

貯法：室温保存

※有効期間：36ヵ月

	中用量	高用量
承認番号	30200AMX00492000	30200AMX00493000
販売開始	2020年8月	2020年8月

3成分配合喘息治療剤
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吸入用カプセル

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 ENERZAIR[®] inhalation capsules

処方箋医薬品
(注意－医師等の処方箋により使用すること)

NOVARTIS

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 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。〕
- 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]
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 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。〕
- 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]

3. 組成・性状

3.1 組成

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ユラ吸入用カプセル中用量で、また本剤高用量とアテキユ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。（アテキユラ吸入用カプセル：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）

3.2 製剤の性状

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
	内容物	白色の粉末
識別コード	◇・IGM150-50-80	◇・IGM150-50-160
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

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）

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。

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。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 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]
- 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。

8. 重要な基本的注意

- 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。
- 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。
- 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に指導すること。また、投与を中止する場合には観察を十分に行うこと。
- 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。
- 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。
- 全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いが、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の

で、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ので、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]

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]

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]

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。

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。

10. 相互作用

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

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
デスモ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

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4を阻害する薬剤 エリスロマイシン等 [16.7.1、16.7.4、16.7.7参照]	ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。 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Cmax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、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。 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Cmax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 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。

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）

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	—	筋痙攣、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

13. 過量投与

13.1 症状

β_2 刺激剤の薬理学的作用による症状（頻脈、振戦、動悸、頭痛、悪心、嘔吐、傾眠、心室性不整脈、代謝性アシドーシス、低カリウム血症及び高血糖等）、抗コリン剤の薬理学的作用による症状（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。

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) 吸入の直前にプリスター（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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

日本人健康成人に本剤中用量（150/50/80 μ g）又は本剤高用量（150/50/160 μ g）を反復吸入投与したとき、投与初日及び投与14日目のインダカテロール、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血漿中濃度はそれぞれ15分、5分及び1～2時間（中央値）で最高値に達した。AUCから算出した累積率（Racc、平均値）は、インダカテロールで3.09～3.32、グリコピロニウムで2.74～2.86、モメタゾンフランカルボン酸エステルで1.37～1.50であった。

日本人健康成人に本剤150/50/80又は150/50/160 μ gを1日1回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モメタゾンフランカルボン酸エステルの薬物動態パラメータ

		インダカテロール	
薬物動態パラメータ	投与日	150/50/80 μ g 16例	150/50/160 μ g 14例
Tmax (h)	Day1	0.250 (0.250-0.500)	0.250 (0.250-0.250)
	Day14	0.250 (0.250-0.250)	0.250 (0.250-0.250)
Cmax (pg/mL)	Day1	388 $\pm$ 98.2	338 $\pm$ 96.8
	Day14	595 $\pm$ 162	593 $\pm$ 165
AUC _{0-24h} (h $\cdot$ pg/mL)	Day1	1090 $\pm$ 273	1010 $\pm$ 347
	Day14	3360 $\pm$ 1020	3330 $\pm$ 1240

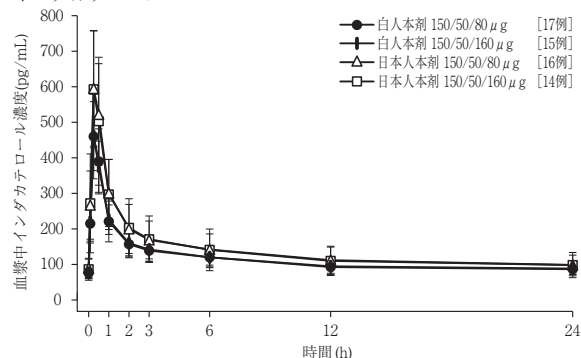
		グリコピロニウム	
薬物動態パラメータ	投与日	150/50/80 μ g 16例	150/50/160 μ g 14例
Tmax (h)	Day1	0.0833 (0.0833-0.0833)	0.0833 (0.0833-0.0833)
	Day14	0.0833 (0.0833-0.0833)	0.0833 (0.0833-0.0833)
Cmax (pg/mL)	Day1	318 $\pm$ 170	296 $\pm$ 141
	Day14	467 $\pm$ 164	464 $\pm$ 198
AUC _{0-24h} (h $\cdot$ pg/mL)	Day1	294 $\pm$ 74.4	278 $\pm$ 87.8
	Day14	772 $\pm$ 162	751 $\pm$ 131

		モメタゾンフランカルボン酸エステル	
薬物動態パラメータ	投与日	150/50/80 μ g 16例	150/50/160 μ g 14例
Tmax (h)	Day1	2.00 (0.500-3.00)	1.00 (0.250-2.00)
	Day14	2.00 (0.250-3.00)	2.00 (0.250-3.00)
Cmax (pg/mL)	Day1	105 $\pm$ 17.2	197 $\pm$ 36.0
	Day14	141 $\pm$ 26.5	268 $\pm$ 50.6
AUC _{0-24h} (h $\cdot$ pg/mL)	Day1	936 $\pm$ 141	1730 $\pm$ 291
	Day14	1270 $\pm$ 202	2540 $\pm$ 357

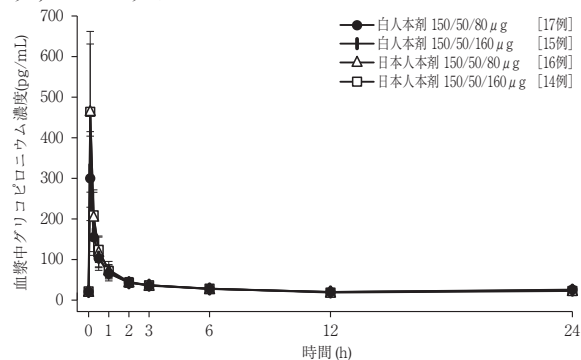
Tmaxは中央値（最小値-最大値）を、それ以外は平均値 $\pm$ 標準偏差を示す。

日本人及び白人健康成人に本剤150/50/80又は150/50/160 μ g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モメタゾンフランカルボン酸エステルの14日目の血漿中濃度推移

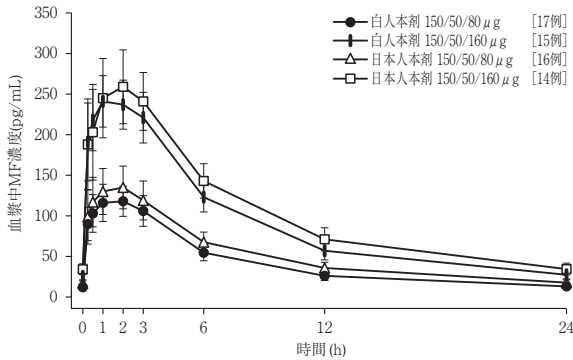
インダカテロール



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：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。

本剤を吸入投与したとき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、及びモメタゾンフランカルボン酸エステルの血漿中トラフ濃度は、単剤投与時のインダカテロールマレイン酸塩、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（ツイストヘラーによる中用量400 μ g及び高用量800 μ g）と同程度であった。

16.2 吸収

健康成人に本剤を吸入投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、インダカテロールで約43%¹⁾、グリコピロニウムで40%²⁾と推定された（外国人のデータ）。

健康成人にインダカテロールを経口投与¹³⁾したときの吸入投与時に対する相対的バイオアベイラビリティは46%であり、インダカテロールは消化管からも吸収されることが考えられた³⁾（外国人のデータ）。

健康成人に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吸収及び消化管吸収の寄与はそれぞれ約90%及び約10%であった。経口投与時¹³⁾の絶対的バイオアベイラビリティは約5%であった²⁾（外国人のデータ）。

16.3 分布

インダカテロールのヒト血清中蛋白結合率は94%～95%、ヒト血漿中蛋白結合率は95%～96%であった⁴⁾。

健康成人にインダカテロールを静脈内投与したときの分布容積は2,560Lであった¹⁾（外国人のデータ）。

グリコピロニウムのヒト血漿中蛋白結合率は1～10ng/mLの濃度範囲で38%～41%であった⁵⁾。

健康成人にグリコピロニウムを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²⁾（外国人のデータ）。

モメタゾンフランカルボン酸エステルのヒト血漿蛋白結合率は99.0%～99.5%であった。

16.4 代謝

健康成人男子に¹⁴Cインダカテロール800 μ g¹³⁾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、総放射能の約1/3を占めた。主な代謝経路は、ベンジル炭素の一水酸化、グルクロン酸抱合、酸化的開裂及びN-脱アルキル化反応と推察された⁶⁾。

インダカテロールは主としてCYP3A4とUGT1A1で代謝され、Pgpの低親和性の基質であることが示唆された^{7,8)}（外国人のデータ）。

*In vitro*試験において、グリコピロニウムの主な代謝物は、水酸化による一水酸化体、二水酸化体、並びに加水分解で生じたカルボン酸誘導体であった。酸化的代謝には複数のCYP分子種の関与が考えられた⁹⁻¹²⁾。

グリコピロニウム吸入投与時のカルボン酸誘導体の血漿中曝露量は未変化体と同程度であった²⁾。慢性閉塞性肺疾患患者にグリコピロニウムを吸入投与したとき、抱合代謝物は尿中に投与量の約3%排泄された¹³⁾（外国人のデータ）。

モメタゾンフランカルボン酸エステルはヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験では広範な代謝が認められ、生成する複数の代謝物の1つとして6 β 水酸化体が確認された。6 β 水酸化体の生成に関与するP450分子種はCYP3A4であることが確認されている。[10.参照]

16.5 排泄

日本人健康成人男子にインダカテロールを単回吸入投与し

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。また、このときの腎クリアランスは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。健康成人男子に¹⁴C標識したインダカテロール800 μ gを単回経口投与したとき、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^{1,6,14)}（日本人及び外国人のデータ）。

日本人健康成人にグリコピロニウムを吸入投与したときの未変化体の尿中排泄量は、投与量の13.0%～15.5%であった。

グリコピロニウム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¹⁵⁾。グリコピロニウムの腎クリアランス及び腎外クリアランスは、それぞれ全身クリアランスの60%～70%及び30%～40%であった^{2,16)}。グリコピロニウムを吸入投与したときの消失半減期は33～57時間であった^{2,17)}（外国人のデータ）。

健康成人男性に³H-モメタゾンフランカルボン酸エステル約971 μ g¹³⁾を単回吸入投与したとき、放射能は主に糞中に排泄され（73.5%）、尿中放射能排泄率は7.57%であった（外国人のデータ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者におけるインダカテロールの薬物動態

軽度及び中等度の肝機能障害患者にインダカテロールを単回吸入投与したとき、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は健康成人の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¹⁸⁾（外国人のデータ）。

16.6.2 腎機能障害患者におけるグリコピロニウムの薬物動態

腎機能障害患者にグリコピロニウム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¹⁶⁾（外国人のデータ）。[9.2.1参照]

16.6.3 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

活性の低いUGT1A1変異型を有する被験者にインダカテロールを反復吸入投与したとき、定常状態時のC_{max}及びAUCはそれぞれ野生型を有する被験者の1.2倍であった¹⁹⁾（外国人のデータ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 インダカテロールとエリスロマイシン

健康成人男子にエリスロマイシン400mg（経口投与）とインダカテロール300 μ g（吸入投与）を併用したとき、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²⁰⁾（外国人のデータ）。[10.2参照]

16.7.2 インダカテロールとベラパミル

健康成人男子にベラパミル80mg（経口投与）とインダカテロール300 μ g（吸入投与）を併用したとき、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²¹⁾（外国人のデータ）。[10.2参照]

16.7.3 インダカテロールとリトナビル

健康成人にリトナビル300mg（経口投与）とインダカテロール300 μ g（吸入投与）を併用したとき、インダカテロールのAUCが1.6～1.8倍に上昇した²²⁾（外国人のデータ）。[10.2参照]

16.7.4 インダカテロールとケトコナゾール（経口剤は国内未発売）

健康成人男子にケトコナゾール200mg（経口投与）とインダカテロール300 μ g（吸入投与）を併用したとき、インダカテロールのC_{max}及びAUCがそれぞれ1.3倍及び1.9倍に上昇した²³⁾（外国人のデータ）。[10.2参照]

16.7.5 グリコピロニウムとシメチジン

健康成人にシメチジン800mg（経口投与）とグリコピロニ

ウム100 μ g（吸入投与）を併用したとき、グリコピロニウムのAUCは1.2倍に上昇し、腎クリアランスは23%低下した¹⁷⁾（外国人のデータ）。

16.7.6 グリコピロニウムの*in vitro*試験

グリコピロニウムはCYP2D6及びCYP3A4/5（ミダゾラム水酸化）に対して阻害作用を示し、IC50はそれぞれ100 μ M及び230 μ Mであった^{24,25)}。トランスポーターを強制発現させたMDCK II細胞を用いた検討で、グリコピロニウムはOCT1及びOCT2に対して阻害作用を示し、IC50はそれぞれ47 μ M及び17 μ Mであった²⁶⁾。

16.7.7 モメタゾンフランカルボン酸エステルとケトコナゾール（経口剤は国内未発売）

健康成人男子にケトコナゾール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（外国人のデータ）。[10.2参照]
注）承認されたインダカテロールの用法及び用量は、1日1回150 μ gの吸入投与である。承認されたグリコピロニウムの用法及び用量は、1日1回50 μ gの吸入投与である。承認されたモメタゾンフランカルボン酸エステルの最大用量は1日800 μ gである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（2302試験）

中用量～高用量ICS/LABAでコントロールが不十分で、過去1年以内の喘息増悪歴を有する成人気管支喘息患者3092例（日本人患者78例を含む）を対象とした52週間の無作為化二重盲検並行群間比較試験で、本剤中用量（150/50/80 μ g）、高用量（150/50/160 μ g）、アテキュラ吸入用カプセル中用量（150/160 μ g）、同吸入用カプセル高用量（150/320 μ g）を1日1回吸入投与した。投与26週後のトラフFEV₁は下表のとおりであり、本剤中用量とアテキュラ吸入用カプセル中用量及び本剤高用量とアテキュラ吸入用カプセル高用量の対比較において、統計学的に有意な差が認められた。本剤による副作用は、52週間の治療期間中に本剤高用量群で8.3%（616例中51例）、本剤中用量群で7.5%（617例中46例）に認められた。主な副作用は、本剤高用量群では発声障害3.4%（616例中21例）及び本剤中用量群では発声障害1.3%（617例中8例）であった²⁷⁾。

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）

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	本剤群とアテキュラ群との差 [95%信頼区間] [#] 調整後p値 ^{*,*}
中用量群	本剤	1.726±0.597 (616)	2.032±0.707 (535)	0.301±0.371 (535)	0.074 [0.036, 0.112] <0.001
	アテキュラ	1.740±0.617 (607)	1.974±0.722 (526)	0.229±0.352 (526)	
高用量群	本剤	1.738±0.610 (615)	2.039±0.717 (537)	0.319±0.366 (537)	0.065 [0.027, 0.103] 0.002
	アテキュラ	1.738±0.610 (611)	1.998±0.709 (527)	0.254±0.373 (527)	
S/F群		1.709±0.588 (612)	1.935±0.695 (504)	0.209±0.375 (504)	

平均値±標準偏差（例数）

アテキュ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、アテキュ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、S/F：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

#：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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

〈インダカテロール〉

長時間作用性の β 受容体刺激薬であり、 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²⁸⁾。

〈グリコピロニウム〉

長時間作用性の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、M₅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²⁹⁾。

〈モメタゾンフランカルボン酸エステル〉

合成ステロイドであり、グルココルチコイド受容体に親和性を示す³⁰⁾。

18.2 気管支拡張作用

〈インダカテロール/グリコピロニウム〉

モルモット摘出気管を用いたカルバコール誘発収縮に対して濃度依存的な抑制作用を示した。インダカテロールとグリコピロニウムの併用により、相加作用が示された³¹⁾。

〈インダカテロール〉

覚醒下モルモットにおけるセロトニン及び麻酔下アカゲザルにおけるメサコリンによる気管支収縮に対して持続的な抑制作用を示した^{32,33)}。

〈グリコピロニウム〉

ムスカリン受容体刺激によって誘発されたモルモット及びヒトの摘出気管収縮に対して抑制作用を示した³⁴⁾。ラット及びアカゲザルにおけるメサコリン誘発気道収縮に対して持続的な抑制作用を示した^{35,36)}。

18.3 抗炎症作用

〈モメタゾンフランカルボン酸エステル〉

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³⁷⁾（*in vitro*）。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³⁸⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

インダカテロール酢酸塩（Indacaterol Acetate）

化学名

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

分子式

C₂₄H₂₈N₂O₃・C₂H₄O₂

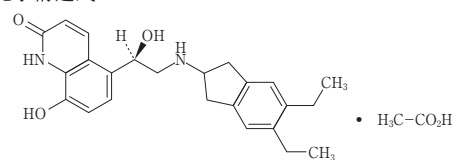
分子量

452.54

性状

白色～黄色又は淡褐色の粉末である。

化学構造式



一般的名称

グリコピロニウム臭化物（Glycopyrronium Bromide）

化学名

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

分子式

C₁₉H₂₈BrNO₃

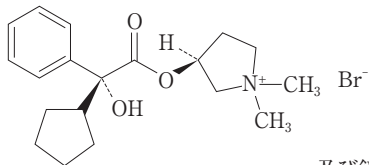
分子量

398.33

性状

白色の粉末である。

化学構造式



及び鏡像異性体

一般的名称

モメタゾンフランカルボン酸エステル
(Mometasone Furoate)

化学名

[(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

分子式

C₂₇H₃₀Cl₂O₆

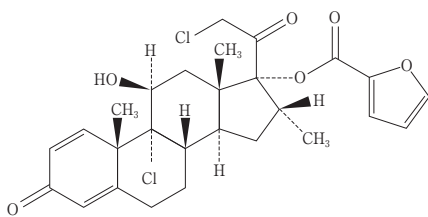
分子量

521.43

性状

白色の粉末である。

化学構造式



20. 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。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

*22. 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)

23. 主要文献

- 社内資料：吸入投与時の絶対的バイオアベイラビリティの評価 (オンプレス2011年7月1日承認、CTD2.7.1-2.2.1.1) [20113030]
- 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]
- 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 (オンプレス2011年7月1日承認、CTD2.7.1-2.2.1.2) [20113031]
- 社内資料：血漿及び血清中蛋白結合率 (オンプレス2011年7月1日承認、CTD2.6.4-4.1) [20113032]
- 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]
- 社内資料：吸収、代謝及び排泄の検討 (オンプレス2011年7月1日承認、CTD2.7.2-2.1.2.5) [20113033]
- 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]
- 社内資料：Caco-2細胞単層膜を用いた膜透過性試験 (オンプレス2011年7月1日承認、CTD2.6.4-7.2) [20113035]
- 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]

- 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]
- 社内資料：小腸ミ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]
- 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]
- 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]
- 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]
- 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]
- 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]
- Dumitras S., et al. : Int J Clin Pharmacol Ther. 2013;51(10):771-779 [20143374]
- 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]
- 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]
- 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]
- 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]
- 社内資料：リトナビルとの薬物間相互作用 [20134491]
- 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]
- 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]
- 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]
- 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]
- 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]
- 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 (オンプレス2011年7月1日承認、CTD2.4-3.1.1) [20113374]
- 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]
- Valotis A., et al. : J. Pharm. Sci. 2004;93:1337-1350. [20200198]
- 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]
- 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 (オンプレス2011年7月1日承認、CTD2.4-3.1.4) [20113370]
- 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 (オンプレス2011年7月1日承認、CTD2.4-3.1.4) [20113371]
- Villetti G., et al. : Br. J. Pharmacol. 2006;148(3):291-298. [20124439]

- 35) 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
(シープリ2012年9月28日承認、CTD2.6.2-2.3.1.1)
[20124347]
- 36) 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
(シープリ2012年9月28日承認、CTD2.6.2-2.3.1.3)
[20124348]
- 37) Umland SP., et al. : J. Allergy Clin. Immunol.
1997;100:511-519. [20200199]
- 38) Chapman RW., et al. : Arzneimittel-Forsch./Drug Res.
1998;48:384-391. [20200200]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9：00～17：30
(祝日及び当社休日を除く)

www.novartis.co.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売（輸入）

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

(08)

