現した嘔吐が副作用と判断された。

2) 外国人健康被験者を対象とした反復投与試験 (QMF149E2102 試験)²⁾

外国人健康被験者を対象として本剤高用量 (150/320 μ g) を 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの安全性及び忍容性を評価した。

被験者の 5% 以上でみられた有害事象は、頭痛、口腔咽頭痛、鼻咽頭炎、消化不良、鼻炎であった。口腔咽頭痛、頭痛 (各 2 例)、発声障害 (1 例) が副作用と判断された。また、1 例が本剤投与 12 日目に中等度の胃腸炎を発現し、試験を中止した (治験薬との関連なし。投与中止後に消失)。

<参考>

1) 外国人喘息患者を対象としたインダカテロールマレイン酸塩の単回投与試験 (QVA149A2210 試験)³⁾

外国人持続型喘息患者を対象に、ICS 併用下 (フルチカゾンプロピオン酸エステル 250 μ g 1 日 2 回) でインダカテロールマレイン酸塩 5 用量 (37.5 μ g、55 μ g、75 μ g、及び 150 μ g をそれぞれ 1 日 1 回、27.5 μ g 1 日 2 回^{注)}) を 1 日吸入投与 (ブリーズヘラーを使用) したときの有効性及び安全性を評価した。有害事象の発現率は 75 μ g 投与及び 150 μ g 投与でわずかに高かったものの、投与間でほぼ同程度であった。有害事象の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。発現率が最も高かった有害事象は咳嗽で 5.8%~9.4% の被験者に発現したものの、用量依存的な傾向は認められなかった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはアテキュラ吸入用カプセル低用量 1 回 1 カプセル (インダカテロールとして 150 μ g 及びモメタゾンフランカルボン酸エステルとして 80 μ g) を 1 日 1 回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。(以下略)」である。

2) 外国人喘息患者を対象としたインダカテロール酢酸塩とマレイン酸塩の比較 (QVM149B2203 試験)⁴⁾

持続型喘息患者 54 名を対象に、ICS 併用下でインダカテロール酢酸塩及びマレイン酸塩 150 μ g を 1 日 1 回、ブリーズヘラーを用いて 14 日間投与したときの有効性 (主要評価項目: 投与 14 日目のトラフ FEV₁)、安全性及び薬物動態を評価した。有害事象の発現率は酢酸塩 150 μ g 群で 13.5% (7/52 名)、マレイン酸塩 150 μ g 群で 27.5% (14/51 名)、プラセボ群で 17.0% (9/53 名) であった。有害事象の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。発現率が最も高かった有害事象は咳嗽及び上気道感染であった。咳嗽の発現率はマレイン酸塩 150 μ g 群で 23.5% (12/51 名) であったが、酢酸塩 150 μ g 群では認められなかった。

(3) 用量反応探索試験

1) 喘息患者を対象としたインダカテロール酢酸塩の用量検討 (QMF149E2203 試験)⁵⁾

<目的>

吸入ステロイド (inhaled corticosteroids, ICS) による標準治療でコントロール不十分な持続型喘息患者を対象に、12週のトラフ FEV₁*を指標に、インダカテロール酢酸塩 (以下、インダカテロール) 75 μg 又は 150 μg のプラセボに対する優越性を検証する。

*投与 23 時間 10 分後及び 23 時間 45 分後に測定した FEV₁ の平均値

<試験デザイン>

多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照比較試験

<対象>

ICS による治療でコントロール不十分な喘息患者 335 例 (日本人 74 例)

<主な登録基準>

- ・ 18 歳以上 75 歳以下の男女
- ・ スクリーニング期開始時の 1 ヶ月以上前に持続型喘息 (2011 年改訂の GINA ガイドラインに基づく) と診断された患者
- ・ ICS が添付文書に記載されている最高 1 日投与量までの用量で投与され、導入期開始時前 4 週間以上にわたって ICS の用法用量が一定している患者
- ・ 導入期開始時に、サルブタモール 400 μg 又はアルブテロール 360 μg (又は相当量) の投与後 30 分以内に FEV₁ が 12% 以上かつ 200mL 以上増加した患者
- ・ 導入期開始時に、気管支拡張薬中断後の FEV₁ が予測正常値の 40% 以上 80% 以下の患者
- ・ 導入期開始時及び投与 1 日目に、ACQ-5 スコアが 1.5 以上の患者

<投与期間>

導入期：導入期開始時点で ICS を MF に切り替え、試験終了まで MF 200 μg を 1 日 1 回 (夕) 吸入投与した。

二重盲検期：ブリーズヘラーを用いインダカテロール 75 μg、150 μg 又はプラセボを 1 日 1 回 (朝) 吸入投与した。

投与 (観察) 期間：二重盲検期 12 週間

<主な有効性の評価項目>

投与 12 週後のトラフ FEV₁ のベースラインからの変化量

<有効性の結果>

投与 12 週後のトラフ FEV₁ (投与 23 時間 10 分後及び 23 時間 45 分後の FEV₁ の平均値) のベースラインからの変化量に対し、インダカテロール 75 μg、150 μg のプラセボに対する優越性が検証された。

<安全性・忍容性の結果>

インダカテロール酢酸塩 (75 μg 及び 150 μg) を投与したときの安全性及び忍容性が確認された。有害事象の発現率は 150 μg 群 27.8%、75 μg 群 35.5%、プラセボ群 39.1% であった。発現率が高かった有害事象はいずれの投与群も喘息 (150 μg 群：8.3%、75 μg 群：8.2%、プラセボ群：10.4%) 及び鼻咽頭炎であった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象がプラセボ群で 2 例 (脳梗塞 1 例、喘息及び心房粗動：1 例、同一症例)、75 μg 群で 2 例 (臍ヘルニア 1 例、喘息及び気管支炎：1 例、同一症例) の計 4 例に発現したが、いずれも治験薬との関連なしと判断された。投与中止に至った有害事象の発現率は 150 μg 群 0.9%、75 μg 群 2.7%、プラセボ群 4.3% であり、投与中止に至った副作用は認められなかった。

ブリーズヘラーによりインダカテロール酢酸塩 (75 μg 及び 150 μg) を反復吸入投与したときのインダカテロールの投与初日及び 14 日目の平均血漿中濃度はいずれの用量とも投与後速やかに上昇し、T_{max} の中央値は 0.250~0.309 時間であった。投与初日及び 14 日目の曝露量 (AUC_{last} 及び C_{max}) は、インダカテロール 75 μg 群及び 150 μg 群間で用量に依存した増加を示した。また、投与初日及び 14 日目におけるインダカテロールの曝露量はいずれの用量でも

日本人と外国人間でほぼ同程度であった。血漿中インダカテロールのトラフ濃度は投与 14 日目から投与 84 日目にかけてほぼ同様な値を示し、インダカテロール 150 μ g 群の血漿中濃度はインダカテロール 75 μ g 群の約 2 倍であった。また、血漿中インダカテロールのトラフ濃度は日本人と外国人の間でほぼ同程度であった。

2) 日本人を含む喘息患者を対象としブリーズヘラーまたはツイストヘラーで反復投与したモメタゾンフランカルボン酸エステルと比較試験 (QMF149E2201 試験)⁶⁾

<目的>

ブリーズヘラーで投与したモメタゾンフランカルボン酸エステル (以下 MF) 80 μ g 及び MF320 μ g が、それぞれツイストヘラーで投与した MF200 μ g 及び MF800 μ g に対して非劣性であることを検証する。

<試験デザイン>

多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間、ダブルダミー、4 週間投与比較試験

<対象>

持続型喘息患者 739 例 (日本人 74 例を含む)

<主な登録基準>

- ・ 文書による同意取得時点で 12 歳以上の男女
- ・ GINA 2010 ガイドラインに基づき持続型喘息と診断され、かつ以下の基準を満たす患者
 - ・ ICS が各添付文書に示されている最高 1 日投与量までの用量で投与され、かつ 1 回目の導入期開始前 4 週間以上にわたって ICS の用法用量が一定の患者
 - ・ 1 回目の導入期開始時点で、GINA2010 ガイドラインに基づく喘息のコントロールレベルが「コントロール不十分」又は「コントロール不良」の患者
 - ・ 1 回目の導入期開始時点で、気管支拡張薬投与前の FEV₁ 値が予測正常値の 80% 以下の患者
 - ・ 1 回目の導入期開始時又は 1 回目導入期開始から投与後 1 日までの間に、サルブタモール 400 μ g (アルブテロール 360 μ g) の吸入後 30 分以内の FEV₁ が、気管支拡張薬投与前の値から 12% 以上かつ 200mL 以上増加した患者

<投与方法・期間>

導入期:

1 回目の導入期

MF800 μ g ツイストヘラーを非盲検で 1 日 1 回 (夕) 吸入投与した。

2 回目の導入期

1 回目の導入期開始時に「コントロール不良」の被験者では、MF800 μ g ツイストヘラーを MF200 μ g ツイストヘラーに切り替えて、非盲検で 1 日 1 回 (夕) 吸入投与した。1 回目の導入期開始時に「コントロール不十分」の被験者では、MF800 μ g ツイストヘラーを中止し、ICS は投与しなかった。

二重盲検期:

ブリーズヘラーを用いて MF 80 μ g、320 μ g、又はプラセボ、もしくはツイストヘラーを用いて MF 200 μ g、800 μ g、又はプラセボを 1 日 1 回、午後 5~9 時に吸入投与した。

<有効性の結果>

主要評価項目である投与 4 週間後のトラフ FEV₁ (最小二乗平均) は、MF80 μ g ブリーズヘラー群で 2.139 L、MF200 μ g ツイストヘラー群で 2.071L、MF320 μ g ブリーズヘラー群で 2.187L、MF800 μ g ツイストヘラー群で 2.162L であった。吸入器間の比較で、投与 4 週間後のトラフ FEV₁ の低用量群の投与群間差 (MF80 μ g ブリーズヘラー群 - MF200 μ g ツイストヘラー群) は 0.068L、その 97.5% 信頼区間の下限は -0.0000L であり、高用量群の投与群間差 (MF320 μ g ブリーズヘラー群 - MF800 μ g ツイストヘラー群) は 0.025L、

その 97.5%信頼区間の下限は-0.0427 L であった。いずれも、97.5%信頼区間の下限値は-0.0900L (非劣勢マージン) を上回ったことから、MF 80 μ g ブリーズヘラー群の MF200 μ g ツイストヘラー群に対する非劣性、MF 320 μ g ブリーズヘラー群の MF 800 μ g ツイストヘラー群に対する非劣性が示された。

<安全性の結果>

投与期間は、投与群間で同程度であった [平均値 (標準偏差) : MF80 μ g ブリーズヘラー群 28.2 (4.73) 日、MF200 μ g ツイストヘラー群 28.1 (4.36) 日、MF320 μ g ブリーズヘラー群 28.5 (2.97) 日、MF800 μ g ツイストヘラー群 28.3 (3.86) 日]。

副作用発現率は MF80 μ g ブリーズヘラー群で 3.8% (7/186 例)、MF200 μ g ツイストヘラー群で 5.0% (9/180 例)、MF320 μ g ブリーズヘラー群で 3.8% (7/183 例)、MF800 μ g ツイストヘラー群で 4.3% (8/186 例) であり、投与群間で同程度であった。いずれかの投与群で 2%以上にみられた副作用は、血中コルチゾール減少 (MF80 μ g ブリーズヘラー群 : 2.2%、MF200 μ g ツイストヘラー群 : 1.7%、MF320 μ g ブリーズヘラー群 : 2.7%、MF800 μ g ツイストヘラー群 : 3.2%) であった。

<PK の結果>

血漿中 MF 濃度は、ブリーズヘラー及びツイストヘラーのいずれを使用した場合も、投与後速やかに上昇し、投与後約 1 時間で C_{max} に達した。投与初日及び投与 28 日目の MF の曝露量 (AUC 及び C_{max}) は、ツイストヘラー (MF 200 μ g 及び 800 μ g) と比べてブリーズヘラー (MF80 μ g 及び 320 μ g) でいずれの用量においてもやや低かった。また、ブリーズヘラー及びツイストヘラーともに、投与初日及び投与 28 日目における曝露量は、用量比を下回った増加を示した。

<参考>

外国人健康被験者を対象としたモメタゾンフランカルボン酸エステル単回投与試験 (QMF149E2101 試験)⁷⁾

<目的>

以下の 2 つの用法で単回吸入投与したときのモメタゾンフランカルボン酸エステル (以下、MF) の全身曝露を、相対的バイオアベイラビリティに着目して比較する。

ブリーズヘラーによる MF の用量漸増投与
ツイストヘラーによる MF 400 μ g の投与

<試験デザイン>

非盲検、単回投与試験

<対象>

外国人健康被験者 32 例

<主な登録基準>

スクリーニング時に既往歴、診察、バイタルサイン、心電図、及び臨床検査で健康状態が良好であると判断された 18~45 歳の男女

<投与方法・期間>

パート 1

- ・ 投与期 A、B、C、D、及び E の 1 日目に以下の治験薬を単回吸入投与した。
- ・ 投与期 A : MF 200 μ g をツイストヘラーで 2 回吸入 (MF 400 μ g ツイストヘラー投与)
- ・ 投与期 B : MF 50 μ g をブリーズヘラーで 1 回吸入 (MF 50 μ g ブリーズヘラー投与)
- ・ 投与期 C : MF 50 μ g をブリーズヘラーで 2 回吸入 (MF 100 μ g ブリーズヘラー投与)
- ・ 投与期 D : MF 200 μ g をブリーズヘラーで 1 回吸入 (MF 200 μ g ブリーズヘラー投与)
- ・ 投与期 E : MF 200 μ g をブリーズヘラーで 2 回吸入 (MF 400 μ g ブリーズヘラー投与)

パート 2

投与期 F 及び G の 1 日目に以下の治験薬を単回経口投与した。

- ・ 投与期 F : MF 200 μ g カプセル 4 個の粉末を水 200mL とともに経口投与 [MF 800 μ g (活性炭非併用) 投与]
- ・ 投与期 G : MF 200 μ g カプセル 4 個の粉末を水と混和した活性炭とともに経口投与 [MF 800 μ g (活性炭併用) 投与]

<安全性の結果>

パート 1 における有害事象発現率は投与間で同程度であった。全体の 5%以上でみられた有害事象は、頭痛、発疹、鼻咽頭炎であった。パート 2 では MF 800 μ g (活性炭併用) 投与時の 1 例にのみ便秘 (軽度) がみられた。また、治験薬との関連が否定できない有害事象 (副作用) はパート 1、パート 2 ともに認められなかった。重篤な有害事象は両パートともに認められず、パート 1 において、MF 50 μ g 投与時に中等度の有害事象として、歯痛、挫傷、回転性めまいが各 1 例認められた (試験期間中に消失)。死亡、投与中止に至った有害事象の報告はなかった。

<PK の結果>

MF は、ブリーズヘラー及びツイストヘラーのいずれで投与したときも、投与後 3 時間以内に最高血漿中濃度に達した。MF ブリーズヘラー投与時の T_{max} の中央値は、MF ツイストヘラー投与時よりも短かった。 $T_{1/2}$ の平均値は、投与間で同程度であった。MF ツイストヘラー投与時よりも MF ブリーズヘラー投与時に、 C_{max} 及び AUC パラメータの変動係数のばらつきが小さかった。MF ブリーズヘラー投与時の全身曝露 (AUC_{last}) は、50~400 μ g の用量範囲で、用量に比例して増加した。 AUC_{inf} 及び AUC_{0-24h} の解析でも、同様の結果が示された。 C_{max} も概ね用量に比例して増加したが、傾きの推定値の 90%信頼区間が 1 を含まなかったため (0.83~0.96)、統計学的な用量比例性は示されなかった。

主要解析の結果、MF 400 μ g ツイストヘラーと同等の全身曝露 (AUC_{last}) が得られる MF ブリーズヘラーでの平均投与量 (平均等価用量) は、195.04 μ g (90%CI : 175.421 μ g, 214.653 μ g, 変動係数 : 9.03%) と推定された。

MF 800 μ g (活性炭非併用) 投与時の MF の吸収は遅く、ばらつきが大きく、投与 2~24 時間後に最高血漿中濃度に達した。 T_{max} は、MF 800 μ g (活性炭非併用) 投与時と比べて MF 800 μ g (活性炭併用) 投与時で早かった。 $T_{1/2}$ の平均値は両投与時で同程度であった。活性炭併用により、MF の全身曝露 (AUC_{last}) は、すべての被験者で低下し、 AUC_{inf} 及び AUC_{0-24h} でも同様の結果が示された。

MF 800 μ g (活性炭非併用) 投与時の曝露量に対する MF 800 μ g (活性炭併用) 投与時の曝露量から、活性炭併用下で経口投与したときの MF の相対的バイオアベイラビリティ ($F_{rel,cc}$) を算出したところ、MF の消化管吸収に対する活性炭の阻害効果を示す $1-F_{rel,cc}$ の平均値は、 AUC_{inf} 、 AUC_{last} 、及び AUC_{0-24h} で、それぞれ 0.72、0.71、及び 0.63 であった。線形混合効果モデルを用いた $F_{rel,cc}$ の解析の結果、 $F_{rel,cc}$ の推定値 (90%CI) は、 AUC_{inf} 、 AUC_{last} 、及び AUC_{0-24h} で同程度であり [0.27 (0.209, 0.347)、0.26 (0.192, 0.355)、0.34 (0.270, 0.440)]、 $1-F_{rel,cc}$ は、 AUC_{last} に基づいて 0.74 と推定された。活性炭併用下で経口投与したとき、活性炭により MF の消化管吸収は 74%阻害されたが、治験実施計画書で規定された完全阻害 (85%以上の阻害) は示されなかった。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 国際共同第Ⅲ相臨床試験：実薬（中用量・高用量）対照比較試験＜日本人及び外国人データ＞
（QVM149B2301 試験/PALLADIUM 試験）⁸⁾

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、トリプルダミー、実薬対照、並行群間比較試験
対象	ICS 中用量又は高用量、若しくは LABA/ICS 低用量でコントロール不十分な喘息患者 2,216 例（日本人 118 例）
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none">・ 12 歳以上（規制当局又は IRB/IEC/REB の承認状況若しくは参加国によっては 18 歳以上*）、75 歳以下の男女 *日本では 16 歳以上・ スクリーニング前 1 年以上にわたって喘息の診断を有する患者・ 喘息の治療として中用量又は高用量の ICS 若しくは低用量の LABA/ICS 併用投与を 3 ヶ月以上実施しており、スクリーニング前 1 ヶ月以上の用量が一定している患者・ 一定した中用量又は高用量の ICS の投与、又は低用量の LABA と ICS の併用投与を受けているにもかかわらず、スクリーニング時に喘息症状がみられる患者 [導入期開始時及び導入期終了時（二重盲検期前）の ACQ-7 スコアが 1.5 以上]・ 導入期開始時及び導入期終了時ともに、ATS/ERS（American Thoracic Society / European Respiratory Society）基準に従い、気管支拡張薬投与中断後の FEV₁（気管支拡張薬吸入前）が予測正常値の 50%以上 85%未満の患者・ 導入期開始時に、サルブタモール 400 μg 又はアルブテロール 360 μg（又は等価量）の投与後 15～30 分以内に 12%以上かつ 200mL 以上の FEV₁ 増加が認められた患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none">・ スクリーニング前 6 週間以内に全身性ステロイド投与、入院（24 時間超）又は救急外来受診（24 時間以下）を必要とする喘息発作又は喘息増悪を発現した患者・ 気管内挿管を要する重度の喘息発作又は喘息増悪を発現した患者・ ICS により悪化する可能性がある臨床病態（例：緑内障、白内障、脆弱性骨折）を有し、本試験への参加にリスクがあると治験責任医師又は治験分担医師（以下、治験担当医師）が医学的に判断した患者・ スクリーニング前 4 週間以内又はスクリーニング時から導入期終了時までの間に気道感染又は治験担当医師の判断による喘息悪化を発現した患者・ 喘息以外の慢性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患、サルコイドーシス、間質性肺疾患、嚢胞性線維症、臨床的に重要な気管支拡張症、及び活動性結核等）の既往を有する患者・ 重度のナルコレプシー又は不眠症の患者・ アレルギーに対する減感作療法を受けており、その実施期間が導入期開始時点で 3 ヶ月未満の患者、又は減感作療法を導入期開始時前 3 ヶ月超にわたって受けているが試験中に変更されることが予測される患者

<p>試験方法</p>	<p>用量及び投与方法 <導入期> Accuhaler（ディスカス®）を用いてフルチカゾンプロピオン酸エステル 100 μg を 1 日 2 回（朝、夕）、非盲検下で吸入投与した（ディスカスを利用できない場合、定量噴霧式吸入器を用いてフルチカゾンプロピオン酸エステル 125 μg を 1 日 2 回、又は低用量のフルチカゾン相当量を非盲検下で吸入投与した）。</p> <p><二重盲検期> 本試験では、以下の治験薬（トリプルダミーのためのプラセボを含む）を用いた。</p> <p>被験薬</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤中用量群： ブリーズヘラーを用いて本剤（インダカテロール酢酸塩/モメタゾンフランカルボン酸エステル；以下同順）150/160 μg を 1 日 1 回（夕）吸入投与 ・ 本剤高用量群： ブリーズヘラーを用いて本剤 150/320 μg を 1 日 1 回（夕）吸入投与 <p>対照薬</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ モメタゾンフランカルボン酸エステル（MF）中用量群： ツイストヘラーを用いて MF 400 μg を 1 日 1 回（夕）吸入投与 ・ MF 高用量群： ツイストヘラーを用いて MF 400 μg を 1 日 2 回（朝、夕）吸入投与 ・ 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（SAL/FP）群： ディスカスを用いて SAL/FP 500/50 μg を 1 日 2 回（朝、夕）吸入投与 <p>レスキュー薬 スクリーニング時（治療開始前 28 日）以降、レスキュー薬としてサルブタモール 100 μg 又はアルブテロール 90 μg を吸入可能とした。</p> <p>投与（観察）期間</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ スクリーニング期：最長 2 週間 ・ 導入期：2 週間 ・ 二重盲検期：52 週間 ・ 追跡調査期：30 日間
<p>評価項目</p>	<p>有効性</p> <p>(1)主要評価項目 投与 26 週時のトラフ FEV₁（夕投与 23 時間 15 分後及び 23 時間 45 分後に測定した FEV₁の平均値）</p> <p>(2)主要な副次評価項目 投与 26 週時の ACQ-7 スコア</p> <p>安全性 有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、血漿中コルチゾール濃度、バイタルサイン、心電図、独立判定委員会（IAC）により判定された「重篤な喘息転帰」（喘息に関連する入院、挿管、又は死亡）</p>

<p>解析方法</p>	<p>解析対象集団 RAN：無作為化されたすべての被験者。 FAS：RANのうち、治験薬が1回以上投与されたすべての被験者。ITTの原則に従い、無作為化された投与群に基づいて解析した。 PPS：FASのうち、治験実施計画書からの重大な逸脱が認められなかったすべての被験者。実際に投与された治験薬に基づいて解析した。 SAF：治験薬を1回以上投与されたすべての被験者。実際に投与された治験薬に基づき解析した。</p> <p>有効性 有効性評価項目は、FASを主な解析対象集団として解析した。</p> <p>主要評価項目 主要評価項目の投与26週時のトラフFEV₁について、本剤中用量群とMF中用量群及び本剤高用量群とMF高用量群の比較は、以下の帰無仮説（H₀）を対立仮説（H_a）に対して検定することによって評価した。</p> <p style="padding-left: 40px;">H₀：投与26週時のトラフFEV₁の値を指標として、本剤群とMF群の間に差はない。 H_a：投与26週時のトラフFEV₁の値を指標として、本剤群とMF群の間に差はある。</p> <p>反復測定混合効果（mixed model for repeated measure、MMRM）モデルを用いてFASを解析した。このモデルでは、投与群、年齢（12～17歳又は18歳以上）、地域、来院（投与2日目、投与26週時、及び投与52週時）、投与群と来院の交互作用を固定効果として使用し、ベースラインと来院の交互作用、サルブタモール又はアルブテロールの吸入前のFEV₁及び吸入15～30分後のFEV₁（SABA可逆性コンポーネント）を共変量、地域にネストする実施医療機関を変量効果として使用した。この混合効果モデルでは、無構造共分散行列を用いて被験者内相関をモデル化した。Kenward-Roger近似を用いて、分母の自由度を推定した。</p> <p>本剤高用量群とSAL/FP群の比較は、主要評価項目に規定したモデルと同じモデルを用いて実施した。投与群間差（本剤高用量群－SAL/FP群）の95%信頼区間（confidence interval、CI）の下限値が非劣性マージン（-90mL）より大きい場合、SAL/FP群に対する本剤高用量群の非劣性が示されるとし、95%CIの下限値が0より大きい場合、投与26週時のトラフFEV₁について、SAL/FP群に対する本剤高用量群の優越性が示されるとした。</p> <p>主要な治療効果に基づく調整平均値（最小二乗平均）の差のほか、投与26週時に対応する投与群と来院との交互作用因子の係数を用いて、各投与群間の比較を実施した。調整済みの投与群間差（本剤群－MF群）の推定値を、標準誤差、両側95%CI、及びp値とともに示した。推定には制限付き最尤法を使用した。</p> <p>主要な副次評価項目 主要な副次評価項目は投与26週時のACQ-7スコアとし、本剤中高用量併合群のMF中高用量併合群に対する優越性を評価した。以下の帰無仮説を検証した。</p> <p style="padding-left: 40px;">H₃：投与26週時のACQ-7スコアで本剤中高用量併合群はMF中高用量併合群と差がない。</p> <p>主要解析と同じMMRMを用い、共変量のベースラインのFEV₁はベースラインのACQ-7スコアに置き換えて解析した。</p> <p>多重性の調整 ファミリー単位の第I種の過誤率を両側5%の有意水準にコントロールするため、Brannath et al.のtrimmed Simes testに基づく多重検定手順を使用した。全体の第I種の過誤率をコントロールするファミリーには、主要評価項目のトラフFEV₁に関する2つの仮説と主要な副次評価項目のACQ-7スコアに関する1つの仮説の計3つの仮説を含めた。主要評価項目に関する2つの仮説をH1及びH2とした（それぞれ本剤中用量群とMF中用量群の比較及び本剤高用量群とMF高用量群の比較を表す）。同様に、主要な副次評価項目に関する仮説をH3とした（本剤群とMF群の比較を表す）。</p>
-------------	---

Brannathet al. の trimmedSimes test に基づく検定手順を以下に簡潔に記載する。

H1、H2、H3 の 3つの仮説の p 値（両側）をそれぞれ p_1 、 p_2 、 p_3 とする。
ステップ 1 : $i = 1, 2$ のいずれかの i において p_i が 0.05 以下で、かつ当該 p_i で観察された投与群間差が意図する方向と異なる場合（すなわち本剤より MF の方が結果が良好な場合）は、H1 と H2 の両方を維持し、ここで中止する。それ以外の場合はステップ 2 に進む。

ステップ 2 : $i = 1, 2$ の両方の i で p_i が 0.05 未満の場合に H1 と H2 を棄却し、ステップ 3 に進む。それ以外の場合はステップ 4 に進む。

ステップ 3 : p_3 が 0.05 未満の場合に H3 を棄却し、ここで中止する。

ステップ 4 : ステップ 1 及びステップ 2 のいずれにも該当しない場合は、H1 と H2 に対して Bonferroni test を実施する。したがって、 p_1 が 0.025 未満の場合に H1 を、 p_2 が 0.025 未満の場合に H2 を棄却し、ここで中止する。

さらに、主要解析結果の頑健性を評価するための補助的分析として、主要解析と同じ MMRM を用いた解析を PPS でも実施した。主要評価項目及び主要な副次評価項目の検定は、主要解析で全体の第 I 種の過誤率が両側 5% の有意水準になるようコントロールして行ったため、最終解析では仮説検定を計画しなかった。

安全性

安全性評価項目は、SAF を対象に解析した。有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集 (Medical Dictionary for Regulatory Activities、MedDRA) version 21.1 (主要解析) 及び version 22.0 (最終解析) を使用した。投与 52 週間の有害事象等を経評価した。

結果

喘息患者 2,216 例（日本人 118 例）中、884 例（日本人 46 例）に本剤中用量（150/160 μg）又は高用量（150/320 μg）が投与された。

2,216 例（本剤中用量群 439 例、本剤高用量群 445 例、MF 中用量群 444 例、MF 高用量群 442 例、SAL/FP 群 446 例）のうち、治験薬未投与例 9 例を除く 2207 例（本剤中用量群 437 例、本剤高用量群 443 例、MF 中用量群 443 例、MF 高用量群 440 例、SAL/FP 群 444 例）が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。中止例は、本剤中用量群 5.9%（26/439 例）、本剤高用量群 7.9%（35/445 例）、MF 中用量群 9.2%（41/444 例）、MF 高用量群 6.8%（30/442 例）、SAL/FP 群 6.7%（30/446 例）に認められ、主な中止理由は患者希望（本剤中用量群 17 例、本剤高用量群 29 例、MF 中用量群 30 例、MF 高用量群 18 例、SAL/FP 群 20 例）等であった。

【有効性の結果】

<主要評価項目>

投与 26 週時のトラフ FEV₁

主要解析*における投与 26 週時のトラフ FEV₁は以下のとおりであった。

*主要解析は、最後の被験者が 26 週時の投与を完了した時点（26 週時、又は 26 週以前に中止した被験者は試験中止日）をデータカットオフ日として、有効性は各被験者の投与 26 週までのデータを対象に解析した。

投与 26 週後のトラフ FEV₁のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、本剤中用量群で 0.286L、本剤高用量群で 0.279L、MF 中用量群で 0.075L、MF 高用量群で 0.150L であった。投与 26 週後のトラフ FEV₁のベースラインからの変化量の投与群間差（本剤群-MF 群）の最小二乗平均[95% CI(信頼区間)]

は、中用量群間で 0.211（0.167、0.255）L（調整後 p < 0.001）、高用量群間で 0.130（0.086、0.173）L（調整後 p < 0.001）であり、いずれも有意差が認められ、MF 中用量に対し本剤中用量の、MF 高用量に対し本剤高用量の優越性が示された。

投与 26 週後のトラフ FEV₁ のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）について下表に示す。

投与 26 週後におけるトラフ FEV₁ (L) の
ベースラインからの変化量 (FAS、OC^{注)})

投与群	ベースライン	投与 26 週後	ベースラインからの変化量	本剤群と MF 群との差 [95%信頼区間] [#] 調査後 p 値 ^{#,*}
本剤 中用量	2.121± 0.564 (437)	2.417± 0.725 (389)	0.293± 0.394 (389)	0.211 [0.167, 0.255] p<0.001
MF 中用量	2.084± 0.612 (443)	2.187± 0.718 (376)	0.077± 0.369 (376)	
本剤 高用量	2.115± 0.625 (443)	2.419± 0.759 (396)	0.292± 0.350 (396)	0.130 [0.086, 0.173] p<0.001
MF 高用量	2.132± 0.592 (440)	2.275± 0.726 (373)	0.145± 0.362 (373)	
SAL/FP	2.047± 0.600 (444)	2.266± 0.706 (391)	0.241± 0.350 (391)	

平均値±標準偏差（例数）

MF 中用量：モメタゾンフランカルボン酸エステル 400 μg を 1 日 1 回、MF 高用量：モメタゾンフランカルボン酸エステル 400 μg を 1 日 2 回、SAL/FP 高用量：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の配合剤（50/500 μg）を 1 日 2 回
注) observed case

※：投与群、年齢（17歳以下又は18歳以上）、地域、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン値、ベースラインと評価時点の交互作用、気管支拡張薬吸入前のFEV₁及び気管

支拡張薬吸入後のFEV₁を固定効果、地域でネスト化した実施医療機関を変量効果としたMMRM、被験者内相関に無構造の分散共分散行列を仮定

※：有意水準は両側5%、trimmed Simes testに基づき多重性を調整

また、本試験で得られたすべてのデータを解析対象とした最終解析における投与26週時のトラフFEV₁は以下のとおりであった。

最終解析のFASでの投与26週時のトラフFEV₁のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、本剤中用量群で0.286L、本剤高用量群で0.281L、MF中用量群で0.075L、MF高用量群で0.149Lであった。

投与26週時のトラフFEV₁のベースラインからの変化量の投与群間差（本剤群－MF群）の最小二乗平均（95%CI）は、中用量群間で0.211（0.167、0.255）L、高用量群間で0.132（0.088、0.176）Lであった。いずれの用量でも群間に有意な差が認められ、MF中用量に対し本剤中用量の、MF高用量に対し本剤高用量の優越性が検証された（中用量：p<0.001、高用量：p<0.001）。

なお、最終解析と主要解析の結果には、数値上で軽微な相違が認められたが、解析モデルがわずかに変更され、データがアップデートされたためであり、重要な相違とは考えられず、主要解析からの結論の変更はなかった。

FASのうち、日本人部分集団は117例（本剤中用量群23例、本剤高用量群23例、MF中用量群24例、MF高用量群23例、SAL/FP群24例）であった。日本人部分集団における中止例は、本剤中用量群4.3%（1/23例）、本剤高用量群8.7%（2/23例）、MF高用量群16.7%（4/24例）、SAL/FP群4.2%（1/24例）に認められ、主な中止理由は患者希望（本剤中用量群1例、本剤高用量群2例、MF高用量群2例、SAL/FP群1例）等であった。

日本人部分集団の成績は以下のとおりであった。

投与26週後におけるトラフFEV₁（L）のベースラインからの変化量
（FAS、OC、日本人部分集団）

投与群	ベースライン	投与26週後	ベースラインからの変化量	MF中用量群との差 ^{a)} [95%信頼区間]	MF高用量群との差 ^{a)} [95%信頼区間]
本剤中用量群	2.027± 0.482 (23)	2.512± 0.613 (22)	0.493± 0.425 (22)	0.350 [0.160, 0.540]	
MF中用量群	2.045± 0.480 (24)	2.134± 0.706 (22)	0.086± 0.315 (22)		
本剤高用量群	1.850± 0.526 (23)	2.154± 0.688 (23)	0.305± 0.340 (23)		0.039 [−0.165, 0.243]
MF高用量群	2.338± 0.577 (23)	2.757± 0.761 (19)	0.379± 0.526 (19)		
SAL/FP群	2.209± 0.548 (24)	2.536± 0.579 (20)	0.395± 0.412 (20)		

平均値±標準偏差（例数）

a) 投与群、年齢（17歳以下又は18歳以上）、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン値、ベースラインと評価時点の交互作用、気管支拡張薬吸入前のFEV₁及び気管支拡張薬吸入後のFEV₁を固定効果、実施医療機関を変量効果としたMMRM、被験者内相関に無構造の分散共分散行列を仮定

< 主要な副次評価項目 >

投与26週時のACQ-7スコア

最終解析において、投与 26 週時の ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量の
本剤と MF の差（本剤中高用量併合群-MF 中高用量併合群）の最小二乗平均
（95% CI）は、-0.209（-0.270、-0.148）（ $p < 0.001$ ）であった。

【安全性の結果】

投与 52 週までの最終解析での有害事象の発現率は、本剤中用量群で 66.8%
（292/437 例）、本剤高用量群で 64.6%（286/443 例）、MF 中用量群で 72.2%
（320/443 例）、MF 高用量群で 70.0%（308/440 例）、SAL/FP 高用量群で
65.3%（290/444 例）であった。最も発現率が高かった有害事象（いずれの投与
群も 20%以上）は喘息であり、本剤中用量群で 25.9%（113/437 例）、本剤高用
量群で 25.5%（113/443 例）であった。

重篤な有害事象の発現率は、本剤中用量群で 4.6%（20/437 例）、本剤高用量群
で 4.7%（21/443 例）、MF 中用量群で 7.0%（31/443 例）、MF 高用量群で
4.8%（21/440 例）、SAL/FP 高用量群で 4.7%（21/444 例）であった。発現率
が最も高かった重篤な有害事象は、喘息 [本剤中用量群で 0.5%（2/437 例）、
本剤高用量群で 0.7%（3/443 例）、MF 中用量群で 1.8%（8/443 例）、MF 高
用量群で 1.4%（6/440 例）、SAL/FP 高用量群で 0.5%（2/444 例）] であ
った。

投与中止に至った有害事象の発現率は、本剤中用量群で 0.7%（3/437 例）、本
剤高用量群で 2.0%（9/443 例）、MF 中用量群で 3.6%（16/443 例）、MF 高
用量群で 2.7%（12/440 例）、SAL/FP 高用量群で 2.5%（11/444 例）であ
った。発現率が最も高かった投与中止に至った有害事象は、喘息 [本剤中用量群で
0%、本剤高用量群で 0.2%（1/443 例）、MF 中用量群で 1.6%（7/443 例）、
MF 高用量群で 0.9%（4/440 例）、SAL/FP 高用量群で 0.5%（2/444 例）] だ
であった。本剤高用量群又は本剤中用量群で 2 例以上に発現した投与中止に至
った有害事象はなかった。

本試験期間中（投与 314 日）に MF 中用量群 1 例で喘息発作重積による死亡が報
告された。なお、本事象は治験担当医師により治験薬との関連なしと判断され
た。

投与 52 週までの最終解析での副作用の発現率は、本剤中用量群で 6.4%（28/437
例）、本剤高用量群で 8.4%（37/443 例）、MF 中用量群で 6.8%（30/443
例）、MF 高用量群で 5.7%（25/440 例）、SAL/FP 高用量群で 7.2%（32/444
例）であった。本剤群で 1%以上に認められた副作用は発声障害で、本剤中用
量群で 0.9%（4/437 例）、本剤高用量群で 1.1%（5/443 例）であった。喘息は、
本剤中用量群で 0.7%（3/437 例）、本剤高用量群で 0.7%（3/443 例）であ
った。

日本人部分集団における有害事象は、本剤中用量群 43.5%（10/23 例）、本剤高
用量群 56.5%（13/23 例）、MF 中用量群 70.8%（17/24 例）、MF 高用量群
34.8%（8/23 例）、SAL/FP 群 62.5%（15/24 例）に認められた。死亡は認め
られなかった。

中止に至った有害事象は、本剤中用量群 4.3%（1/23 例）、本剤高用量群 4.3%
（1/23 例）、SAL/FP 群 4.2%（1/24 例）に認められた。

副作用は、本剤中用量群 4.3%（1/23 例）、本剤高用量群 8.7%（2/23 例）、
MF 中用量群 8.3%（2/24 例）、MF 高用量群 4.3%（1/23 例）、SAL/FP 群
4.2%（1/24 例）に認められた。

② 国際共同第Ⅲ相臨床検証試験：実薬（低用量）対照比較試験＜日本人及び外国人データ＞
 (QVM149B2303 試験/QUARTZ 試験) ^{9,10)}

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、並行群間比較試験
対象	既存治療、若しくは低用量 ICS でコントロール不十分な喘息患者 802 例（日本人 52 例）
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 12 歳以上 18 歳未満の青少年（規制当局又は IRB/IEC/REB の承認状況により年齢区分は異なる*）、及び 18 歳以上 75 歳以下の成人男女 *日本では 16 歳以上 18 歳未満 ・ スクリーニングの 3 ヶ月以上前に喘息と診断された患者 ・ スクリーニング前 1 ヶ月以上にわたり一定量の低用量 ICS 投与（他の長期管理薬の併用は問わない）を受けている患者 [低用量の定義は Global Initiative for Asthma (GINA) 2016 ガイドラインに基づく] ・ 成人患者では、既存治療を受けているにもかかわらず、喘息症状がみられ、導入期開始時及び導入期終了時の ACQ-7 スコアが 1.5 以上の患者 ・ 青少年患者では、以下の基準を満たす者 ・ 低用量 ICS 投与（LABA 併用なし）の場合：低用量 ICS 投与を受けているにもかかわらず、喘息症状がみられ、導入期開始時及び導入期終了時の ACQ-7 スコアが 1.5 以上の患者 ・ 低用量 ICS/LABA 投与の場合：導入期開始時の ACQ-7 スコアが 1 以上 1.5 未満であり、導入期終了後無作為化直前の ACQ-7 スコアが 1.5 以上の患者 ・ 導入期開始時及び導入期終了時ともに、ATS/ERS 基準に従い、気管支拡張薬吸入前の FEV₁ が正常予測値の 60%以上 90%未満の患者 ・ 導入期開始時、サルブタモール 400 μg 又はアルブテロール 360 μg（又は相当量）の投与後 15～30 分以内に FEV₁ が 12%以上かつ 200mL 以上増加した患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ スクリーニング前 6 ヶ月以内に喫煙した患者、又は過去に 10 pack years 以上の喫煙歴のある患者 ・ 以下に示す期間中に、全身性ステロイド（錠剤、混濁液、又は注射剤）（以下、全身性ステロイド）治療、入院（24 時間超）、又は救急受診（24 時間以内）を要する喘息発作又は喘息増悪を発現した患者（喘息増悪の重症度の定義は「評価項目」の項参照） <ul style="list-style-type: none"> ・ 成人患者：スクリーニング前 6 週間以内 ・ 青少年患者：スクリーニング前 6 ヶ月以内 ・ 気管内挿管を要する重度の喘息発作又は喘息増悪を発現した患者 ・ ICS 投与により悪化する可能性がある合併症（例：緑内障、白内障、脆弱性骨折）を有し、本試験への参加にリスクがあると治験責任医師及び治験分担医師（以下、治験担当医師）が判断した患者 ・ スクリーニング前 4 週間以内、スクリーニング期中又は導入期中に気道感染した又は喘息悪化と治験担当医師が判断した患者 ・ 喘息以外の慢性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患、サルコイドーシス、間質性肺疾患、嚢胞性線維症、臨床的に重要な気管支拡張症、活動性結核等）の既往を有する患者 ・ 希少遺伝性疾患であるガラクトース不耐症、ラップラクターゼ欠乏症、又はグルコース・ガラクトース吸収不良症、あるいは乳糖又は乳製品への不耐症を有する患者

<p>試験方法</p>	<p>導入期 Accuhaler (ディスカス®) を用いてフルチカゾンプロピオン酸エステル 100 μg を 1 日 2 回 (朝、夕)、非盲検下で吸入投与した (ディスカスを利用できない場合、定量噴霧式吸入器を用いてフルチカゾンプロピオン酸エステル 125 μg を 1 日 2 回、又は相当量のフルチカゾンプロピオン酸エステル代替製剤を非盲検下で吸入投与した)。</p> <p>二重盲検期 本試験では、以下の治験薬を用いた。</p> <p>被験薬 ・ 本剤低用量群： ブリーズヘラーを用いて本剤 (インダカテロール酢酸塩/モメタゾンフランカルボン酸エステル；以下同順) 150/80 μg を 1 日 1 回 (夕) 吸入投与</p> <p>対照薬 ・ モメタゾンフランカルボン酸エステル (MF) 低用量群： ツイストヘラーを用いて MF200 μg を 1 日 1 回 (夕) 吸入投与</p> <p>レスキュー薬 スクリーニング時 (治療開始前 28 日) 以降、レスキュー薬としてサルブタモール 100 μg 又はアルブテロール 90 μg を吸入可能とした。</p> <p>投与 (観察) 期間 ・ スクリーニング期：最長 2 週間 ・ 導入期：3 週間 ・ 二重盲検期：12 週間 ・ 追跡調査期：30 日間</p>
<p>評価項目</p>	<p>有効性 (1)主要評価項目 投与 12 週時のトラフ FEV₁</p> <p>(2)主要な副次評価項目 投与 12 週後の ACQ-7 スコア</p> <p>安全性 有害事象、臨床検査 (血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査)、バイタルサイン、心電図</p>

解析方法

解析対象集団

RAN：ランダム化されたすべての被験者。

FAS：RANのうち、治験薬が1回以上投与されたすべての被験者。ITTの原則に従い、ランダム化された投与群に基づいて解析した。

PPS：FASのうち、治験実施計画書からの重大な逸脱が認められなかったすべての被験者。実際に投与された治験薬に基づいて解析した。

SAF：治験薬を1回以上投与されたすべての被験者。実際に投与された治験薬に基づき解析した。

有効性

主要評価項目の Week26 のトラフ FEV₁ について、本剤中用量の MF 中用量に対する優越性、及び本剤高用量の MF 高用量に対する優越性を評価した。以下の帰無仮説を検証した。

H₀：12週目のトラフ FEV₁ の値を指標として、本剤低用量群と MF 低用量群と差はない。

H_a：12週目のトラフ FEV₁ の値を指標として、本剤低用量群と MF 低用量群と差がある。

主要評価項目は、反復測定混合効果モデル（mixed model for repeated measure, MMRM）を用いて FAS で解析した。このモデルでは、投与群、年齢（12歳以上 18歳未満、又は 18歳以上）、地域、来院（投与 2日目及び 85日目）、投与群と来院の交互作用を固定効果として使用し、ベースラインの FEV₁（投与 1日目の投与 45分前及び 15分前の平均値）、ベースラインと来院の交互作用、サルブタモール又はアルブテロールの吸入前の FEV₁ 及び吸入後 15～30分の FEV₁ [短時間作用性 β₂ 刺激薬（short acting beta-2 agonist, SABA）可逆性コンポーネント] を共変量、地域にネストした実施医療機関を変量効果とした。このモデルでは、無構造共分散行列を用いて被験者内相関をモデル化した。

Kenward-Roger 近似を用いて、分母の自由度を推定した。推定には制限付き最尤法を使用した。主要な治療効果に基づく調整平均値（最小二乗平均値）の差のほか、投与 85日目に対応する投与群と来院との交互作用の係数を用いて、各投与群間の比較を実施した。

調整済みの投与群間差（本剤低用量群－MF 低用量群）の推定値を、標準誤差、両側 95%信頼区間、及び p 値（両側）とともに示した。

また、多重性の調整は、階層的な検定手順を用いて、主要変数及び主要な副次変数の第一種の過誤確率をコントロールした。主要変数（トラフ FEV₁）の検定が 0.05 の両側有意水準で有意であった場合に限り、主要な副次変数である ACQ-7 スコアを検定した。

トラフ FEV₁ の算出に使用する 23時間 15分後と 23時間 45分後の FEV₁ 値のいずれかが、全身性ステロイドの使用後 7日以内又はレスキュー薬の使用後 6時間以内に測定されたものである場合、若しくは実際の測定時刻が夕の投与 22～25時間後を逸脱している場合は、その FEV₁ 値を欠測値として取り扱った。一方の値のみが欠測あるいは欠測と取り扱われた場合、もう一方の値をトラフ FEV₁ とした。両方の値が欠測している場合、又は被験者が既に試験を中止している場合（中止理由は問わない）は、トラフ FEV₁ を欠測値とし、解析に含めなかった。

さらに、補助的解析として、治験実施計画書遵守例における治療効果を評価するため、主要解析と同じ MMRM モデルを用いた解析を PPS でも実施した。

主要な副次評価項目は、MMRM モデルを用いて FAS で解析した。多重性の調整は、階層的な検定手順を用いて、主要変数（トラフ FEV₁）の検定が 0.05 の両側有意水準で有意であった場合に限り、主要な副次変数である ACQ-7 スコアを検定した。

安全性

SAF を対象に解析した。有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA）version 21.1 を使用した。喘息の重篤な転帰は、その内訳（喘息による入院、喘息による気管内挿管、又は喘息による死亡）とともに被験者数及び年間発現率を示した。ランダム化の時点から治験薬投与中止の 30 日後までの間に生じたすべての喘息の重篤な転帰及び死亡は、外部の独立委員会が喘息との関連性を評価した。

結果

喘息患者 802 例（日本人 52 例）中、398 例（日本人 26 例）に本剤低用量（150/80 μ g）が投与された。
 安全性解析対象集団及び FAS のうち、日本人部分集団は 52 例（本剤低用量群 26 例、MF 低用量群 26 例）であり、日本人部分集団における中止例は認められなかった。

【有効性の結果】

投与 12 週後のトラフ FEV₁

<主要評価項目>

投与 12 週後のトラフ FEV₁ は以下のとおりであった。

投与 12 週後のトラフ FEV₁ のベースラインからの変化量の投与群間差（本剤群-MF 群）の最小二乗平均（95%信頼区間）において有意差が認められ（ $p < 0.001$ 、MMRM モデル）、MF 低用量に対し本剤低用量の優越性が示された。

投与 12 週後におけるトラフ FEV₁ (L) (FAS、OC^{注)})

投与群	ベースライン	投与 12 週時	本剤と MF 群との差 [95%信頼区間] [#] p 値 ^{#,**}
本剤低用量	2.329±0.666 (395)	2.584±0.765 (377)	0.182 [0.148, 0.217] p<0.001
MF 低用量	2.322±0.640 (399)	2.376±0.711 (376)	

平均値±標準偏差（例数）

MF 低用量：モメタゾンフランカルボン酸エステル 200 μ g を 1 日 1 回

注) observed case

#：投与群、年齢（17 歳以下又は 18 歳以上）、地域、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン値、ベースラインと評価時点の交互作用、気管支拡張薬吸入前の FEV₁ 及び気管

支拡張薬吸入後の FEV₁ を固定効果、地域でネスト化した実施医療機関を変量効果とした MMRM、被験者内相関に無構造の分散共分散行列を仮定

※：有意水準は両側 5%

なお、日本人部分集団の成績は以下のとおりであった。

投与 12 週後におけるトラフ FEV₁ (L) (FAS、OC、日本人部分集団)

投与群	ベースライン	投与 12 週時	本剤と MF 群との差 [95%信頼区間] ^{a)}
本剤低用量	2.250 ± 0.416 (26)	2.569 ± 0.485 (26)	0.217 [0.117, 0.318]
MF 低用量	2.259 ± 0.558 (26)	2.381 ± 0.554 (26)	

平均値±標準偏差（例数）

a) 投与群、年齢（17 歳以下又は 18 歳以上）、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン値、ベースラインと評価時点の交互作用、気管支拡張薬吸入前の FEV₁ 及び気管支拡張薬吸入後の FEV₁ を固定効果、実施医療機関を変量効果とした MMRM、被験者内相関に無構造の分散共分散行列を仮定

<主要な副次評価項目>

投与 12 週時の ACQ-7 スコア

投与 12 週時の ACQ-7 スコアの投与群間差（本剤低用量群-MF 低用量群）[最小二乗平均値（95% CI）] は -0.218（-0.293、-0.143）であり、投与群間で有意差が認められ（ $p < 0.001$ 、MMRM モデル）、MF 低用量に対する本剤低用量の優越性が検証された。

	<p>【安全性の結果】 投与 12 週までの有害事象発現率は、本剤低用量群で 32.3% (128/396 例)、MF 低用量群で 38.3% (153/399 例) であった。いずれかの投与群で発現率 4% 以上に認められた有害事象は、喘息 (5.3%、15.3%) 及び上咽頭炎 (4.3%、4.8%) であった。</p> <p>有害事象の重症度は、90% 以上が軽度又は中等度であり、重症度別の有害事象の発現率は投与群間で同程度であった。高度の有害事象の発現率は、本剤低用量群で 1.8% (7/396 例)、MF 低用量群で 3.5% (14/399 例) であった。全体で 2 例以上に発現した高度の有害事象は、喘息 (本剤低用量群 4 例、MF 低用量群 11 例)、背部痛 (各 1 例)、及び気管支炎 (0 例、2 例) であった。ほとんどの高度の有害事象は非重篤であり、薬物治療等の処置により消失した。</p> <p>本試験では、死亡の報告はなかった。 重篤な有害事象の発現率は、本剤低用量群で 1.3% (5/396 例)、MF 低用量群で 1.8% (7/399 例) であった。すべての重篤な有害事象は、治験薬との関連なしと判断された。いずれかの投与群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は、MF 低用量群の気管支炎 (2 例) のみであった。自己免疫性肝炎が MF 低用量群の 1 例に発現した。</p> <p>投与 12 週までの副作用発現率は、本剤低用量群で 3.8% (15/396 例)、MF 低用量群で 3.8% (15/399 例) であった。いずれかの投与群で発現率 0.8% 以上に認められた副作用は、咳嗽 (本剤低用量群 0.8%、MF 低用量群 0.3%、以下同順)、発声障害 (0.8%、0.5%)、喘息 (0.3%、0.8%)、及び過量投与 (0.3%、1.0%) であった。</p> <p>日本人部分集団における有害事象は、本剤低用量群 30.8% (8/26 例)、MF 低用量群 34.6% (9/26 例) に認められた。死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。副作用は、本剤低用量群 7.7% (2/26 例)、MF 低用量群 3.8% (1/26 例) に認められた。</p>
--	---

2) 安全性試験

国内第Ⅲ相臨床試験：長期投与試験＜日本人データ＞(QVM149B1305 試験)¹¹⁾

試験デザイン	多施設共同、非盲検、単群試験
対象	既存治療でコントロール不十分な日本人喘息患者 51 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上の男女 ・ スクリーニング期開始時の 1 年以上前に持続型喘息と診断された患者 [Global Initiative for Asthma (GINA) 2016 ガイドラインに基づく] ・ 喘息の治療として中用量又は高用量の ICS と 1 種類以上の喘息コントロール薬 (LABA、LTRA、テオフィリン、又は抗アレルギー薬) の併用投与を 3 ヶ月以上実施しており、スクリーニング期間開始前 4 週間以上にわたって用法・用量が一定している患者 ・ スクリーニング期の ACQ-7 スコアが 1.5 以上であり、高用量 LABA/ICS の投与が適切な患者 ・ スクリーニング期で、気管支拡張薬投与中断後、気管支拡張薬吸入前 FEV₁ が予測正常値の 50% 以上 85% 以下の患者 ・ スクリーニング期に、サルブタモール 400 μg の投与後 15～30 分以内に、FEV₁ が 12% 以上かつ 200mL 以上増加した患者

<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ スクリーニング期開始前 6 週間以内に全身性ステロイド投与、入院又は救急（外来）室受診を要する喘息発作又は喘息増悪を発現した患者 ・ 気管内挿管を要する重度の喘息発作又は喘息増悪を発現した患者 ・ ICS 投与により悪化する可能性がある合併症（例：緑内障、白内障、脆弱性骨折）を有し、本試験への参加にリスクがあると治験責任医師及び治験分担医師（以下、治験担当医師）が判断した患者 ・ スクリーニング期開始前 4 週間以内又はスクリーニング期（治験薬投与開始前 2~4 週間）の間に気道感染又は喘息悪化と治験担当医師が判断した患者 ・ 喘息以外の慢性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患、サルコイドーシス、間質性肺疾患、嚢胞性線維症、臨床的に重要な気管支拡張症、及び活動性結核等）の既往を有する患者
<p>試験方法</p>	<p>非盲検投与期に、ブリーズヘラーを用いて本剤（インダカテロール酢酸塩/モメタゾンフランカルボン酸エステル；以下同順）高用量（150/320μg）を1日1回（夕）吸入投与した。</p> <p>また、スクリーニング時（投与前 28 日）以降、レスキュー薬としてサルブタモール 100μg を吸入可能とした。</p> <p>投与（観察）期間</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ スクリーニング期：2~4 週間 ・ 非盲検投与期：52 週間 ・ 追跡調査期：30 日間
<p>評価項目</p>	<p><安全性></p> <p>(1) 主要評価項目 有害事象の発現率:独立判定委員会（IAC）により判定された重篤な喘息転帰を含む</p> <p>(2) 副次評価項目 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、及び尿検査）、バイタルサイン、心電図、血漿中コルチゾール濃度（夜間測定時）</p> <p><有効性> Pre-dose(吸入前)FEV₁ のベースラインからの変化量など</p>
<p>解析方法</p>	<p>解析対象集団 SAF：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者 FAS：非盲検投与期に移行し、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者</p> <p>安全性 安全性評価項目は SAF を対象に解析した。</p> <p>主要評価項目 有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities、MedDRA）version 21.1（最終解析）を使用した。52 週間投与したときの有害事象などを評価した。</p> <p>副次評価項目 臨床検査、バイタルサイン、及び心電図は、臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者数を要約した。血漿中コルチゾール濃度は、実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を示した。</p> <p>有効性 FAS を対象に解析した。</p> <p>副次評価項目 吸入前 FEV₁ 及びベースラインからの変化量の記述統計量を示した。</p>

結果	<p>喘息患者 51 例中、48 例が本剤の投与 52 週までの投与を完了した。</p> <p>【安全性の結果】 <主要評価項目> 有害事象の発現 投与 52 週までの有害事象の発現割合は 78.4% (40/51 例) であった。発現率 5% 超の有害事象は、喘息 (54.9%、28/51 例)、上咽頭炎 (29.4%、15/51 例)、気管支炎 (11.8%、6/51 例)、細菌性上気道感染、背部痛、及び筋肉痛 (各 5.9%、3/51 例) であった。重症度別の有害事象発現率は、軽度が 49.0% (25/51 例)、中等度が 15.7% (8/51 例)、及び高度が 13.7% (7/51 例) であった。</p> <p>薬剤と関連した副作用及び死亡の報告はなく、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現は認められなかった。</p> <p>血液学的検査 血液学的検査の臨床的に注目すべき異常値に該当した被験者は 1 例であり、ヘモグロビン値及びヘマトクリット値に異常が認められた。本被験者は、スクリーニング時に軽度の非重篤な貧血を報告していた。</p> <p>血液生化学的検査 血液生化学的検査の臨床的に注目すべき異常値に該当した被験者は 6 例であった。グルコース異常高値 (>9.99mmol/L) が 4 例に認められた。肝機能検査の臨床的に注目すべき異常値に該当した被験者は 2 例であった。スクリーニング時のビリルビンの異常高値 (22 μmol/L) を認めた 1 例では、ベースライン以降に異常は認められなかった。</p> <p>尿検査 尿検査の臨床的に注目すべき異常値に該当した被験者はいなかった。</p> <p>バイタルサイン バイタルサインの臨床的に注目すべき異常値に該当した被験者はいなかった。</p> <p>心電図 52 週までに、心電図の臨床的に注目すべき異常値に該当した被験者は 4 例であり、2 例で 460 ms 超の QTcF (461 ms 及び 462 ms) が 1 日目 (投与 30 分後時点) に認められ、うち 1 例で有害事象 (心電図 QT 延長) として報告された。また、投与開始後に新たに発現した心電図の異常所見は、伝導異常が 3 例 (第一度房室ブロック、左脚前枝ブロック、及び右脚ブロックが各 1 例)、調律異常が 2 例 (異所性上室性調律及び洞性頻脈が各 1 例)、ST 部分下降が 1 例であった。</p> <p>血漿中コルチゾール濃度 (夜間測定時) 血漿中コルチゾール濃度の平均値 (標準偏差) は、ベースラインで 193.1 (86.34) nmol/L であり、26 週で 168.0 (76.09) nmol/L、52 週で 201.8 (133.94) nmol/L であった。血漿中コルチゾール濃度のベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差) は 26 週で -25.0 (96.63) nmol/L、52 週で 7.6 (127.35) nmol/L であった。</p> <p>【有効性の結果】 <副次評価項目> 吸入前 FEV₁ 12 週、26 週、及び 52 週の吸入前 FEV₁ のベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差) は、それぞれ 0.2191 (0.23308) L 及び 0.2417 (0.26361) L、及び 0.1827 (0.26627) L であり、呼吸機能の改善及び維持が認められた。</p>
----	---

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

製造販売後データベース調査（心血管系事象）

気管支喘息の患者を対象に、アテキュラ処方後と類薬処方後の心血管系事象の発現状況を比較して、使用実態下でのアテキュラの類薬に対する心血管系事象発現の相対的リスクを評価する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

インダカテロール酢酸塩

カテコールアミン群：アドレナリン、ノルアドレナリン等

β 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

モメタゾンフランカルボン酸エステル

プレドニゾロン、デキサメタゾン、トリアムシノロン、ベタメタゾン、ベクロメタゾン、フルチカゾン、ブデソニド、シクレソニド等の副腎皮質ステロイド

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

VI-2. 薬理作用 (1) 作用部位・作用機序

インダカテロールの作用機序¹²⁾

長時間作用性 β_2 刺激薬 (LABA) であり、 β_1 及び β_3 受容体と比較して β_2 受容体に対して高い親和性を示す¹³⁾。

β_2 受容体が刺激されるとアデニル酸シクラーゼが活性化される。その結果、セカンドメッセンジャーである cAMP が産生され、さらにその標的分子であるプロテインキナーゼ A (PKA) 並びに交換タンパク Epac が活性化される。PKA 活性化により細胞内 Ca^{2+} 濃度が低下し平滑筋の弛緩が誘導されることに加え、cAMP は直接的若しくは PKA を介して Epac を活性化し、RhoA 活性を阻害することで筋収縮反応を抑制し、気道拡張をもたらす。 β_2 刺激薬は β_2 受容体を刺激することで気管支平滑筋を弛緩させて気道収縮反応を抑制し気管支拡張作用を誘導する^{43,44,45)}。

モメタゾンフランカルボン酸エステル (MF) の作用機序¹²⁾

MF はヒトグルココルチコイド受容体に対して高親和性を示す合成ステロイドである¹⁴⁾。

ステロイドは標的組織にて細胞膜を透過し細胞質のグルココルチコイド受容体に結合して核内へ移行し、核内において GRE に結合して転写調節因子として働く。また、核内に移行したグルココルチコイド受容体が他の転写調節因子に作用し、その転写活性を抑制することで遺伝子発現誘導を阻止する⁴⁶⁾。

MF も同様にグルココルチコイド受容体に結合し喘息関連遺伝子の転写活性を調節することにより、抗炎症作用を発揮し、喘息において気道炎症を制御して呼吸機能並びに喘息症状を改善させると考えられる。

LABA と ICS の併用効果の作用機序¹⁵⁾

非臨床での検討から β_2 刺激薬とステロイドではそれぞれの薬理作用に対し相互に影響を及ぼし合うことで、併用の増強効果が得られることが示唆されている^{47,48)}。

ステロイドは β_2 受容体及び Gs タンパク質発現を誘導することが報告されている。これにより、細胞表面上の β_2 受容体数が増加し、 β_2 刺激薬による β_2 受容体シグナルが増強される。また、 β_2 刺激薬の長期連用に伴う β_2 受容体のダウンレギュレーションを抑制できる可能性も考えられる^{49,50)}。また、 β_2 刺激薬はグルココルチコイド受容体の核内移行を促進し、 β_2 刺激薬との併用によりステロイドの抗炎症作用が増強することが報告されている^{51,52)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

<インダカテロール>

1) アドレナリンβ受容体に対する親和性及び機能活性 (*in vitro*)¹³⁾

ヒトアドレナリンβ₁、β₂及びβ₃受容体に対するインダカテロールマレイン酸塩(以下、インダカテロール)の親和性(pKi)は、類薬のホルモテロール、サルブタモール及びサルメテロールと同様にβ₁及びβ₃受容体と比較してβ₂受容体に対して高い親和性を示した。

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

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

ヒト組換えアドレナリンβ₁、β₂及びβ₃受容体に対する親和性(pKi)は、それぞれの受容体を発現させたCHO細胞の膜画分を用いて、¹²⁵Iシア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β₁、β₂及びβ₃受容体に対するインダカテロールの機能活性(pEC₅₀)は他の薬物と同様にβ₁及びβ₃受容体と比較してβ₂受容体に対して高かった。

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

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

試験はヒト組換えアドレナリンβ₁、β₂及びβ₃受容体をそれぞれ発現させたCHO細胞を用いて実施した。

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

効力(pEC₅₀)及び最大薬理効果(E_{max})は平均値±標準誤差で示す(n=4~5)。

*逆刺激薬として作用

2) 気管支拡張作用

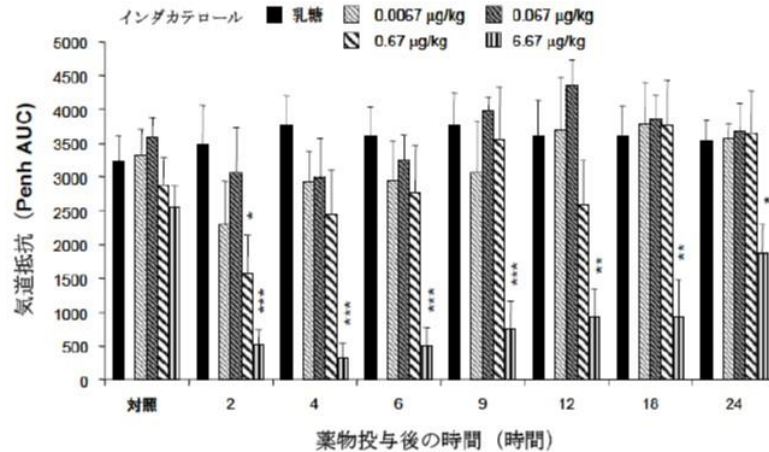
①麻酔下アカゲザル(*in vivo*)¹⁶⁾

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マレイン酸塩(以下、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。

②覚醒下モルモット(*in vivo*)¹⁷⁾

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マレイン酸塩(以下、インダカテロール)を気管内投与した結果、0.67μg/kg以上の投与群において有意な抑制作用が認められた。さらに、最高用量(6.67μg/kg)を投与した群では投与24時間後まで有意な抑制作用を示した。

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



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

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

<モメタゾンフランカルボン酸エステル (MF) >

1) 抗炎症作用

MF は、ヒトのヘルパーT細胞からのインターロイキン-4 (IL-4) 及び IL-5 産生を抑制した (*in vitro*)¹⁸⁾。

能動感作マウスにおいて、抗原惹起による気管支肺胞洗浄液又は肺組織中における好酸球等の炎症細胞数増加、肺組織における IL-4 及び IL-5 の mRNA 発現に対して、吸入投与により抑制作用を示した¹⁹⁾。

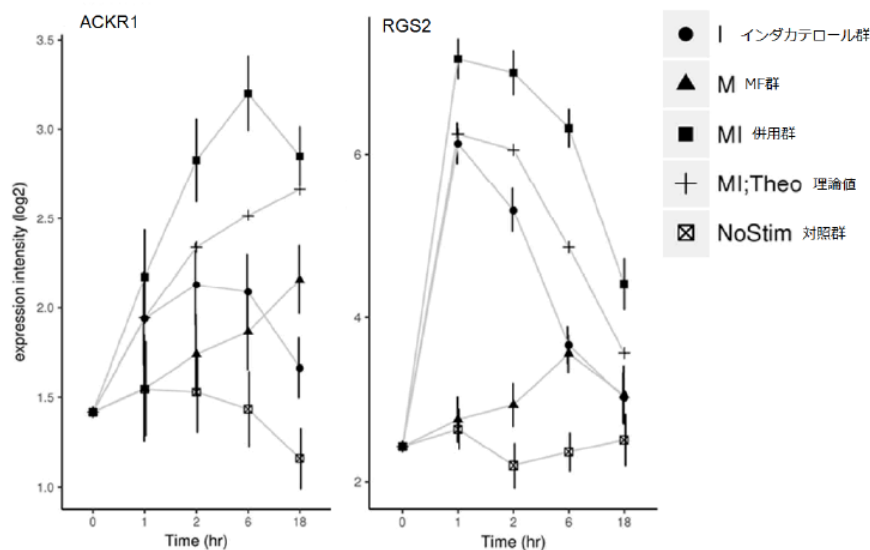
<インダカテロール/MF>

1) インダカテロールの上乗せによる MF の遺伝子発現調節作用の増強²⁰⁾

サブコンフルエントに達したヒト由来気道上皮細胞株 BEAS-2B に溶媒 (対照群)、及びインダカテロールマレイン酸塩 (以下、インダカテロール) 100 nM 又は MF 100 nM 各単剤を添加 (単剤群)、若しくは両剤を同時添加 (併用群) し培養した。各測定ポイント (薬剤添加 1、2、6 及び 18 時間後) で total RNA を回収した後、シーケンシングし、得られたリードを既知のヒトゲノム配列にマッピングした。マッピング結果から RNA 発現変動解析を行い、併用群における RNA 発現変動を各単剤群と比較し評価した。

インダカテロール及び MF 単剤添加若しくは両剤同時添加した 1 時間後より RNA 発現量の変化 (上昇又は減少) が検出され、18 時間後も作用は持続していた。RNA 発現変動の最大効果は概ね 6 時間後に認められた。喘息症状の制御に関与する 2 種の因子 [ACKR1 (atypical chemokine receptor 1、別名 DARC) 及び RGS2 (regulator of G-protein signaling 2)] について、併用群において理論値で示される単剤加算を上回る発現上昇が認められ、インダカテロール上乗せにより MF の作用増強が確認された。

喘息症状制御因子の RNA 発現変動



BEAS-2Bに薬剤を添加し、～18時間培養した細胞から回収したRNAをシーケンシングし、得られたリードをヒトゲノム (GRCh38.78) へとマッピングした。ゲノムに由来する各転写物にマッピングされたリードをカウントし、その数の量に応じて該当遺伝子のRNA 発現量を定量し、RNA 発現変動を評価した。発現変化量が対照群と比較して $p < 0.05$ であり、かつ±2倍の違いがみられた場合をRNA発現の上昇又は減少と判断し、各群におけるRNA 発現変化を評価した。

図は対照群のベースライン値に対する各群の発現変化量推移を示す。

縦軸：発現変化量 (log2)、横軸：測定ポイント (時間)。

n=5、平均値±95%信頼区間。

●：(I) インダカテロール単剤群、▲：(M) MF 単剤群、■：(MI) インダカテロール/MF 併用群、+：(MI;Theo) 各単剤群の反応値の加算 (理論値)、☒：(NoStim) 対照群。

(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/MF>

喘息患者における本剤の作用発現時間 (QVM149B2301 試験)⁸⁾

ICS 中用量又は高用量、若しくは LABA/ICS 低用量でコントロール不十分な喘息患者を対象とした臨床試験において、初回投与 5 分後の FEV₁ のベースラインからの変化量の LS mean は、本剤中用量群 0.167L、MF 中用量群 0.015L、本剤高用量群 0.176L、MF 高用量群 0.035L、SAL/FP 群 0.122L であった。本剤群の変化量の MF 群との差の LS mean は、中用量群 0.152L、高用量 0.142L であり、いずれの用量でも本剤群が MF 群よりも変化量が大きかった。

本剤高用量群の変化量の SAL/FP 群との差の LS mean は 0.055L であり、SAL/FP 群と比較して本剤群で変化量が大きかった。

【作用持続時間】

<参考>

インダカテロール

1) 麻酔下アカゲザル (*in vivo*)¹⁶⁾

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マレイン酸塩 (以下、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と比較すると、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。

2) 覚醒下モルモット (*in vivo*)¹⁷⁾

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マレイン酸塩を気管内投与した結果、最高用量 (6.67 μ g/kg) を投与した群では投与 24 時間後まで有意な抑制作用を示した。

VII. 薬物動態に関する項目

VII-1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な
血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認され
た血中濃度

【単回投与試験】

1) インダカテロール

日本人 COPD 患者^注を対象とした用量設定試験²¹⁾

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マレイン酸塩（以下、インダカテロール）150 μg 、300 μg ^注及び600 μg ^注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_{max}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。

注) オンプレス®（インダカテロール）の効能又は効果は「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」であり、承認された用法及び用量は「通常、成人には1回1カプセル（インダカテロールとして150 μg ）を1日1回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。」である。

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 _{max} (h)	C _{max} (pg/mL)	AUC _{0-24h} (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_{max}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

2) モメタゾンフランカルボン酸エステル

単回投与時の血漿中濃度（QMF149E2101試験）⁷⁾

外国人健康被験者を対象として、ブリーズヘラー又はツイストヘラーによりモメタゾンフランカルボン酸エステル（MF）を単回吸入投与したときの全身曝露を比較検討した。PKパラメータは表のとおりであった。ブリーズヘラー又はツイストヘラーによりMFを投与したとき、投与後3時間以内にC_{max}に達した。ブリーズヘラーによりMF 50~400 μg を投与したときのT_{max}の中央値は0.375~2.00時間であり、ツイストヘラーによりMF 400 μg 投与したときは3.00時間であった。ブリーズヘラーによりMF 50~400 μg を投与したとき、AUCは用量に比例して増加した。MFの消失半減期（T_{1/2}）は12~13時間であり、ブリーズヘラーとツイストヘラー間で同程度であった。

外国人健康被験者に MF を
単回吸入投与したときの薬物動態パラメータ

薬剤	例数	T _{max} (h)	C _{max} (pg/mL)	AUC _{0-24h} (h・pg/mL)
MF50 μg ブリーズヘラー	24	1.00 (0.250~3.00)	23.4 (5.80)	185 (40.2)
MF100 μg ブリーズヘラー	22	0.375 (0.250~3.00)	44.1 (10.4)	358 (80.5)
MF200 μg ブリーズヘラー	20	1.00 (0.250~3.00)	76.5 (19.5)	687 (171)
MF400 μg ブリーズヘラー	20	2.00 (0.250~3.00)	148 (38.4)	1330 (272)
MF400 μg ツイストヘラー	24	3.00 (0.500~3.00)	64.8 (32.3)	699 (330)

T_{max} 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) モメタゾンツイストヘラー®の効能又は効果は「気管支喘息」であり、承認された用法及び用量は「通常、成人にはモメタゾンフランカルボン酸エステルとして1回100 μgを1日2回吸入投与する。」である。

【反復投与試験】

1) 日本人及び外国人健康被験者を対象とした反復投与試験

(QMF149E1101 試験)¹⁾

日本人及び白人健康成人に対して、無作為化、非盲検、クロスオーバー法で、本剤低用量 (150/80 μg) 又は高用量 (150/320 μg) を 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの薬物動態について検討した。

投与初日及び投与 14 日目の血漿中濃度は、インダカテロールが 15 分 (0.25 時間)、MF が 1~2 時間 (いずれも中央値) で C_{max} に達した。AUC_{0~24h} に基づく累積比 (R_{acc} : accumulation ratio) は、インダカテロール 2.80~3.03、MF 1.61~1.65 であった。

血漿中濃度推移はいずれの用量でも日本人と白人で類似していたが、血漿中濃度は白人と比較して日本人で高い傾向がみられた。なお、インダカテロール及び MF の曝露量 (AUC_{0~24h}) に明らかな民族差は認められなかった。

日本人健康成人に本剤 150/80 又は 150/320 μg を
1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの
インダカテロール及び MF の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	投与日	インダカテロール		MF	
		150/80μg n = 24	150/320μg n = 24	150/80μg n = 24	150/320μg n = 24
T _{max} (h)	1 日目	0.250 (0.250-0.500)	0.250 (0.250-0.500)	1.00 (0.250-2.00)	2.00 (0.500-3.00)
	14 日目	0.250 (0.250-0.500)	0.250 (0.250-0.500)	1.03 (0.250-2.00)	2.00 (2.00-3.00)
C _{max} (pg/mL)	1 日目	307 ± 68.7	282 ± 76.0	52.5 ± 8.11	165 ± 36.7
	14 日目	456 ± 74.1	440 ± 94.5	77.4 ± 14.1	254 ± 45.7
AUC _{0~24h} (h pg/mL)	1 日目	840 ± 195 ¹⁾	794 ± 186 ²⁾	438 ± 68.5	1640 ± 316
	14 日目	2290 ± 391	2280 ± 447	694 ± 94.0	2630 ± 482
R _{acc} (AUC)	14 日目	2.80±0.511	3.03±0.583	1.61 ± 0.275	1.65 ± 0.315

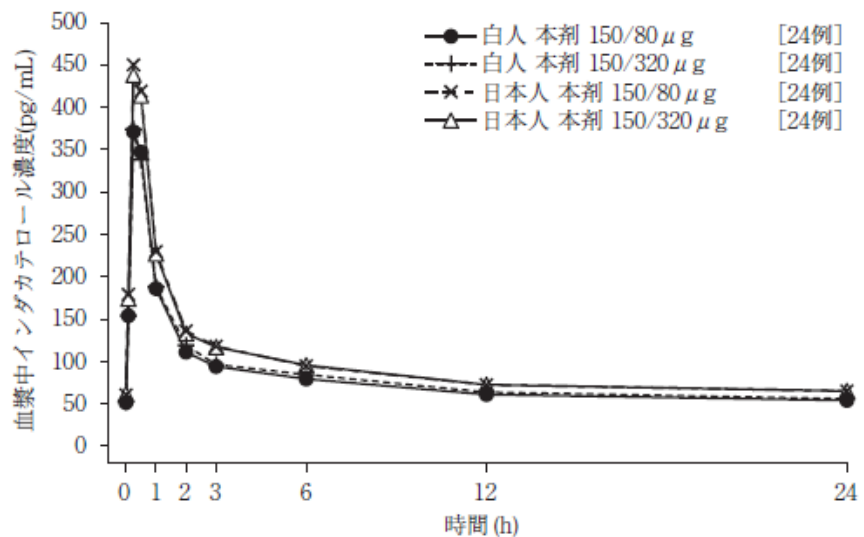
T_{max} は中央値 (最小値-最大値) を、それ以外は平均値±標準偏差を示す。

R_{acc}(AUC)は AUC_{0~24h} から算出した累積率

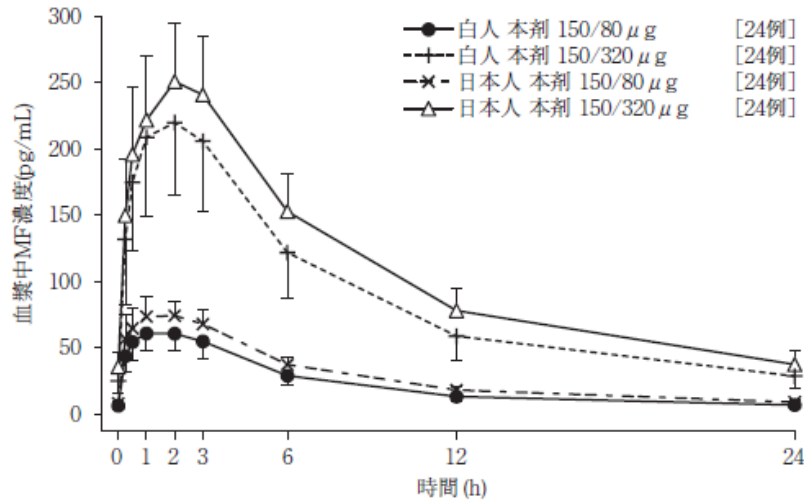
1) n = 23 2) n = 21

日本人及び白人健康成人に本剤 150/80 又は 150/320 μg を
1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの
インダカテロール及び MF の
14 日目の血漿中濃度推移

インダカテロール



モメタゾンフランカルボン酸エステル (MF)



MF：モメタゾンフランカルボン酸エステル
 インダカテロールの血漿中濃度は平均値、モメタゾンフランカルボン酸エステルの血漿中濃度は平均値+標準偏差（日本人）又は平均値-標準偏差（白人）で示した。

2) インダカテロールと MF の薬物間相互作用試験 (QMF149E2102 試験)²⁾

健康被験者 64 例を対象として、本剤高用量、インダカテロール単剤 150 μg と MF 単剤 320 μg の併用、インダカテロール単剤 150 μg 又は MF 単剤 320 μg を、ブリーズヘラーを用いて 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与した。定常状態におけるインダカテロール及び MF の C_{max,ss} 及び AUC_{0-24h,ss} は、本剤高用量、インダカテロール単剤 150 μg と MF 単剤 320 μg の併用、インダカテロール単剤 150 μg 又は MF 単剤 320 μg 間で同程度であった。

3) 外国人喘息患者を対象としたインダカテロール酢酸塩とマレイン酸塩の比較 (QVM149B2203 試験)⁴⁾

持続型喘息患者 54 名を対象に、ICS 併用下でインダカテロール酢酸塩及びマレイン酸塩 150 μg を 1 日 1 回、ブリーズヘラーを用いて 14 日間投与したときの有効性、安全性及び薬物動態を評価した。投与 14 日目の C_{max,ss} 及び AUC_{0-24h,ss} のマレイン酸塩に対する酢酸塩の幾何平均値の比 (90%信頼区間、CI) は、それぞれ 0.891 (0.847, 0.939) 及び 0.897 (0.854, 0.942) で、インダカテロールの PK プロファイル及び全身曝露量は、両塩間で同様であった。

薬物動態パラメータ	投与製剤	例数	幾何平均値の比 (酢酸塩/マレイン酸塩) [90%CI]
C _{max} (pg/mL)	マレイン酸塩	47	—
	酢酸塩	48	0.891[0.847, 0.939]
AUC _{0-24h} (h pg/mL)	マレイン酸塩	45	—
	酢酸塩	48	0.897[0.854, 0.942]

—：該当なし、CI：信頼区間、例数 (N)：欠測値のない被験者数
 対数変換した PK パラメータについて、混合効果モデルで解析した。モデルには、投与順、投与製剤、及び投与期を固定効果、投与毎の被験者を変量効果として含めた。また、体重を共変量として含めた。幾何平均値の比及びその 90%信頼区間は、対数変換値で求めた解析結果を逆変換して算出した。

(3) 中毒域	該当資料なし
(4) 食事・併用薬の影響	<p><食事の影響> 該当資料なし</p> <p><併用薬の影響> 該当資料なし 「VIII -7. 相互作用」の項参照</p>
VII-2. 薬物速度論的パラメータ	
(1) 解析方法	該当資料なし
(2) 吸収速度定数	該当資料なし
(3) 消失速度定数	該当資料なし
(4) クリアランス	<p><インダカテロール> 外国人の健康成人にインダカテロールマレイン酸塩を単回静脈内投与（400μg^注）及び単回吸入投与（300μg^注）したときのクリアランスは、それぞれ23.3L/h、45.3L/hであった²²⁾。</p> <p><モメタゾンフランカルボン酸エステル> 該当資料なし</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはアテキュラ吸入用カプセル低用量1回1カプセル（インダカテロールとして150μg及びモメタゾンフランカルボン酸エステルとして80μg）を1日1回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。（以下略）」である。</p> </div>
(5) 分布容積	<p><インダカテロール> 外国人の健康成人にインダカテロールマレイン酸塩400μg^注を単回静脈内投与したときの分布容積は2,560Lであった²²⁾。</p> <p><モメタゾンフランカルボン酸エステル> ヒトにおいて静脈内投与後の分布容積（V_{ss}）は152Lであった。</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはアテキュラ吸入用カプセル低用量1回1カプセル（インダカテロールとして150μg及びモメタゾンフランカルボン酸エステルとして80μg）を1日1回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。（以下略）」である。</p> </div>
(6) その他	該当資料なし
VII-3. 母集団（ポピュレーション）解析	
(1) 解析方法	喘息患者を対象とした第III相試験（B2301試験及びB2302試験）及び第II相試験（E2201試験）におけるインダカテロール359例（2245点）及びMF687例（4858点）の患者データを用い、0次と一次吸収過程及び一次消失過程を含む2-コンパートメントモデルにて、母集団薬物動態解析を行った。

(2) パラメータ変動要因

共変量の影響を検討した結果、クリアランス及び分布容積に対する体重の影響をアロメトリックスケール因子として固定値として含めた。インダカテロールのクリアランスあるいは分布容積への影響が大きい予測因子として、体重、日本人及び日本人以外の外国人が検出された。MF のクリアランスあるいは分布容積への影響が大きい予測因子として、体重、ベースラインの FEV₁ が検出された²³⁾。

VII-4. 吸収

健康被験者におけるインダカテロール、及びモメタゾンフランカルボン酸エステル (MF) 間の薬物間相互作用 (QMF149E2102 試験)²⁾

本剤並びに、インダカテロール、及び MF 単剤の反復吸入投与 (ブリーズヘラー) を行って薬物間相互作用を評価した結果、インダカテロール、グリコピロニウム及び MF 間に相互作用は認められなかった。定常状態における本剤の各成分の全身曝露量 (C_{max,ss} 及び AUC_{0-24h,ss}) は、インダカテロール、及び MF 各単剤と同程度であった。

【各有効成分のバイオアベイラビリティ】^{22,24,25)}

<インダカテロール>

ブリーズヘラーによりインダカテロールマレイン酸塩を吸入投与したときの、インダカテロールの静脈内投与に対する絶対的バイオアベイラビリティは 43.2% であった。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は 45.8% であった。

活性炭併用及び非併用下でブリーズヘラーによりインダカテロールマレイン酸塩を吸入投与したときの非併用下に対する併用時での相対的バイオアベイラビリティは 74% であった。インダカテロール吸入投与時の全身曝露量の 74% が肺吸収によるものであり、26% が消化管吸収によるものと考えられた。

インダカテロール酢酸塩又はインダカテロールマレイン酸塩をブリーズヘラーにより反復吸入投与したとき、投与 14 日目のインダカテロール酢酸塩投与時のマレイン酸塩投与時に対する C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比 0.891 (0.847, 0.939) 及び 0.897 (0.854, 0.942) であり酢酸塩及びマレイン酸塩の曝露量は同程度であることが示された。

<モメタゾンフランカルボン酸エステル (MF) >

MF のブリーズヘラーによる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 (経口投与時の用量補正した AUC_{last}/ブリーズヘラーを用いた吸入投与時の用量補正した AUC_{last}) は、9.2~10% と推定された。

健康被験者に MF を活性炭併用又は非併用により単回経口投与したときの AUC は、活性炭の併用下で 74% 抑制された。

本剤を吸入投与したときのインダカテロール、及び MF の絶対的バイオアベイラビリティを評価した臨床試験は実施していないが、本剤を吸入投与したときのインダカテロール及び MF の曝露量は、それぞれ単剤投与したときの曝露量と同程度であり、本剤をブリーズヘラーにより吸入投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、単剤投与時の結果より、インダカテロールは 45%、MF は 10% 未満と考えられる。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはアテキュラ吸入用カプセル低用量 1 回 1 カプセル (インダカテロールとして 150 μg 及びモメタゾンフランカルボン酸エステルとして 80 μg) を 1 日 1 回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。(以下略)」である。

VII-5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

インダカテロール (ラット) ²⁶⁾

雄性アルビノラットに ³H 標識インダカテロールマレイン酸塩 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。

モメタゾンフランカルボン酸エステル

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

インダカテロール (ラット) ²⁷⁾

妊娠 12 日目及び 17 日目のラットに ¹⁴C 標識インダカテロールマレイン酸塩 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。

モメタゾンフランカルボン酸エステル

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

インダカテロール (ラット) ²⁸⁾

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

モメタゾンフランカルボン酸エステル

授乳ラットにて乳汁中に移行する。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

インダカテロール (ラット) ²⁶⁾

雄性アルビノラットに ³H 標識インダカテロールマレイン酸塩 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。

(6) 血漿蛋白結合率

インダカテロール (*in vitro*) ⁵³⁾

インダカテロールマレイン酸塩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。

モメタゾンフランカルボン酸エステル (*in vitro*)

ヒト血漿中蛋白結合率は 99.0%～99.5%であった。

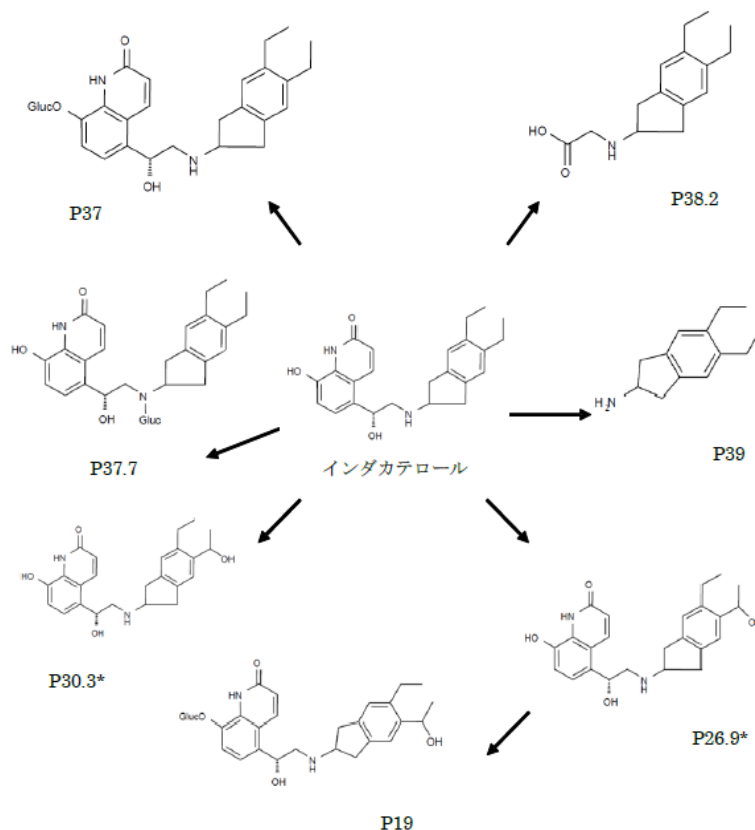
VII-6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

<インダカテロール>

外国人健康成人男性に ^{14}C 標識インダカテロールマレイン酸塩 $800\mu\text{g}$ 注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²⁹⁾。

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

<モメタゾンフランカルボン酸エステル (MF) >

主に肝臓で代謝される。

代謝経路には、MF の酵素による開裂 (モメタゾンを生じ)、並びに MF 及びモメタゾンの C-6 及び C-21 における水酸化が認められた。

ヒト肺ホモジネートの S9 画分において *in vitro* でほとんど代謝されなかった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはアテキュラ吸入用カプセル低用量 1 回 1 カプセル (インダカテロールとして $150\mu\text{g}$ 及びモメタゾンフランカルボン酸エステルとして $80\mu\text{g}$) を 1 日 1 回本剤専用の吸入器具を用いて吸入する。(以下略)」である。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

<インダカテロール>

主に CYP3A4 により代謝され、グルクロン酸抱合体の生成には主に UGT1A1 が関与している³⁰⁾。また、Pgp の低親和性の基質であることが示唆されている³¹⁾。

<モメタゾンフランカルボン酸エステル (MF) >

MF は主に肝臓で代謝され、少なくとも一部は CYP3A4 によって代謝される³²⁾。

(3) 初回通過効果の有無
及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無
及び活性比、存在比
率

<インダカテロール>

ヒトにおけるインダカテロールの主代謝物として、2種類の水酸化代謝物 (P26.9 及び P30.3) が認められている。これらはジアステレオマーであることから、水酸化代謝物として推定される4種類の水酸化化合物 (NVP-QBA088、NVP-QBA089、NVP-QBA090 及び NVPQBA091) を合成し、 β_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_{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 β_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 β_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 (pEC ₅₀)	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 β_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)。

[オンブレス吸入用カプセル 150 μ g インタビューフォーム]より引用

外国人の健康成人に、インダカテロール 600 μ g^注を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³³⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはアテキュラ吸入用カプセル低用量1回1カプセル(インダカテロールとして150 μ g及びモメタゾンフランカルボン酸エステルとして80 μ g)を1日1回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。(以下略)」である。

VII-7. 排泄

<インダカテロール>

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

外国人健康成人男性に ^{14}C インダカテロールマレイン酸塩（以下、インダカテロール） $800\ \mu\text{g}$ ^注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²⁹⁾。

日本人の健康成人男性にインダカテロールマレイン酸塩 $400\sim 2,000\ \mu\text{g}$ ^注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³⁴⁾。

3) 排泄速度

日本人の健康成人男性にインダカテロールマレイン酸塩（以下、インダカテロール） $400\sim 2,000\ \mu\text{g}$ ^注を単回吸入投与したとき、腎クリアランスは $1.2\sim 1.7\text{L/h}$ 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³⁴⁾。

<モメタゾンフランカルボン酸エステル>

健康被験者にツイストヘラーを用いて ^{14}C モメタゾンフランカルボン酸エステルを投与したとき、投与量の74%が糞中に排泄され、その大部分は嚥下された薬物由来であった。尿中排泄率は投与量の8%であり、呼気中排泄率は0%~14%であった³⁵⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはアテキュラ吸入用カプセル低用量 1 回 1 カプセル（インダカテロールとして $150\ \mu\text{g}$ 及びモメタゾンフランカルボン酸エステルとして $80\ \mu\text{g}$ ）を 1 日 1 回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。（以下略）」である。

VII-8. トランスポーターに関する情報

インダカテロールは、*in vitro* 阻害試験において、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 及び MATE2-K について阻害する可能性はほとんどないと示唆され、MRP2 及び BCRP の *in vitro* 阻害試験において阻害作用は示されていない。さらに、P-糖蛋白 (P-gp) の *in vitro* 阻害試験において阻害作用は示されていない³⁶⁾。

また、ヒト初代肝細胞における肝酵素 [CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4、CYP3A5、UGT1A1] 及びMRP2の誘導能を検討した結果、誘導能を示しておらず、さらに、P-gpの誘導能も認められない³⁶⁾。

モメタゾンフランカルボン酸エステルは、CYP2C8、CYP2B6、OATP1B1、OATP1B3 及び P-gp に対する阻害作用の検討において、 IC_{50} 値は $0.30\sim 6.0\ \mu\text{M}$ であり、MF の臨床における血漿中非結合型濃度と比較すると阻害作用が生じる可能性はほとんどないと考えられている³⁶⁾。

VII-9. 透析等による除去率

該当資料なし

VII-10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

<インダカテロール>

1) 肝機能障害患者におけるインダカテロールの薬物動態³⁷⁾

軽度及び中等度の肝機能障害患者（外国人）、並びにその対照の健康成人（外国人）にインダカテロールマレイン酸塩（以下、インダカテロール）600 μ g^注を単回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_{max}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 μ g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 _{max} (h)	C _{max} (pg/mL)	AUC _{0-24h} (pg·h/mL)
軽度肝機能障害	健康成人 a)	8	0.25 (0.25~0.25)	808±323	3,930±1,940
	肝機能障害患者	8	0.25 (0.25~0.5)	790±286	3,808±1,270
中等度肝機能障害	健康成人 b)	8	0.25 (0.25~0.5)	731±272	3,370±1,120
	肝機能障害患者	8	0.25 (0.25~2.0)	630±384	3,460±2,160

T_{max}は中央値（最小値~最大値）を、それ以外は平均±標準偏差示す

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

2) UGT1A1 変異型を有する被験者におけるインダカテロールの薬物動態³⁸⁾

外国人のUGT1A1の変異型（5'プロモータ領域のTATAボックスにTAの反復配列が7回ホモ接合体）を有する被験者12例（以下、変異型の被験者とする）及びその対照の野生型（5'プロモータ領域のTATAボックスにTAの反復配列が6回ホモ接合体）を有する被験者（以下、野生型の被験者とする）に、インダカテロールマレイン酸塩（以下、インダカテロール）200 μ g^注を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_{max}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 μ gを14日間反復吸入投与したときの1日目並びに14日の薬物動態パラメータ

対象	日	例数	T _{max} (h)	C _{max} (pg/mL)	AUC _{0-24h} (pg·h/mL)
野生型の被験者	1日目	12	0.25 (0.25~0.50)	0.346±0.0076	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_{max}は中央値（最小値~最大値）を、それ以外は平均±標準偏差示す

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはアテキュラ吸入用カプセル低用量1回1カプセル（インダカテロールとして150 μ g及びモメタゾンフランカルボン酸エステルとして80 μ g）を1日1回本剤専用の吸入器具を用いて吸入する。（以下略）」である。

VII-11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

VIII-1. 警告内容とその理由	設定されていない
VIII-2. 禁忌内容とその理由	<div style="border: 1px solid red; padding: 5px;"><p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</p><p>2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p><p>2.2 有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症の患者〔ステロイドの作用により症状を悪化させるおそれがある。〕</p><p>2.3 デスマプレシン酢酸塩水和物（男性における夜間多尿による夜間頻尿）を投与中の患者〔10.1 参照〕</p></div> <p>（解説）</p> <p>2.1 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、重篤な過敏症症状が発現する可能性が考えられることから、一般的な注意として設定した。</p> <p>2.2 一般的に副腎皮質ステロイド剤は強力な抗炎症作用、免疫抑制作用により生体の感染防御機能を低下させ、日和見感染などの感染症を引き起こす可能性がある。本剤は吸入剤であり全身性ステロイド剤に比べて全身吸収性は低いものの、有効な抗菌剤の存在しない感染症や深在性真菌症患者に本剤を投与する場合、症状が増悪し致命的な転帰をたどるおそれがあるため設定した。</p> <p>2.3 「男性における夜間多尿による夜間頻尿」の効能・効果で承認されたデスマプレシン酢酸塩水和物において、「禁忌」及び「相互作用（併用禁忌）」の項に副腎皮質ステロイド剤（吸入剤）が記載されたため、本剤においても設定した。</p>
VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。
VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

VIII-5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は喘息の急性症状を速やかに軽減する薬剤ではないので、毎日規則正しく使用するよう患者を指導すること。
- 8.2 本剤の投与期間中に発現する気管支喘息の急性の発作に対しては、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。
そのような状態では患者の生命が脅かされる可能性があるため、患者の症状に応じてステロイド療法の強化（本剤のより高い用量への変更等）を考慮すること。
- 8.3 本剤の投与終了後に症状の悪化があらわれることがあるので、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。
- 8.4 本剤の投与期間中に喘息に関連した事象及び喘息の悪化があらわれることがある。本剤の投与開始後に喘息症状がコントロール不良であったり、悪化した場合には、患者自身の判断で本剤の吸入を中止せずに、医師に相談するよう指導すること。
- 8.5 本剤は患者の喘息症状に応じて最適な用量を選択する必要があるため、本剤の投与期間中は患者を定期的に診察すること。
- 8.6 全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いですが、吸入ステロイド剤の投与により全身性の作用（クッシング症候群、クッシング様症状、副腎皮質機能抑制、小児の成長遅延、骨密度の低下、白内障、緑内障を含む）が発現する可能性があるため、吸入ステロイド剤の投与量は患者毎に喘息をコントロールできる最少用量に調節すること。特に長期間、高用量投与の場合には定期的に検査を行い、全身性の作用が認められた場合には患者の喘息症状を観察しながら適切な処置を行うこと。
- 8.7 本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。
- 8.8 過度に使用を続けた場合、不整脈、場合により心停止を起こすおそれがあるため、用法・用量を超えて使用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を理解させ、1日1回を超えて使用しないよう注意を与えること。本剤の気管支拡張作用は通常24時間持続するので、その間は次の投与を行わないこと。[13.1参照]

(解説)

- 8.1 本剤は気管支喘息の発作を速やかに軽減する薬剤ではなく、毎日規則正しく使用するべき薬剤であることから注意喚起した。
- 8.2 本剤投与中に発現した急性の発作に対しては、他の適切な薬剤で治療する必要があることから設定した。また、発作治療薬の使用量が増加したり、患者が発作治療薬の効果を不十分と感じるようになった場合には、喘息管理が十分でないことによる喘息悪化の徴候であることが考えられる。このような状態においては、適切な処置が行われないと喘息が重症化し、生命を脅かす危険性が考えられることから注意喚起した。
- 8.3 本剤の配合成分であるモメタゾンフランカルボン酸エステルは喘息の基本的な病態である気道の炎症を抑制することにより、慢性の症状をコントロールする。本剤の投与を突然中止した場合、気道の炎症が再燃し、喘息の症状が急激に悪化する可能性があるため設定した。
- 8.4 本剤投与中に喘息症状がコントロール不良になった場合でも、本剤の投与を突然中止すると喘息の症状が急激に悪化するおそれがあるため、患者自身の判断で本剤の使用を中断せずに医師に相談するよう注意喚起した。
- 8.5 本剤の投与期間中は患者を定期的に診察し、喘息症状に応じた最適な用量を選択する必要があることから設定した。
- 8.6 一般に、ステロイド剤による全身性の作用として、副腎皮質機能低下や骨密度低下などが発現する可能性がある。吸入ステロイド剤は全身性ステロイド剤に比べて全身性の作用が発現する可能性は低いと考えられるが、吸入ステロイド剤を長期間高用量投与した場合、全身性の作用が発現する可能性を

否定できないことから、類薬の添付文書を参考に設定した。

- 8.7 吸入薬の一般的な注意であり、吸入剤使用時に気管が刺激され、一時的に気管支痙攣が生じるおそれを考慮して設定した。
- 8.8 本剤を過度に使用し続けた場合、インダカテロールの交感神経刺激作用による不整脈や心停止などの重大な心疾患の発現に至る危険性があることから設定した。

VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

- 9. 特定の背景を有する患者に関する注意
- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 結核性疾患又は感染症（有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症を除く）の患者
症状を悪化させるおそれがある。
- 9.1.2 甲状腺機能亢進症の患者
症状を悪化させるおそれがある。
- 9.1.3 心血管障害（冠動脈疾患、急性心筋梗塞、不整脈、高血圧、心不全、QT 間隔延長等）の患者又はこれらの既往歴のある患者
症状を悪化させるおそれがある。
- 9.1.4 糖尿病の患者
血糖値をモニタリングするなど慎重に投与すること。高用量の β_2 刺激剤又はステロイド剤を投与すると、血糖値が上昇するおそれがある。
- 9.1.5 てんかん等の痙攣性疾患のある患者
痙攣の症状を悪化させるおそれがある。
- 9.1.6 低酸素血症の患者
血清カリウム値に注意すること。低酸素血症により血清カリウム値の低下の心リズムに及ぼす影響が増強されることがある。
[11.1.2 参照]

(解説)

- 9.1.1 一般的に吸入ステロイド剤は全身性ステロイド剤に比べ副作用が少ないとされているが、特に結核性疾患又は感染症のある患者に投与した場合に症状を増悪させる恐れがあることから設定した。
- 9.1.2 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ことから設定した。
- 9.1.3 インダカテロールの交感神経刺激作用により、脈拍増加、血圧上昇などの心血管系症状が引き起こされる可能性がある。冠動脈疾患、急性心筋梗塞、不整脈、高血圧、心不全、QT 間隔延長などの心血管障害のある患者又はこれらの既往歴のある患者では症状が悪化するおそれがあることから設定した。
- 9.1.4 インダカテロールの β_2 受容体刺激作用による肝臓におけるグリコーゲン分解促進と、副腎皮質ステロイドによる肝臓での糖新生促進作用により、血糖値が上昇する可能性があることから設定した。
- 9.1.5 てんかん等の痙攣性疾患のある患者では、インダカテロールの交感神経刺激作用により痙攣の症状が悪化するおそれがあることから設定した。
- 9.1.6 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。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べきであることから設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。モメタゾンフランカルボン酸エステルの経皮又は経口投与による動物実験（ラット、ウサギ）で催奇形性作用が報告されている。インダカテロールの動物実験（ウサギ）で骨格変異の発生率増加を伴う生殖発生毒性が報告されている。また、インダカテロールの動物実験（ラット）で胎盤通過性が報告されている。

(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。ヒトに対する妊娠中の投与に関するデータは得られていないが、モメタゾンフランカルボン酸エステルの動物実験で催奇形性作用が認められている。インダカテロールの動物実験で催奇形性は認められていないが、骨格変異の発生率増加を伴う生殖発生毒性及び胎盤通過性が報告されている。

(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。インダカテロール及びモメタゾンフランカルボン酸エステルの動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。

(解説)

授乳中の婦人を対象とした臨床試験は実施しておらず、本剤がヒトの乳汁中に移行するかは不明であるが、インダカテロール及びモメタゾンフランカルボン酸エステルの動物実験で乳汁移行が報告されていることから設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。 [17.1.1、17.1.2 参照]

(解説)

本剤の臨床試験では12歳未満の患者を除外したため設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

VIII-7. 相互作用

10. 相互作用

インダカテロールは主に代謝酵素チトクローム P450 3A4 (CYP3A4) で代謝され、またP糖蛋白 (Pgp) の基質である。モメタゾンフランカルボン酸エステルの代謝には CYP3A4 が関与している。 [16.4 参照]

(解説)

インダカテロールは主に代謝酵素チトクローム P450 3A4 (CYP3A4) で代謝され、また P 糖蛋白 (Pgp) の基質である。モメタゾンフランカルボン酸エステルの代謝には CYP3A4 が関与していることから設定した。そのため、本剤の薬物動態は CYP3A4 又は Pgp を阻害する薬剤により影響を受けるおそれがある。

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デスマプレシン酢酸塩水和物 ミニリンメルト (男性における夜間多尿による夜間頻尿) [2.3 参照]	低ナトリウム血症が発現するおそれがある。	機序不明

(解説)

VIII-2.禁忌内容とその理由の項参照

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意 (併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 を阻害する薬剤 エリスロマイシン等 [16.7.1 、 16.7.4 、 16.7.7 参照]	ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。	CYP3A4 の活性を阻害することにより、モメタゾンフランカルボン酸エステルの代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある。
	インダカテロールの血中濃度が上昇するおそれがある。エリスロマイシンとの併用投与によりインダカテロールの 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、インダカテロールの代謝が阻害され、血中濃度が上昇すると考えられる。
P 糖蛋白を阻害する薬剤 ベラパミル等 [16.7.2 参照]	インダカテロールの血中濃度が上昇するおそれがある。ベラパミルとの併用投与によりインダカテロールの 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、インダカテロールの排泄が阻害され、血中濃度が上昇すると考えられる。
リトナビル [16.7.3 参照]	インダカテロールの AUC が上昇するおそれがある。リトナビルとの併用投与によりインダカテロールの AUC が 1.6~1.8 倍に上昇したとの報告がある。	CYP3A4 及び P 糖蛋白の活性を阻害することにより、インダカテロールの代謝及び排泄が阻害されると考えられる。
QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 MAO 阻害剤 三環系抗うつ剤等	QT 間隔が延長され心室性不整脈等のリスクが増大するおそれがある。	いずれも QT 間隔を延長させる可能性がある。
交感神経刺激剤	インダカテロールの作用が増強するおそれがある。	交感神経刺激剤との併用により、アドレナリン作動性神経刺激が増大する可能性がある。
キサンチン誘導体 ステロイド剤 利尿剤 サイアザイド系利尿剤 サイアザイド系類似利尿剤 ループ利尿剤 [11.1.2 参照]	低カリウム血症による心血管事象 (不整脈) を起こすおそれがあるため、血清カリウム値に注意すること。	キサンチン誘導体はアドレナリン作動性神経刺激を増大させるため、血清カリウム値の低下が増強する可能性がある。 ステロイド剤及びこれらの利尿剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用があるため、血清カリウム値の低下が増強する可能性がある。
β 遮断剤 (点眼剤を含む)	インダカテロールの作用が減弱するおそれがある。やむを得ず併用する場合には、心選択性 β 遮断剤が望ましいが、注意すること。	β 遮断剤との併用により、インダカテロールの作用が拮抗される可能性がある。

(解説)

CYP3A4 を阻害する薬剤

本剤と CYP3A4 を阻害する薬剤を併用すると、本剤中のインダカテロールの代謝が阻害され、血中濃度が上昇するおそれがある。

・ 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、インダカテロールマレイン酸塩 (以下、インダカテロール) 300 μ g^註 (吸入投与) を単回投与したところ、インダカテロール単回投与時と比較してインダカテロールの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.2 倍、1.4~1.6 倍に上昇した³⁹⁾。

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、本剤中のインダカテロールの排泄が阻害され、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マレイン酸塩 (以下、インダカテロール) 300 μ g (吸入投与) を単回投与したとき、インダカテロールの AUC は 1.6~1.8 倍に上昇した⁴⁰⁾。

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、本剤中のインダカテロールの排泄が阻害され、血中濃度が上昇するおそれがある。

・ 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マレイン酸塩 (以下、インダカテロール) 300 μ g^註 (吸入投与) を単回投与したところ、インダカテロール単回投与時と比較してインダカテロールの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.5 倍、1.4~2.0 倍に上昇した⁴¹⁾。

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

交感神経刺激剤を含む本剤と他の交感神経刺激剤を併用すると、アドレナリン作動性神経刺激作用が増大するおそれがある。

キサラン誘導体、ステロイド剤、利尿剤 (サイアザイド系利尿剤、サイアザイド系類似利尿剤、ループ利尿剤)

β_2 刺激剤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ラン誘導体は、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、本剤とキサラン誘導体、ステロイド剤、上記の利尿剤を併用すると、血清カリウム値の低下が増強される可能性がある。また、重篤な低カリウム血症は不整脈等の心血管事象を引き起こすおそれがあるため、これらの薬剤と併用する際は血清カリウム値に注意すること。

β 遮断剤 (点眼剤を含む)

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) * 経口剤は国内では未発売
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マレイン酸塩(以下、インダカテロール) 300 μ g^注(吸入投与)を単回投与したところ、インダカテロール単回投与時と比較してインダカテロールのC_{max}及びAUCはそれぞれ1.3倍及び1.9倍に上昇した⁴²⁾。

外国人の健康成人男性にケトコナゾール 200mgを1日2回(経口投与)*とモメタゾンフランカルボン酸エステル 400 μ g^注を1日2回(ツイストヘラーによる吸入投与)を併用したとき、血漿中モメタゾンフランカルボン酸エステル濃度の明らかな上昇を示す例が認められた。

* 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「通常、成人にはアテキュラ吸入用カプセル低用量1回1カプセル(インダカテロールとして150 μ g及びモメタゾンフランカルボン酸エステルとして80 μ g)を1日1回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。(以下略)」である。

VIII-8. 副作用

(1) 重大な副作用と初期症状

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー(頻度不明): 血管浮腫、呼吸困難、舌・口唇・顔面の腫脹、蕁麻疹、皮疹などがあらわれることがある。

11.1.2 重篤な血清カリウム値の低下(頻度不明)

[9.1.6、10.2参照]

11.1.3 心房細動(頻度不明)

(解説)

副作用として記載した事象並びに注意喚起の内容は、気管支喘息を対象とした本剤の臨床試験データ、本剤のCCDS*、インダカテロールの国内添付文書及び類薬添付文書の記載に基づき設定した。「重大な副作用」の頻度は、国際共同QVM149B2301試験、国際共同QVM149B2302試験、国際共同QVM149B2303試験及び国内QVM149B1305試験で本剤を投与された日本人被験者の副作用集計結果に基づき記載した。本集計で認められていない副作用については頻度不明とした。

11.1.1 本剤投与中は観察を十分に行い、血管浮腫、呼吸困難、舌・口唇・顔面の腫脹、蕁麻疹、皮疹等の症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.2 一般的に β 2刺激剤は細胞内へのカリウム取り込みを促進させるため、血清カリウム値を低下させる可能性がある。血清カリウム値の低下はキサンチン誘導体、ステロイド剤、利尿剤(サイアザイド系利尿剤、サイアザイド系類似利尿剤、ループ利尿剤)の併用により増強されることがある。また、低酸素血症により、血清カリウム値低下が心リズムに及ぼす作用を増強することがある。したがって、このような患者に本剤を投与する場合には、血清カリウム値をモニターする等注意すること。

11.1.3 本剤投与後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

* 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行われている。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	1%以上	1%未満	頻度不明
感染症および 寄生虫症	—	カンジダ症	—
免疫系障害	—	—	血管浮腫
代謝および 栄養障害	—	—	高血糖
神経系障害	—	—	頭痛
心臓障害	—	—	頻脈
呼吸器、胸郭 および縦隔障害	発声障害	口腔咽頭痛	—
皮膚および 皮下組織障害	—	—	発疹、そう痒症
筋骨格系および 結合組織障害	筋痙縮	—	筋骨格痛

(解説)

副作用として記載した事象並びに注意喚起の内容は、気管支喘息を対象とした本剤の臨床試験データ、本剤のCCDS*、インダカテロールの国内添付文書及び類薬添付文書の記載に基づき設定した。「その他の副作用」の頻度は、国際共同 QVM149B2301 試験、国際共同 QVM149B2302 試験、国際共同 QVM149B2303 試験及び国内 QVM149B1305 試験で本剤を投与された日本人被験者の副作用集計結果に基づき記載した。本集計で認められていない副作用については頻度不明とした。

* 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行われている。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

日本を含む国際共同第 III 相臨床検証試験 (QVM149B2301 試験)

	アテキュラ 高用量		アテキュラ 中用量	
	例数	(%)	例数	(%)
解析症例	443		437	
副作用発現症例	37	(8.4)	28	(6.4)
血液およびリンパ系障害	1	(0.2)	0	
リンパ節症	1	(0.2)	0	
心臓障害	2	(0.5)	1	(0.2)
心房細動	1	(0.2)	0	
第一度房室ブロック	1	(0.2)	0	
動悸	0		1	(0.2)
頻脈	0		0	
心室性期外収縮	0		0	
眼障害	2	(0.5)	2	(0.5)
霧視	1	(0.2)	1	(0.2)
硝子体混濁	1	(0.2)	0	
眼部腫脹	0		0	
眼窩周囲腫脹	0		0	
眼瞼腫脹	0		1	(0.2)
胃腸障害	2	(0.5)	3	(0.7)
口内乾燥	1	(0.2)	0	
悪心	1	(0.2)	0	
上腹部痛	0		1	(0.2)
アフタ性潰瘍	0		0	
慢性胃炎	0		1	(0.2)
下痢	0		0	
出血性胃潰瘍	0		1	(0.2)
歯肉潰瘍	0		0	
痔核	0		1	(0.2)
口腔内痛	0		0	
潰瘍性胃炎	0		1	(0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	0		1	(0.2)
無力症	0		0	
インフルエンザ様疾患	0		0	
非心臓性胸痛	0		1	(0.2)
末梢腫脹	0		1	(0.2)
肝胆道系障害	1	(0.2)	1	(0.2)
肝機能異常	1	(0.2)	1	(0.2)
感染症および寄生虫症	7	(1.6)	5	(1.1)
咽頭炎	2	(0.5)	1	(0.2)
気管支炎	1	(0.2)	0	
結膜炎	1	(0.2)	0	
喉頭炎	1	(0.2)	0	
口腔カンジダ症	1	(0.2)	2	(0.5)
上気道感染	1	(0.2)	1	(0.2)

	アテキュラ 高用量		アテキュラ 中用量	
	例数	(%)	例数	(%)
解析症例	443		437	
四肢膿瘍	0		0	
急性副鼻腔炎	0		0	
膿痂疹	0		0	
筋膿瘍	0		0	
上咽頭炎	0		1	(0.2)
中咽頭カンジダ症	0		0	
真菌性口腔咽頭炎	0		0	
細菌性咽頭炎	0		0	
鼻炎	0		0	
副鼻腔炎	0		0	
扁桃炎	0		0	
細菌性上気道感染	0		0	
ウイルス性上気道感染	0		0	
傷害、中毒および処置合併症	0		0	
過量投与	0		0	
臨床検査	4	(0.9)	3	(0.7)
体重増加	2	(0.5)	0	
拡張期血圧上昇	1	(0.2)	0	
収縮期血圧上昇	1	(0.2)	0	
心電図 QT 延長	1	(0.2)	1	(0.2)
血中アルカリホスファターゼ異常	0		0	
血中クレアチニン増加	0		0	
血中ブドウ糖増加	0		1	(0.2)
血圧上昇	0		0	
心電図 ST 部分下降	0		0	
心電図 T 波逆転	0		0	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		0	
ヘモグロビン減少	0		0	
尿中ヘモグロビン陽性	0		0	
血小板数増加	0		1	(0.2)
尿蛋白	0		0	
白血球数増加	0		0	
代謝および栄養障害	2	(0.5)	0	
高脂血症	1	(0.2)	0	
肥満	1	(0.2)	0	
高血糖	0		0	
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.2)	2	(0.5)
筋痙縮	1	(0.2)	1	(0.2)
背部痛	0		1	(0.2)
筋炎	0		0	
四肢痛	0		0	
神経系障害	3	(0.7)	0	
注意力障害	1	(0.2)	0	

	アテキュラ 高用量		アテキュラ 中用量	
	例数	(%)	例数	(%)
解析症例	443		437	
浮動性めまい	1	(0.2)	0	
頭痛	1	(0.2)	0	
味覚減退	1	(0.2)	0	
味覚異常	0		0	
製品の問題	0		1	(0.2)
医療機器機能不良	0		1	(0.2)
精神障害	0		0	
不安	0		0	
腎および尿路障害	1	(0.2)	0	
腎不全	1	(0.2)	0	
血尿	0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11	(2.5)	16	(3.7)
発声障害	5	(1.1)	4	(0.9)
喘息	3	(0.7)	3	(0.7)
咳嗽	1	(0.2)	2	(0.5)
労作性呼吸困難	1	(0.2)	0	
鼻そう痒症	1	(0.2)	0	
口腔咽頭痛	1	(0.2)	3	(0.7)
咽喉刺激感	1	(0.2)	2	(0.5)
気管支痙攣	0		0	
咽頭知覚不全	0		1	(0.2)
呼吸困難	0		0	
鼻出血	0		1	(0.2)
気管支分泌増加	0		0	
口腔咽頭不快感	0		0	
湿性咳嗽	0		1	(0.2)
鼻漏	0		0	
副鼻腔うっ血	0		0	
上気道咳症候群	0		0	
喘鳴	0		0	
皮膚および皮下組織障害	5	(1.1)	0	
ざ瘡	1	(0.2)	0	
紅斑	1	(0.2)	0	
多汗症	1	(0.2)	0	
全身性そう痒症	1	(0.2)	0	
発疹	1	(0.2)	0	
血管浮腫	0		0	
アトピー性皮膚炎	0		0	
湿疹	0		0	
血管障害	1	(0.2)	1	(0.2)
ほてり	1	(0.2)	0	
高血圧	0		1	(0.2)

*ICH 国際医薬用語集日本語版第 23.0 版 (MedDRA/J version 23.0) の基本語を使用し表示した。

日本を含む国際共同第 III 相臨床検証試験 (QVM149B2303 試験)

	アテキユラ 低用量	
	例数	(%)
解析症例	396	
副作用発現症例	15	(3.8)
心臓障害	1	(0.3)
右脚ブロック	1	(0.3)
眼障害	1	(0.3)
眼刺激	1	(0.3)
胃腸障害	3	(0.8)
腹痛	1	(0.3)
嚥下障害	1	(0.3)
鼓腸	1	(0.3)
口唇水疱	1	(0.3)
口唇乾燥	1	(0.3)
悪心	1	(0.3)
感染症および寄生虫症	1	(0.3)
口腔カンジダ症	1	(0.3)
傷害、中毒および処置合併症	1	(0.3)
過量投与	1	(0.3)
代謝および栄養障害	1	(0.3)
糖尿病	1	(0.3)
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.3)
筋痙縮	1	(0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7	(1.8)
咳嗽	3	(0.8)
発声障害	3	(0.8)
喘息	1	(0.3)
咳払い	1	(0.3)
皮膚および皮下組織障害	3	(0.8)
皮膚乾燥	1	(0.3)
多汗症	1	(0.3)
蕁麻疹	1	(0.3)

VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

VIII-10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

β_2 刺激剤の薬理学的作用による症状（頻脈、振戦、動悸、頭痛、悪心、嘔吐、傾眠、心室性不整脈、代謝性アシドーシス、低カリウム血症及び高血糖等）やステロイド剤による副腎皮質系機能抑制が発現するおそれがある。[8.8 参照]

13.2 処置

β 刺激作用による心血管症状に対する治療剤として心選択性 β 遮断剤があるが、気管支痙攣を誘発する可能性があるため、使用にあたっては十分に注意すること。

(解説)

本剤の薬理作用から過量に投与した場合に発現する可能性が考えられる症状を記載した。また、 β 遮断剤を使用する場合、気管支痙攣に注意が必要となることから設定した。

VIII-11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 吸入前

- (1) 医療従事者は、患者に専用の吸入用器具（ブリーズヘラー®）及び使用説明文書を渡し、正しい使用方法を十分に指導すること。また、呼吸状態の改善が認められない場合には、本剤を吸入せずに内服していないか確認すること。
- (2) 吸入の直前にブリスター（アルミシート）からカプセルを取り出すように指導すること。
- (3) 本剤のカプセル内容物は少量であり、カプセル全体に充填されていない。

14.1.2 吸入時

本剤は吸入用カプセルであり、必ず専用の吸入用器具（ブリーズヘラー®）を用いて吸入し、内服しないこと。〔7.1 参照〕

14.1.3 吸入後

局所的な副作用（カンジダ症又は発声障害等）を予防するため、本剤吸入後に、うがいを実施するよう患者を指導すること。ただし、うがいが困難な場合には、口腔内をすすぐよう指導すること。また、口に含んだ水を飲み込まないよう指導すること。

（解説）

- 14.1.1 (1)、14.1.2 本剤は吸入用カプセル剤であり、必ず本剤専用の吸入用器具（ブリーズヘラー）を用いて吸入しなければならない。本剤の効果を得るためには、正しい使用方法を十分に理解することが必要であることから設定した。
- 14.1.1 (2) 本剤はブリスター包装で遮光及び防湿しているため、投与直前に開封するよう注意喚起した。
- 14.1.1 (3) 本剤のカプセル内容物が少量であることがわかるよう設定した。
- 14.1.3 吸入ステロイド剤吸入後うがい又は口をすすぐことで、口腔や咽喉頭部分に付着した余分なステロイドを取り除き、カンジダ症や発声障害等の予防効果が期待できることから設定した。

VIII-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

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

(2) 安全性薬理試験

イヌを用いたインダカテロールマレイン酸塩/モメタゾンフランカルボン酸エステルの13週間反復投与毒性試験

イヌを用いたインダカテロールマレイン酸塩/モメタゾンフランカルボン酸エステルの13週間吸入投与毒性試験において、心血管系に対する安全性薬理試験評価項目を検討したところ、心血管系機能への新たな影響又は相加作用は認められなかった。

「IX-2. 毒性試験 (2) 反復投与毒性試験」参照

<参考>

● インダカテロール

1) 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マレイン酸塩（以下、インダカテロール）2,000mg/kg^注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。

2) 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マレイン酸塩の影響について *in vitro* 及び *in vivo* の系を用いて検討を行った。hERG チャネルアッセイにおける IC₅₀ 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。

● モメタゾンフランカルボン酸エステル（以下、MF）

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

<参考>

● インダカテロール

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。インダカテロールマレイン酸塩（以下、インダカテロール）はβ受容体以外にもアドレナリンα1A (Ki: 454 nM) 及びα1D (Ki: 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 (EC₅₀ 値: 320 nM)、インダカテロールはアドレナリンα1D 受容体に対して拮抗作用を有するものと考えられた。

● MF

該当資料なし

IX-2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

<参考>

● インダカテロール

1) インダカテロール酢酸塩の単回吸入投与毒性試験（ラット）

ラット（雌雄各 12 匹/群）にインダカテロール酢酸塩を遊離塩基量として 0.316mg/kg 及び 2.70mg/kg の用量で単回吸入投与（鼻部曝露）を行った。また、同様の群にインダカテロールマレイン酸塩を遊離塩基量として 0.174 及び 3.38mg/kg の用量で投与した。一般状態観察、体重、トキシコキネティクス試験、剖検、肺重量測定及び肺組織中濃度の分析を実施したところ、インダカテロールの投与に起因する変化は認められず、塩による違いもみられなかった。

2) インダカテロールマレイン酸塩の単回経口投与毒性試験（ラット、マウス、イヌ）

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

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

3) インダカテロールマレイン酸塩の単回皮下投与毒性試験（ラット、マウス）

インダカテロールマレイン酸塩の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 50mg/kg、マウスの雌及びラットの雌雄で 200mg/kg であった。

● MF

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

ラット及びイヌを用いたインダカテロールマレイン酸塩/モメタゾンフランカルボン酸エステル^注の 13 週間反復吸入投与毒性試験

ラット及びイヌを用いてインダカテロールマレイン酸塩（インダカテロール）/モメタゾンフランカルボン酸エステル（MF）における 13 週間反復吸入投与毒性試験を実施したところ、インダカテロール及び MF の相加的又は相乗的な作用を示す兆候は認められなかった。また、全インダカテロール/MF 投与群で MF の投与に関連する変化がみられたことから、13 週間反復投与毒性試験での無毒性量は特定できなかった。

動物種/系統	動物数	投与期間	投与経路	投与量* (mg/kg/日)	結果
ラット/ Sprague-Dawley	10	13 週	吸入 60 分/日	0 (air or vehicle) インダカテロール/MF 139.6/29.4、 265.1/57.4、 530.4/117.2 1:4 ratio 38.4/147.4 MF 単剤 127.9 インダカテロール単剤 406.4	白血球数、リンパ球及び網状赤血球数の減少、好中球数及び赤血球数の増加、ヘモグロビン及びヘマトクリットの増加、好酸球数のわずかな減少、血清トランスアミナーゼの上昇、アルカリホスファターゼの上昇、リンの低下が認められた。
イヌ/ ビーグル	4	13 週	吸入 30 分/日	0 (air or vehicle) インダカテロール/MF 105.2/24.9、 176.9/40.5、 351.0/80.0 1:4 ratio 24.9/87.2 MF 単剤 75.0 インダカテロール単剤 271.3	好酸球数のわずかな減少、尿量の増加が認められた。 心血管系機能への新たな影響又は相加作用は認められなかった。

* モメタゾンフランカルボン酸エステル及びインダカテロールマレイン酸塩としての用量

<参考>

● インダカテロール

1) イヌを用いたインダカテロール酢酸塩の4週間反復吸入投与毒性試験

ビーグル犬（雌雄各3匹/群）にインダカテロール酢酸塩を0.108mg/kg及び0.303mg/kgの用量、さらに別のビーグル犬（雌雄各3匹/群）にインダカテロールマレイン酸塩（以下、インダカテロール）を0.313mg/kgの用量で4週間反復吸入投与し、毒性及び薬物動態プロファイルを比較した。

インダカテロールの投与に起因する摂餌量、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、又は剖検において、死亡例又は毒性学的に意義のある変化は認められなかった。インダカテロールの投与により、心拍数の増加、並びに末梢血管拡張に起因する腹部、耳、歯肉及び口腔の発赤、流涎、わずかな体重増加が認められた。

心電図検査では、全インダカテロール投与群で心拍数の増加が認められるとともに、心拍数の増加に伴う心筋血流及び興奮性の変化に起因すると考えられる心室性期外収縮が、0.108及び0.303mg/kg/日の酢酸塩投与群に雌雄各1匹に認められた。

病理組織学的変化として、インダカテロール投与に関連した心臓の軽度の線維化、門脈周囲におけるグリコーゲンの増加が認められた。また、軽微な肺炎及び気管支/細気管支滲出液の発生率の増加が認められたが、インダカテロールの直接的な影響ではなく、粒子状物質の吸入に起因するものと考えられた。

トキシコキネティクス試験の結果、雌雄ともにAUC及びC_{max}に関して線形の用量-曝露相関性が認められた。用量補正を行った曝露量に関して、インダカテロールの酢酸塩（0.303mg/kg/日）とマレイン酸塩（0.313mg/kg/日）の間に有意な違いはなかった。

2) ラットを用いたインダカテロールマレイン酸塩の13週間反復吸入投与毒性試験

13週間反復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マレイン酸塩（以下、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週間反復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3.14mg/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な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/日以上投与群の雄で精巣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。

3) イヌを用いたインダカテロールマレイン酸塩の 13 週間反復吸入投与毒性試験

13 週間反復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マレイン酸塩（以下、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。血中トロポ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。

また、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。

● MF

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

<参考>

● インダカテロール

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、インダカテロールマレイン酸塩の遺伝毒性を示唆する結果は得られなかった。

● MF
該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

<参考>

● インダカテロール

インダカテロールマレイン酸塩を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、がん原性を評価した。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。

● MF
該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

モメタゾンフランカルボン酸エステル (MF) はラット及びウサギにおいて催奇形性が認められていることから、本剤の胚・胎児発生に関する試験の実施は必要ないと判断した。

<参考>

● インダカテロール

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

インダカテロールマレイン酸塩をラットに 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。

2) 胚・胎児発生に関する試験

ラットを用いたインダカテロールマレイン酸塩 (以下、インダカテロール) の皮下投与による胚・胎児発生に関する試験 (0、0.1、0.3 及び 1mg/kg/日) では、1mg/kg/日以上雄で局所毒性、0.1mg/kg/日以上雄で体重増加、0.3mg/kg/日以上雄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。3mg/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。

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

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マレイン酸塩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。0.3mg/kg/日以上雄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/日以上雄で体重パラメータの可逆的な低下がみられた。1mg/kg/日群雄で獲得/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 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。

	<ul style="list-style-type: none"> ● MF <p>該当資料なし</p>
(6) 局所刺激性試験	<p>該当資料なし</p>
(7) その他の特殊毒性	<p>該当資料なし</p> <p><参考></p> <ul style="list-style-type: none"> ● インダカテロール <p>1) 免疫毒性試験</p> <p>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、インダカテロールマレイン酸塩（以下、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。</p> <p>2) 光毒性</p> <p><i>in vitro</i> 光毒性試験の結果、インダカテロールマレイン酸塩は光毒性を有する可能性が示された。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● MF <p>該当資料なし</p>

X. 管理的事項に関する項目

X-1. 規制区分	製剤：アテキユラ吸入用カプセル低用量・中用量・高用量 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																				
X-2. 有効期間	3年																				
X-3. 包装状態での貯法	室温保存																				
X-4. 取扱い上の注意	光及び湿気を避けるため、ブリスター包装のまま保存すること。																				
X-5. 患者向け資材	患者向医薬品ガイド：あり くすりのしおり：あり その他の患者指導箋 アテキユラ®を吸入される患者様へ (ノバルティスファーマ株式会社ホームページ https://drs-net.novartis.co.jp/dr/products/product/atectura/document/ 参照)																				
X-6. 同一成分・同効薬	同一成分： モメタゾンフランカルボン酸エステル：アズマネックスツイストヘラー 同効薬： 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：アドエア (ディスカス、エアゾール) フルチカゾンプロピオン酸エステル／ホルモテロールフマル酸塩水和物配合 剤：フルティフォームエアゾール ビランテロールトリフェニル酢酸塩／フルチカゾンフランカルボン酸エス テル：レルベアエリプタ ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩水和物配合剤：シムビコートタービュ ヘイラー																				
X-7. 国際誕生年月日	2020年5月6日（カナダ）																				
X-8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	<table border="1"> <thead> <tr> <th>製品名</th> <th>製造販売承認年月日</th> <th>承認番号</th> <th>薬価基準収載年月日</th> <th>販売開始年月日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アテキユラ吸入用カプセル低用量</td> <td>2020年6月29日</td> <td>30200AMX00489000</td> <td>2020年8月26日</td> <td>2020年8月26日</td> </tr> <tr> <td>アテキユラ吸入用カプセル中用量</td> <td>2020年6月29日</td> <td>30200AMX00490000</td> <td>2020年8月26日</td> <td>2020年8月26日</td> </tr> <tr> <td>アテキユラ吸入用カプセル高用量</td> <td>2020年6月29日</td> <td>30200AMX00491000</td> <td>2020年8月26日</td> <td>2020年8月26日</td> </tr> </tbody> </table>	製品名	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	アテキユラ吸入用カプセル低用量	2020年6月29日	30200AMX00489000	2020年8月26日	2020年8月26日	アテキユラ吸入用カプセル中用量	2020年6月29日	30200AMX00490000	2020年8月26日	2020年8月26日	アテキユラ吸入用カプセル高用量	2020年6月29日	30200AMX00491000	2020年8月26日	2020年8月26日
製品名	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																	
アテキユラ吸入用カプセル低用量	2020年6月29日	30200AMX00489000	2020年8月26日	2020年8月26日																	
アテキユラ吸入用カプセル中用量	2020年6月29日	30200AMX00490000	2020年8月26日	2020年8月26日																	
アテキユラ吸入用カプセル高用量	2020年6月29日	30200AMX00491000	2020年8月26日	2020年8月26日																	
X-9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない																				

X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

X-11. 再審査期間

8年（2020年6月29日～2028年6月28日）

X-12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

X-13. 各種コード

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 (13桁) 番号	レセプト電算処理コード
アテキュラ 吸入用カプセル 低用量	2290806G1021	2290806G1021	1282047010101	622820401
アテキュラ 吸入用カプセル 中用量	2290806G2028	2290806G2028	1282054010101	622820501
アテキュラ 吸入用カプセル 高用量	2290806G3024	2290806G3024	1282061010101	622820601

X-14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

XI-1. 引用文献

- 1) 社内資料：日本人及び外国人健康被験者を対象とした反復投与試験（2020年6月29日承認、CTD2.7.2-2.3.1.1） [20200327]
- 2) 社内資料：インダカテロールとMFの薬物間相互作用試験（2020年6月29日承認、CTD2.7.2-2.3.1.2） [20200328]
- 3) 社内資料：外国人喘息患者を対象としたインダカテロールマレイン酸塩の用量検討（2020年6月29日承認、CTD2.7.2-2.1.2.1） [20200332]
- 4) 社内資料：外国人喘息患者を対象としたインダカテロール酢酸塩とマレイン酸塩の比較（2020年6月29日承認、CTD2.7.2-2.1.2.3） [20200333]
- 5) 社内資料：喘息患者を対象としたインダカテロール酢酸塩の用量検討（2020年6月29日承認、CTD2.7.2-2.1.2.2） [20200334]
- 6) 社内資料：喘息患者（日本人を含む）を対象としたMFの用量検討（2020年6月29日承認、CTD2.7.2-2.2.2.1） [20200337]
- 7) 社内資料：ブリーズヘラー及びツイストヘラー間のMFの曝露の比較並びに経口及び肺吸収評価の試験（2020年6月29日承認、CTD2.7.2-2.3.1.1） [20200335]
- 8) 社内資料：気管支喘息患者（日本人を含む）を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（本剤中・高用量）（2020年6月29日承認、CTD2.7.6-4.1.1） [20200195]
- 9) 社内資料：気管支喘息患者（日本人を含む）を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（本剤低用量）（2020年6月29日承認、CTD2.7.6-4.1.2） [20200196]
- 10) Kornmann, O. et al. : Respir.Med. 2020; 161 : 105809 (PMID : 32056721) [20200340]
- 11) 社内資料：日本人気管支喘息患者を対象とした長期投与試験（2020年6月29日承認、CTD2.7.6-4.2.1） [20200197]
- 12) 社内資料：LABA及びICSの作用機序（2020年6月29日承認、CTD2.4-3.1.2.1） [20200329]
- 13) 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（オンブレス 2011年7月1日承認、CTD2.4-3.1.1） [20113374]
- 14) Valotis, A. et al. : J. Pharm. Sci. 2004; 93: 1337-1350 (PMID : 15067709) [20200198]
- 15) 社内資料：β₂刺激薬及びステロイド併用の作用機序（2020年6月29日承認、CTD2.4-3.1.2.2） [20200330]
- 16) 社内資料：アカゲザルを用いたβ刺激剤のメサコリン誘発気道収縮に対する抑制作用（オンブレス 2011年7月1日承認、CTD2.4-3.1.4） [20113371]
- 17) 社内資料：覚醒下モルモットにおけるインダカテロールの作用持続の検討（オンブレス 2011年7月1日承認、CTD2.4-3.1.4） [20113370]
- 18) Umland, SP. et al. : J. Allergy.Clin. Immunol. 1997; 100: 511-519 (PMID : 9338546) [20200199]
- 19) Chapman, RW. et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res.1998; 48: 384-391 (PMID : 9608881) [20200200]
- 20) 社内資料：*In vitro*におけるインダカテロール及びモメタゾンフランカルボン酸エステルの併用効果の検討（2020年6月29日承認、CTD2.6.2-2.1） [20200336]
- 21) 社内資料：日本人 COPD 患者を対象とした用量設定試験（オンブレス 2011年7月1日承認、CTD2.7.2-2.2.1.1） [20113201]
- 22) 社内資料：吸入投与時の絶対的バイオアベイラビリティ評価（オンブレス 2011年7月1日承認、CTD2.7.1-2.2.1.1） [20113030]
- 23) 社内資料：アテキュラ 母集団薬物動態（2020年6月29日承認、CTD2.7.2-3.1.8） [20200354]
- 24) 社内資料：吸入投与時と経口投与時のバイオアベイラビリティの比較（オンブレス 2011年7月1日承認、CTD2.7.1-

- 2.2.1.2) [20200331]
- 25) 社内資料：アテキユラ 絶対的及び相対的バイオアベイラビリティ (2020年6月29日承認、CTD2.7.1-3.1) [20113044]
- 26) 社内資料：臓器及び組織への分布 [20113042]
- 27) 社内資料：胎盤通過性 [20113043]
- 28) 社内資料：乳汁中代謝物 [20113033]
- 29) 社内資料：吸収、代謝及び排泄の検討 (オンブレス 2011年7月1日承認、CTD2.7.2-2.1.2.5) [20113034]
- 30) 社内資料：代謝酵素の同定 (オンブレス 2011年7月1日承認、CTD2.6.4-5.2) [20113035]
- 31) 社内資料：Caco-2細胞単層膜を用いた膜透過性試験 (オンブレス 2011年7月1日承認、CTD2.6.4-7.2) [20203038]
- 32) McCormack, PL. et al. : *Drugs*. 2006; 66(8): 1151-68 (PMID : 16789800) [20113029]
- 33) 社内資料：外国人健康成人を対象とした反復投与試験 [20113036]
- 34) 社内資料：日本人及び外国人健康成人を対象とした単回投与試験 (オンブレス 2011年7月1日承認、CTD2.7.2-2.1.1.1) [20200339]
- 35) Affrime, MB. et al. : *J. Clin. Pharmacol.* 2000; 40(11): 1227-1236 (PMID : 11075308) [20200355]
- 36) 社内資料：インダカテロール、及び MF の阻害又は誘導作用 (2020年6月29日承認、CTD2.4-4.6.1) [20113040]
- 37) 社内資料：肝機能障害が薬物動態に及ぼす影響 (オンブレス 2011年7月1日承認、CTD2.7.2-2.1.2.6) [20113041]
- 38) 社内資料：UGT1A1 変異型の薬物動態 (オンブレス 2011年7月1日承認、CTD2.7.2-2.1.2.7) [20113039]
- 39) 社内資料：エリスロマイシンとの薬物間相互作用 (オンブレス 2011年7月1日承認、CTD2.7.2-2.1.2.10) [20134491]
[20113038]
- 40) 社内資料：リトナビルとの薬物間相互作用
- 41) 社内資料：ベラパミルとの薬物間相互作用 (オンブレス 2011年7月1日承認、CTD2.7.2-2.1.2.9) [20113037]
- 42) 社内資料：ケトコナゾールとの薬物間相互作用 (オンブレス 2011年7月1日承認、CTD2.7.2-2.1.2.8) [20200359]
- 43) Johnson, M. : *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 1998; 158(5 Pt 3): S146-53 (PMID: 981773) [20200360]
- 44) Roscioni, SS. et al. : *Respir. Res.* 2009; 10(1): 88 (PMID: 19788733) [20200361]
- 45) Cazzola, M. et al. : *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2013; 187(7): 690-6 (PMID : 23348973) [20200362]
- 46) Barnes, PJ. : *Pharmaceuticals (Basel)*. 2010; 3(3): 514-540 (PMID : 27713266) [20200367]
- 47) Barnes, PJ. et al. : *J. Biol. Chem.* 2011; 286(38): 32899-905 (PMID : 21799015) [20200368]
- 48) Newton, Rand. et al. : *Br. J. Pharmacol.* 2016; 173(24): 3405-30 (PMID : 27646470) [20200369]
- 49) Mak, JC. et al. : *Am. J. Physiol.* 1995; 268(1 Pt 1): L41-6. (PMID : 7840227) [20200370]
- 50) Kalavantavanich, K. et al. : *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* 2000; 278(5): L1101-6 (PMID : 10781443) [20200371]
- 51) Usmani, OS. et al. : *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2005; 172(6): 704-12 (PMID : 15860753) [20200372]
- 52) Joshi, T. et al. : *Br. J. Pharmacol.* 2015; 172(10): 2634-53 (PMID: 25598440) [20113032]
- 53) 社内資料：血漿及び血清中蛋白結合率 (オンブレス 2011年7月1日承認、CTD2.6.4-4.1)

X I -2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

X II-1. 主な外国での発売状況

2021年8月現在、カナダ、EU、スイス、オーストラリアなど世界40カ国以上で承認されている。

なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

気管支喘息（吸入ステロイド剤及び長時間作用性吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）

6. 用法及び用量

通常、成人にはアテキュラ吸入用カプセル低用量 1回1カプセル（インダカテロールとして150 μ g及びモメタゾンフランカルボン酸エステルとして80 μ g）を1日1回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。

なお、症状に応じて以下用量の1回1カプセルを1日1回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。

- ・アテキュラ吸入用カプセル中用量（インダカテロールとして150 μ g及びモメタゾンフランカルボン酸エステルとして160 μ g）
- ・アテキュラ吸入用カプセル高用量（インダカテロールとして150 μ g及びモメタゾンフランカルボン酸エステルとして320 μ g）

海外の承認内容については、各国の最新の添付文書を確認すること。

EU 添付文書（2021年4月）

販売名	Atectura Breezhaler 125 micrograms/62.5 micrograms inhalation powder, hard capsules Atectura Breezhaler 125 micrograms/127.5 micrograms inhalation powder, hard capsules Atectura Breezhaler 125 micrograms/260 micrograms inhalation powder, hard capsules
剤形・規格	Atectura Breezhaler 125 micrograms/62.5 micrograms inhalation powder, hard capsules Each capsule contains 150 mcg of indacaterol (as acetate) and 80 mcg of mometasone furoate. Atectura Breezhaler 125 micrograms/127.5 micrograms inhalation powder, hard capsules Each capsule contains 150 mcg of indacaterol (as acetate) and 160 mcg of mometasone furoate. Atectura Breezhaler 125 micrograms/260 micrograms inhalation powder, hard capsules Each capsule contains 150 mcg of indacaterol (as acetate) and 320 mcg of mometasone furoate.
企業名	Novartis Europharm Limited
承認年月	2020年5月
効能又は効果	Atectura Breezhaler is indicated as a maintenance treatment of asthma in adults and adolescents 12 years of age and older not adequately controlled with inhaled corticosteroids and inhaled short-acting beta ₂ -agonists.
用法及び用量	<u>Adults and adolescents aged 12 years and over</u> The recommended dose is one capsule to be inhaled once daily. Patients should be given the strength containing the appropriate mometasone furoate dosage for the severity of their disease and should be regularly reassessed by a healthcare professional.

	<p>The maximum recommended dose is 125 mcg/260 mcg once daily.</p> <p>Treatment should be administered at the same time of the day each day. It can be administered irrespective of the time of the day. If a dose is missed, it should be taken as soon as possible. Patients should be instructed not to take more than one dose in a day.</p>
--	--

X II-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

本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「生殖能を有する者、妊婦、授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、EU の添付文書や豪ADEC 分類とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。モメタゾンフランカルボン酸エステルの経皮又は経口投与による動物実験（ラット、ウサギ）で催奇形性作用が報告されている。インダカテロールの動物実験（ウサギ）で骨格変異の発生率増加を伴う生殖発生毒性が報告されている。また、インダカテロールの動物実験（ラット）で胎盤通過性が報告されている。

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。インダカテロール及びモメタゾンフランカルボン酸エステルの動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。

出典	記載内容
EU の添付文書 (2021 年 4 月)	<p><u>Pregnancy</u></p> <p>There are insufficient data from the use of Atecura Breezhaler or its individual components (indacaterol and mometasone furoate) in pregnant women to determine whether there is a risk.</p> <p>Indacaterol was not teratogenic in rats and rabbits following subcutaneous administration (see section 5.3). In animal reproduction studies with pregnant mice, rats and rabbits, mometasone furoate caused increased foetal malformations and decreased foetal survival and growth.</p> <p>Like other medicinal products containing beta2-adrenergic agonists, indacaterol may inhibit labour due to a relaxant effect on uterine smooth muscle.</p> <p>This medicinal product should only be used during pregnancy if the expected benefit to the patient justifies the potential risk to the foetus.</p> <p><u>Breast-feeding</u></p> <p>There is no information available on the presence of indacaterol or mometasone furoate in human milk, on the effects on a breast-fed infant, or on the effects on milk production. Other inhaled corticosteroids similar to mometasone furoate are transferred into human milk. Indacaterol (including its metabolites) and mometasone furoate have been detected in the milk of lactating rats.</p> <p>A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from therapy, taking into account the benefit of breast-feeding for the child and</p>

	the benefit of therapy for the woman. <u>Fertility</u> Reproduction studies and other data in animals did not indicate a concern regarding fertility in either males or females.
--	--

<参考>indacaterol、mometasone に関する情報 (いずれも B3)

	分類
オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	B3

<参考>オーストラリアの分類の概要 : Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy

Category B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

2) 小児等への投与に関する海外情報

本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「小児等」の項の記載は以下のとおりであり、EU 共通の添付文書とは異なる。

9.7 小児等 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は 12 歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。 [17.1.1、17.1.2 参照]
--

出典	記載内容
EU の添付文書 (2021 年 4 月)	<i>Paediatric population</i> The posology in patients 12 years of age and older is the same posology as in adults. The safety and efficacy in paediatric patients below 12 years of age have not been established. No data are available.

XIII. 備考

XIII-1. 調剤・服薬支援に際して臨床的判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし（吸入剤のため）

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし（吸入剤のため）

XIII-2. その他の関連資料

製品同梱の使用説明書

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

アテキュラ[®]を吸入される患者様へ

本剤は吸入薬であって、飲み薬ではありませんので決して内服しないでください。

本剤を吸入している間は、**エナジア[™]を吸入しないでください**（同じ薬が含まれています）

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

アテキュラ[®]ブリーズヘラー[®]の使い方

吸入器（ブリーズヘラー[®]）の使い方：用意するもの

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

●吸入器（ブリーズヘラー[®]）

●アルミシート

※1カプセル分切りはなしてからシートを剥がし、カプセルを取り出してください。アルミシートからカプセルを押し出さないでください。※内服しないでください。

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

吸入器（ブリーズヘラー[®]）のお手入れ方法

- 月に一度を目安にお手入れします。新しい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、すすいでから流水でよく洗い流してください。
- 30日を目安に新しい吸入器（ブリーズヘラー[®]）に交換することをお勧めします。交換時期がきたら、医師・薬剤師にご相談ください。

吸入器（ブリーズヘラー[®]）の使い方：吸入方法

- 吸入器（ブリーズヘラー[®]）にカプセルを1つだけ充填します。**
- 黒色のボタンをしっかりと押し、離します。**
- 息をはき出してから正面を向いたまま速く、できるだけ深く吸入します。**

吸入が終わったら…

空になっていることを確認し、カプセルを捨てます。

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

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

マウスピース（吸入口）を「カチッ」と音がするまでしっかりと閉じます。

マウスピース（吸入口）にカプセルを直接入れて吸入することはできません。

両側の黒色のボタンを1度だけ、しっかりと最後まで押します。（ボタンを押すことで、カプセルから薬（粉末）が出るように穴をあけています）

最後まで押したら黒色のボタンを離します。（ボタンを押したままでは吸入できません）

吸入する前に、必ず息をはき出します。

息を吸い込むとカプセル充填部（穴）の中でカプセルが破裂し、薬（粉末）が吸われます。目を傷めないで吸入してください。目に入ってしまった場合は、目を洗い流してください。目に入ってしまった場合は、できるだけ早く（医療機関を受診してください）。

吸入が終わったら、息をはき出してから、速く、できるだけ深く吸入します。

息を吸い込むとカプセル充填部（穴）の中でカプセルが破裂し、薬（粉末）が吸われます。目を傷めないで吸入してください。目に入ってしまった場合は、目を洗い流してください。目に入ってしまった場合は、できるだけ早く（医療機関を受診してください）。

吸入後はうがいをするか、口をすすぎます。口の中に残っているお薬を洗い流し、副作用を予防するため、口に含まれた水は、飲みます。吐き出してください。

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