

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

3成分配合喘息治療剤

エナジア[®] 吸入用カプセル
中用量・高用量

ENERZAIR[®]
inhalation capsules

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吸入用カプセル

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	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）、グリコピロニウム臭化物 63 μ g（グリコピロニウムとして 50 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。 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）、グリコピロニウム臭化物 63 μ g（グリコピロニウムとして 50 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。
一般名	和名：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 洋名：Indacaterol Acetate/Glycopyrronium Bromide/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（輸入）： 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/

本 IF は 2021 年 12 月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認ください。
専用アプリ「添文ナビ[®]」で GS1 バーコードを読み取ることにより、最新の電子添文等を閲覧できます。



00114987443386508

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、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に審査・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。(2018年10月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	(2) 包装	12
I-1. 開発の経緯	1	(3) 予備容量	12
I-2. 製品の治療学的特性	2	(4) 容器の材質	12
I-3. 製品の製剤学的特性	2	IV-11. 別途提供される資材類	12
I-4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	IV-12. その他	12
I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2		
(1) 承認条件	2	V. 治療に関する項目	13
(2) 流通・使用上の制限事項	2	V-1. 効能又は効果	13
I-6. RMPの概要	3	V-2. 効能又は効果に関連する注意	13
V-3. 用法及び用量	13	(1) 用法及び用量の解説	13
(1) 用法及び用量の解説	13	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	14
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	14	V-4. 用法及び用量に関連する注意	15
V-4. 用法及び用量に関連する注意	15	V-5. 臨床成績	15
V-5. 臨床成績	15	(1) 臨床データパッケージ	15
(1) 臨床データパッケージ	15	(2) 臨床薬理試験	19
(2) 臨床薬理試験	19	(3) 用量反応探索試験	20
(3) 用量反応探索試験	20	(4) 検証的試験	25
(4) 検証的試験	25	1) 有効性検証試験	25
1) 有効性検証試験	25	2) 安全性試験	44
2) 安全性試験	44	(5) 患者・病態別試験	47
(5) 患者・病態別試験	47	(6) 治療的使用	47
(6) 治療的使用	47	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	47
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	47	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	47
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	47	(7) その他	47
(7) その他	47	VI. 薬効薬理に関する項目	48
VI. 薬効薬理に関する項目	48	VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	48
VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	48	VI-2. 薬理作用	49
VI-2. 薬理作用	49	(1) 作用部位・作用機序	49
(1) 作用部位・作用機序	49	(2) 薬効を裏付ける試験成績	50
(2) 薬効を裏付ける試験成績	50	(3) 作用発現時間・持続時間	54
(3) 作用発現時間・持続時間	54	VII. 薬物動態に関する項目	55
VII. 薬物動態に関する項目	55	VII-1. 血中濃度の推移	55
VII-1. 血中濃度の推移	55	(1) 治療上有効な血中濃度	55
(1) 治療上有効な血中濃度	55	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	55
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	55	(3) 中毒域	60
(3) 中毒域	60	(4) 食事・併用薬の影響	60
(4) 食事・併用薬の影響	60	VII-2. 薬物速度論的パラメータ	60
VII-2. 薬物速度論的パラメータ	60	(1) 解析方法	60
(1) 解析方法	60	(2) 吸収速度定数	60
(2) 吸収速度定数	60	(3) 消失速度定数	60
(3) 消失速度定数	60	(4) クリアランス	61
(4) クリアランス	61	(5) 分布容積	61
(5) 分布容積	61	(6) その他	61
(6) その他	61	VII-3. 母集団（ポピュレーション）解析	61
VII-3. 母集団（ポピュレーション）解析	61	(1) 解析方法	61
(1) 解析方法	61	(2) パラメータ変動要因	62
(2) パラメータ変動要因	62	VII-4. 吸収	62
VII-4. 吸収	62	VII-5. 分布	63
VII-5. 分布	63	(1) 血液—脳関門通過性	63
(1) 血液—脳関門通過性	63	(2) 血液—胎盤関門通過性	63
(2) 血液—胎盤関門通過性	63		
(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	12		

(3) 乳汁への移行性.....	63
(4) 髄液への移行性.....	63
(5) その他の組織への移行性.....	64
(6) 血漿蛋白結合率.....	64
VII-6. 代謝.....	65
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	65
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率.....	67
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	67
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率.....	68
VII-7. 排泄.....	69
VII-8. トランスポーターに関する情報.....	70
VII-9. 透析等による除去率.....	70
VII-10. 特定の背景を有する患者.....	71
VII-11. その他.....	72

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目..... 73

VIII-1. 警告内容とその理由.....	73
VIII-2. 禁忌内容とその理由.....	73
VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	73
VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	73
VIII-5. 重要な基本的注意とその理由.....	74
VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	75
(1) 合併症・既往歴等のある患者.....	75
(2) 腎機能障害患者.....	76
(3) 肝機能障害患者.....	76
(4) 生殖能を有する者.....	76
(5) 妊婦.....	76
(6) 授乳婦.....	76
(7) 小児等.....	76
(8) 高齢者.....	76
VIII-7. 相互作用.....	77
(1) 併用禁忌とその理由.....	77
(2) 併用注意とその理由.....	78
VIII-8. 副作用.....	81
(1) 重大な副作用と初期症状.....	81
(2) その他の副作用.....	82
VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	86
VIII-10. 過量投与.....	86
VIII-11. 適用上の注意.....	87
VIII-12. その他の注意.....	87
(1) 臨床使用に基づく情報.....	87
(2) 非臨床試験に基づく情報.....	87

IX. 非臨床試験に関する項目..... 88

IX-1. 薬理試験.....	88
(1) 薬効薬理試験.....	88
(2) 安全性薬理試験.....	88
(3) その他の薬理試験.....	89
IX-2. 毒性試験.....	89
(1) 単回投与毒性試験.....	89
(2) 反復投与毒性試験.....	90
(3) 遺伝毒性試験.....	93
(4) がん原性試験.....	93
(5) 生殖発生毒性試験.....	93
(6) 局所刺激性試験.....	95
(7) その他の特殊毒性.....	95

X. 管理的事項に関する項目..... 97

X-1. 規制区分.....	97
----------------	----

X-2. 有効期間.....	97
X-3. 包装状態での貯法.....	97
X-4. 取扱い上の注意.....	97
X-5. 患者向け資材.....	97
X-6. 同一成分・同効薬.....	97
X-7. 国際誕生年月日.....	97
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.....	97
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.....	98
X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	98
X-11. 再審査期間.....	98
X-12. 投薬期間制限に関する情報.....	98
X-13. 各種コード.....	98
X-14. 保険給付上の注意.....	98

XI. 文献..... 99

X I-1. 引用文献.....	99
X I-2. その他の参考文献.....	102

XII. 参考資料..... 103

X II-1. 主な外国での発売状況.....	103
X II-2. 海外における臨床支援情報.....	104

XIII. 備考..... 106

X III-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.....	106
(1) 粉碎.....	106
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性.....	106
X III-2. その他の関連資料.....	106

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
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

エナジア®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、長時間作用性抗コリン薬（LAMA）であるグリコピロニウム臭化物、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、LABA 及び LAMA の併用が必要な場合）を目標適応症として開発された。

インダカテロール吸入用カプセル（販売名：オンブレス®吸入用カプセル 150 μ g）及びグリコピロニウム吸入用カプセル（販売名：シーブリ®吸入用カプセル 50 μ g）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寛解」を適応とし、国内ではそれぞれ 2011 年 7 月及び 2012 年 9 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、LABA や LAMA、ロイコトリエン受容体拮抗薬、テオフィリン徐放性剤などの薬剤を追加する。気管支拡張作用を有する LABA は ICS 単剤で喘息コントロールが不十分な場合の追加薬剤として推奨され、さらに近年、国内ガイドライン*の治療ステップ 3 に該当する中用量又は高用量の ICS/LABA の併用投与で喘息コントロールが不十分な患者に対しては、気管支拡張作用を有する LAMA が追加薬剤の一つとして推奨されている。

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おり、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、単一の吸入器を用い、1 日 1 回吸入で、LABA のインダカテロール酢酸塩、LAMA のグリコピロニウム臭化物、及び ICS の MF の 3 つの有効成分の併用を可能にする吸入用カプセルを開発した。また、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 を中用量（80 μ g）又は高用量（160 μ g）含有する 2 剤形とした。

国内外で実施した喘息患者を対象とした臨床試験において、投与後 26 週後のトラフ FEV₁を主とする呼吸機能について、アテキュラ®**中用量又は高用量に対する本剤中用量、高用量の優越性を検証し、アテキュラ®に対する本剤の呼吸機能改善効果が示された。また、本剤の 52 週間投与における安全性や忍容性も確認された。このことから、日本を含む国際共同第 III 相臨床検証試験（QVM149B2302 試験）及び国内長期安全性試験（QVM149B1304 試験）を評価資料として、2019 年 7 月に承認申請を行い、2020 年 6 月に世界で初めての LABA/LAMA/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

**アテキュラ®はモメタゾンフランカルボン酸エステルとインダカテロール酢酸塩の配合剤である

- 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、長時間作用性吸入β₂刺激剤及び長時間作用性吸入抗コリン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) エナジア®の位置づけ
本剤は吸入ステロイド剤、長時間作用性吸入β₂刺激剤及び長時間作用性吸入抗コリン剤の配合剤であり、喘息予防・管理ガイドライン2018では、治療ステップ3~4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 と LAMA 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薬である。
 - (2) LABA（インダカテロール）、LAMA（グリコピロニウム）及びICS（モメタゾン）の3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
 - (2) 流通・使用上の制限事項

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」参照）

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（2023年7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. 医薬品安全監視計画の概要
通常の医薬品安全監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"> ・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
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

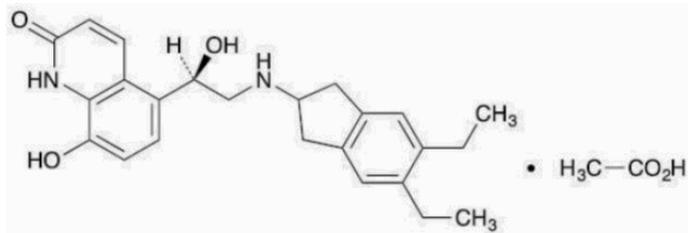
- (1) 和名 エナジア®吸入用カプセル中用量
エナジア®吸入用カプセル高用量
- (2) 洋名 Enerzair medium dose inhalation powder with hard capsules
Enerzair high dose inhalation powder with hard capsules
- (3) 名称の由来 energy と air を組み合わせて、Enerzair (エナジア) とした。

II-2. 一般名

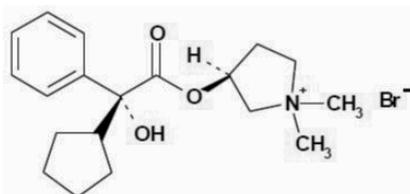
- (1) 和名 (命名法) インダカテロール酢酸塩 (JAN)
グリコピロニウム臭化物 (JAN)
モメタゾンフランカルボン酸エステル (JAN)
- (2) 洋名 (命名法) Indacaterol Acetate (JAN)
Glycopyrronium Bromide (JAN)
Mometasone Furoate (JAN)
- (3) ステム Indacaterol : 気管支拡張剤、フェネチルアミン誘導体 -terol
Glycopyrronium : 第4級アンモニウム化合物 -ium
Mometasone Furoate : プレドニゾン及びプレドニゾン誘導体
-metasone

II-3. 構造式又は示性式

インダカテロール酢酸塩

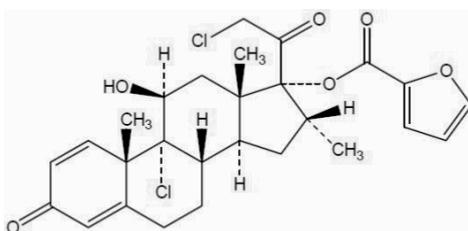


グリコピロニウム臭化物



及び鏡像異性体

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
グリコピロニウム臭化物	$C_{19}H_{28}BrNO_3$	398.33
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- $\{(1R)$ -2-[(5,6-Diethyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)amino]-1-hydroxyethyl}-8-hydroxyquinolin-2(1*H*)-one monoacetate
グリコピロニウム臭化物：
(3*RS*)-3[-(2*SR*)-(2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidinium bromide
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：QVM149

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
 グリコピロニウム臭化物：白色の粉末である
 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

グリコピロニウム臭化物

溶媒	温度 (°C)	溶解度 (mg/mL)
水	25	>100
エタノール (99.5)	25	31.5

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
 グリコピロニウム臭化物：80%RH 及び 93%RH (1 日後)、58%RH 及び 75%RH (1 週間後) で吸湿性は認められない
 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
 グリコピロニウム臭化物：融点 193～198°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
 グリコピロニウム臭化物：pH1～14 で完全に解離する
 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
 グリコピロニウム臭化物：1-オクタノール/pH7.4 緩衝液：0.098
 1-オクタノール/0.1mol/L 塩酸：0.188
 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
 グリコピロニウム臭化物：旋光性は示さない
 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℃/60%RH	ポリエチレン袋+アルミニウム袋	—	規格内
加速試験	40℃/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 オプション 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

グリコピロニウム臭化物の安定性試験結果

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℃/60%RH	ポリエチレン袋/金属ドラム	—	規格内
加速試験	40℃/75%RH	ポリエチレン袋/金属ドラム	6 ヶ月	規格内
苛酷試験	50℃/<30%RH	ポリエチレン袋/金属ドラム	1 ヶ月	規格内
	50℃/75%RH	ポリエチレン袋/金属ドラム	1 ヶ月	わずかに凝集がみられたが、分解物の増加は認められなかった(規格内)
	60℃/<30%RH	ポリエチレン袋に入れたものを金属ドラムに保存	1 ヶ月	規格内
	60℃/75%RH	ポリエチレン袋/金属ドラム	1 ヶ月	わずかに凝集がみられたが、分解物の増加は認められなかった(規格内)
光安定性試験	キセノンランプ	無包装	120、240 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ヵ月	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

グリコピロニウム臭化物

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測定法

定量法：液体クロマトグラフィー

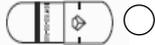
IV. 製剤に関する項目

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		エナジア吸入用カプセル 中用量	エナジア吸入用カプセル 高用量
性状	外観	キャップが緑色透明、 ボディが無色透明の 硬カプセル	キャップが緑色透明、 ボディが無色透明の 硬カプセル
	内容物	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：0.074g	長径：16.0mm 短径：5.8mm 質量：0.074g

吸入用器具（ブリーズヘラー®）の構造



(3) 識別コード

エナジア吸入用カプセル中用量：◇・IGM150-50-80

エナジア吸入用カプセル高用量：◇・IGM150-50-160

(4) 製剤の物性

肺に到達可能と考えられている $5\mu\text{m}$ 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	エナジア 吸入用カプセル 中用量	エナジア 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 μ g（インダカテロールとして 150 μ g）、グリコピロニウム臭化物 63 μ g（グリコピロニウムとして 50 μ g）及びモメタゾンフランカルボン酸エステル 80 μ g*	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）、グリコピロニウム臭化物 63 μ g（グリコピロニウムとして 50 μ g）及びモメタゾンフランカルボン酸エステル 160 μ g ※
添加剤	乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム	

※モメタゾンフランカルボン酸エステルの配合量は、本剤中用量とアテキュラ吸入用カプセル中用量で、また本剤高用量とアテキュラ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。
(アテキュラ吸入用カプセル：インダカテロール酢酸塩及びモメタゾンフランカルボン酸エステルの配合剤)

(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

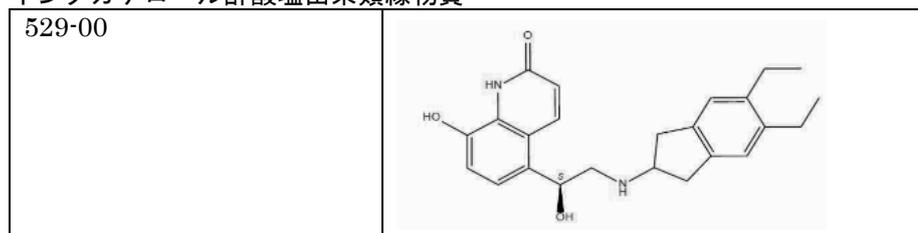
IV-4. 力価

該当しない

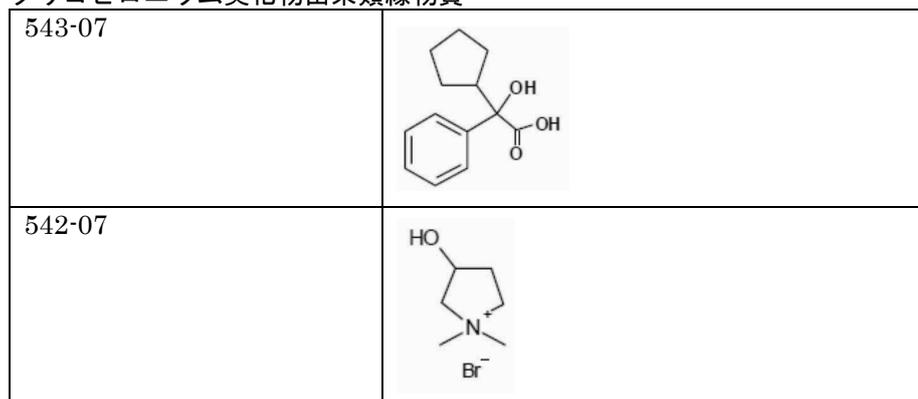
IV-5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤中に混在する可能性のある類縁物質を示す

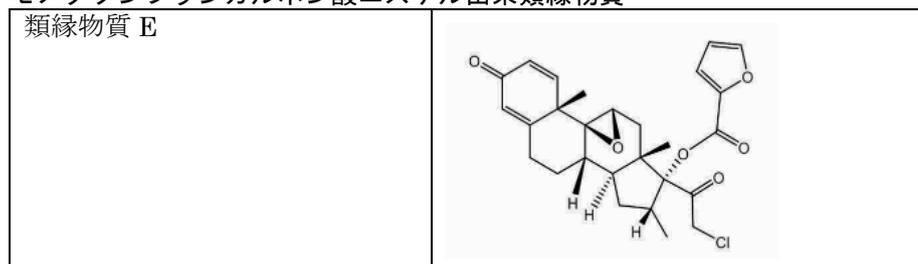
インダカテロール酢酸塩由来類縁物質



グリコピロニウム臭化物由来類縁物質



モメタゾンフランカルボン酸エステル由来類縁物質



IV-6. 製剤の各種条件下における安定性

エナジア吸入用カプセル中用量・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℃/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℃/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 (物理化学的変化)

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

【エナジア吸入用カプセル 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)
- 28 カプセル (7 カプセル×4 シート、ブリーズヘラー®1 個)

【エナジア吸入用カプセル 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)
- 28 カプセル (7 カプセル×4 シート、ブリーズヘラー®1 個)

患者指導箋を同梱 (「X III-2. その他の関連資料」の項参照)

(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. 別途提供される資料類

患者用情報提供資料

エナジア®を服用の方へ はじめてのエナジア®—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 (祝日及び当社休日を除く)

<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

本剤の患者指導箋に以下の記載がある。

- ・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つ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。

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、長時間作用性吸入 β_2 刺激剤及び長時間作用性吸入抗コリン剤の併用が必要な場合）

（解説）

本剤は、インダカテロール及びグリコピロニウム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。アテキュラ（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）中用量、高用量に対する本剤中用量、高用量の優越性の検証を目的とした国際共同第Ⅲ相試験（QVM149B2302）において、LABA と中用量又は高用量のICS でコントロール不十分な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、投与26週後のトラフFEV₁のベースラインからの変化量により呼吸機能改善効果を評価したところ、アテキュラ中用量に対する本剤中用量、あるいは、アテキュラ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、喘息コントロール状況を評価する疾患特異的な質問票のACQ-7を用いて、喘息症状に対する改善効果を評価したところ、ACQ-7スコアのベースラインからの変化量は、本剤高用量、中用量群で、臨床的に意味のある最小の差が認められた。また、日本人気管支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（QVM149B1304）においても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、長時間作用性吸入 β_2 刺激剤及び長時間作用性吸入抗コリン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、成人にはエナジア吸入用カプセル中用量1回1カプセル（インダカテロールとして150 μ g、グリコピロニウムとして50 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、症状に応じてエナジア吸入用カプセル高用量1回1カプセル（インダカテロールとして150 μ g、グリコピロニウムとして50 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）を1日1回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。

(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、外国 QVA149A2210 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）の結果に基づき検討した。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、用量間比較においては、インダカテロール 150 μ g 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、並びに本剤の反復吸入投与を行ったところ（QVM149B2102 試験）、定常状態のインダカテロール、グリコピロニウム、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 μ g（1 日 1 回）とした。

(2) グリコピロニウム臭化物の用法及び用量設定

本剤におけるグリコピロニウムの用法用量は、COPD 患者に対するグリコピロニウム単剤の承認用法用量を基に設定した。なお、喘息患者を対象としたグリコピロニウムの国際共同 QVM149B2204 試験の結果も合わせて検討した。QVM149B2204 試験においてグリコピロニウム群（25 μ g 及び 50 μ g 1 日 1 回投与）はプラセボ群と比較して呼吸機能を改善し、安全性についてはプラセボと同程度であった。また、投与 7 日目のトラフ FEV₁ がベースラインから 100 mL 以上改善した被験者の割合、投与 1 日目の投与直後（30 分～1 時間）の FEV₁ のベースラインからの変化量、及び日本人集団における投与 7 日目のピーク FEV₁ のベースラインからの平均変化量（投与後 4 時間までの最大値）は 25 μ g よりも 50 μ g において数値的に上回っていた。これらの結果から、グリコピロニウム臭化物の用法用量を単剤の承認用法用量と同様に 50 μ g（1 日 1 回）とした。

(3) モメタゾンフランカルボン酸エステル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 μ g）、中用量（160 μ g）、高用量（320 μ g）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 μ g 及び 320 μ g 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 μ g 及び 800 μ g 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 μ g、160 μ g 及び 320 μ g（1 日 1 回）とした。

*本剤中用量、高用量における MF 用量は以下(4)を参照

(4) 本剤に配合する各配合成分の用法及び用量

In vitro 試験及びアテキユラ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アテキユラに配合する MF の用量を 80 μ g（低用量）、160 μ g（中用量）及び 320 μ g（高用量）と決定した。一方、本剤では、MF の FPM が増加したことから、本剤とアテキユラの MF の FPM を同等とするため、本剤に配合する MF の用量を 80 μ g（アテキユラ中の MF 160 μ g に相当）、160 μ g（アテキユラ中の MF 320 μ g に相当）に調整した。外国人健康被験者を対象とした本剤の薬物相互作用試験（外国 QVM149B2102 試験）では、本剤投与時と各単剤投与時で定常状態における各有効成分の全身曝露量は同程度であり、本剤の 3 有効成分間に相互作用が認められなかったことなどから、本剤の各有効

成分の用量を 150/50/80 μg (中用量) 及び 150/50/160 μg (高用量) とし、用法は 1 日 1 回吸入投与とした。

V-4. 用法及び用量に関連する注意

- 7. 用法及び用量に関連する注意**
- 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、QVM149B2209 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	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	・アテキュラ低用量 (150/80 μg) 1 日 1 回吸入 ・アテキュラ高用量 (150/320 μg) 1 日 1 回吸入	◎
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	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	・アテキュラ高用量 (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 I 相	QVM149B1101	日本人及び白人健康被験者 33 例 (日本人 16 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	・本剤中用量 (150/50/80 μg) 1 日 1 回吸入 ・本剤高用量 (150/50/160 μg) 1 日 1 回吸入	◎

第 I 相	QVM149B2102	外国人健康被験者 36 例	無作為化 非盲検 4 期クロスオーバー	安全性 忍容性 PK	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤高用量 (150/50/160 μg) 1 日 1 回吸入 ・MF 190 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) ・グリコピロニウム臭化物 50 μg 1 日 1 回吸入 (ブリーズヘラー) 	◎
第 II 相	QMF149E2203	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	<p>導入期</p> <ul style="list-style-type: none"> ・MF 低用量 (200 μg) 1 日 1 回吸入 (ツイストヘラー) <p>二重盲検期</p> <ul style="list-style-type: none"> ・インダカテロール酢酸塩 75 または 150 μg (ブリーズヘラー) + MF 200 μg (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 μg (ツイストヘラー) いずれも 1 日 1 回吸入 	◎
第 II 相	QVM149B2203	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	<ul style="list-style-type: none"> ・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) ・インダカテロールマレイン酸塩 150 μg 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 b 相	QVM149B2204	日本人を含む喘息患者 148 例 (日本人 16 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	有効性 安全性 忍容性	<p>導入期</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ICS 低、中、高用量 (試験を通じて一定量) <p>二重盲検期</p> <ul style="list-style-type: none"> ・グリコピロニウム臭化物 25 μg 1 日 1 回吸入 (ブリーズヘラー) + ICS 吸入 ・グリコピロニウム臭化物 50 μg 1 日 1 回吸入 (ブリーズヘラー) + ICS 吸入 ・プラセボ (ブリーズヘラー) 1 日 1 回吸入 + ICS 吸入 	◎

第Ⅱ相	QMF149E2201	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	QVM149B2208	外国人喘息患者 116例	多施設共同 無作為化 二重盲検 実薬対照 3期クロスオーバー	PD 有効性 安全性 忍容性	・本剤中用量(150/50/80 μ g)1日1回吸入 ・本剤高用量(150/50/160 μ g)1日1回吸入 ・LABA/ICS高用量(SAL/FP 50/500 μ g)1日2回吸入	◎
第Ⅱ相	QVM149B2209	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:本剤中用量(150/50/80 μ g)吸入 ・朝:本剤中用量(150/50/80 μ g)、夕:プラセボ吸入 ・朝夕:プラセボ吸入	◎
第Ⅲ相	QVM149B2301	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(ディスクス) 二重盲検期 ・アテキュラ中用量1日1回吸入 ・アテキュラ高用量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	QVM149B2302	日本人を含む喘息患者 3,092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 ・SAL/FP中用量(50/250 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 ・アテキュラ中用量(150/160 μ g)1日1回吸入 ・アテキュラ高用量(150/320 μ g)1日2回吸入 ・LABA/ICS高用量(SAL/FP 50/500 μ g)1日2回吸入(ディスカス)	◎
第Ⅲ相	B1304	日本人喘息患者 94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	QAB149D2301	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 (QVM149B1101 試験)¹⁾

日本人健康男性被験者 16 例及び白人健康男性被験者 17 例を対象に、ブリーズヘラーを用いて本剤中用量及び高用量を反復吸入投与したときの安全性について評価した。

日本人被験者で、胃腸炎、上咽頭炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、及び頭痛が各 1 例、白人被験者では、便秘が 2 例、口内炎、上咽頭炎、筋肉痛、頭痛、及び発疹が各 1 例、全体で 10 例 (30.3%) に有害事象が発現した。治験薬との関連が否定できない有害事象、重篤な有害事象、死亡は認められなかった。日本人被験者 1 例が、胃腸炎及び頭痛により試験を中止したが、いずれの事象も治験薬との関連は否定され、薬物治療により消失した。

薬物動態の検討結果は、VII. 薬物動態に関する項目の 1-(2)参照

2) 外国人健康被験者を対象とした反復投与試験 (QVM149B2102 試験)²⁾

外国人健康被験者 36 例を対象に、ブリーズヘラーを用いて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、並びに本剤高用量の反復吸入投与を行い、安全性及び忍容性を評価した。全体の有害事象発現率は 72.2% (26 例) であり (本剤投与時 38.2% [13 例])、主な有害事象は、上咽頭炎 (本剤投与時 11.8%)、頭痛 (2.9%)、口腔咽頭痛 (5.9%) であった。治験薬との関連が否定できない有害事象 (副作用) の全体の発現率は 36.1% (13 例) であり (本剤投与時 23.5% [8 例])、主な副作用は頭痛、口腔咽頭痛であった。死亡の報告はなかった。重篤な有害事象は、インダカテロール投与時 1 例に認められた。投与中止に至った有害事象は 1 例 (MF 190 µg 投与時及び本剤投与時) に認められた。

薬物動態の検討結果は、VII. 薬物動態に関する項目の 1-(2)参照

<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 µg 1 日 2 回) でインダカテロールマレイン酸塩 5 用量 (37.5 µg、55 µg、75 µg、及び 150 µg をそれぞれ 1 日 1 回、27.5 µg 1 日 2 回^註) 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 µg 投与及び 150 µg 投与でわずかに高かったものの、投与間では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。

2) 日本人及び白人健康成人を対象としたグリコピロニウム臭化物の単回投与試験 (A2104 試験)⁴⁾

日本人 18 例 (登録被験者数) 及び白人 19 例 (登録被験者数) の男性健康成人を対象に、グリコピロニウム 50、100 及び 200 µg^註を単回吸入投与し、安全性や忍容性を評価した。有害事象発現率は、日本人で 33.3% (6/18 例)、白人で 15.8% (3/19 例) であった。主な副作用は、頭痛、口内乾燥などで、すべての有害事象は軽度又は中等度であった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはエナジア吸入用カプセル中用量 1 回 1 カプセル (インダカテロールとして 150 µg、グリコピロニウムとして 50 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 回本剤専用の吸入器具を用いて吸入する。(以下略)」である。

(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 200 mL 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 週時のトラフ FEV₁ のベースラインからの変化量

<有効性の結果>

投与 12 週時のトラフ 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) 喘息患者を対象としたグリコピロニウム臭化物の用量検討 (QVM149B2204 試験)⁶⁾

<目的>

LABA/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、ICS 併用下でのグリコピロニウム 25 μ g 及び 50 μ g を 1 日 1 回、ブリーズヘラーを用いて 7 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。

<試験デザイン>

多施設共同、無作為化、二重盲検、クロスオーバー、プラセボ対照試験

<対象>

LABA/ICS による治療中の喘息患者 148 例 (日本人 16 例)

<主な登録基準>

- ・ 18 歳以上 65 歳以下の男女
- ・ スクリーニングの 1 年以上前に喘息と診断され、LABA/ICS を一定の用法・用量でスクリーニング前の 4 週間以上にわたって連日投与されている患者
- ・ FEV₁ (気管支拡張薬投与前) が予測正常値の 50%以上 80%以下で、可逆性検査で 12%以上かつ 200mL 以上の FEV₁ 増加が認められる患者

<投与期間>

投与期 1~3 : 各 7 日間、次の投与期まで 10~14 日間休薬

<主な有効性の評価項目>

投与後 7 日のトラフ FEV₁

<有効性の結果>

主要評価項目である投与後 7 日のトラフ FEV₁ は、プラセボ投与時に対し、グリコピロニウム 50 μ g 又は 25 μ g 投与時で有意差が認められた。投与 1 週間後のトラフ FEV₁ の最小二乗平均は、グリコピロニウム 50 μ g 投与時及び 25 μ g 投与時のいずれでも 2.392L、プラセボ投与時で 2.303L であった。投与間の差 (グリコピロニウム投与時-プラセボ投与時) の最小二乗平均 (95%信頼区間) は、グリコピロニウム 50 μ g 投与時で 0.089 (0.047、0.132) L (p<0.001、線形混合効果モデル)、グリコピロニウム 25 μ g 投与時で 0.090 (0.047、0.132) L (p<0.001、線形混合効果モデル) であった。

<安全性・忍容性の結果>

グリコピロニウム (50 μ g 及び 25 μ g) 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 50 μ g 投与で 12.9% (19/147 例)、25 μ g 投与で 11.6% (17/146 例)、プラセボ投与で 13.7% (20/146 例) であり、投与間で同程度であった。発現率が最も高かった有害事象は頭痛、上咽頭炎及び上気道感染であった。有害事象の重症度は、ほとんどが軽度であった。高度の有害事象が 25 μ g 投与で 2 例 (喘息、自殺既遂)、プラセボ投与で 1 例 (失神) に発現したが、50 μ g 投与では認められなかった。重篤な有害事象が 50 μ g 投与で 1 例 (膝蓋大腿痛症候群)、25 μ g 投与で 1 例 (自殺既遂) の計 2 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。中止に至った副作用は認められなかった。日本人被験者で発現した有害事象は鼻咽頭炎の 1 例のみであり、治験薬との関連はなしと判断された。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図 について、臨床上問題となる変動は認められなかった。

3) 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)⁷⁾

<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 MF 320 μ g が、それぞれツイストヘラーで投与した MF 200 μ g 及び MF 800 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：

MF 800 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 MF 200 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、MF 800 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、MF 200 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、MF 800 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 (MF 80 μ g ブリーズヘラー群- MF 200 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 (非劣性マージン) を上回ったことから、MF 80 μ g ブリーズヘラー群の MF 200 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 (MF200 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)⁸⁾

<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＞
(QVM149B2302 試験/IRIDIUM 試験)⁹⁾

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	中用量又は高用量 ICS/LABA 併用でコントロール不十分な喘息患者 3,092 例 (日本人 78 例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none">・ 18 歳以上、75 歳以下の男女・ スクリーニング前 1 年以上に喘息と診断された患者・ 喘息の治療として中用量又は高用量の ICS と長時間作用性 β_2 刺激薬 (LABA) の併用投与を 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・ 中用量又は高用量の一定用量で、LABA/ICS 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、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・ 医師による治療、救命救急室（又は同等の設備）の受診又は入院を必要とし、かつ全身性ステロイド薬の投与を要した喘息増悪歴がスクリーニング前 12 ヶ月以内に 1 回以上記録されている患者・ 導入期開始時及び導入期終了時ともに、American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) ガイドラインに従い、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 80%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、入院又は救急外来受診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、本試験への参加にはリスクがあると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 3 ヶ月以内に喘息の治療薬として LAMA を投与された患者・ 狭隅角緑内障、症候性良性前立腺肥大症、又は膀胱頸部閉塞、若しくは重度の腎機能障害又は尿閉を有する患者。治療で安定している症候性良性前立腺肥大症患者については、試験への組入れを検討することができる。・ 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; 以下同じ) 50/250 μg を 1 日 2 回 (朝、夕)、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 (ダブ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/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; 以下同じ) 150/50/80 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 150/50/160 μg を 1 日 1 回 (夕) 吸入投与 <p>対照薬</p> <ul style="list-style-type: none"> ・アテキュラ中用量群: ブリーズヘラーを用いてアテキュラ (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; 以下同じ) 150/160 μg を 1 日 1 回 (夕) 吸入投与 ・アテキュラ高用量群: ブリーズヘラーを用いてアテキュラ 150/320 μg を 1 日 1 回 (夕) 吸入投与 ・SAL/FP 群: ディスカスを用いて SAL/FP 50/500 μg を 1 日 2 回 (朝、夕) 吸入投与 <p>レスキュー薬</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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>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 週後のトラフ 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</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与 26 週後の ACQ-7 スコア <p>安全性</p> <p>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)、IAC により判定された重篤な脳心血管事象、IAC により判定された心房細動及び心房粗動</p>

<p>解析方法</p>	<p>解析対象集団 RAN：治験薬投与の有無を問わず、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なかったすべての被験者。実際の投与群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、以下の帰無仮説（H₀）を対立仮説（H）に対して検定することにより、投与期間（本剤中用量群とアテキユラ中用量群、本剤高用量群とアテキユラ高用量群）で比較し、評価した。</p> <p>H₀₁：投与26週時のトラフFEV₁の値を指標として、本剤中用量群とアテキユラ中用量群と差はない。 H_{a1}：投与26週時のトラフFEV₁の値を指標として、アテキユラ中用量群と本剤中用量群との間に差がある。 H₀₂：投与26週時のトラフFEV₁の値を指標として、本剤高用量群とアテキユラ高用量群と差はない。 H_{a2}：投与26週時のトラフFEV₁の値を指標として、アテキユラ高用量群と本剤高用量群との間に差がある。</p> <p>主要評価項目は、反復測定混合効果（mixed model for repeated measure、MMRM）モデルを用いてFASで解析した。モデルには、固定効果として投与群、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、共変量としてベースラインのFEV₁（投与1日目の初回投与45分前及び15分前のFEV₁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15～30分後のFEV₁（SABA可逆性コンポーネント）を、変量効果として地域にネストする実施医療機関を含め、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。分母の自由度はKenward-Roger近似を用いて推定した。Missing at random（MAR）の仮定の下、欠測値は補完しなかった。投与群間の比較は、主要な治療効果に基づく調整平均値（最小二乗平均）の差及び投与群と来院（投与26週時）との交互作用因子の係数を用いて実施した。調整済みの投与群間差（本剤群-アテキユラ群）の推定値、標準誤差、95%信頼区間（CI）、及びp値（両側）を算出した。推定には、制限付き最尤法を使用した。さらに、補助的解析として、PPSを対象に主要解析と同じMMRMモデルを用いて解析した。</p> <p>主要な副次評価項目 投与26週時のACQ-7スコアは、主要評価項目と同じMMRMモデル（ACQ-7スコアのデータが得られたすべての規定来院日を含む）を用い、ベースラインのFEV₁の代わりにベースラインのACQ-7スコアを使用し、実施医療機関の変量効果をモデルから除いて解析した。</p> <p>多重性の調整 第I種ファミリーワイズ過誤率を両側5%の有意水準にコントロールするため、generalized Simes testに基づくグラフィカルな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は、主要評価項目のトラフFEV₁に関する2つの仮説（H1：本剤中用量群とアテキユラ中用量群の比較、H2：本剤高用量群とアテキユラ高用量群の比較）と主要な副次評価項目のACQ-7スコアに関する2つの仮説（H3：本剤中用量群とアテキユラ中用量群の比較、H4：本剤高用量群とアテキユラ高用量群の比較）からなり、4つの仮説のp値（両側）をそれぞれp₁、p₂、p₃、p₄とした。</p>
-------------	--

ステップ1: $i = 1, 2, 3, 4$ のいずれかで p_i が 0.05 以下、かつ当該 p_i での投与群間差が意図する方向と異なる場合（すなわち本剤と比べアテキュラの結果が良好な場合）は、すべての仮説を維持し終了した。その他の場合はステップ2に進んだ。ステップ2: $i = 1, 2, 3, 4$ のすべての i で p_i が 0.05 未満の場合は4つすべての仮説を棄却し、終了した。その他の場合はステップ3に進んだ。ステップ3: ステップ1及び2のいずれにも該当しない場合は、閉手順による逐次的な重み付き Bonferroni test を実施した。初めの重みは、H1 に 0.5（両側有意水準 0.025 に相当）、H2 に 0.5（両側有意水準 0.025 に相当）を割り当てた。有意水準 0.025 で帰無仮説 H1 が棄却された場合は、H3 を有意水準 0.025 で検定することとした。同様に、帰無仮説 H2 が有意水準 0.025 で棄却された場合は、H4 を有意水準 0.025 で検定することとした。主要評価項目に関するいずれの帰無仮説も棄却できない場合は、検定を終了し、いずれの投与群及び評価項目も有効性を示すことはできないとすることとした。その他の場合は、グラフを逐次的に更新し、各仮説の棄却後に重みを再分配した。さらに、初めの有意水準で、主要評価項目と主要な副次評価項目の両方に対する有効性を一方の投与群で示すことができた場合は、それらの重みをもう一方の用量に再分配し、さらに検定を行うこととした。

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 22.0 (最終解析) を使用した。投与 52 週間の有害事象等を評価した。

結果

喘息患者 3,092 例（日本人 78 例）中、1,239 例（日本人 32 例）に本剤中用量（150/50/80 μg）又は高用量（150/50/160 μg）が投与された。
 3,092 例（本剤中用量群 620 例、本剤高用量群 619 例、アテキユラ中用量群 617 例、アテキユラ高用量群 618 例、SAL/FP 群 618 例）のうち、治験薬未投与例 24 例及び重複して登録された 12 例（うち 5 例は治験薬未投与かつ重複登録）を除く 3,061 例（本剤中用量群 616 例、本剤高用量 615 例、アテキユラ中用量群 607 例、アテキユラ高用量群 611 例、SAL/FP 群 612 例）が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。また、無作為化された 3,092 例のうち治験薬未投与例 24 例を除く 3,068 例に、無作為化されずに誤って SAL/FP が投与された 4 例を加えた 3,072 例（本剤中用量群 617 例、本剤高用量群 616 例、アテキユラ中用量群 608 例、アテキユラ高用量群 613 例、SAL/FP 群 618 例）が安全性解析対象集団とされた。中止例は、本剤中用量群 6.1%（38/620 例）、本剤高用量群 6.3%（39/619 例）、アテキユラ中用量群 6.0%（37/617 例）、アテキユラ高用量群 6.6%（41/618 例）、SAL/FP 群 5.8%（36/618 例）に認められ、主な中止理由は患者希望（本剤中用量群 26 例、本剤高用量群 34 例、アテキユラ中用量群 25 例、アテキユラ高用量群 26 例、SAL/FP 群 27 例）等であった。

【有効性の結果】

<主要評価項目>

投与 26 週後のトラフ FEV₁

主要解析*における投与 26 週後のトラフ 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 0.298L、本剤高用量群で 0.320L、アテキユラ中用量群で 0.224L、アテキユラ高用量群で 0.255L 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-アテキユラ群）の最小二乗平均 [95%CI (信頼区間)] は、中用量群間で 0.074 [0.036、0.112] L（調整後 p <0.001）、高用量群間で 0.065 [0.027、0.103] L（調整後 p =0.002）であり、いずれも有意差が認められ、アテキユラ中用量に対し本剤中用量の、アテキユラ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	本剤群とアテキユラ群との差 [95%信頼区間] [#] 調整 p 値 ^{#,*}
本剤中用量	1.726± 0.597 (616)	2.032± 0.707 (535)	0.301± 0.371 (535)	0.074 [0.036、 0.112] p<0.001
アテキユラ中用量	1.740± 0.617 (607)	1.974± 0.722 (526)	0.229± 0.352 (526)	
本剤高用量	1.738± 0.610 (615)	2.039± 0.717 (537)	0.319± 0.366 (537)	0.065 [0.027、 0.103] 0.002
アテキユラ高用量	1.738± 0.610 (611)	1.998± 0.709 (527)	0.254± 0.373 (527)	
SAL/FP	1.709± 0.588 (612)	1.935± 0.695 (504)	0.209± 0.375 (504)	

平均値±標準偏差（例数）
 アテキユラ吸入用カプセル中用量：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（150/160 μ g）の配合剤を1日1回、アテキユラ吸入用カプセル高用量：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（150/320 μ g）の配合剤を1日1回、SAL/FP：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（50/500 μ g）の配合剤を1日2回

注：observed case

※：投与群、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%、generalized 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。

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0.299L、本剤高用量群で0.320L、アテキユラ中用量群で0.223L、アテキユラ高用量群で0.255L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-アテキユラ群）の最小二乗平均（95%信頼区間）は、中用量群間で0.076（0.041、0.111）L、高用量群間で0.065（0.031、0.099）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、本剤高用量のアテキユラ高用量に対する優越性及び本剤中用量のアテキユラ中用量に対する優越性が検証された（高用量：p<0.001、中用量：p<0.001）。

最終解析と主要解析の結果には数値上の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、主要解析から得た結論に変更はなかった。

なお、FAS及び安全性解析対象集団のうち、日本人部分集団は78例（本剤中用量群16例、本剤高用量群16例、アテキユラ中用量群15例、アテキユラ高用量群15例、SAL/FP群16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6.3%（1/16例）、本剤高用量群18.8%（3/16例）、アテキユラ中用量群13.3%（2/15例）、アテキユラ高用量群6.7%（1/15例）に認められ、いずれも中止理由は患者希望であった。

また、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	投与後26週後	ベースラインからの変化量	本剤群とアテキユラ群との差 ^{a)} [95%信頼区間]
本剤中用量	1.875± 0.668 (16)	2.217± 0.825 (15)	0.324± 0.309 (15)	0.144 [-0.093、0.381]
アテキユラ中用量	1.693± 0.434 (15)	2.011± 0.696 (12)	0.238± 0.388 (12)	
本剤高用量	2.023± 0.514 (16)	2.341± 0.515 (10)	0.411± 0.297 (10)	0.194 [-0.057、0.445]
アテキユラ高用量	1.733± 0.477 (15)	1.941± 0.562 (14)	0.188± 0.320 (14)	
SAL/FP	1.540± 0.456 (16)	1.946± 0.668 (16)	0.407± 0.365 (16)	

平均値±標準偏差（例数）

a) 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン値、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

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最小二乗平均（最終解析）は、本剤中用量群で-0.974、本剤高用量群で-0.975、アテキユラ中用量群で-0.903、アテキユラ高用量群で-0.989 であった。いずれの投与群でも臨床的に意味のある改善（ベースラインから 0.5 以上減少）が認められた。

【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 74.6%（460/617 例）、本剤高用量群で 74.4%（458/616 例）、アテキユラ中用量群で 74.5%（453/608 例）、アテキユラ高用量群で 74.1%（454/613 例）、SAL/FP 群で 78.8%（487/618 例）であった。最も発現率が高かった有害事象は喘息であり、発現率は中用量群 40.2%（248/617 例）、本剤高用量群 40.1%（247/616 例）であった。発声障害の発現率は、他の投与群（1.5%～2.1%）と比べ、本剤高用量群で高く 3.9%（24/616 例）、また、本剤中用量群では 2.1%（13/617 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 4.1%（25/617 例）、本剤高用量群で 2.1%（13/616 例）、アテキユラ中用量群で 3.1%（19/608 例）、アテキユラ高用量群で 2.9%（18/613 例）、SAL/FP 群で 3.4%（21/618 例）であった。本剤中用量群又は高用量群で 2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象は、喘息 [本剤中用量群 1.3%（8/617 例）、本剤高用量群 0.5%（3/616 例）] であった。

52 週間の治療期間中に 7 例（二重盲検期 5 例、追跡調査期 2 例）の死亡が報告された。主な死因は、心血管事象（本剤高用量群 2 例、本剤中用量群 1 例、アテキユラ高用量群 2 例）であった。治験責任医師はいずれの死亡も治験薬との関連なしと判断し、死因を評価した独立判定委員会（IAC）はいずれの死亡も喘息との関連なしと判定した。

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 7.5%（46/617 例）、本剤高用量群で 8.3%（51/616 例）、アテキユラ中用量群で 6.9%（42/608 例）、アテキユラ高用量群で 6.2%（38/613 例）、SAL/FP 群で 8.3%（51/618 例）であった。いずれの投与群においても 0.5%以上に認められた副作用は発声障害及び喘息であり、発声障害は他の投与群（0.8%～1.5%）と比較して本剤高用量群で高く 3.4%（21/616 例）、また、本剤中用量群では 1.3%（8/617 例）であった。喘息は本剤では中用量群で 1.0%（6/617 例）、高用量群で 1.0%（6/616 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 87.5%（14/16 例）、本剤高用量群 81.3%（13/16 例）、アテキユラ中用量群 80.0%（12/15 例）、アテキユラ高用量群 66.7%（10/15 例）、SAL/FP 群 93.8%（15/16 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 6.3%（1/16 例）、アテキユラ中用量群 6.7%（1/15 例）に認められた。

副作用は、本剤中用量群 18.8%（3/16 例）、本剤高用量群 6.3%（1/16 例）、アテキユラ中用量群 26.7%（4/15 例）、アテキユラ高用量群 13.3%（2/15 例）、SAL/FP 群 6.3%（1/16 例）に認められた。

② 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) ※10)

※QVM149B2302 試験の対照薬であるアテキユラの有効性を検証した国際共同第Ⅲ相比較対照試験

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、トリプルブリン、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100μg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125μg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"> ・アテキュラ中用量群: ブリーズヘラーを用いて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)150/160μgを1日1回(夕)吸入投与 ・アテキュラ高用量群: ブリーズヘラーを用いて150/320μg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MF400μg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MF400μg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/FP50/500μg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100μg又はアルブテロール90μg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週後のトラフ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週後のACQ-7スコア</p> <p>安全性</p> <p>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 主要評価項目は、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の値を指標として、アテキユラ群とMF中用量及びアテキユラ高用量のMF高用量の比較は、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>H₀：投与26週時のトラフFEV₁の値を指標として、アテキユラ群とMF群との間に差はない。 H_a：投与26週時のトラフFEV₁の値を指標として、アテキユラ群とMF群との間に差はある。</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。モデルでは、固定効果として、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、共変量として、ベースラインのFEV₁（1日目の投与45分前及び15分前のFEV₁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15～30分後のFEV₁（SABA可逆性コンポーネント）を、変量効果として、地域にネストする実施医療機関をモデル化した。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>アテキユラ高用量群と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（アテキユラ高用量群－SAL/FP群）の95%信頼区間（CI）の下限値が非劣性マージン（-90mL）より大きい場合、SAL/FP群に対するアテキユラ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群に対するアテキユラ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（アテキユラ群－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、アテキユラ中高用量併合群の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>H₃：投与26週時のACQ-7スコアでアテキユラ中高用量併合群は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</p>
-------------	--

(それぞれアテキュラ中用量群と MF 中用量群の比較及びアテキュラ高用量群と 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 (アテキュラ群と MF 群の比較を表す)。

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 (すなわちアテキュラより 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）にアテキユラ中用量（150/160 μ g）又は高用量（150/320 μ g）が投与された。
 2,216 例（アテキユラ中用量群 439 例、アテキユラ高用量群 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（アテキユラ中用量群 437 例、アテキユラ高用量群 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、アテキユラ中用量群 5.9%（26/439 例）、アテキユラ高用量群 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（アテキユラ中用量群 17 例、アテキユラ高用量群 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 週後のトラフ FEV₁

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、アテキユラ中用量群で 0.286 L、アテキユラ高用量群で 0.281 L、MF 中用量群で 0.075 L、MF 高用量群で 0.149 L 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（アテキユラ群 - 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 高用量に対しアテキユラ高用量の、MF 中用量に対しアテキユラ中用量の優越性が検証された（高用量：p<0.001、中用量：p<0.001）。

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	アテキユラ群と MF 群との差 [95%信頼区間] [#] 調査後 p 値 ^{#,*}
アテキユラ中用量	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)	
アテキユラ高用量	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 μ g 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 μ g 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 μ g）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

なお、FAS のうち、日本人部分集団は 117 例（アテキユラ中用量群 23 例、アテキユラ高用量群 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、アテキユラ中用量群 4.3%（1/23 例）、アテキユラ高用量群 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（アテキユラ中用量群 1 例、アテキユラ高用量群 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	アテキユラ群と MF 群との差 ^{a)} [95%信頼区間]
アテキユラ中用量	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	2.045± 0.480 (24)	2.134± 0.706 (22)	0.086± 0.315 (22)	
アテキユラ高用量	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	2.338± 0.577 (23)	2.757± 0.761 (19)	0.379± 0.526 (19)	
SAL/FP	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アテキユラと MF の差（アテキユラ中高用量併合群-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、アテキユラ中用量群で 66.8%（292/437 例）、アテキユラ高用量群で 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 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、アテキユラ中用量群で 25.9%（113/437 例）、アテキユラ高用量群で 25.5%（113/443 例）であった。

重篤な有害事象の発現率は、アテキユラ中用量群で 4.6%（20/437 例）、アテキユラ高用量群で 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 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 [アテキユラ中用量群で 0.5%（2/437 例）、アテキユラ高用量群で 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 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、アテキユラ中用量群で 0.7% (3/437 例)、アテキユラ高用量群で 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 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 [アテキユラ中用量群で 0%、アテキユラ高用量群で 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 群で 0.5% (2/444 例)] であった。アテキユラ中用量群又はアテキユラ高用量群で 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、アテキユラ中用量群で 6.4% (28/437 例)、アテキユラ高用量群で 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 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)、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、アテキユラ中用量群 43.5% (10/23 例)、アテキユラ高用量群 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、アテキユラ中用量群 4.3% (1/23 例)、アテキユラ高用量群 4.3% (1/23 例)、SAL/FP 群 4.2% (1/24 例) に認められた。

副作用は、アテキユラ中用量群 4.3% (1/23 例)、アテキユラ高用量群 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。

③ 海外第Ⅱ相臨床試験：臨床薬力学試験＜外国人データ＞（QVM149B2208 試験）¹¹⁾

試験デザイン	無作為化、二重盲検、ダブルダミー、クロスオーバー、実薬対照比較試験
対象	3 ヶ月以上の LABA/ICS の治療歴を有する喘息患者 116 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18～75 歳の成人患者 ・ スクリーニング期の 12 ヶ月以上前に医師から書面にて喘息と診断された患者 ・ 喘息に対して ICS 及び LABA の併用投与を 3 ヶ月以上実施し、かつその ICS がスクリーニング期の 1 ヶ月以上前に中用量又は高用量で一定の患者 ・ スクリーニング時の気管支拡張薬投与前の FEV₁ が予測正常値の 80%未満の患者 ・ スクリーニング時の可逆性試験で、サルブタモール 400 μg（アルブテロール 360 μg）又は相当量を投与後に FEV₁ が 12%以上かつ 200 mL 以上増加した患者
試験方法	<p>用量及び投与方法</p> <p>以下の用法用量で、無作為化された投与順 1～6 に従い、第 1 期～第 3 期（各期 21 日間）にそれぞれ反復吸入投与した。朝の投与は午前 5～8 時に行い、夕の投与は午後 5～8 時に行った。</p> <p>なお、治験薬の吸入投与後、水約 30mL で口腔内を 2 回洗浄し、飲み込まず吐き出した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 投与 A： ブリーズヘラーを用いた本剤（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；以下同じ）中用量（150/50/80 μg）の 1 日 1 回（夕）吸入投与 ・ 投与 B： ブリーズヘラーを用いた本剤高用量（150/50/160 μg）の 1 日 1 回（夕）吸入投与 ・ 投与 C： 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） 50/500 μg の 1 日 2 回（朝、夕）吸入投与 <p>投与（観察）期間 第 1 期～第 3 期：各期 21 日間</p>
評価項目	<p>有効性</p> <p>(1) 主要評価項目 投与 21 日後のピーク FEV₁</p> <p>(2) 副次評価項目 投与 21 日後のトラフ FEV₁ など</p> <p>安全性</p> <p>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	<p>解析対象集団 SAF：治験実施計画書からの逸脱がなく、治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者 有効性解析対象集団：治験実施計画書からの逸脱がなく、治験薬が 1 回以上投与され、評価可能な有効性データを有するすべての被験者</p> <p>有効性 有効性評価項目は、有効性解析対象集団を主要な解析対象集団として解析した。</p> <p>主要評価項目 投与 21 日目のピーク FEV₁ を主要評価項目として、本剤高用量又は本剤中用量の SAL/FP に対する優越性を検証し、以下の仮説について検定を片側有意水準 2.5%で行った。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・帰無仮説：投与 21 日目のピーク FEV₁ は、本剤高用量と SAL/FP 又は本剤中用量と SAL/FP で差がない。 ・対立仮説：投与 21 日目のピーク FEV₁ は、本剤高用量と SAL/FP 及び本剤中用量と SAL/FP で差がある。 <p>主要評価項目は、投与期、投与、及び投与順を固定効果並びに被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いて解析し、制限付き最尤法を用いて推定した。Kenward-Roger の近似値から分母の自由度を推定した。いずれの対立仮説も支持された場合に試験の目的が達成されるため、多重性の調整はしなかった。本剤高用量と SAL/FP 及び本剤中用量と SAL/FP の対比較には、投与間差（最小二乗平均）とその両側 95%信頼区間を算出した。また、本剤高用量と本剤中用量の投与間差（最小二乗平均）とその両側 95%信頼区間も算出した。</p> <p>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 21.0 を使用した。3 週間投与したときの有害事象等を評価した。</p>
------	---

結果	<p>喘息患者 116 例中、115 例に本剤中用量（150/50/80μg）、112 例に高用量（150/50/160μg）が投与された。</p> <p>【有効性の結果】 <主要評価項目> ピーク FEV₁（最小二乗平均）の本剤中用量投与時の投与間差（本剤中用量-SAL/FP）は 0.159 [95%CI 0.123、0.195] L、本剤高用量投与時の投与間差（本剤高用量-SAL/FP）は 0.172 [95%CI 0.137、0.208] L であり、いずれも有意差（$p < 0.0001$、線形混合効果モデル）が認められ、本剤中用量又は本剤高用量の SAL/FP に対する優越性が示された。</p> <p><副次評価項目> トラフ FEV₁ トラフ FEV₁（最小二乗平均）の本剤中用量投与時の投与間差（本剤中用量-SAL/FP）は 0.105 [95%CI 0.0669、0.143] L、本剤高用量投与時の投与間差（本剤高用量-SAL/FP）は 0.124 [95%CI 0.0861、0.161] L であり、いずれも有意差（$p < 0.0001$、線形混合効果モデル）が認められ、本剤中用量又は本剤高用量の SAL/FP に対する優越性がそれぞれ示された。</p> <p>【安全性の結果】 投与 3 週までの有害事象発現率は、62.1%（72/116 例）であった。投与別の有害事象発現率は、本剤中用量投与時 28.7%（33/115 例）、本剤高用量投与時 33.0%（37/112 例）、SAL/FP 投与時 37.8%（42/111 例）であった。発現率 5% 以上の有害事象は、頭痛、上咽頭炎、咳嗽及び発声障害であった。発現し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。高度の有害事象の発現率は 1.7%（2/116 例）であり、本剤中用量投与時の 1 例に疲労、SAL/FP 投与時の 1 例に消化管感染が認められた。</p> <p>本試験において、死亡、重篤な有害事象の報告はなかった。</p> <p>投与 3 週までの副作用発現率は、30.2%（35/116 例）であった。投与別の副作用発現率は、本剤中用量投与時 10.4%（12/115 例）、本剤高用量投与時 14.3%（16/112 例）、SAL/FP 投与時 14.4%（16/111 例）であった。全体で 3 例以上に認められた副作用は、発声障害〔本剤中用量投与時 0.9%（1/115 例）、本剤高用量投与時 5.4%（6/112 例）〕、咳嗽〔本剤中用量投与時 1.7%（2/115 例）、本剤高用量投与時 3.6%（4/116 例）〕、頭痛〔本剤中用量投与時 1.7%（2/115 例）、本剤高用量投与時 2.7%（3/116 例）〕、口内乾燥〔本剤中用量投与時 1.7%（2/115 例）、本剤高用量投与時 0.9%（1/116 例）〕及び咽喉刺激感〔本剤中用量投与時 0.9%（1/115 例）、本剤高用量投与時 0.9%（1/116 例）〕であった。</p>
----	---

④ 海外第Ⅱ相臨床試験：臨床薬力学試験＜外国人データ＞（QVM149B2209 試験）¹²⁾

試験デザイン	無作為化、二重盲検、クロスオーバー、プラセボ対照比較試験
対象	低～中用量 ICS で治療中の持続型喘息患者 37 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上の男女 ・ 医師により喘息と診断された患者 ・ 低用量又は中用量の ICS を連日投与されており、スクリーニング期前 4 週間以上にわたって用法・用量が一定している患者 ・ 気管支拡張薬投与前に、FEV₁ が予測正常値の 60%以上 100%未満の患者 ・ スクリーニング期に、可逆性検査でサルブタモール/アルブテロール 400 μg/360 μg（又は同等量）投与後、12%以上かつ 200mL 以上の FEV₁ 増加が認められる患者
試験方法	<p>用量及び投与方法</p> <p>ブリーズヘラーを用いて 1 日 2 回（朝、夕）、以下の投与を行った。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤（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；以下同じ）中用量（150/50/80 μg）を 1 日 1 回朝投与（及び対応するプラセボを夕投与） ・ 本剤中用量を 1 日 1 回夕投与（及び対応するプラセボを朝投与） ・ プラセボを朝及び夕投与 <p>投与（観察）期間</p> <p>投与期 1～3：各 14～18 日間、次の投与期まで 14～21 日間休薬</p>
評価項目	<p>有効性</p> <p>(1) 主要評価項目</p> <p>14 日間の本剤朝投与、本剤夕投与及びプラセボ投与後の FEV₁（AUC_{0-24h}）の加重平均</p> <p>(2) 副次評価項目</p> <p>最後の夕投与又は最後から 2 番目の朝投与約 24 時間後の FEV₁ など</p> <p>安全性</p> <p>有害事象、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	<p>解析対象集団</p> <p>SAF：治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者</p> <p>有効性解析対象集団：治験薬が 1 回以上投与され、有効性データに重大な影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱がなく、評価可能な有効性データを有するすべての被験者</p> <p>有効性</p> <p>主要評価項目</p> <p>24 時間 FEV₁（AUC_{0-24h}）の加重平均に対し、線形混合効果モデルを用いて解析し、投与期、投与（本剤朝投与、本剤夕投与、及びプラセボ投与）、及び投与順を固定効果、被験者を変量効果としてモデルに含めた。</p> <p>副次評価項目</p> <p>朝及び夕のトラフ FEV₁ を、主要評価項目と同じモデルを用いて解析した。投与期、投与（本剤朝投与、本剤夕投与、及びプラセボ投与）、及び投与順を固定効果、被験者を変量効果としてモデルに含めた。</p> <p>安全性</p> <p>安全性評価項目</p> <p>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）version20.1 を使用した。2 週間投与したとき有害事象等を評価した。</p>

結果	<p>喘息患者 37 例中、12 例に本剤が朝投与、13 例に本剤が夕投与された。</p> <p>【有効性の結果】 <主要評価項目> 本剤朝投与、本剤夕投与いずれの場合でも、プラセボと比較して、14 日間投与後の 24 時間 FEV₁ (AUC_{0-24h}) の加重平均に改善が認められた。本剤朝投与又は本剤夕投与とプラセボとの差 (本剤 朝投与又は夕投与-プラセボ) の最小二乗平均 (90%CI) は、それぞれ 0.610 (0.538、0.681) L、0.615 (0.544、0.687) L であった。</p> <p>気管支拡張作用に対する投与時間 (朝又は夕) の明らかな影響は認められなかった。14 日間投与後の 24 時間 FEV₁ (AUC_{0-24h}) の加重平均の本剤朝投与と本剤夕投与との差 (本剤朝投与-本剤夕投与) の最小二乗平均 (90%信頼区間) は、-0.0057 (-0.0760、0.0647) であった。FEV₁ の平均値を指標とした 24 時間にわたる気管支拡張作用は、本剤朝投与と本剤夕投与で同様であった。本剤朝投与、本剤夕投与いずれの場合でも、プラセボと比較して、14 日間投与後の 24 時間 FEV₁ (AUC_{0-24h}) の加重平均に改善が認められた。本剤朝投与又は本剤 夕投与のプラセボとの差 (本剤朝投与又は夕投与-プラセボ) の最小二乗平均 (90%CI) は、それぞれ 0.599 (0.520、0.678) L、0.610 (0.532、0.688) L であった</p> <p><副次評価項目> トラフ FEV₁ 及び平均 PEF の結果は、主要評価項目の解析結果と同様であり、本剤の投与時間 (朝又は夕) の影響は認められなかった。事後解析として、本剤の朝投与と夕投与で、投与 24 時間後の FEV₁ 及び平均 PEF を直接比較した結果、いずれの項目でも本剤朝投与と夕投与の差は認められなかった。</p> <p>【安全性の結果】 投与 2 週までの有害事象は 86.5% (32/37 例) に認められた。 投与別の有害事象発現率は、本剤朝投与 51.4% (18/35 例)、本剤夕投与 65.7% (23/35 例)、プラセボ 50.0% (18/36 例) であった。発現率 5%超の有害事象は、頭痛、上咽頭炎、口腔咽頭痛、咳嗽、発声障害、喘息、咳払いであった。本剤夕投与で高度の有害事象 (インフルエンザ及び細菌性食中毒) が認められたが、いずれも治験薬との関連は否定された。</p> <p>死亡、重篤な有害事象は認められなかったが、1 例が中等度の喘息の増悪により投与及び試験中止に至った。治験薬との関連は否定されたが、最終観察時にも事象は継続していた。</p> <p>投与 2 週までの副作用は 43.2% (16/37 例) に発現した。投与別の副作用発現率は、本剤朝投与 20.0% (7/35 例)、本剤夕投与 28.6% (10/35 例)、プラセボ 13.9% (5/36 例) であった。</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>(QVM149B1304 試験)¹³⁾

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 94 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 LABA/ICS 併用投与を 3 ヶ月以上実施しており、スクリーニング期開始時前 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 以上の患者 ・ 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 40%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
主な除外基準	<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
試験方法	<p>用量及び投与方法</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/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；以下同じ)高用量 150/50/160/μg 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 を吸入可能とした。</p> <p>投与(観察)期間</p> <p>スクリーニング期：2~4 週間</p> <p>非盲検投与期：52 週間</p> <p>追跡調査期：30 日間</p>
評価項目	<p>安全性</p> <p>(1) 主要評価項目</p> <p>有害事象の発現率(IAC により判定された重篤な喘息転帰、重篤な脳心血管事象、心房細動及び心房粗動を含む)</p> <p>(2) 副次評価項目</p> <p>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</p> <p>Pre-dose(吸入前)FEV₁ のベースラインからの変化量など</p>

解析方法	<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。52週間投与したときの有害事象などを評価した。</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 22.0（最終解析）を使用した。</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、各評価時点の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 有効性評価項目は 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 94 例中、84 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 週までの有害事象発現率は 68.1% (64/94 例) であり、比較的良好とみられた有害事象 (発現率 5%以上) は、喘息 (30.9%、29/94 例)、上咽頭炎 (18.1%、17/94 例)、発声障害 (10.6%、10/94 例)、気管支炎 (6.4%、6/94 例)、及び咽頭炎 (5.3%、5/94 例) であった。 重症度別の有害事象発現率は、軽度が 36.2% (34/94 例)、中等度が 18.1% (17/94 例)、及び高度が 13.8% (13/94 例) であった。高度の有害事象は喘息 (8 例、8.5%)、播種性血管内凝固、痔瘻、兎径ヘルニア、食道破裂、疲労、虫垂炎、下気道感染、呼吸不全、及び低血圧 (各 1 例、1.1%) であった。</p> <p>重篤な有害事象は 6 例 (虫垂炎、食道破裂、低血圧、播種性血管内凝固、下気道感染、及び呼吸不全、白内障、痔瘻、兎径ヘルニア、子宮平滑筋肉) 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。</p> <p>投与中止に至った有害事象の発現は 2 例 (2.1%) に認められた。1 例は中等度の発声障害を発現し、治療をすることなく事象は消失した。本事象は治験薬との関連ありと判断された。他の 1 例は高度の食道破裂、低血圧、播種性血管内凝固、下気道感染、及び呼吸不全を発現し (いずれも重篤な有害事象)、試験中止後に食道破裂のため死亡した。いずれの事象も治験薬との関連なしと判断された。</p> <p>投与 52 週までの副作用発現率は 10.6% (10/94 例) であった。最もよくみられた副作用は発声障害 (9.6%、9/94 例) であり、口渇、筋痙縮、及び鼻浮腫が各 1 例に発現した。</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、ヘモグロビン低値及びヘマトクリット低値が認められた。</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、血中尿素窒素高値 1 例、グルコース高値 5 例であった。肝機能検査の臨床的に注目すべき異常値に新たに該当した被験者は 1 例であり、ビリルビン高値が認められた。</p> <p>尿検査 尿中白血球 50 個/HPF 超及び赤血球 50 個/HPF 超が各 1 例に認められた。</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拡張期血圧上昇が 2 例、拡張期血圧低下、収縮期血圧低下、脈拍数増加が各 1 例であった。</p> <p>心電図 投与 52 週までに、QTcF が 460ms 超を示した女性被験者 2 例、450ms 超を示した男性被験者 1 例、QTcF がベースラインから 30~60ms 上昇した被験者は 3 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 171.2 (76.80) nmol/L であり、投与後 26 週で 152.0 (73.16) nmol/L、投与後 52 週で 167.1 (70.78) nmol/L であった。投与後 26 週の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 -15.0 (75.75) nmol/L、投与後 52 週で -0.8 (74.37) nmol/L であった。</p> <p>【有効性の結果】 <副次評価項目></p>
----	---

	<p>吸入前 FEV₁ 投与 12 週後、投与 26 週後、及び投与 52 週後の吸入前 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 0.3700 (0.34471) L、0.3789 (0.34896) L、及び 0.3598 (0.38878) L であり、いずれの時点でも呼吸機能の改善・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、エナジア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、使用実態下でのエナジア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：長時間作用性 β_2 刺激薬

一般名：インダカテロールマレイン酸塩、ツロブテロール、サルメテロールキシナホ酸塩、ホルモテロールフマル酸塩水和物、オロダテロール塩酸塩 等

グリコピロニウム臭化物：長時間作用性抗コリン薬

一般名：チオトロピウム臭化物水和物、ウメクリジニウム臭化物、アクリジニウム臭化物 等

モメタゾンフランカルボン酸エステル：吸入ステロイド

一般名：フルチカゾンフランカルボン酸エステル、フルチカゾンプロピオン酸エステル、ブデソニド、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル、シクレソニド 等

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¹⁴⁾

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¹⁵⁾。

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^{75,76,77)}。

グリコピロニウム臭化物の作用機序¹⁴⁾

長時間作用性の抗コリン薬 (ムスカリン受容体拮抗薬) であり、すべてのムスカリン受容体 M1~M5 受容体に対して高い親和性を示す。チオトロピウムと比較した場合、M2 受容体に比べて M3 受容体に対してやや高い選択性を有する¹⁶⁾。

気管支平滑筋の M3 受容体に対しアセチルコリンと競合的に結合する。副交感神経興奮に伴い放出されたアセチルコリンの作用を阻害することで、コリン作動性の気道収縮を抑制し、気管支収縮抑制作用を發揮する^{78,79,80)}。

モメタゾンフランカルボン酸エステル (MF) の作用機序¹⁴⁾

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¹⁷⁾。

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⁸¹⁾。

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、抗炎症作用を發揮し、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 LAMA の併用効果の作用機序¹⁸⁾

β_2 刺激薬と抗コリン薬の併用により、平滑筋弛緩に関与する 2 つの異なる受容体に作用することで相加的な治療効果が期待される。

ヒト気管支において、 β_2 受容体と M_3 受容体の分布密度は異なり、 β_2 受容体の密度は末梢気道に近いほど高く、 M_3 受容体の密度は中枢気道に近いほど高い^{82,83,84)}。ヒト肺の全領域において気管支拡張効果を得るには β_2 刺激薬と抗コリン薬の併用が有用であると考えられる。

細胞内外における β_2 受容体並びに M_3 受容体経路との相互作用は完全に解明されていないものの、 β_2 刺激薬と抗コリン薬の併用による増強作用が示唆されている⁸⁵⁾。 β_2 刺激薬による副交感神経終末の β_2 受容体の刺激により、副交感神経末端からのアセチルコリンの放出が減少し、その結果抗コリン薬により誘導される気管支平滑筋弛緩作用が増大すると考えられている^{86,87)}。

LABA と ICS の併用効果の作用機序¹⁸⁾

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^{88,89)}。

ステロイドは β_2 受容体及び G_s 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^{90,91)}。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^{92,93)}。

LAMA 及び ICS の併用効果の作用機序¹⁸⁾

臨床において、ICS 又は ICS/LABA 併用でコントロール不十分な喘息患者に

LAMA を追加することで呼吸機能を改善し、増悪予防効果を示すことが報告されているほか、ICS への LAMA 上乘せにより LABA と同等の効果が期待できることが示唆されている^{94,95,96}。

抗コリン薬及びステロイド併用時のそれぞれの薬理作用におけるクロストークは完全には解明されていないものの、併用により Gs タンパク質共役型受容体シグナルが亢進する可能性が示唆されている。ヒト摘出気管支標本を用いた検討において、抗コリン薬/ステロイド同時処理により気管支収縮反応が有意に抑制され、この併用効果は cAMP 産生量と関連していた。Gs タンパク質共役型受容体シグナルを阻害したとき併用効果が消失したことから、抗コリン薬/ステロイドの併用効果は Gs タンパク質共役型受容体シグナルの亢進によると考えられた⁹⁷。

(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)¹⁵⁾

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 (チャイニーズハムスター卵巣細胞) 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

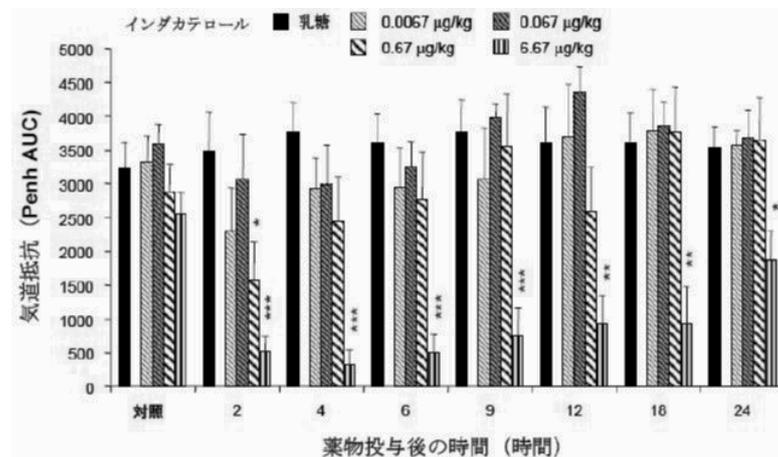
①麻酔下アカゲザル (*in vivo*)¹⁹⁾

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*)²⁰⁾

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、0.67 μ g/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（6.67 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。

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



各薬物又は乳糖を気管内投与後 2、4、6、9、12、18、24 時間にセロトニンエアロゾルを 1 分間

噴霧した。セロトニンエアロゾル噴霧終了後の気道抵抗を全身プレスティモグラフィにより 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)

<グリコピロニウム>

1) ヒトムスカリン受容体サブタイプに対する阻害活性 (*in vitro*)¹⁶⁾

グリコピロニウム及び類薬であるチオトロピウムのヒト M1~M5 ムスカリン受容体に対する阻害定数 (pKi) を比較検討した。グリコピロニウムはいずれのヒトムスカリン受容体サブタイプに対しても高い阻害活性を示した。チオトロピウムと比較した場合、グリコピロニウムは M2 受容体よりも M1 及び M3 受容体に対してやや高い選択性を示した。

グリコピロニウム及びチオトロピウムのヒト M1~M5 ムスカリン受容体に対する阻害定数

化合物	ムスカリン受容体に対する阻害定数 (pKi)				
	M1	M2	M3	M4	M5
グリコピロニウム	9.69±0.04	9.25±0.02	9.64±0.03	9.06±0.01	8.91±0.04
チオトロピウム	10.62±0.04	10.51±0.03	10.58±0.03	10.18±0.07	9.76±0.07

2) ヒトムスカリン受容体サブタイプに対する選択性 (*in vitro*)¹⁶⁾

グリコピロニウムのそれぞれのムスカリン受容体に対する選択性を結合反応速度の観点から検討した。グリコピロニウムの M2 受容体に対する解離速度定数 (k_{off}) は M1 及び M3 受容体に対する解離速度定数より大きく、グリコピロニウムの M2 受容体からの解離は M1 及び M3 受容体からの解離よりも速いことが示された。この結果は、グリコピロニウムが、M2 受容体よりも M1 及び M3 受容体に対して高い阻害活性を示すことを裏付ける結果と考えられた。

グリコピロニウム及びチオトロピウムのヒト M1~M3 ムスカリン受容体に対する解離速度定数

化合物	ムスカリン受容体に対する解離速度定数 (k_{off})		
	M1	M2	M3
グリコピロニウム	0.05±0.002	0.646±0.04	0.07±0.004
チオトロピウム	0.0193±0.002	0.064±0.006	0.015±0.002

さらに、M2 受容体と M3 受容体に対する解離速度定数の比 (M2 に対する解離速度定数/M3 に対する解離速度定数) を、グリコピロニウムとチオトロピウムの間で比較すると、グリコピロニウムでは約 9 倍であるのに対し、チオトロピウムでは約 4 倍であった。この結果から、グリコピロニウムは、同等の効果を示す用量ではチオトロピウムよりも M2 受容体上での結合時間が短いため、グリコピロニウムの方が M3 受容体に対する選択性が高いと考えられた。

3) 気道収縮抑制作用²¹⁾

グリコピロニウムは、摘出モルモット気管及び摘出ヒト気道に対する電気刺激気管収縮を濃度依存的に抑制し、その効力 (IC_{50}) はそれぞれ 0.15 及び 0.44nM であった。さらに、グリコピロニウムは、チオトロピウム及びイプラトロピウムと同様に、摘出モルモット気管及び摘出ヒト気管支標本のカルバコール誘発収縮を抑制し、グリコピロニウムの効力 (pIC_{50}) はそれぞれ 9.0 及び 10.4 であった (それぞれの IC_{50} 値は、1.0 及び 0.04nM であった)。

<モメタゾンフランカルボン酸エステル (MF) >

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*)²²⁾。

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²³⁾。

<インダカテロール/グリコピロニウム>

インダカテロール及びグリコピロニウムの併用による気管支拡張作用²⁴⁾

グリコピロニウム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) の併用効果について、カルバコールで収縮させたモルモット摘出気管を用いて検討した。モルモット摘出気管標本を 10 μ M のカルバコールで収縮させ、収縮が安定したところで、溶媒、グリコピロニウム、インダカテロール、又はインダカテロール/グリコピロニウム配合剤を累積的に添加した。グリコピロニウム及びインダカテロールは、いずれもカルバコール誘発気管収縮を濃度依存的に抑制し、 EC_{50} 値はそれぞれ 1.34±0.01nM 及び 4.04±0.03nM であった。グリコピロニウムとインダカテロールの併用により得られた実験データ (EC_{50} 値 0.51±0.01nM) は、相加作用の理論曲線 (EC_{50} 値 0.40±0.01nM) と重なり合っており、併用による相加作用が明らかになった。

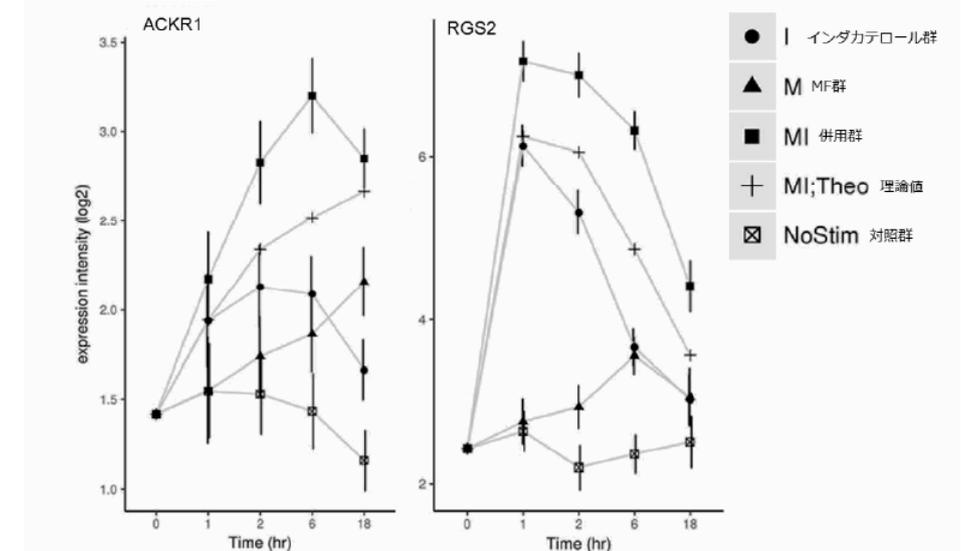
<インダカテロール/MF>

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²⁵⁾

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乘せにより 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 \pm 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/グリコピロニウム/MF＞

喘息患者における本剤の作用発現時間 (QVM149B2302 試験)⁹⁾

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 0.179L、アテキユラ中用量群 0.124L、本剤高用量群 0.176L、アテキユラ高用量群 0.126L、SAL/FP 群 0.062L であった。変化量の群間差 (本剤群 - アテキユラ群) の LS mean は、中用量群 0.055L、高用量 0.050L であり、いずれの用量でも本剤群がアテキユラ群よりも変化量は大きかった。投与 15 分、30 分、及び 1 時間後でも一貫して、吸入後 FEV₁ の変化量は本剤群が大きかった。本剤中用量、高用量群と SAL/FP 群の比較では、投与 5 分～1 時間後の吸入後 FEV₁ の変化量は本剤中用量、高用量群ともに SAL/FP 群よりも大きかった。

＜インダカテロール/MF＞

喘息患者におけるアテキユラの作用発現時間 (QVM149B2301 試験)¹⁰⁾

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、インダカテロール酢酸塩/モメタズンフランカルボン酸エステル (アテキユラ) 中用量群 0.167L、モメタズンフランカルボン酸エステル (MF) 中用量群 0.015L、アテキユラ高用量群 0.176L、MF 高用量群 0.035L、SAL/FP 群 0.122L であった。アテキユラ群の変化量の 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 MF 群と比較してアテキユラ群で変化量が大きかった。アテキユラ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 群と比較してアテキユラ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*)¹⁹⁾

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*)²⁰⁾

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。

＜グリコピロニウム＞

1) ラットにおける作用持続時間 (*in vivo*)²⁶⁾

麻酔下 Brown Norway ラットにおけるメサコリンによる気管支収縮モデルを用いて、グリコピロニウムの作用持続時間を検討した。グリコピロニウムの気管内投与により、メサコリン誘発性の気管支収縮は顕著に抑制され、投与後 24 時間での ED₅₀ は、グリコピロニウムが 1.20 \pm 0.41 μ g/kg、チオトロピウムは 0.14 \pm 0.01 μ g/kg であった。したがって、同モデルではグリコピロニウムはチオトロピウムと同程度の長時間作用性を有することが示された。

2) アカゲザルにおける作用発現時間及び作用持続時間 (*in vivo*)²⁷⁾

麻酔下アカゲザルにグリコピロニウムを吸入投与した後、メサコリンを吸入投与し、グリコピロニウムのメサコリン誘発性気管支収縮抑制効果の作用発現時間及び作用持続時間を検討した。グリコピロニウムの気管内投与により、メサコリン誘発気管支収縮が用量依存的に抑制され、作用発現は薬物投与開始から 15 分以内と速やかであった。グリコピロニウムを 0.61 μ g/kg の用量で投与した場合、観察時間中 (投与 4 時間 45 分後まで)、気管収縮抑制作用が有意に維持されていた。

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

日本人慢性閉塞性肺疾患患者^注を対象とした用量設定試験²⁸⁾

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 μ g、300 μ g^注及び600 μ g^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。

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 (μ g)	例数	T _{max} (h)	C _{max} (pg/mL)	AUC _{0-24h} (pg \cdot h/mL)
150	48	0.33 (0.17~1.13)	157 \pm 61.6	1,140 \pm 503
300	47	0.33 (0.20~1.10)	361 \pm 136	2,540 \pm 1,070
600	48	0.33 (0.15~1.17)	740 \pm 285	5,150 \pm 2,100

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

注) オンブレス®（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 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。」である。

2) グリコピロニウム

日本人及び白人健康成人を対象としたグリコピロニウムの薬物動態及び初期忍容性試験 (A2104 試験)⁴⁾

日本人及び白人健康成人に、グリコピロニウム 50、100、200 μg ^注を単回吸入投与したとき、速やかに全身に移行し、投与 5 分後で C_{max} に到達した。

日本人及び白人健康被験者にグリコピロニウムを単回投与したときの薬物動態パラメータ

用量 (μg)	日本人			白人		
	50	100	200	50	100	200
例数	18 [*]	18	18	19	17	18
T_{max} (h)	0.08 (0.08~ 0.08)	0.08 (0.02~ 0.15)	0.08 (0.08~ 0.17)	0.08 (0.08~ 0.25)	0.08 (0.08~ 0.25)	0.08 (0.08~ 0.25)
C_{max} (pg/mL)	181±95.6	328±142	801±359	94±35.7	192±97.2	401±129
AUC_{last} (pg· h/mL)	257±154	578±219	1270± 357	164±122	416±181	968±231
Ae_{0-48h} (%dose)	15.5± 5.23	13.0± 4.28	13.2± 3.26	10.2± 4.34	10.2± 3.55	9.45± 3.23
CLr (L/h)	—	23.5± 4.89	21.4± 4.47	—	24.4± 5.00	19.8± 5.38

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。

※ T_{max} 、 C_{max} 、 AUC は n=17

注) シープリ® (グリコピロニウム) 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 (グリコピロニウムとして 50 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。

3) 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)⁸⁾

外国人健康被験者を対象として、ブリーズヘラーまた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。ブリーズヘラーまた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 (QVM149B1101 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、本剤中用量（インダカテロール酢酸塩/グリコピロニウム/MF：150/50/80 μg；以下同順）及び高用量（150/50/160 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）、グリコピロニウムが5分（0.0833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}に基づく累積率（R_{acc}）は、インダカテロール3.09～3.32、グリコピロニウム2.74～2.86、MFは中用量1.33～1.37、高用量1.40～1.50（日本人では中用量1.37、高用量1.50）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、グリコピロニウムおよび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 150/50/80 及び 150/50/160 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、グリコピロニウム及び MF の薬物動態パラメータ

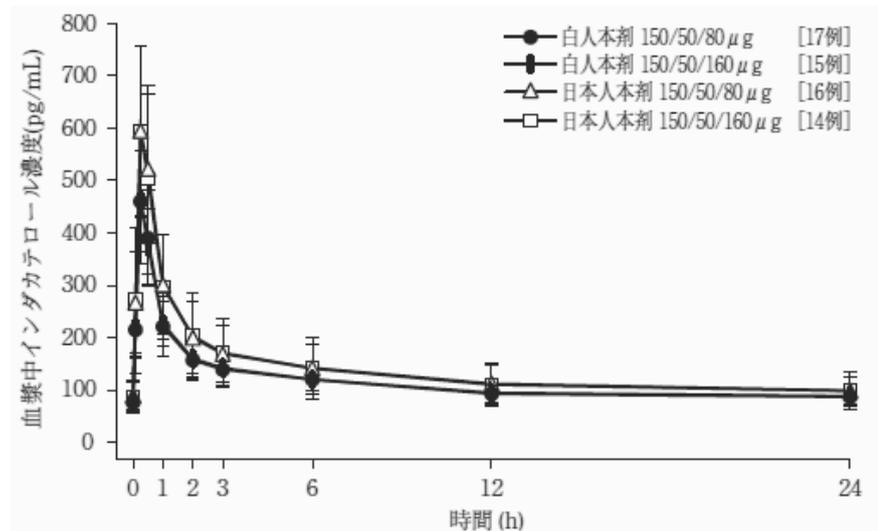
薬物動態パラメータ	投与日	インダカテロール	グリコピロニウム	MF	インダカテロール	グリコピロニウム	MF
		150/50/80 μg n=16			150/50/160 μg n=14		
$T_{\max}(\text{h})$	1 日目	0.250 (0.250-0.500)	0.0833 (0.0833-0.0833)	2.00 (0.500-3.00)	0.250 (0.250-0.250)	0.0833 (0.0833-0.0833)	1.00 (0.250-2.00)
	14 日目	0.250 (0.250-0.250)	0.0833 (0.0833-0.0833)	2.00 (0.500-3.00)	0.250 (0.250-0.250)	0.0833 (0.0833-0.0833)	2.00 (0.250-3.00)
C_{\max} (pg/mL)	1 日目	388 ± 98.2	318 ± 170	105 ± 17.2	338 ± 96.8	296 ± 141	197 ± 36.0
	14 日目	595 ± 162	467 ± 164	141 ± 26.5	593 ± 165	464 ± 198	268 ± 50.6
$AUC_{0-24\text{h}}$ (h pg/mL)	1 日目	1090 ± 273	294 ± 74.4	936 ± 141	1010 ± 347	278 ± 87.8	1730 ± 291
	14 日目	3360 ± 1020	772 ± 162	1270 ± 202	3330 ± 1240	751 ± 131	2540 ± 357
R_{acc} (AUC)	14 日目	3.09±0.5 49	2.74±0.7 53	1.37±0.1 95	3.32±0.8 04	2.86±0.7 29	1.50±0.3 02

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。

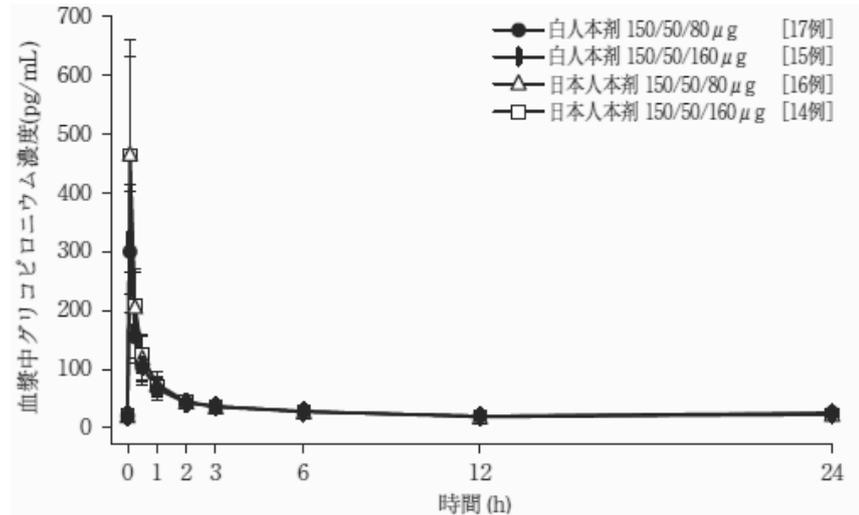
R_{acc} は Day 1 の PK パラメータに対する Day 14 の PK パラメータの比として算出した。

日本人及び白人健康成人に本剤 150/50/80 及び 150/50/160 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、グリコピロニウム及び MF の 14 日目の血漿中濃度推移

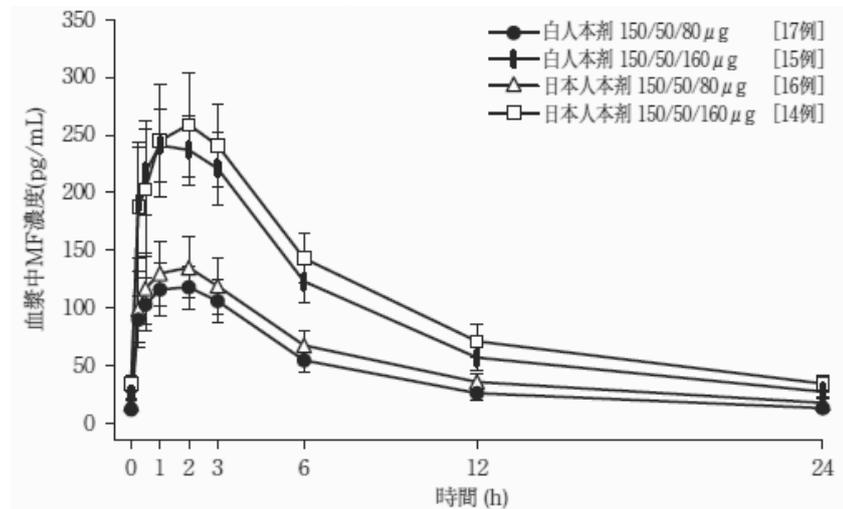
インダカテロール



グリコピロニウム



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
血漿中濃度は、平均値±標準偏差で示した。

2) インダカテロール、グリコピロニウム及び MF 間の薬物間相互作用 (QVM149B2102 試験)²⁾

外国人健康被験者 36 名を対象に、ブリーズヘラーを用いて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、並びに本剤の反復吸入投与を行い、定常状態のインダカテロール、グリコピロニウム、及び MF の薬物間相互作用を検討した。本試験は 4 つの投与期、4 つの投与順序から成り、各投与期に、インダカテロール 150 µg、グリコピロニウム 50 µg、MF 190 µg、本剤高用量 (150/50/160 µg) のいずれかを用いて 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与した。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、グリコピロニウム及び MF 各単剤と同程度であった。本剤を吸入投与したときインダカテロール、グリコピロニウム及び MF は速やかに吸収された。1 日 1 回反復吸入投与後の定常状態におけるインダカテロール、グリコピロニウム及び MF の $T_{max,ss}$ (中央値) はそれぞれ 15 分、5 分及び 1 時間であった。本剤投与と、インダカテロール、グリコピロニウム及び MF 各単剤の投与間で T_{max} に差は認められなかった。

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)²⁹⁾

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

<食事の影響>
該当資料なし

<併用薬の影響>
該当資料なし
「VIII -7. 相互作用」参照

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

<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（400 μ g^注）及び単回吸入投与（300 μ g^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³⁰⁾。

<グリコピロニウム>

外国人の健康成人に、グリコピロニウム 120 μ g^注を単回静脈内投与したときのクリアランスは、42.5 \pm 6.36L/h（mean \pm SD）であった³¹⁾。

<モメタゾンフランカルボン酸エステル>

該当資料なし

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはエナジア吸入用カプセル中用量 1 回 1 カプセル（インダカテロールとして 150 μ g、グリコピロニウムとして 50 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。

(5) 分布容積

<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 400 μ g^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³⁰⁾。

<グリコピロニウム>

外国人の健康成人に、グリコピロニウム 120 μ g^注を単回静脈内投与したときの定常状態時及び消失相での分布容積はそれぞれ 83L 及び 376L であった³¹⁾。

<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 152 L であった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはエナジア吸入用カプセル中用量 1 回 1 カプセル（インダカテロールとして 150 μ g、グリコピロニウムとして 50 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。

(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）のデータにおけるインダカテロール 359 例（2245 点）、グリコピロニウム 101 例（701 点）及び MF 687 例（4858 点）の患者データを解析に用いて、各薬剤の母集団薬物動態解析を行った。解析方法はそれぞれ下記を用いた。

<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>

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

<グリコピロニウム>

急速静注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

(2) パラメータ変動要因

共変量の影響を検討した結果、インダカテロール、グリコピロニウム及びモメタゾンフランカルボン酸エステル (MF) とともに分布容積、クリアランス等への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。さらに、インダカテロールでは体重、日本人及び日本人以外の外国人、グリコピロニウムでは日本人及び日本人以外の外国人、MF では体重、ベースラインの FEV₁ がクリアランス、分布容積等への影響の大きい予測因子として検出された³²⁾。

VII-4. 吸収

健康被験者におけるインダカテロール、グリコピロニウム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 (QVM149B2102 試験)²⁾ 本剤並びに、インダカテロール、グリコピロニウム及び 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、グリコピロニウム及び 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】^{30,31,33,34)}

<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} の幾何平均値の比は 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。

<グリコピロニウム>

グリコピロニウム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約 40%であった。

活性炭併用及び非併用下でグリコピロニウムを吸入投与したときの相対的バイオアベイラビリティは約 90%であった。

グリコピロニウムを吸入投与したときの血漿中曝露量に対する肺及び消化管による吸収の寄与率はそれぞれ約 90%及び約 10%と考えられた。グリコピロニウムを経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは約 5%であった。

<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、グリコピロニウム及び 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、本剤投与時のインダカテロール、グリコピロニウム、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%、グリコピロニウムは 40%、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) ³⁵⁾

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。

● グリコピロニウム (イヌ、マウス、ラット) ^{36,37)}

イヌに ¹⁴C 標識グリコピロニウム 0.1mg/kg を静脈内投与した後の脳脊髄液/血清中濃度比は 0.1 であった。同様に、マウス及びラットに ¹⁴C 標識グリコピロニウムを静脈内投与後の脳/血液中放射能濃度比はマウスで 0.08 であり、ラットでは脳内放射能濃度は定量下限未満であった。

● モメタゾンフランカルボン酸エステル

該当資料なし

(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) ³⁸⁾

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。

● グリコピロニウム (ウサギ) ³⁹⁾

妊娠ウサギに妊娠 7 日目から 19 日目までグリコピロニウム 0.4、1.3、及び 3.5mg/kg を 1 日 1 回吸入投与したとき、いずれの用量でも最終吸入投与後 25～26 時間の胎児中グリコピロニウム濃度は定量下限未満であった。

● 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) ⁴⁰⁾

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に移行し、確認された代謝物はグルクロン酸抱合体であった。

● グリコピロニウム (ラット) ⁴¹⁾

授乳中のラットに ¹⁴C 標識グリコピロニウム 4mg/kg を単回静脈内投与し、未変化体及びその代謝物の乳汁への移行について検討した。放射能は速やかに乳汁中に移行し、投与後 1 時間で C_{max} に到達した。乳汁中放射能の約 40% は未変化体であった。投与後 1 時間以降、乳汁中グリコピロニウム濃度は母動物の血漿中濃度より 6.5～15 倍高かった。

● モメタゾンフランカルボン酸エステル (ラット)

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) ³⁵⁾

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。

● グリコピロニウム (マウス) ³⁷⁾

マウスに ¹⁴C 標識グリコピロニウム 3mg/kg を単回静脈内投与したとき、放射能は速やかに臓器及び組織に分布し、多くの臓器及び組織で T_{max} は投与後 0.25 時間であった。投与後 24 時間でほとんどの臓器及び組織で放射能が検出可能であり、投与後 168 時間では眼 (脈絡膜)、ハーダー腺、及び肝臓でのみ放射能が検出された。 $T_{1/2}$ は多くの臓器及び組織で 4~16 時間と算出された。また、¹⁴C 標識グリコピロニウム 25mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 24 時間で放射能濃度が血液より高かったのは、胆汁、腸壁、陰茎、胃及び肝臓だった。投与後 168 時間では、肝臓でのみ放射能が検出可能だった。静脈内投与後と経口投与後の組織内分布に大きな差は認められなかった。

● グリコピロニウム (ラット) ³⁶⁾

アルビノラットに ¹⁴C 標識グリコピロニウム 1.7mg/kg を単回気管内投与したとき、放射能は速やかに臓器及び組織に分布し、褐色脂肪、胃、及び精嚢を除く大部分の臓器及び組織で T_{max} は投与後 0.25~1 時間であった。投与経路に関連した組織 (肺及び気管)、次いで肝臓及び腎臓では高い放射能が認められ、投与後 0.25~1 時間の肺及び気管/血液中放射能濃度比は 14~75、肝臓及び腎臓/血液中放射能濃度比は 11~26 であった。多くの臓器及び組織において、放射能は比較的速やかに消失し $T_{1/2}$ は約 4~24 時間であった。なお、肺、気管、及び腎臓からの放射能の消失は遅く、投与後 168 時間でも放射能濃度が定量可能であった。

● モメタゾンフランカルボン酸エステル

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

● インダカテロール (*in vitro*) ⁴²⁾

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。

● グリコピロニウム (*in vitro*) ⁴³⁾

グリコピロニウムのヒト血漿中蛋白結合率は 1~10ng/mL の濃度の範囲で評価したところ、38%~41%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。

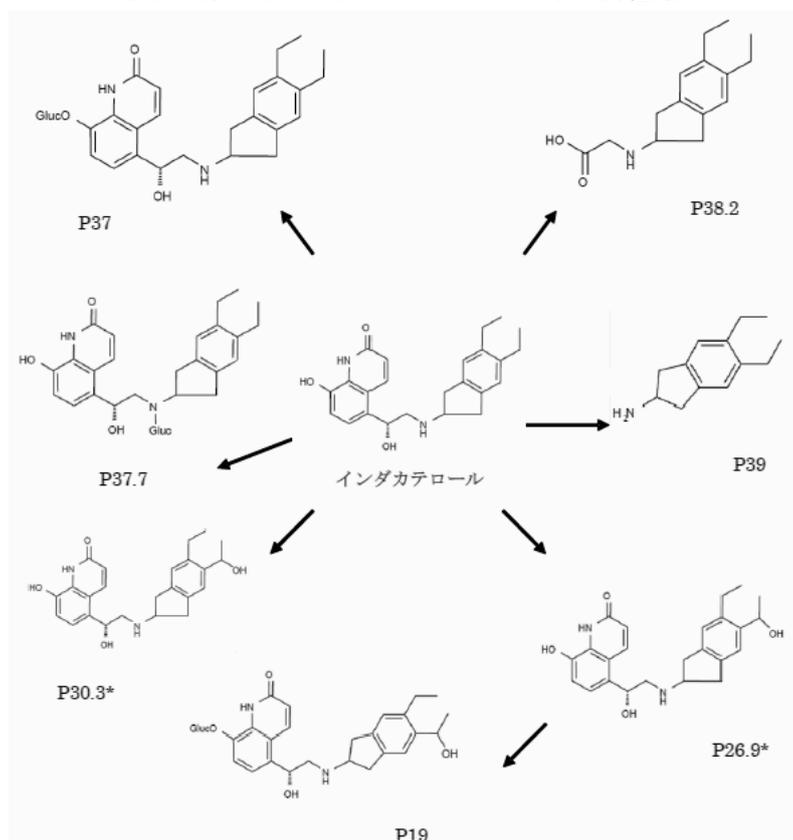
VII-6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

<インダカテロール>

健康成人男性（外国人）に ^{14}C 標識インダカテロールマレイン酸塩（以下、インダカテロール） $800\ \mu\text{g}$ 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⁴⁴⁾。

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

<グリコピロニウム>

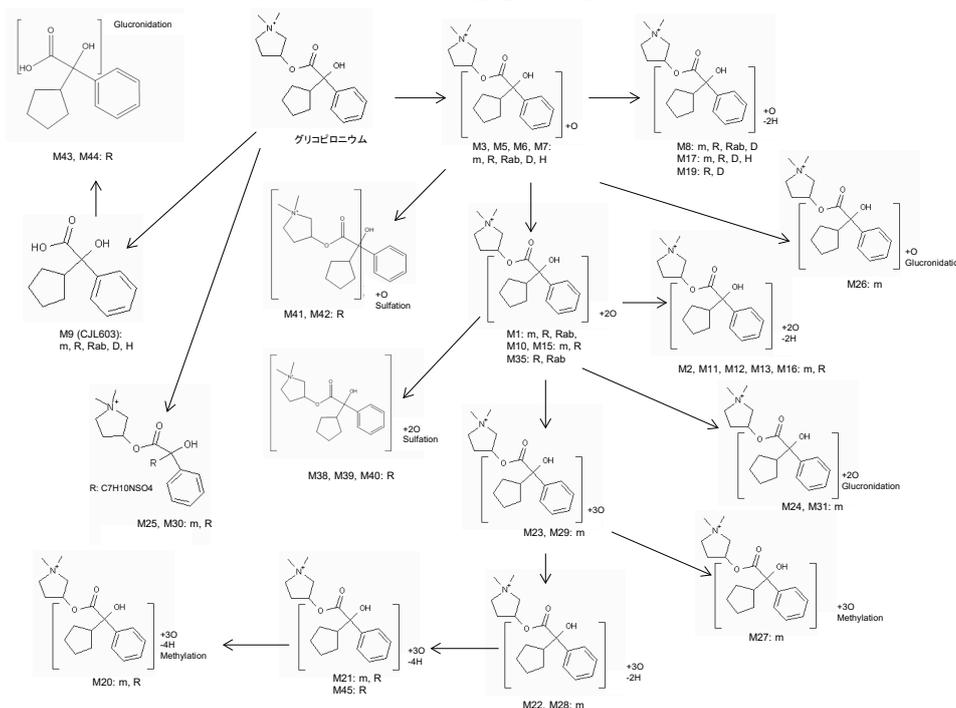
グリコピロニウムは肺、小腸、及び肝臓ではほとんど代謝を受けないことから、吸入投与時に認められたカルボン酸誘導体は、嚥下されたグリコピロニウムが消化管で分解されて吸収されたと考えられた。

In vitro 試験において、グリコピロニウムの主な代謝経路として、①シクロペンタン及びフェニル環の酸化、②①に引き続いて起こる脱水素反応、③エステル結合の加水分解が考えられた^{45,46,47)}。

外国人の健康成人に、グリコピロニウム $120\ \mu\text{g}$ 注を静脈内投与及び $200\ \mu\text{g}$ 注を吸入投与し、主な代謝物であるカルボン酸誘導体の CJL603 (M9) の血漿中曝露量を評価した。吸入投与時ではグリコピロニウムに対する CJL603 の血漿中曝露量の比の平均値は C_{max} 及び AUC でそれぞれ 0.286 及び 1.23 であった。一方、静脈内投与時ではグリコピロニウムに対する CJL603 の血漿中曝露量の比の平均値は C_{max} 及び AUC でそれぞれ 0.0418 及び 0.0403 であった³¹⁾。

外国人 COPD 患者にグリコピロニウム $200\ \mu\text{g}$ 注を 14 日間吸入投与したときの抱合代謝物（グルクロン酸抱合体又は硫酸抱合体）の尿中排泄量は投与量の約 3%であり、未変化体（投与量の 14.0%）と比べて小さかった⁴⁸⁾。

グリコピロニウムの推定代謝経路 36, 37, 46, 49)



m : mouse, R : rat, Rab : rabbit, D : dog, H : human
in vitro 試験は >1% of total area の代謝物を記載

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはエナジア吸入用カプセル中用量1回1カプセル（インダカテロールとして150 μ g、グリコピロニウムとして50 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。

<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（モメタゾンを生成）、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。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

<インダカテロールマレイン酸塩>

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⁵⁰⁾。また、Pgp の低親和性の基質であることが示唆されている⁵¹⁾。

<グリコピロニウム>

in vitro 試験で、酸化的代謝には複数の CYP 分子種の関与が考えられ、グリコピロニウムの代謝には、CYP2D6、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C18、CYP2C19、及び CYP3A4 の関与が示唆されている⁵²⁾。

ヒト肝ミクロソームを用いた検討で、グリコピロニウムは CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2E1 活性を 200 μ M の濃度範囲まで阻害しなかった。CYP2D6 及び CYP3A4/5 (ミダゾラム水酸化) に対しては阻害作用を示し、IC₅₀ はそれぞれ 100 μ M 及び 230 μ M であった^{53,54)}。

また、トランスポーターを強制発現させた MDCKII 細胞を用いた検討で、グリコピロニウムは MRP2、MDR1 及び BCRP (MXR) を 300 μ M の濃度範囲まで、OATP1B1、OATP1B3、OAT1 並びに OAT3 を 200 μ M の濃度範囲まで阻害しなかった⁵⁵⁻⁵⁷⁾。OCT1 及び OCT2 に対しては阻害作用を示し、IC₅₀ はそれぞれ 47 μ M 及び 17 μ M であった⁵⁸⁾。

ヒト初代培養肝細胞を用いた検討では、グリコピロニウムは CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、3A4 の mRNA 及び酵素活性を、また、CYP1A1、3A5、UGT1A1、MDR1 及び MRP2 の mRNA を 50nM の濃度範囲まで誘導しなかった⁵⁹⁾。

なお、ヒトにグリコピロニウム 50 μ g を 1 日 1 回反復吸入投与したときの C_{max} (166pg/mL \approx 0.5nM) は、各代謝酵素及びトランスポーターの IC₅₀ を大きく下回ることから、グリコピロニウムが併用薬に対し、各種代謝酵素及びトランスポーターを介した薬物間相互作用を起こす可能性は低いと考えられる。

<モメタゾンフランカルボン酸エステル>

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⁶⁰⁾。

(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マレイン酸塩（以下、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NVP-QBA091）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⁶¹⁾。

<グリコピロニウム>

グリコピロニウムの*in vitro*代謝物として、シクロペンタン及びフェニル環の水酸化体(M3、M5、M6、M7、M1、M10、M15、M35、M23、M29)及びその脱水素体(M8、M17、M19、M2、M11、M12、M13、M16、M22、M28、M21、M45)、並びにエステル結合の加水分解によるカルボン酸誘導体M9が認められた。また第II相反応として、水酸化体及びM9のグルクロン酸抱合並びに水酸化体の硫酸抱合が認められ⁴⁵⁻⁴⁷⁾。

主要代謝物M9のエナンチオマーであるQAW665のムスカリン受容体やGPCR、トランスポーター、イオンチャネルそして酵素に対する活性を評価した結果、QAW665は10 μ Mまで、いずれにおいても活性を示さず、QAW665には薬理活性がないことが明らかとなった。

GPCR (G protein-coupled receptor) : Gタンパク質共役受容体

[シーブリ吸入用カプセル 50 μ g インタビューフォーム]より引用

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはエナジア吸入用カプセル中用量1回1カプセル(インダカテロールとして150 μ g、グリコピロニウムとして50 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-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⁴⁴⁾。

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⁶²⁾。

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1.2~1.7L/hであった。インダカテロールの全身クリアランス（23L/h）との比較から、腎排泄の寄与は小さいことが示唆された⁶²⁾。

<グリコピロニウム>

1) 排泄部位及び経路

主に腎排泄されると考えられる。

6例の被験者で胆管にドレーン管を挿入し、 ^3H グリコピロニウム臭化物 0.2mg 注を静脈内投与したとき、投与後48時間までに総放射能の85%が尿中に回収され、残りの一部が胆汁中にも回収された。尿中及び胆汁中の総放射能の80%以上は未変化体であった。したがって、グリコピロニウムの腎排泄以外の消失経路として、代謝及び未変化体の胆汁排泄が考えられた⁶³⁾。

2) 排泄率

日本人及び白人健康成人にグリコピロニウム $50\sim 200\mu\text{g}$ 注を単回吸入投与したとき、各用量の $\text{Ae}_{0-48\text{h}}$ （投与後0~48時間までの尿中未変化体排泄量）は、日本人で投与量の13.0~15.5%、並びに白人で投与量の9.45~10.2%であった⁴⁾。

外国人健康成人にグリコピロニウム $120\mu\text{g}$ 注を静脈内投与したときの全身クリアランス（CL）及び腎クリアランス（CL_r）の平均値はそれぞれ42.5L/h及び26.0L/hであった。したがって、腎クリアランスと腎外クリアランスの寄与はそれぞれCLの61%及び39%と考えられた³¹⁾。

（参考：ラット）

ラットに ^{14}C 標識グリコピロニウムを気管内投与したとき、放射能の尿中及び糞中排泄率（投与量に対する割合）は約30%及び約60%であり、放射能は主に糞中に排泄された。なお、未変化体の尿中及び糞中排泄率は約10%及び約30%であった。

3) 排泄速度

日本人及び白人健康成人にグリコピロニウム $50\sim 200\mu\text{g}$ 注を単回吸入投与したときの腎クリアランスは21.4~23.5L/hであり、尿細管分泌の関与が考えられた⁴⁾。

健康成人にグリコピロニウム $100\sim 200\mu\text{g}$ 注を単回吸入投与したときの消失半減期は33~57時間であった（外国人のデータ^{31,64)}。

<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⁶⁵⁾。

健康被験者に静脈内投与したときのMFのT_{1/2}は4.45時間であり、クリアランスは53.5L/hであった⁶⁵⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはエナジア吸入用カプセル中用量1回1カプセル（インダカテロールとして $150\mu\text{g}$ 、グリコピロニウムとして $50\mu\text{g}$ 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。

VII-8. トランスポーターに関する情報

インダカテロール及びグリコピロニウムは、*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、インダカテロールは 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⁶⁶⁾。

また、インダカテロール及びグリコピロニウムでは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、インダカテロールは P-gp の誘導能も認められない⁶⁶⁾。

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、IC₅₀ 値は 0.30～6.0 μM 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⁶⁶⁾。

VII-9. 透析等による除去率

該当資料なし

<参考>

<グリコピロニウム>

外国人の末期腎不全患者にグリコピロニウム 100 μg^注を吸入投与し、透析を投与後 4 時間まで実施したときの C_{max} 及び AUC は、いずれも非透析時と比べてそれぞれ 0.55 倍及び 0.75 倍であった。また、透析クリアランスは 2.40L/h であり、透析液中への排泄量は投与量の約 1%と考えられた⁶⁷⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはエナジア吸入用カプセル中用量 1 回 1 カプセル (インダカテロールとして 150 μg、グリコピロニウムとして 50 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-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⁶⁸⁾

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 600 μg^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マレイン酸塩（以下、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 μg^注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⁶⁹⁾

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 回のホモ接合体）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 回のホモ接合体）を有する被験者（以下、野生型の被験者とする）に、インダカテロールマレイン酸塩（以下、インダカテロール）200 μg 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 μg^注を 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。

<グリコピロニウム>

腎機能障害患者におけるグリコピロニウムの薬物動態

外国人の腎機能障害患者にグリコピロニウム 100 μg^注を吸入投与したとき、軽度又は中等度の腎機能障害患者（eGFR が 30mL/min/1.73m² 以上）及び重度（eGFR が 30mL/min/1.73m² 未満）又は透析を必要とする末期腎不全患者の

AUCは、それぞれ健康成人の1.0~1.4倍及び2.1~2.2倍であった。また、CLr (腎クリアランス) は、腎機能の低下に伴い低下した⁷⁰⁾。

外国人腎機能障害患者、末期腎不全患者及び健康成人にグリコピロニウム100 μ g^注を単回吸入投与したときの薬物動態パラメータ

PK パラメータ		腎機能障害患者			末期腎不全患者	健康成人
		軽症	中等症	重症		
	例数	8	8	8	6	18
C _{max} (pg/mL)	Mean ±SD	336±158	277±123	334±106	303±174	356±164
	CV%	47.1	44.4	31.9	57.4	46.1
AUC _{last} (pg·h/mL)	Mean ±SD	1180±428	847±276	2080±1410	1940±1560	821±288
	CV%	36.2	32.7	67.5	80.7	35.1
T _{max} (h)	Median	0.083	0.083	0.083	0.125	0.083
	min- max	0.083 ~0.083	0.083 ~0.25	0.083 ~0.25	0.083 ~0.25	0.083 ~0.167
CL/F (L/h)	Mean ±SD	66.8 ±21.6 ^{a)}	79.7 ±20.3 ^{b)}	49.5 ±26.5 ^{a)}	50.9 ±23.1	114 ±46.2 ^{c)}
	CV%	32.3	25.4	53.6	45.4	40.6

a)n=7、b)n=4、c)n=12

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはエナジア吸入用カプセル中用量1回1カプセル (インダカテロールとして150 μ g、グリコピロニウムとして50 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-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 閉塞隅角緑内障の患者 [抗コリン作用により、眼圧が上昇し症状を悪化させるおそれがある。]</p><p>2.2 前立腺肥大等による排尿障害がある患者 [抗コリン作用により、尿閉を誘発するおそれがある。] [9.1.6 参照]</p><p>2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p><p>2.4 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>2.5 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 緑内障患者において、抗コリン作用により急激な眼圧上昇を引き起こす可能性があるのは、閉塞隅角（狭隅角を含む）に分類される緑内障であり、これらの患者では急性緑内障発作を誘発するおそれがあることから設定した。</p> <p>2.2 抗コリン作用による膀胱括約筋の収縮と排尿筋の弛緩により、尿閉を誘発するおそれがあることから設定した。</p> <p>2.3 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>2.4 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>2.5 「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 前立腺肥大（排尿障害のある場合を除く）のある患者

排尿障害が発現するおそれがある。 [2.2 参照]

9.1.7 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、症状を増悪させるおそれがあるため設定した。

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 グリコピロニウムの抗コリン作用による膀胱括約筋の収縮と排尿筋の弛緩により、排尿障害を誘発するおそれがあることから設定した。

9.1.7 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

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者（eGFR が 30mL/min/1.73m² 未満の患者）又は透析を必要とする末期腎不全の患者

治療上の有益性と危険性を勘案して慎重に投与し、副作用の発現に注意すること。グリコピロニウムの血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。[16.6.2 参照]

(解説)

グリコピロニウムは腎排泄型であり、重度の腎機能障害のある患者または透析を必要とする末期腎不全の患者では、グリコピロニウムの血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがあることから設定した。

(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、インダカテロール及びグリコピロニウムの動物実験で胎盤通過性が報告されている（インダカテロール：ラット、グリコピロニウム：マウス、ウサギ、イヌ）。

(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。インダカテロール及びグリコピロニウムの動物実験で催奇形性は認められていないが、インダカテロールの動物実験で骨格変異の発生率増加を伴う生殖発生毒性、インダカテロール及びグリコピロニウムの動物実験で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、グリコピロニウム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、グリコピロニウム、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

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

本剤の臨床試験では 18 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¹⁾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¹⁾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) [2.5 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」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、 16.7.5 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^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 1.2 倍、1.4~1.6 倍に上昇した⁷¹⁾。

<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 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⁷²⁾。

<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^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 1.5 倍、1.4~2.0 倍に上昇した⁷³⁾。

<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) >

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

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

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

< 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) >

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⁷⁴⁾。

外国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 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

<シメチジン>

外国人健康成人にシメチジン 800mg を 1 日 2 回 6 日間反復経口投与し、4 日目にグリコピロニウム 100 μ g 注を単回吸入投与した。グリコピロニウムの AUC はシメチジン投与により 22%増加した。また、CLr (腎クリアランス) はシメチジン投与により 23% 低下した⁶⁴⁾。

シメチジンのような有機カチオン系トランスポーターを介した尿細管分泌を阻害する薬剤と併用投与したとき、グリコピロニウムの AUC は増加し CLr は低下する可能性はあるが、これらの変化は小さいことから、臨床的に問題となる相互作用を引き起こさないと考えられた。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはエナジア吸入用カプセル中用量 1 回 1 カプセル (インダカテロールとして 150 μ g、グリコピロニウムとして 50 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）
[9.1.7、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*、グリコピロニウムの電子添文、インダカテロールの電子添文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 QVM149B2302 試験及び国内 B1304 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。

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。

(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、尿路感染
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 (8.7%)	—	口腔咽頭痛、咳嗽
胃腸障害	—	—	胃腸炎、口内乾燥
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	—
腎および尿路障害	—	—	排尿困難
一般・全身障害および投与部位の状態	—	—	発熱

(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*、グリコピロニウムの電子添文、インダカテロールの電子添文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 QVM149B2302 試験及び国内 B1304 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 (QVM149B2302 試験)

	エナジア高用量		エナジア中用量	
	例数	(%)	例数	(%)
解析症例	616		617	
副作用発現症例	51	(8.3)	46	(7.5)
心臓障害	8	(1.3)	2	(0.3)
頻脈	3	(0.5)	0	
第一度房室ブロック	2	(0.3)	0	
不整脈	1	(0.2)	0	
洞性頻脈	1	(0.2)	0	
上室性頻脈	1	(0.2)	0	
狭心症	0		1	(0.2)
心房細動	0		0	
左脚ブロック	0		0	
心室内伝導障害	0		0	
期外収縮	0		0	
心筋梗塞	0		0	
動悸	0		0	
心室性期外収縮	0		1	(0.2)
眼障害	0		1	(0.2)
白内障	0		1	(0.2)
胃腸障害	7	(1.1)	7	(1.1)
下痢	1	(0.2)	1	(0.2)
口内乾燥	1	(0.2)	2	(0.3)
嚥下障害	1	(0.2)	0	
胃炎	1	(0.2)	0	
胃食道逆流性疾患	1	(0.2)	0	
悪心	1	(0.2)	2	(0.3)
口内炎	1	(0.2)	0	
消化不良	0		0	
心窩部不快感	0		1	(0.2)
びらん性胃炎	0		0	
歯肉腫脹	0		0	
歯肉潰瘍	0		1	(0.2)
嚥下痛	0		0	
口腔内不快感	0		0	
口腔粘膜水疱形成	0		0	
嘔吐	0		1	(0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(0.3)	1	(0.2)
末梢性浮腫	1	(0.2)	0	
異物感	1	(0.2)	0	
疲労	0		0	
発熱	0		1	(0.2)
肝胆道系障害	1	(0.2)	0	
高ビリルビン血症	1	(0.2)	0	

	エナジア高用量		エナジア中用量	
	例数	(%)	例数	(%)
解析症例	616		617	
肝機能異常	0		0	
感染症および寄生虫症	4	(0.6)	12	(1.9)
口腔カンジダ症	1	(0.2)	4	(0.6)
口腔真菌感染	1	(0.2)	1	(0.2)
咽頭炎	1	(0.2)	1	(0.2)
副鼻腔炎	1	(0.2)	0	
細菌感染	0		0	
気管支炎	0		1	(0.2)
消化管感染	0		0	
喉頭炎	0		1	(0.2)
真菌性喉頭炎	0		0	
下気道感染	0		0	
肺感染	0		0	
上咽頭炎	0		1	(0.2)
食道カンジダ症	0		0	
中咽頭カンジダ症	0		2	(0.3)
真菌性口腔咽頭炎	0		0	
肺炎	0		0	
肺結核	0		0	
気管炎	0		0	
上気道感染	0		1	(0.2)
細菌性上気道感染	0		1	(0.2)
尿路感染	0		0	
ウイルス性上気道感染	0		1	(0.2)
傷害、中毒および処置合併症	0		0	
アレルギー曝露	0		0	
臨床検査	2	(0.3)	1	(0.2)
血中ブドウ糖増加	1	(0.2)	0	
眼圧上昇	1	(0.2)	0	
血中クレアチニン増加	0		1	(0.2)
心電図 ST-T 変化	0		0	
好中球数増加	0		0	
血小板数減少	0		0	
体重増加	0		0	
白血球数増加	0		0	
代謝および栄養障害	0		0	
糖尿病	0		0	
高血糖	0		0	
2型糖尿病	0		0	
筋骨格系および結合組織障害	3	(0.5)	7	(1.1)
筋痙縮	2	(0.3)	5	(0.8)
筋肉痛	1	(0.2)	1	(0.2)
背部痛	0		1	(0.2)

	エナジア高用量		エナジア中用量	
	例数	(%)	例数	(%)
解析症例	616		617	
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0		0	
甲状腺の良性新生物	0		0	
神経系障害	0		1	(0.2)
失声症	0		0	
浮動性めまい	0		0	
頭痛	0		1	(0.2)
片頭痛	0		0	
振戦	0		0	
精神障害	0		1	(0.2)
不安	0		0	
神経過敏	0		1	(0.2)
腎および尿路障害	0		0	
尿閉	0		0	
生殖系および乳房障害	0		0	
前立腺症	0		0	
前立腺炎	0		0	
前立腺腫大	0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	32	(5.2)	21	(3.4)
発声障害	21	(3.4)	8	(1.3)
喘息	6	(1.0)	6	(1.0)
咳嗽	2	(0.3)	4	(0.6)
口腔咽頭不快感	2	(0.3)	0	
咽喉刺激感	2	(0.3)	1	(0.2)
湿性咳嗽	1	(0.2)	1	(0.2)
咽喉絞扼感	1	(0.2)	0	
上気道の炎症	1	(0.2)	0	
咽喉乾燥	0		1	(0.2)
呼吸困難	0		1	(0.2)
鼻粘膜障害	0		1	(0.2)
口腔咽頭痛	0		4	(0.6)
胸水	0		0	
鼻漏	0		0	
上気道咳症候群	0		0	
声帯の炎症	0		1	(0.2)
皮膚および皮下組織障害	1	(0.2)	3	(0.5)
そう痒症	1	(0.2)	0	
血管浮腫	0		0	
皮膚炎	0		0	
扁平苔癬	0		1	(0.2)
乾癬	0		1	(0.2)
発疹	0		1	(0.2)
紅斑性皮疹	0		0	

血管障害	0		2	(0.3)
高血圧	0		2	(0.3)

*ICH 国際医薬用語集日本語版第 22.0 版 (MedDRA/J version 22.0) の基本語を使用し表示した。

国内第Ⅲ相臨床試験 (QVM149B1304 試験)

	エナジア高用量	
	例数	(%)
解析症例	94	
副作用発現症例	10	(10.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(1.1)
口渇	1	(1.1)
筋骨格系および結合組織障害	1	(1.1)
筋痙縮	1	(1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10	(10.6)
発声障害	9	(9.6)
鼻浮腫	1	(1.1)

*ICH 国際医薬用語集日本語版第 22.0 版 (MedDRA/J version 22.0) の基本語を使用し表示した。

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 刺激剤の薬理的な作用による症状（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）、抗コリン剤の薬理的な作用による症状（口内乾燥、動悸、排尿困難、眼圧上昇、便秘等）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j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

該当資料なし

<参考>

● 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

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

● 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 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 の短縮が認められた。

● グリコピロニウム

1) 中枢神経系及び呼吸器系に関する安全性薬理試験

ラットにグリコピロニウム臭化物 (以下、グリコピロニウム) 0.168mg/kg を単回吸入投与し、機能観察総合評価、握力、後肢開脚幅、及び体温の測定を行ったところ、グリコピロニウムの投与に関連した影響は認められなかった。投与直後に瞳孔の拡大がみられたが、この影響は軽度かつ一過性であった。呼吸機能 (換気量、呼吸数、及び分時換気量) に関して、グリコピロニウムの投与に関連した影響はみられず、また一般状態にも異常はみられなかった。

2) 心血管系に関する安全性薬理試験

hERG (human ether-a-go-go related gene) を発現させた HEK293 細胞を用いて、グリコピロニウムの hERG チャネルに対する作用を検討した。グリコピロニウムは 9.6、31.8 及び 95.5 µg/mL で hERG 電流をそれぞれ 6.3%、24.2%及び 30.6%抑制したが、50%以上の hERG 電流の抑制が認められなかったため IC₅₀ 値は決定できなかった。

ビーグル犬を用いた単回吸入投与による心血管系に対する検討では、グリコピロニウムの投与により心拍数の一過性の増加がみられ、曝露期間中に約 82% まで増加したが、投与後 7 時間でほぼ投与前値まで回復した。心拍数の増加は PR 間隔、P 幅及び QT 間隔の短縮も伴い、QTc はグリコピロニウムの投与後 2 時間にわたって投与前値と比較して最大で 30msec 短縮した。収縮期血圧及び拡張期血圧に異常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 (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 $\alpha 1A$ (K_i : 454 nM) 及び $\alpha 1D$ (K_i : 201 nM) 受容体に対して弱い親和性を示したが、それ以外の受容体及びイオンチャンネルに対して明らかな親和性を示さなかった。さらに、アドレナリン β 受容体遮断薬であるプロプラノロールで処理した *in vitro* ラット大動脈標本を用いてフェニレフリン誘発収縮に対する作用を測定したところ、インダカテロールが抑制作用を示したことから (EC_{50} 値: 320 nM)、インダカテロールはアドレナリン $\alpha 1D$ 受容体に対して拮抗作用を有するものと考えられた。

●グリコピロニウム

1) 種々の酵素や受容体に対する作用 (*in vitro*)

種々の酵素や受容体に対するグリコピロニウム臭化物（以下、グリコピロニウム）のエナンチオマーの作用を検討した。いずれのエナンチオマーも、検討したいずれの酵素に対しても作用を示さなかった。

10 μ M では両エナンチオマーともに $\alpha 1$ 受容体へのリガンド結合を阻害したが、グリコピロニウムの M3 受容体に対する結合と比較すると阻害の程度は約 10,000 分の 1 であったことから、グリコピロニウムの薬理作用が認められる用量では $\alpha 1$ 受容体に対する作用は発現しないと考えられた。

2) 唾液分泌及び心血管系への影響 (ラット)

麻酔下ラットを用いてメサコリン誘発気管支収縮抑制効果を評価した際に、唾液分泌、及び心血管系への影響を検証した。その結果、メサコリン静脈内投与の影響がみられたパラメータ（唾液分泌、血圧低下及び徐脈）のいずれに対しても、グリコピロニウムはチオトロピウムと比較して、抑制作用が弱いことが明らかになった。

●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 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ともに死亡が

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。

● グリコピロニウム

グリコピロニウム臭化物の経口、腹腔内、皮下、静脈内投与毒性試験（マウス、ラット、ウサギ、イヌ、及びネコ）

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、及びネコにグリコピロニウム臭化物（以下、グリコピロニウム）を経口投与（p.o.）、腹腔内投与（i.p.）、皮下投与（s.c.）、又は静脈内投与（i.v.）した際の急性毒性 50%致死量の結果（マウス：i.v.;約 15~20mg/kg、i.p.;約 100~120mg/kg、s.c.;約 580~650mg/kg、p.o.;約 550~970mg/kg、ラット：i.v.;約 15mg/kg、i.p.;約 200~280mg/kg、s.c.;約 830~960mg/kg、p.o.;約 1300~1800mg/kg、ウサギ：i.v.;約 25~29mg/kg、p.o.;約 2400mg/kg、イヌ：i.v.;約 15~30mg/kg、ネコ：i.v.;約 15~30mg/kg）が公表論文により報告されている。また、静脈内投与で実施したイヌを用いた安全性薬理試験及びイヌを用いた 1 週間吸入投与による投与量設定試験の結果から急性毒性を評価した際、一般状態の変化としてグリコピロニウムの薬理作用の過剰発現と考えられる散瞳、頻脈、口腔粘膜及び鼻腔の乾燥、並びに摂餌量低下などが認められたが、投与に起因する死亡はみられなかった。

● MF

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

<参考>

● インダカテロール/MF

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 の相加的また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

● インダカテロール

1) 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 Wista 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 3.14 mg/kg/日の投与量で吸入投与した。さらに、回復性試験動物として雌雄各 10 例のラットを対照群及び高用量群に割り当てた。本試験期間中に早期死亡が 4 例みられたが、その発現時期、死因及び病理組織学的な結果からインダカテロールの投与に起因しないと考えられた。一般状態の変化としてインダカテロール投与全群で筋量の増加がみられた。3.14mg/kg/日群では休業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、休業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、休業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。

2) 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/日以上の投与群の全例にみられた。1.10mg/kg/日群の雌雄各 1 例に軽微から中等度の心筋線維化が認められた。

以上のことから、無毒性量は 0.12mg/kg/日であると考えられた。

39 週間反復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、可逆的変化と考えられた。

以上のことから、無毒性量は 0.31mg/kg/日と考えられた。

● グリコピロニウム

1) ラットを用いた 26 週間反復吸入投与毒性試験

26 週間反復吸入投与毒性試験では、雌雄 20 匹の Wistar ラットにグリコピロニウム臭化物 (以下、グリコピロニウム) を 0.07、0.54、及び 3.98mg/kg/日の投与量で鼻部曝露により吸入投与した。さらに、回復性試験群として雌雄各 10 匹のラットを対照群及びグリコピロニウム 3.98mg/kg/日投与群に割り当てた。

体重増加量の減少が、0.54mg/kg/日以上の雌雄で認められた。軽度な摂餌量減少が 3.98mg/kg/日投与群の雌雄で散発的に認められたが、休薬後に回復した。0.54mg/kg/日以上の投与量で瞳孔への影響が観察されたが、回復性試験時には認められなかった。試験 26 週目に、0.54mg/kg/日以上の投与群で水晶体前囊の混濁が観察され、4 週間の回復期間後でもみられた。病理組織学的検査において、眼における変化は認められなかった。鼻腔における炎症性変化に関連すると考えられる好中球数の増加が 3.98mg/kg/日投与群の雄で認められた。

グリコピロニウム投与に起因する病理組織学的変化が、0.07mg/kg/日以上の投与群ではハーダー腺、鼻腔、及び喉頭において、0.54mg/kg/日以上の投与群では肺においてみられた。ハーダー腺において、ポルフィリン沈着の増加がすべての投与群で認められ、グリコピロニウムの薬理作用により生じた可能性が考えられた。喉頭では、喉頭蓋腹側部において扁平上皮化生がみられた。鼻腔では、呼吸及び嗅上皮における好酸性滴状物、並びに杯細胞 (呼吸上皮) の肥大又は過形成がみられた。肺では、細気管支肺胞接合部の上皮細胞肥大が 0.54mg/kg/日以上の投与群で認められた。

以上の結果から、本試験の無毒性量は決定できなかったが、0.07mg/kg/日は、最小毒性量であると判断した。

2) イヌを用いた 39 週間反復吸入投与毒性試験

39 週間反復吸入投与毒性試験では、雌雄各 4 匹のビーグル犬にグリコピロニウムを 0.02、0.09、及び 0.27mg/kg/日の投与量で鼻口部より吸入投与した。さらに、4 週間の回復性試験として、雌雄各 2 匹のイヌを 0.27mg/kg/日投与群に割り当てた。0.09mg/kg/日以上の投与群で観察された眼の変化は、眼の粘液状分泌物、結膜充血、軽度な角膜混濁、又は角膜潰瘍の痕跡などであり、0.27mg/kg/日投与群の 1 例では角膜浮腫がみられた。所見は片側性又は両側性で、大部分が散発的で軽度であった。また、涙液分泌減少が投与群の全例に認められた。関連する病理組織学的検査として 0.09mg/kg/日投与群の雄、並びに 0.27mg/kg/日投与群の雌 1 例及び雄で涙腺分泌細胞肥大が認められた。さらに、0.27mg/kg/日投与群の雄に眼瞼発赤 0.09mg/kg/日及び 0.27mg/kg/日投与

群の雌雄に眼の発赤が認められた。歯茎乾燥も 0.27mg/kg/日投与群の雌雄で認められた。病理組織学的検査では 0.09mg/kg/日投与群の雄 1 例及び 0.27mg/kg/日投与群の雄の唾液腺において、軽微な分泌細胞肥大も観察された。体重及び体重増加量のわずかな減少が、両対照群と比較して 0.09mg/kg/日以上の投与群の雄で投与期間終了時に認められた。これらの所見と関連して、0.27mg/kg/日投与群では軽度な摂餌量減少が認められた。平均心拍数の増加が、0.09 及び 0.27mg/kg/日投与群で認められた。軽度の脱水／糸球体濾過率低下を示唆する軽微から軽度な血中尿素増加（リンの増加を伴う又は伴わない）が 0.02mg/kg/日以上の投与群で認められた。咽頭では、腺管及び粘膜下腺腺房の拡張が、0.09mg/kg/日投与群の雄 3 例及び雌 1 例、並びに 0.27mg/kg/日投与群の雄 1 例及び雌 3 例にみられた。主に粘膜下咽頭腺管の軽微な炎症が、0.09mg/kg/日投与群の雄及び 0.27mg/kg/日投与群の雌雄で増加した。みられた変化の多くは本薬の薬理作用又はそれに伴う二次的作用によるものであり、4 週間の休薬により回復性も認められた。以上、本試験条件下での無毒性量は 0.02mg/kg/日であると考えられた。

● 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。

● グリコピロニウム
復帰突然変異試験（ネズミチフス菌）、染色体異常試験（ヒト末梢血リンパ球）、及び小核試験（ラット）において、本薬による遺伝毒性は認められなかった。

● 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。

● グリコピロニウム
CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic トランスジェニックマウス（rasH2 マウス）に 26 週間経口又は Wistar ラットに 104 週間吸入投与して評価した。いずれの試験においても本薬による発がん性は認められなかった。

● MF
該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

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/日以上での雄で体重及び摂餌量の増加、並びに雌で交配前及び妊娠中の平均体重及び摂餌量の増加が認められた。受胎能及び初期胚発生に対する明らかな影響は認められなかった。受胎能及び初期胚発生に対する無毒性量は雌雄ともに 2mg/kg/日と考えられた。

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

ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験（0、0.1、1 及び 3mg/kg/日）では、インダカテロールを妊娠ウサギに皮下投与したところ 3mg/kg/日群で外傷、切傷、搔創、痂皮及び脱毛の発現率が増加した。また、投与期間中に摂餌量が減少した。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/日以上の群で体重パラメータの増加及び投与部位の変色が見られ、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/日以上の群で体重パラメータの可逆的な低下がみられた。1mg/kg/日群の雄で獲得/学習の基準到達動物数の低下がみられた。また、1mg/kg/日群で妊娠動物数の減少に伴う受胎能及び授胎能への影響が認められたが、交配能には影響は認められなかった。以上のことから、母動物の一般毒性及び F1 出生児に対する無毒性量は 0.1mg/kg/日であり、母動物の生殖発生毒性に対する無毒性量は 1mg/kg/日と考えられた。

● グリコピロニウム

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（0.15、0.5、及び 1.5mg/kg/日）を皮下投与により実施した。1.5mg/kg/日投与群の雄 4 例では注射部位周囲領域のびらん及び痂皮が観察された。体重及び摂餌量は、0.5mg/kg/日以上の投与群の雄で減少した。体重増加量が 1.5mg/kg/日投与群の雌で投与開始時に減少した。1.5mg/kg/日投与群の雌では、本薬の投与に起因すると思われる、黄体数及び着床数の有意な減少が認められた。本試験の結果から、親動物の一般毒性に対する無毒性量は雄で 0.15mg/kg/日、雌で 0.5mg/kg/日と考えられ、また親動物の生殖発生及び初期胚の発生に対する無毒性量は雄で 1.5mg/kg/日、雌で 0.5mg/kg/日と考えられた。

2) 胚・胎児発生に関する試験

ラットの胚・胎児発生に関する試験（0.09、0.54、及び 3.05mg/kg/日）を吸入投与により実施した。3.05mg/kg/日投与群で妊娠 6～9 日目の間に体重減少した。カーカス重量は、3.05mg/kg/日投与群で有意に減少し、妊娠 9～12 日目で、摂餌量の減少も認められた。その他、本薬投与による影響は認められなかった。

以上、母動物の一般毒性に対する無毒性量は 0.54mg/kg/日であり、母動物の生殖発生毒性及び胎児に対する無毒性量は 3.05mg/kg/日と考えられた。いずれの投与量でも胎児死亡、胎児毒性、及び催奇形性に及ぼす影響はなかった。

ウサギの胚・胎児発生に関する試験（0.4、1.3、及び 3.5mg/kg/日）を皮下投与

により実施した。3.5mg/kg/日投与群の1例は本薬投与に起因する一般状態悪化のため切迫殺処分となった。本薬投与に関連した一般状態の変化は、0.4mg/kg/日投与群の雌1例及び1.3mg/kg/日投与群の雌1例でのみ認められた（無便及び便の減少、消瘦、活動低下、並びに受胎物の排出）。

3.5mg/kg/日投与群ではグリコピロニウムの投与に関連する体重増加量の抑制と体重減少がみられた。すべてのグリコピロニウム投与群で有意な摂餌量の減少が全投与期間にわたり認められた。

以上、1.3mg/kg/日の投与により母動物でみられた影響は軽度かつ一過性であったことから、母動物の一般毒性に対する無毒性量は1.3mg/kg/日と考えられた。また、いずれの用量においても、胚及び胎児への影響はみられなかったことから、母動物の生殖発生毒性及び胎児に対する無毒性量は3.5mg/kg/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。

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（0.15、0.5、及び1.5mg/kg/日）では、母動物に投与に関連する死亡及び一般状態の変化はなかった。体重増加量の減少が、0.15mg/kg/日以上投与群で散見され、1.5mg/kg/日投与群では有意な低値を示し、摂餌量の減少も認められた。出生児の体重（雄、雌、及び雌雄合算）は、1.5mg/kg/日投与群で有意に低値を示した。1.5mg/kg/日投与群では分娩後、雄で35日目、雌で28日目までの体重が有意に低値を示した。その他、本薬投与による変化は認められなかった。

以上、母動物の一般毒性及び出生児に対する無毒性量は0.5mg/kg/日であり、母動物の生殖発生毒性に対する無毒性量は1.5mg/kg/日と考えられた。

● MF

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

<参考>

● インダカテロール

該当資料なし

● グリコピロニウム

BALB/c マウスを用いて本薬の感作性について検討したが、感作性は認められなかった。

● MF

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

<参考>

● インダカテロール

1) 免疫毒性試験

マウスを用いた局所リンパ節試験及びモルモットを用いた皮膚感作性試験を実施し、インダカテロールマレイン酸塩（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。

2) 光毒性

in vitro 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。

● グリコピロニウム

免疫毒性試験

ラットを用いた4週間吸入毒性試験の中で免疫毒性試験として、リンパ球サブ

セット解析及びヒツジ赤血球に対する一次免疫反応を調べたが、いずれも変化は認められなかった。

- MF
該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

X-1. 規制区分	<p>製剤：エナジア吸入用カプセル中用量・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</p> <p>有効成分：インダカテロール酢酸塩 劇薬 グリコピロニウム臭化物 劇薬 モメタゾンフランカルボン酸エステル 劇薬</p>
X-2. 有効期間	30 ヶ月
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	<p>患者向医薬品ガイド：有り くすりのしおり：有り その他の患者向け資材：「エナジア®を吸入される患者様へ」 「XⅢ-2.その他の関連資料」の項参照</p>
X-6. 同一成分・同効薬	<p>同一成分： グリコピロニウム臭化物：シーブリ吸入用カプセル 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 100μg・200μg</p> <p>同効薬： フルチカゾンカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（テリルジー100・200 エリプタ） 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 100・250・500 ディスカス、アドエア 50・125・250 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 50・125 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 100・200 エリプタ） ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物（シムビコートタービュヘイラー） 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（アテキュラ吸入用カプセル低用量・中用量・高用量） 等</p>
X-7. 国際誕生年月日	2020年6月29日

X-8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準記載年月日、販売開始年月日

製品名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準記載年月日	販売開始年月日
エナジア吸入用カプセル中用量	2020年6月29日	30200AMX00492000	2020年8月26日	2020年8月26日
エナジア吸入用カプセル高用量	2020年6月29日	30200AMX00493000	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
エナジア吸入用カプセル中用量	2290807G1026	2290807G1026	1282078010101	622820701
エナジア吸入用カプセル高用量	2290807G2022	2290807G2022	1282085010101	622820801

X-14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

XI-1. 引用文献

- | | 社内文献 No. |
|--|------------|
| 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、CTD2.7.2-2.5.1.1） | [20200317] |
| 2) 社内資料：インダカテロール、グリコピロニウム、及びMFの薬物間相互作用試験（2020年6月29日承認、CTD2.7.2-2.5.1.2） | [20200318] |
| 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：日本人及び白人健康成人を対象とした単回投与試験（シーブリ 2012年9月28日承認、CTD2.7.2-2.1.1） | [20124339] |
| 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（2020年6月29日承認、日本人患者を含む）を対象としたグリコピロニウムの用量検討（CTD2.7.2-2.2.2.1） | [20200319] |
| 7) 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] |
| 8) 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] |
| 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（2020年6月29日承認、CTD2.7.6-4.1.1） | [20200201] |
| 10) 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] |
| 11) 社内資料：外国人喘息患者を対象としたエナジアとS/F製剤との比較（2020年6月29日承認、CTD2.7.6-3.2.8） | [20200320] |
| 12) 社内資料：喘息患者におけるエナジアの投与時期（朝及び夕）の検討（2020年6月29日承認、CTD2.7.6-3.2.9） | [20200321] |
| 13) 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） | [20200202] |
| 14) 社内資料：LABA、LAMA及びICSの作用機序（2020年6月29日承認、CTD2.4-3.2.1） | [20200322] |
| 15) 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）項 | [20113374] |
| 16) 社内資料：in vitroにおけるムスカリン受容体に対する親和性試験（シーブリ 2012年9月28日承認、CTD2.6.2-2.1） | [20124346] |
| 17) Valotis A et al. : J. Pharm. Sci. 2004; 93(5): 1337-1350 (PMID : 15067709) | [20200198] |
| 18) 社内資料：LABA、LAMA及びICS併用の作用機序（2020年6月29日承認、CTD2.4-3.2.2項） | [20200323] |
| 19) 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] |
| 20) 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] |
| 21) Villetti G et al. : Br. J. Pharmacol. 2006; 148(3): 291-298 (PMID : 16565730) | [20124439] |

- 22) Umland SP., et al. : J. Allergy Clin. Immunol. 1997; 00(4): 511-519 (PMID : 9338546) [20200199]
- 23) Chapman RW et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res. 1998; 48(4): 384-391 (PMID : 9608881) [20200200]
- 24) 社内資料：モルモット摘出気管におけるインダカテロール及びグリコピロニウムの相加作用（ウルティプロ 2013年9月20日承認、CTD2.6.2-2.5） [20134483]
- 25) 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、アテキュラ CTD2.6.2-2.1 項、エナジア CTD2.6.2-2.1 項） [20200336]
- 26) 社内資料：ラットにおけるメサコリン誘発 in vivo 気管支収縮モデルを用いた気管支収縮抑制効果の検討（シーブリ 2012年9月28日承認、CTD2.6.2-2.3.1.1） [20124347]
- 27) 社内資料：アカゲザルにおけるメサコリン誘発 in vivo 気道収縮モデルを用いた気道収縮抑制効果の検討（シーブリ 2012年9月28日承認、CTD2.6.2-2.3.1.3） [20124348]
- 28) 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]
- 29) 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（CTD2.7.2-2.1.2.3） [20200333]
- 30) 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]
- 31) 社内資料：吸入投与時のバイオアベイラビリティの評価（シーブリ 2012年9月28日承認、CTD2.7.6-1.1.1） [20124340]
- 32) 社内資料：エナジア 母集団薬物動態（2020年6月29日承認、CTD2.7.2-3.1.8） [20200326]
- 33) 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） [20113031]
- 34) 社内資料：エナジア 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） [20200324]
- 35) 社内資料：臓器及び組織への分布 [20113044]
- 36) 社内資料：ラット吸収率、血液-脳関門通過性、組織分布、代謝物（in vivo）並びに排泄率 [20125855]
- 37) 社内資料：マウス血液脳関門、組織分布、代謝物（in vivo） [20125854]
- 38) 社内資料：胎盤通過性 [20113042]
- 39) 社内資料：血液胎盤関門通過性（シーブリ 2012年9月28日承認、CTD2.6.4-4.4） [20125856]
- 40) 社内資料：乳汁中代謝物（オンブレス 2011年7月1日承認） [20113043]
- 41) 社内資料：乳汁移行性（シーブリ 2012年9月28日承認、CTD2.6.4-6.2） [20125857]
- 42) 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） [20113032]
- 43) 社内資料：血球移行性及び血漿中蛋白結合率（シーブリ 2012年9月28日承認、CTD2.6.4-4.1） [20124349]
- 44) 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） [20113033]
- 45) 社内資料：肝細胞、肝ミクロソーム、及び肺ミクロソームでの代謝（シーブリ 2012年9月28日承認、CTD2.6.4-5） [20124350]
- 46) 社内資料：肝細胞での代謝（シーブリ 2012年9月28日承認、CTD2.6.4-5） [20124436]

- 47) 社内資料：小腸マイクロソーム及び小腸 S9 画分での代謝 (シーブリ 2012 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.4-5) [20124437]
- 48) 社内資料：外国人慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした反復投与試験 (シーブリ 2012 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.2-2.2.1) [20124345]
- 49) 社内資料：社内資料：ラット代謝物 (in vivo) (2012 年 9 月 28 日承認、シーブリ CTD2.6.4-5.3) [20125858]
- 50) 社内資料：代謝酵素の同定 (オンプレス 2011 年 7 月 1 日承認、CTD2.6.4-5.2) [20113034]
- 51) 社内資料：Caco-2 細胞単層膜を用いた膜透過性試験 [20113035]
- 52) 社内資料：代謝に関わる CYP 分子種の同定 (シーブリ 2012 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.4-5) [20124351]
- 53) 社内資料：CYP 各分子種に対する阻害作用 (シーブリ 2012 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.4-7.1) [20124438]
- 54) 社内資料：CYP2B6 に対する阻害作用 (シーブリ 2012 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.2 3.3.1) [20124354]
- 55) 社内資料：MDR1、MRP2 及び BCRP に対する阻害作用 (シーブリ 2012 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.4-7.1) [20124353]
- 56) 社内資料：OATP1B1 及び OATP1B3 に対する阻害作用 [20143488]
- 57) 社内資料：OAT1 及び OAT3 に対する阻害作用 [20143489]
- 58) 社内資料：OCT1 及び OCT2 に対する阻害作用 (シーブリ 2012 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.4-7.1) [20124355]
- 59) 社内資料：代謝酵素及びトランスポーターに対する誘導作用 (シーブリ 2012 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.4-7.1) [20124352]
- 60) McCormack PL et al. : Drugs 2006; 66(8): 1151-1168 (PMID : 16789800) [20200338]
- 61) 社内資料：外国人健康成人を対象とした反復投与試験 [20113029]
- 62) 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 (オンプレス 2011 年 7 月 1 日承認、CTD2.7.2-2.1.1.1) [20113036]
- 63) Kaltiala E et al. : J. Pharm. Pharmacol. 1974; 26(5): 352-354 (PMID : 4153115) [20124455]
- 64) 社内資料：シメチジンとの薬物間相互作用 (シーブリ 2012 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.2.2-4.1) [20124341]
- 65) Affrime MB et al. : J. Clin. Pharmacol. 2000; 40(11): 1227-1236 (PMID : 11075308) [20200339]
- 66) 社内資料：インダカテロール、グリコピロニウム、及び MF の阻害又は誘導作用 (CTD2.4-4.6.1) [20200325]
- 67) Arievidich H et al. : BMC. Pulm. Med. 2012; 12: 74 (PMID : 23217058) [20130990]
- 68) 社内資料：肝機能障害が薬物動態に及ぼす影響 (オンプレス 2011 年 7 月 1 日承認、CTD2.7.2-2.1.2.6) [20113040]
- 69) 社内資料：UGT1A1 変異型の薬物動態 (オンプレス 2011 年 7 月 1 日承認、CTD2.7.2-2.1.2.7) [20113041]
- 70) 社内資料：腎機能低下が薬物動態に及ぼす影響 (シーブリ 2012 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.2-2.1.2) [20124342]
- 71) 社内資料：エリスロマイシンとの薬物間相互作用 (オンプレス 2011 年 7 月 1 日承認、CTD2.7.2-2.1.2.10) [20113039]
- 72) 社内資料：リトナビルとの薬物間相互作用 [20134491]
- 73) 社内資料：ベラパミルとの薬物間相互作用 (オンプレス 2011 年 7 月 1 日承認、CTD2.7.2-2.1.2.9) [20113038]
- 74) 社内資料：ケトコナゾールとの薬物間相互作用 (オンプレス 2011 年 7 月 1 日承認、CTD2.7.2-2.1.2.8) [20113037]

- 75) Johnson M : Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 1998; 158(5 Pt 3): S146- S153 (PMID : 981773) [20200359]
- 76) Roscioni SS et al. : Respir. Res. 2009; 10(1): 88 (PMID : 19788733) [20200360]
- 77) Cazzola M., et al. : Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 2013; 187(7): 690-696 (PMID : 23348973) [20200361]
- 78) Barnes PJ : Life. Sci. 1993; 52(5-6): 521-527 (PMID : 8441331) [20200363]
- 79) Nahorski SR et al. : Life. Sci. 1997; 60(13-14): 1039-1045 (PMID : 9121345) [20200364]
- 80) Zaagsma J et al. : Life. Sci. 1997; 60(13-14): 1061-1068 (PMID : 9121348) [20200365]
- 81) Barnes PJ : Pharmaceuticals (Basel). 2010; 3(3): 514-540 (PMID : 27713266) [20200362]
- 82) Carstairs JR et al. : Am. Rev. Respir. Dis. 1985; 132(3): 541-547 (PMID : 2864008) [20134531]
- 83) Mak JC et al. : Am. Rev. Respir. Dis. 1990; 141(6): 1559-1568 (PMID : 2350099) [20134532]
- 84) Ikeda T et al. : Br. J. Pharmacol. 2012; 166(6): 1804-1814 (PMID : 29626716) [20200377]
- 85) Calzetta L et al. : Curr. Opin. Pharmacol. 2018; 40: 95-103 (PMID : 29626716) [20200380]
- 86) Cazzola M et al. : COPD 2009; 6(5): 404-415 (PMID : 19863370) [20134535]
- 87) Cazzola M et al. : Br. J. Pharmacol. 2011; 163(1): 4-17 (PMID : 21232045) [20200366]
- 88) Barnes PJ et al. : J. Biol. Chem. 2011; 286(38): 32899-32905 (PMID : 21799015) [20200367]
- 89) Newton Rand et al. : Br. J. Pharmacol. 2016; 173(24): 3405-3430 (PMID : 7646470) [20200368]
- 90) Mak JC et al. : Am. J. Physiol. 1995; 268(1 Pt 1): L41-6. (PMID : 7840227) [20200369]
- 91) Kalavantavanich K et al. : Am. J. Physiol.Lung. Cell. Mol. Physiol. 2000; 278(5): L1101-L1106 (PMID : 10781443) [20200370]
- 92) Usmani OS et al. : Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 2005; 172(6): 704-712 (PMID : 15860753) [20200371]
- 93) Joshi T et al. : Br. J. Pharmacol. 2015; 172(10): 2634-2653 (PMID : 25598440) [20200372]
- 94) Peters SP et al. : N. Engl. J. Med. 2010; 363(18): 1715-1726 (PMID : 0979471) [20200373]
- 95) Kerstjens HA et al. : N. Engl. J. Med. 2012; 367(13): 1198-1207 (PMID : 22938706) [20200374]
- 96) Kew KM et al. : Cochrane Database Syst. Rev. 2016; -(1): CD011721 (PMID : 26798035) [20200375]
- 97) Cazzola M et al. : Pulm. Pharmacol. Ther. 2016; 36: 1-9 (PMID : 26656790) [20200376]

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

2022年9月現在、カナダ、欧州、スイス、オーストラリアなど世界60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、長時間作用性吸入 β_2 刺激剤及び長時間作用性吸入抗コリン剤の併用が必要な場合）

6. 用法及び用量

通常、成人にはエナジア吸入用カプセル中用量1回1カプセル（インダカテロールとして150 μ g、グリコピロニウムとして50 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。

なお、症状に応じてエナジア吸入用カプセル高用量1回1カプセル（インダカテロールとして150 μ g、グリコピロニウムとして50 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）を1日1回本剤専用の吸入器具を用いて吸入する。

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。

主要国における承認状況（2024年1月時点）

国名	欧州
販売会社	Novartis
販売名	Enerzair Breezhaler 114 micrograms/46 micrograms/136 micrograms inhalation powder, hard capsules
剤形・規格	Each capsule contains 150 mcg of indacaterol (as acetate), 63 mcg of glycopyrronium bromide equivalent to 50 mcg of glycopyrronium and 160 mcg of mometasone furoate.
承認年月	2020年7月
効能又は効果	Enerzair Breezhaler is indicated as a maintenance treatment of asthma in adult patients not adequately controlled with a maintenance combination of a long-acting beta2-agonist and a high dose of an inhaled corticosteroid who experienced one or more asthma exacerbations in the previous year.
用法及び用量	The recommended dose is one capsule to be inhaled once daily. The maximum recommended dose is 114 mcg/46 mcg/136 mcg once daily. 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.

（2023年10月改訂）

X II-2. 海外における臨床
支援情報

1) 妊娠に関する海外情報

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、欧州の添付文書や豪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、インダカテロール及びグリコピロニウムの動物実験で胎盤通過性が報告されている（インダカテロール：ラット、グリコピロニウム：マウス、ウサギ、イヌ）。

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、グリコピロニウム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
<p>欧州の添付文書 (2023年10月改訂)</p>	<p><u>Pregnancy</u> There are insufficient data from the use of Enerzair Breezhaler or its individual components (indacaterol, glycopyrronium and mometasone furoate) in pregnant women to determine whether there is a risk. Indacaterol and glycopyrronium were not teratogenic in rats and rabbits following subcutaneous or inhalation administration, respectively (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. Like other medicinal products containing beta2-adrenergic agonists, indacaterol may inhibit labour due to a relaxant effect on uterine smooth muscle. 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> There is no information available on the presence of indacaterol, glycopyrronium 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, glycopyrronium and mometasone furoate have been detected in the milk of lactating rats. Glycopyrronium reached up to 10-fold higher concentrations in the milk of lactating rats than in the blood of the dam after intravenous administration. 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 the benefit of therapy for the woman.</p> <p><u>Fertility</u> Reproduction studies and other data in animals did not indicate a concern regarding fertility in either males or females.</p>

<参考>

indacaterol、glycopyrronium、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

オーストラリアの分類 (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、欧州共通の添付文書とは異なる。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
欧州の添付文書 (2023年10月改訂)	<u>Paediatric population</u> The safety and efficacy of Enerzair Breezhaler in paediatric patients below 18 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/>) を確認すること。

エナジア[®]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、アデキセラを吸入しないでください（同じ薬が含まれています）。

使用にあたっての注意

- 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。吸入できていないこと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。
- 吸入の直前にアルミシートからカプセルを取り出してください。
- 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す。
- 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、目に入ると目の異常が気づいたときは、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、口をすすいで、口の中に残っているお薬を洗い流してください。口に含んだ水は、飲みます。吐き出してください。

エナジア[®]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

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

- 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、乾いている薬（粉末）を取り除いてください。
- 水洗いはしないでください。
- 取扱説明書に記載の吸入器（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。

※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）を倒してもう一度ステップ3を行ってください。

※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）を倒し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。**
- 緑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、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。

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。

再側の緑色のボタンを1度だけ、しっかりと最後まで押しします。

（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）

最後まで押したら緑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。

吸入が終わったら、苦しくならない程度に息を止め、マウスピース（吸入口）を口から離し、息をはき出します。

息を吸い込むとカプセル充填部（穴）の中でカプセルが回転し、薬（粉末）が放出されます。息を吸い込んでもカプセルの回転する音が聞こえない場合は、カプセルがカプセル充填部に詰まっている可能性があります。慎重にカプセルの詰まりをゆるめてください。このとき、再側の緑色のボタン（吸入口）を閉じ、ステップ3を行ってください。

薬（粉末）が空

本体を横に倒して空のカプセルを捨て、マウスピース（吸入口）を閉じてキャップを元に戻します。

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、口に含んだ水は、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