2.4 非臨床試験の概括評価

目　次

目　次 2
表 一 覧 3
略号一覧 4
1 緒言 6
2 非臨床試験計画の概要及び GLP 適合性 6
3 薬理試験 7
3.1 効力を裏付ける試験 7
3.1.1 細胞活性 7
3.1.2 作用機序 8
3.2 副次的薬理試験 9
3.3 安全性薬理試験 9
3.4 薬力学的薬物相互作用試験 9
4 薬物動態試験 9
4.1 分析法 10
4.2 吸収及びバイオアベイラビリティ 10
4.3 分布 11
4.4 代謝（動物間の比較） 11
4.5 排泄 12
4.6 薬物動態学的薬物相互作用 13
4.6.1 インダカテロール，及び MF の阻害又は誘導作用 13
4.6.2 インダカテロール，及び MF に対する相互作用 14
4.6.3 インダカテロール，及び MF 間の相互作用 15
4.7 トキシコキネティクス 15
5 毒性試験 16
5.1 単回投与毒性試験 17
5.2 反復投与毒性試験 17
5.3 遺伝毒性試験 19
5.4 がん原性試験 19
5.5 生殖発生毒性試験 19
5.6 曝露量の比較 19
5.7 局所刺激性試験 21
5.8 その他の毒性試験 21
6 不純物及び分解物 21
7 安全性の総合評価 22
8 結論 22

9 参考文献 23

表 一 覧

Table 5-1 反復投与毒性試験 18
Table 5-2 インダカテロールのトキシコキネティクスパラメータ 20
Table 5-3 MF のトキシコキネティクスパラメータ 20
Table 5-4 インダカテロールの肺における予測曝露量比 21
Table 5-5 MF の肺における予測曝露量比 21

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
ACKR1	atypical chemokine receptor 1	-
AUC	the area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve	血漿（血清／血液）中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC0-t	the area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve from time zero to time 't'	0 時間から投与後時間 t までの血漿（血清／血液）中薬物濃度-時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白質
Ca^{2+}	calcium ion	カルシウムイオン
cAMP	cyclic adenosine monophosphate	環状アデノシン一リン酸
Cgut	concentration in the gut lumen	消化管腔内濃度
Cmax	maximum drug plasma (serum/blood) concentration	最高血漿（血清／血液）中薬物濃度
Cmax,ss	maximum drug plasma (serum/blood) concentration at steady state	定常状態における最高血漿（血清／血液）中薬物濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DARC	duffy antigen receptor for chemokines	-
Fa	fraction absorbed	吸収率
Fabs	absolute bioavailability	絶対的バイオアベイラビリティ
GINA	global initiative for asthma	-
GRE	glucocorticoid response element	グルココルチコイド応答配列
GTP	Guanosine triphosphate	グアノシン三リン酸
GTPase	guanosine triphosphatase	グアノシントリフォスファターゼ
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC50	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICS	inhaled corticosteroid	吸入ステロイド
Ki	inhibition constant	阻害定数
LABA	long acting β_2 agonist	長時間作用性 β_2 刺激薬
LC-MS	liquid chromatography-mass spectrometry	液体クロマトグラフィー質量分析
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤・毒性化合物排出
MF	mometasone furoate	モメタゾンフランカルボン酸エステル
MRP	multidrug resistance associated protein	多剤耐性関連蛋白質
NMR	nuclear magnetic resonance	核磁気共鳴
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白
PK	pharmacokinetics	薬物動態
RGS2	regulator of G-protein signaling 2	-

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
T1/2	elimination half life	消失半減期
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
Tmax	time to reach the maximum drug plasma (serum/blood) concentration following drug administration	最高血漿（血清／血液）中薬物濃度到達時間
UGT	uridine diphosphate-glucuronosyltransferase	ウリジン 5'-二リン酸-グルクロノシルトランスフェラーゼ
Vss	distribution volume at steady state	定常状態における分布容積

1 緒言

QMF149 は長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）であるインダカテロール酢酸塩と吸入ステロイド（ICS）のモメタゾンフランカルボン酸エステル（以下 MF）の 2 有効成分固定用量配合剤であり，気管支喘息の適応取得を目的として開発された。QMF149 は単容量型ドライパウダー吸入器（Concept 1，商品名：Breezhaler）を用いて吸入投与する吸入用カプセルで，ICS 含量に応じて低用量，中用量，高用量の 3 製剤がある。本邦では，インダカテロールの塩違いであるインダカテロールマレイン酸塩が Breezhaler を用いて吸入する慢性閉塞性肺疾患治療薬として承認されており，MF が Twisthaler を用いて吸入する気管支喘息治療薬として承認されている。QMF149 の薬理作用はインダカテロール及びモメタゾンの作用に基づくものであり，個々の成分の薬理作用プロファイルはそれぞれの承認申請時において評価済みである。

気管支喘息の病因・病態は多様であるが，気道の慢性炎症及び気道狭窄が特徴的に認められる。喘息における気道炎症成立には好酸球をはじめとした種々の炎症細胞の寄与が認められる他，気道上皮細胞等の病変組織部を構成する細胞から遊離される炎症性メディエーター並びにサイトカインにより炎症が進展すると考えられている。気道炎症とそれに伴う気道上皮傷害の持続・遷延を背景として変動性のある気道狭窄が誘導され，さらに気道過敏性及び気道リモデリングが生じる。臨床症状としては繰り返し起こる咳，喘鳴，呼吸困難並びに発作等の喘息症状が認められるようになる（喘息予防・管理ガイドライン 2018）。

喘息の長期的なコントロールを目的とした長期管理薬としてステロイドの有用性が確立されている。国内外のガイドラインにおいて，副作用発現防止の観点から ICS が最も効果的な抗炎症薬として推奨されている。また，気道狭窄に対しては気管支拡張薬である LABA が推奨されており，その使用には ICS との併用が必須である。β_2 刺激薬とステロイド併用に関しては両者の薬理作用にクロストークが存在していることが知られており，併用により作用の増強が認められ，LABA / ICS 併用の臨床効果は既に十分に確立されている（GINA 2018，喘息予防・管理ガイドライン 2018）。

QMF149 は MF による抗炎症効果並びにインダカテロールによる気管支拡張効果を示し，さらに併用による作用の増強が期待できることから，気管支喘息の長期管理薬として有用であると考えられる。なお，MF の非臨床の評価はアズマネックスツイストヘラー100 µg 60 吸入，200 µg 60 吸入申請時に MSD 株式会社によって実施されており，同社との契約によって当該資料の使用を許諾されている。

2 非臨床試験計画の概要及び GLP 適合性

インダカテロール及び MF 個々の薬理試験，薬物動態試験及び毒性試験成績については，それぞれ単剤での承認申請時において評価済みである。なお，実施した非臨床薬理試験ではインダカテロールマレイン酸塩を使用している。インダカテロール酢酸塩とインダカテロールマレイン酸

塩の有効性は同様であることが確認されており（QVM149B2203 試験）（2.7.2-2.1.2.3 項），以下特別に記載した場合を除き，塩の差異にかかわらずインダカテロールと表記した。また，本項において記載されているインダカテロール並びに MF の用量は遊離塩基量として表示している。

QMF149 の効力を裏付ける試験として，ヒト気道上皮細胞株を用いて MF の遺伝子発現調節作用に対するインダカテロール上乗せ効果を評価した。喘息治療において β_2 刺激薬／ステロイドの増強効果が示唆されており（3.1.2.2 項），その臨床的有用性は既に十分に確立している。このことから，QMF149 の *in vivo* 試験は実施しなかった。また，副次的薬理試験に関しては個々の成分の承認申請時に評価済みであることから実施しなかった。

QMF149 の毒性試験はラット及びイヌを用いた 13 週間反復投与毒性試験を実施した。また，QMF149 に含まれるインダカテロールが現在本邦で承認されているマレイン酸塩より，酢酸塩に変更されていることから，両塩における薬物動態及び毒性プロファイルを比較するためラットを用いた薬物動態試験及びイヌを用いた 4 週間反復投与毒性試験を実施した。実施した毒性試験は日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）の M3(R2) ガイドライン（医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドライン）及びその他の安全性に関する ICH ガイドラインに従い， GLP に準拠しノバルティス社又は[redacted] が委託した研究機関で実施した。

3 薬理試験

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 細胞活性

β_2 刺激薬及びステロイドの薬理作用にはクロストークが存在することが報告されている（3.1.2.2 項）。そこで，ヒト由来気道上皮細胞株 BEAS-2B を用いた *in vitro* 試験を実施し，MF の遺伝子発現調節作用に対するインダカテロールの上乗せ効果を検討した。BEAS-2B をインダカテロール（マレイン酸塩）又は MF 単剤若しくは両薬剤（併用群）を添加した培養液にて培養し，RNA 発現変動を解析した結果，*ACKR1*（atypical chemokine receptor 1）及び *RGS2*（regulator of G-protein signaling 2）の RNA 発現量が併用群において理論値で示される単剤加算を上回り，併用による増強作用が確認された[2.6.2-2.1 項]，[Table 2.6.3.1 RD-2018-00247]。

ACKR1（別名 DARC）及び RGS2 はいずれも喘息症状を制御・軽減させる作用を有していることが知られている。ACKR1 は炎症部位に発現が認められており，炎症性ケモカイン（CXC 及び CC モチーフを有するケモカインファミリー）と結合する。気道炎症において誘導されたケモカインを捕捉しその機能を抑制し抗炎症作用を示すことで喘息反応を制御する可能性が示唆されている（Gardner et al. 2004, Chapman et al. 2017）。RGS2 は Gq/11 タンパク質に選択性を有する GTPase 活性化タンパク質であり，Gq/11 タンパク質共役型受容体シグナルを負に調節する。G タンパク質共役型受容体に共役する三量体 G タンパク質（Gα，Gβ，Gγ）のうち Gα サブユニット

には主として 3 種類（Gs，Gi/o，Gq/11）存在することが知られている。喘息気道の気管支平滑筋細胞では Gq/11 タンパク質共役型受容体であるムスカリン受容体 M_3 サブタイプ（M_3 受容体）が活性化し，喘息症状を惹起していることが知られている。副交感神経（迷走神経）の興奮により副交感神経節後線維末端から放出されたアセチルコリンが気管支平滑筋細胞上の M_3 受容体に作用してその機能を刺激し，Gq/11 タンパク質が GTP と結合し活性化され，さらにホスホリパーゼ C 活性化，イノシトール 1,4,5 三リン酸産生を介して細胞内 Ca^{2+}濃度が上昇することにより平滑筋が収縮し気道狭窄が生じる。Gq/11 タンパク質は GTPase 活性を有しており，結合している GTP を加水分解することにより自己を不活性化させる。RGS2 は Gq/11 タンパク質に対し GTPase 活性を促進することにより不活性化を促進し，M_3 受容体シグナルを抑制する。その結果，気道平滑筋収縮が抑制され，喘息反応が軽減すると考えられている（Holden et al. 2011）。インダカテロール／MF 併用によってこれらの因子の発現増強が認められたことから，MF の遺伝子発現調節作用に対しインダカテロールの上乗せ効果が確認された。このことから QMF149 は抗炎症作用並びに気管支拡張作用を示すことで喘息反応を抑制し，QMF149 使用により喘息症状に対する治療効果の増強が得られると考えられる。

3.1.2 作用機序

3.1.2.1 各有効成分の作用機序

QMF149 の薬理作用は，インダカテロール（LABA）による気管支平滑筋弛緩作用並びに MF による抗炎症作用であると考えられる。

β_2 刺激薬（LABA）

β_2 刺激薬は気管支平滑筋に発現する Gs タンパク質共役型 β_2 受容体に作用し，その機能を刺激することでアデニル酸シクラーゼを活性化，セカンドメッセンジャーである cAMP 産生を誘導し，平滑筋を弛緩させる。β_2 刺激薬により気道収縮反応が抑制され気管支拡張作用が発揮される（Johnson 1998，Roscioni et al. 2009，Cazzola et al. 2013）。

吸入ステロイド（ICS）

ステロイドは標的組織の細胞において，細胞質のグルココルチコイド受容体に結合し，核内へ移行し，グルココルチコイド応答配列（GRE）に結合する。GRE と結合後，転写調節因子として働き，各種遺伝子の発現を誘導する。また，核内に移行したグルココルチコイド受容体は他の転写調節因子に作用してその転写活性を抑制し，遺伝子発現を阻止する。このステロイドの遺伝子発現調節作用により，抗炎症作用を有する因子の発現が誘導されることに加え炎症誘導作用を有する因子の発現が抑制され，抗炎症作用が発揮される。ステロイドは炎症性サイトカイン産生抑制，炎症性細胞の活性化／浸潤抑制，気道炎症／気道過敏性の抑制並びにアラキドン酸の代謝阻害による脂質メディエーター産生抑制等多岐にわたる作用を発揮することが知られている。ステ

ロイドの投与により気道炎症が制御され，喘息症状並びに呼吸機能改善及び増悪抑制といった治療効果が得られると考えられる（Barnes 2010，喘息予防・管理ガイドライン 2018）。

3.1.2.2 併用効果の作用機序

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（Barnes 2011，Newton and Giembycz 2016）。

ステロイドは β_2 受容体及び Gs タンパク質発現を誘導することが報告されている。これにより，細胞表面上の β_2 受容体数が増加し，β_2 刺激薬による β_2 受容体シグナルが増強される。また，β_2 刺激薬の長期連用に伴う β_2 受容体のダウンレギュレーションを抑制できる可能性も考えられる（Mak et al. 1995，Kalavantavanich and Schramm 2000）。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（Usmani et al. 2005，Joshi et al. 2015）。ヒト気道上皮細胞株を用いた *in vitro* 試験において，インダカテロール／MF 併用により *ACKR1* 及び *RGS2* の RNA 発現が単剤加算を上回っていたことから，ACKR1 のケモカイン捕捉作用を介した抗炎症作用並びに RGS2 による M_3 受容体シグナル抑制を介した気管支収縮抑制作用が増強されることが示唆される（3.1.1 項）。

3.2 副次的薬理試験

該当資料なし。

3.3 安全性薬理試験

イヌを用いた QMF149 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。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。なお，中神経系及び呼吸系に関する安全性薬理試験評価は各単剤において十分に実施されている。

3.4 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし。

4 薬物動態試験

QMF149 の個々の成分であるインダカテロール（マレイン酸塩），及び MF は，単剤療法又は併用療法として本邦で使用されている。なお，インダカテロール及び MF の動物における薬物動態試験成績については，単剤及び配合剤での承認申請時に提出済みである。

インダカテロール，及び MF の薬物動態（pharmacokinetics，PK）及び代謝については，非臨床及び臨床において検討されている。以下の項に示した非臨床試験結果は，単剤又は配合剤の承認申請時に提出した試験報告書及び文献から引用したものである。

4.1 分析法

動物及びヒトの血漿又は血清中のインダカテロール濃度は，液体クロマトグラフィータンデム質量分析（liquid chromatography-tandem mass spectrometry，LC-MS/MS）を用いてバリデートされた分析法により測定した。ヒト血漿中の定量下限（lower limit of quantification，LLOQ）は，臨床試験を通して，インダカテロールで 10 pg/mL 以下であった（「2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要」の 1.4 項）。ラット及びイヌの血清中インダカテロールの LLOQ は，それぞれ 0.2 ng/mL 以下及び 0.1 ng/mL 以下であった。TK 試験及び臨床試験において，動物及びヒトの血漿又は血清中のインダカテロールの安定性に問題はなかった。

総放射能は液体シンチレーション及び定量的全身オートラジオグラフィーにより測定した。血漿及び排泄物中の代謝物パターンを，オンライン又はオフライン放射能測定器と組み合わせた高速液体クロマトグラフィー（high performance liquid chromatography，HPLC）により分析した。代謝物構造解析は，液体クロマトグラフィー質量分析（liquid chromatography-mass spectrometry，LC-MS）及び核磁気共鳴（nuclear magnetic resonance，NMR）分光法を用いて実施した。

MF 単剤吸入剤の臨床開発では，MF の血漿中濃度は LC-MS を用いて LLOQ 50 pg/mL で測定されている（Affrime et al. 2000）。QMF149 の臨床試験において，MF の血漿中濃度は，より感度の高い LC-MS/MS を用いて LLOQ 0.250 pg/mL で測定した（「2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要」の 1.4 項）。QMF149 の TK 試験におけるラット及びイヌの血漿中 MF の LLOQ は，いずれも 10 pg/mL であった。

4.2 吸収及びバイオアベイラビリティ

インダカテロール

インダカテロールは検討したすべての動物種及びヒトにおいて経口投与後，最高血漿中薬物濃度到達時間（time to reach the maximum drug plasma concentration following drug administration，Tmax）0.5～2 時間で速やかに吸収された（1.13.1-1-オンブレス吸入用カプセル 150 µg CTD 2.6.4-3.2.1 項-Table 3-2）。放射能データに基づく吸収率（fraction absorbed，Fa）は，経口投与においてラットで 20%～34%，マウスで 53%～58%，及びイヌで 72%であった。気管内投与においては，ラットで 78%～90%と明らかに高い値を示した。一方，経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティ（absolute bioavailability，Fabs）は，マウスで 1%，ラットで 0%（検出されず）と極めて低く，イヌでは 33%であったことから，経口投与ではイヌで約 54%，げっ歯類で 99%～100%の初回通過効果を受けることが示唆された。また，気管内投与時のバイオアベイラビリティはラットで高く，肺からの吸収率と類似していたことから，肺吸収過程における初回通過効果はほとんどないことが示唆された。ラット及びイヌにおいて，吸入投与時のバイオアベイラビリティは，それぞれ約 12%及び 14%と推定された。

MF

ヒトにおいてアズマネックス（MF 市販製剤）の吸入器である Twisthaler と Breezhaler で Fabs は同様で 10%未満と考えられる（「2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要」の 3.1.2 項）。

4.3 分布

インダカテロール

インダカテロールの血漿蛋白結合率はラット，イヌのいずれの動物種及びヒトで高く，90.6%～96.2%であった。血球移行の割合はラットで 68.8%～74.2%，イヌで 52.5%～60.8%，及びヒトで 49.9%～58.4%であった（1.13.1-1-オンブレス吸入用カプセル 150 µg CTD 2.6.4-4.1 項）。

定常状態における分布容積（distribution volume at steady state，Vss）は概して高く（マウスで 34 L/kg，ラットで 26 L/kg，及びイヌで 13 L/kg），ウサギでやや低かった（5.3 L/kg）。[^{3}H]インダカテロールをラットに投与したときの放射能は，脳，脊髄，及び精巣を除き，多くの組織に広範に分布した（1.13.1-1-オンブレス吸入用カプセル 150 µg CTD 2.6.4-4.2 項）。

インダカテロール及びその代謝物は妊娠ラットの胎盤を通過し，授乳ラットの乳汁中に速やかに移行した（1.13.1-1-オンブレス吸入用カプセル 150 µg CTD 2.6.4-4.3 項，2.6.4-5.3.4 項）。

MF

In vitro 試験において，ヒト血漿蛋白結合率は 99.0%～99.5%であった。

ヒトにおいて静脈内投与後の分布容積（Vdss）は 152 L であった。MF は授乳ラットの乳汁中に移行した。

4.4 代謝（動物間の比較）

インダカテロール

インダカテロールの代謝について，マウス，ラット，イヌ，及びヒトの肝ミクロソーム又は肝スライスを用いた *in vitro* 試験，並びにマウス，ラット，ウサギ，イヌ，及びヒトに静脈内，経口，又は気管内投与したときの *in vivo* 試験で検討した。その結果，水酸化，O-及び N-グルクロン酸抱合，並びに C-及び N-脱アルキル化反応が認められた（1.13.1-1-オンブレス吸入用カプセル 150 µg CTD 2.6.4-5.1 項）。ヒト肺ミクロソーム及びヒト肺スライスとのインキュベーションでは，明らかな代謝反応は認められなかった（1.13.1-1-オンブレス吸入用カプセル 150 µg CTD 2.6.4-5.1 項）。

マウス，ラット，ウサギ，イヌ，及びヒトにインダカテロールを経口，静脈内，又は気管内投与（ラットのみ）したときの血漿及び排泄物中には，未変化体及び水酸化体又はグルクロン酸抱合体が最も多く認められた。無処置ラットに静脈内投与したときの糞中に排泄された代謝物はいずれも投与量の 2.1%以下であったが，胆管カニュレーション処置ラットでは，投与量の 0.5%が

未変化体として，68%がグルクロン酸抱合体として胆汁排泄された（1.13.1-1-オンブレス吸入用カプセル 150 µg CTD 2.6.5-Table 2.6.5.9D）。

これらの結果に基づき，インダカテロールの代謝を以下に示す。

- ヒトにおいて，吸入されたインダカテロールは肺代謝を受けず吸収されると考えられる。
- いずれの動物種においても，吸収されたインダカテロールは，肝臓で水酸化体及びグルクロン酸抱合体に代謝され，その後，能動輸送系［多剤耐性関連蛋白質（multidrug resistance associated protein，MRP）2 を介すると思われる］により胆汁中へ排泄されると考えられる。さらに消化管内で腸内細菌による加水分解を受け，未変化体へ変換されると考えられる。
- 少なくともラットにおいては，肝臓での代謝がインダカテロールの主要な消失経路である。

MF

健康成人に[^{3}H]MF 1 mg を単回吸入投与したところ，MF の大部分が代謝された（Affrime et al. 2000）。MF は主に肝臓で代謝され，少なくとも一部はチトクローム P450（cytochrome P450，CYP）3A4 によって代謝される（McCormack and Plosker 2006）。

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（Derendorf et al. 2002）。MF は，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（Sahasranaman et al. 2006）。

4.5 排泄

インダカテロール

ヒトに[^{14}C]インダカテロールを経口投与後の放射能は主に糞中に排泄され，投与後 312 時間までに投与量の 85.3%を占めた（1.13.1-1-オンブレス吸入用カプセル 150 µg CTD 2.6.4-6.1 項-Table 6-1）。放射能の尿中排泄は投与量の 9.7%であり，尿糞合わせて 95.0%と高い回収率を示した。尿中に未変化体が少量（投与量の 0.34%）認められたが，糞中には多く（投与量の 54.4%）認められた。投与経路にかかわらず，ヒトと同様に，検討したすべての動物種（マウス，ラット，イヌ，及びウサギ）で糞中排泄が主要な排泄経路であった（1.13.1-1-オンブレス吸入用カプセル 150 µg CTD 2.6.4-6.1 項-Table 6-1）。静脈内投与では，未変化体が尿及び糞中に排泄された（マウスで 38.0%，イヌで 40.4%，ウサギで 58.3%，及びラットで 59.7%）。いずれの動物種でも，尿中の未変化体は投与量の 2%未満であり，インダカテロールの主要な排泄経路は糞中排泄であることが示された。ラットでは，静脈内投与後 24 時間以内に胆汁中に投与量の 68%がグルクロン酸抱合体として排泄された（1.13.1-1-オンブレス吸入用カプセル 150 µg CTD 2.6.4-5.3.3 項-Table 5-3）。

静脈内投与後のインダカテロールの T1/2 は，マウスで 5.7 時間，ラットで 7.9 時間，ウサギで 10.9 時間，及びイヌで 20 時間であった。ラットに気管内投与したときの T1/2（8.1 時間）は，静脈内投与したときと同様であった。

健康被験者にインダカテロールを 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの，定常状態時の累積係数より求めた有効半減期は，39.8～49.1 時間であった（1.13.1-1-オンブレス吸入用カプセル 150 µg CTD 2.7.2-3.1.4 項）。

静脈内投与後のインダカテロールのクリアランスは，マウス（9.4 L/h/kg）及びラット（3.7 L/h/kg）で高く，ウサギ（1.3 L/h/kg）及びイヌ（1.0 L/h/kg）で中程度であった。

MF

健康被験者にツイストヘラーを用いて[^{14}C]MF 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（Affrime et al. 2000）。

健康被験者に静脈内投与したときの MF の T1/2 は 4.45 時間であり，クリアランスは 53.5 L/h であった（Affrime et al. 2000）。

QMF149 の試験（5.3.1.2-1-QMF149E2101 試験）において，Twisthaler 又は Breezhaler を用いたときの吸入投与後の T1/2 は同様であった（平均 T1/2：11.5～13.2 時間）。

4.6 薬物動態学的薬物相互作用

4.6.1 インダカテロール，及び MF の阻害又は誘導作用

ヒトにおいて，反復吸入時の最高用量（インダカテロール 150 µg，及び MF 320 µg）を反復吸入したときの定常状態における最高血漿中薬物濃度（maximum drug plasma concentration at steady state，Cmax,ss）は，それぞれ約 1.0 nM，及び約 0.4 nM であった（5.3.3.1-2-QMF149E2102 試験）。投与されたインダカテロールの 73%が嚥下されたと仮定すると（1.13.1-1-オンブレス吸入用カプセル 150 µg CTD 2.7.6-QAB149A2106 試験），インダカテロールの消化管腔内濃度（concentration in the gut lumen，Cgut）は約 0.8 µM と推定された。MF については，Breezhaler によって吸入投与された量の 60%が嚥下されたと仮定すると，Cgut は約 0.8 µM と推定された。

In vitro 阻害試験において，インダカテロールは，代謝酵素 CYP1A2，CYP2A6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1，及び CYP3A4/5 を阻害する可能性は低いことが示唆された。また，トランスポーターである有機アニオントランスポーター（organic anion transporter，OAT）1，OAT3，有機カチオントランスポーター（organic cation transporter，OCT）1，OCT2，有機アニオントランスポーターポリペプチド（organic anion transporting polypeptide，OATP）1B1，OATP1B3，多剤・毒性化合物排出（multidrug and toxin extrusion，MATE）1，及び MATE2-K についても阻害する可能性はほとんどないことが示唆された（1.13.1-1-オンブレス吸入用カプセル 150 µg CTD 2.6.4-7 項， 1.13.1-2-ウルティブロ吸入用カプセル CTD 2.6.4-7 項）。上記試験におい

て算出された 50%阻害濃度（50% inhibitory concentration，IC50）又は阻害定数（inhibition constant，Ki）は，いずれも申請用量の Cmax,ss より顕著に高い値を示した。さらに，P-糖蛋白（P-glycoprotein，P-gp）の *in vitro* 阻害試験でインダカテロールは阻害作用を示さなかった。また，MRP2 及び乳癌耐性蛋白質（breast cancer resistance protein，BCRP）の *in vitro* 阻害試験において，阻害作用を示さなかった（1.13.1-1-オンブレス吸入用カプセル 150 µg CTD 2.6.4-7.2 項）。以上の結果から，インダカテロールは，主要な CYP 代謝酵素によって主に消失する薬物，又は，トランスポーターによって吸収又は体内動態が影響を受けている薬物のクリアランスを変化させる可能性は低いと考えられる。

インダカテロールについて，ヒト初代肝細胞における肝酵素［CYP1A1，CYP1A2，CYP2A6，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP3A4，CYP3A5，ウリジン 5'-二リン酸-グルクロノシルトランスフェラーゼ（uridine diphosphate-glucuronosyltransferase，UGT）1A1］及び MRP2 の誘導能を検討した。その結果，検討した試験において，いずれの化合物も誘導能を示さなかった。また，インダカテロールは P-gp の誘導能も認められなかった（1.13.1-1-オンブレス吸入用カプセル 150 µg CTD 2.6.4-7.1 項，7.2 項）。

MF の CYP2C8，CYP2B6，OATP1B1，OATP1B3，及び P-gp に対する阻害作用を検討した（Walksy et al. 2005，Walsky et al. 2006，De Bruyn et al. 2013，Winter et al. 2008）。算出した 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た（5.3.3.1-2-QMF149E2102 試験）。

インダカテロール，及び／又は MF の *in vivo* での自己誘導能については，動物に反復投与したときの TK データ，及びヒトに反復投与したときの PK データからないことが確認されている（「2.7.2 臨床薬理の概要」の 3.2 項）。

4.6.2 インダカテロール，及び MF に対する相互作用

ヒトにおいてインダカテロールは主に代謝後に糞中へ排泄されると考えられる。また，CYP3A4 及び UGT1A1 が主な代謝酵素と考えられる（1.13.1-1-オンブレス吸入用カプセル 150 µg CTD 2.6.4-5.2 項，CTD 2.7.2-3.1.3 項）。インダカテロールは P-gp の基質と考えられる（1.13.1-1-オンブレス吸入用カプセル 150 µg CTD 2.6.4-7.2 項）。臨床試験において，CYP3A4 及び P-gp の阻害剤であるケトコナゾール，エリスロマイシン，又はベラパミルの併用投与により，インダカテロールの AUC は 1.35～2.00 倍増加した（1.13.1-1-オンブレス吸入用カプセル 150 µg CTD 2.7.2-3.3.2 項）。

MF の吸入投与後の血漿中濃度は非常に低く，臨床的に問題となる薬物間相互作用は生じないと考えられる。MF は CYP3A4 の基質であり，強力な CYP3A4 阻害薬（たとえば，ケトコナゾール）を併用すると，MF の曝露量が増加する可能性がある。しかしながら，CYP3A4 阻害剤存在下での MF の曝露量の増加の程度は小さく，臨床的に問題にならないと考えられる。

4.6.3 インダカテロール，及び MF 間の相互作用

インダカテロール，及び MF は，いずれも臨床的に問題となるような阻害又は誘導作用を有しておらず，同時に投与しても互いに影響しないと考えられる。ヒトにおいて，インダカテロール，及び MF の定常状態における PK は，単剤投与時と併用投与時で同様であったことから，2 剤の間での相互作用はないことが示された（5.3.3.1-2-QMF149E2102 試験，「2.7.2 臨床薬理の概要」の 3.2 項）。

4.7 トキシコキネティクス

QMF149 の非臨床安全性評価は，単剤開発時に実施された毒性プログラムに基づき行うとともに，QMF149 についての，毒性試験も実施した。ラット単回投与 PK 試験及びイヌ 4 週間毒性試験を吸入投与により実施し，インダカテロール酢酸塩とインダカテロールマレイン酸塩の TK 及び毒性プロファイルを比較した。これらの試験の TK データを以下に要約する。

インダカテロール酢酸塩

QMF149 はインダカテロール酢酸塩を含有しており，これは承認済みのインダカテロールマレイン酸塩とは塩が異なる。吸入投与によるイヌ 4 週間毒性試験の結果を用いてインダカテロール酢酸塩とマレイン酸塩の全身曝露を比較し，既存のインダカテロールマレイン酸塩の毒性データが利用可能であるかを検討した（「2.6.6 毒性試験の概要文」の 8.2 項）。投与量 0.3 mg/kg での全身曝露量をインダカテロールの酢酸塩とマレイン酸塩で比較したところ，明らかな差は認められなかった（Table 2.6.7.17B-0970554）。

さらに塩の違いによる影響を検討するため，ラットに単回吸入投与したときの PK 試験も実施した（「2.6.6 毒性試験の概要文」の 8.1 項）。その結果，同じ投与量での全身曝露量について，インダカテロールの酢酸塩とマレイン酸塩の間に明らかな差は認められなかった。また，肺組織中濃度についても明らかな差は認められなかった（Table 2.6.7.17A-0970557）。

喘息患者を対象としたインダカテロール酢酸塩及びマレイン酸塩の比較試験においても同程度の全身曝露が確認された（5.3.4.2-4-QVM149B2203 試験，「2.7.2 臨床薬理の概要」の 3.1.4.2 項）。

QMF149

インダカテロールマレイン酸塩と MF の TK について，ラット（「2.6.6 毒性試験の概要文」の 3.1 項）及びイヌ（「2.6.6 毒性試験の概要文」の 3.2 項）の 13 週間吸入投与毒性試験において，単剤投与又は異なる用量比で併用投与して評価した。

雌雄ラットに QMF149（インダカテロールマレイン酸塩／MF）群として，4:1 比の低用量（120/30 µg/kg/日），中用量（240/60 µg/kg/日），高用量（480/120 µg/kg/日），及び 1:4 比の 30/120 µg/kg/日，単独群としてインダカテロール 480 µg/kg/日及び MF 120 µg/kg/日の用量で，1 日 1 回 13 週間反復吸入投与し，血漿又は血清中薬物濃度を測定した。

雌雄イヌに QMF149（インダカテロールマレイン酸塩／MF）群として，4:1 比の低用量（100/25 µg/kg/日），中用量（200/50 µg/kg/日），高用量（400/100 µg/kg/日），及び 1:4 比の 25/100 µg/kg/日，また，単独群としてインダカテロール 400 µg/kg/日及び MF 100 µg/kg/日の用量で 1 日 1 回 13 週間反復吸入投与し，血漿又は血清中薬物濃度を測定した。

いずれの動物種においても，インダカテロール及び MF の曝露量は用量の増加に伴い増大し，反復投与により経時的に増加した。曝露量に性差は認められなかった。インダカテロール（Table 2.6.7.7A-SN 04146，Table 2.6.7.7B-SN 04147）及び MF（Table 2.6.7.7A-SN 04146，Table 2.6.7.7B-SN 04147）を併用投与したときの TK パラメータは，単剤投与したときと同様であった。

5 毒性試験

QMF149 の非臨床安全性は，両薬物について実施した反復投与毒性試験，生殖発生毒性試験，遺伝毒性試験，及びがん原性試験により評価した。さらに，QMF149 製剤についてラット及びイヌを用いた 13 週間反復吸入投与毒性試験を 4：1 及び 1：4（MF／インダカテロールマレイン酸塩）の比率で実施した。また，インダカテロールマレイン酸塩からインダカテロール酢酸塩へ塩を変更するためラットの単回投与による薬物動態試験及びイヌを用いた 4 週間反復投与毒性試験を実施した。

各有効成分の非臨床安全性試験成績の概要を以下に示した。

インダカテロールマレイン酸塩

ラットの吸入投与による毒性試験でみられた主要な変化は軽度の局所刺激性により生じたと考えられる上気道の変化であった。イヌの吸入毒性試験では，高用量の β_2 刺激薬の曝露により生じることが予想される典型的な変化（心拍数上昇，心臓病変及びグリコーゲン介在性の門脈周囲肝細胞空胞化）が認められた。これらの変化はインダカテロールの薬理作用に基づき発現したものであるが，直接的な臓器の傷害を示すものではないと考えられた。心臓での病変は β_2 アドレナリン受容体を介した血管拡張及び低血圧により反射性の頻脈が過度に生じ，虚血性の障害を発生した可能性がある。ラット及びウサギを用いた皮下投与による胚・胎児発生に関する試験では，催奇形性は認められなかった。ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験並びに出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験でインダカテロールによる影響は認められなかった。遺伝毒性はみられず，トランスジェニックマウスを用いた 26 週間経口投与がん原性試験及びラット 104 週間吸入投与がん原性試験において，ヒトでの使用に際し懸念すべき腫瘍の発生は認められなかった。最高用量において，雌の卵巣平滑筋腫及び卵巣平滑筋巣状過形成の発現頻度の増加が認められた。これらの変化はげっ歯類への高用量の β_2 刺激薬の投与による既知のものであり，過度な薬理作用の結果と考えられる（Poynter et al. 1978）。

モメタゾンフランカルボン酸エステル

非臨床安全性試験においては，MF 特異的な毒性変化は認められず，いずれの変化も典型的なグルココルチコイドの作用に基づく変化であった。

グルココルチコイドの投与により予想される変化として，血液学的パラメータの変化，脱毛／貧毛，成長遅滞，副腎抑制，気道での球状白血球減少及び骨髄の脂肪組織増加が認められた。さらに，予期し得る変化として，炭水化物，脂質及びたん白質の代謝，皮膚並びに創傷治癒，血中肝代謝酵素レベル，並びに尿量及び尿浸透圧に対する影響がみられた。また，同様にグルココルチコイドの典型的な作用であるリンパ球溶解及び免疫抑制も認められた。他のグルココルチコイドと同様に，MF はげっ歯類及びウサギに対して催奇形性を示すが，受胎能への影響は認められていない。非臨床試験において MF にはアンドロゲン作用，抗アンドロゲン作用，エストロゲン作用又は抗エストロゲン作用を示さないが，他のグルココルチコイドと同様に，げっ歯類を用いた試験においては，高濃度で抗子宮肥大作用を示し，膣開口を遅延させた。MF は，他のグルココルチコイドと同じく，高濃度の曝露により *in vitro* 試験で染色体異常誘発能を示した。しかし，マウスリンフォーマ試験，復帰突然変異原性試験，チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いる染色体異常試験，マウス小核試験及び不定期 DNA 合成試験を含む種々の遺伝毒性試験において，遺伝毒性を示さなかった。MF の吸入投与によるがん原性を，マウス及びラットを用いて 24 ヵ月間の投与により検討した結果，MF の投与に起因する腫瘍の発生は認められなかった。

なお，MF の非臨床安全性評価はアズマネックスツイストヘラー100 µg 60 吸入，200 µg 60 吸入申請時に MSD 株式会社によって実施されており，同社との契約によって当該資料の使用を許諾されている。

5.1 単回投与毒性試験

該当資料なし

5.2 反復投与毒性試験

QMF149 の反復投与毒性試験の一覧をTable 5-1に示した。

ラット及びイヌを用いた QMF149 の 13 週間反復投与毒性試験の結果は，各成分についてこれまでに実施された反復投与毒性試験で報告された結果と一致しており，インダカテロール又は MF の予想される典型的な薬理作用に基づく変化であり（Table 2.6.7.7A-SN04146，Table 2.6.7.7B-SN04147），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。

MF の単独または併用吸入投与により，ラットで総白血球数，リンパ球数及び網状赤血球百分率の減少，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，並びにラット及びイヌにおける好酸球数のわずかな減少が認められた。さらに，ラットでは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低下，リンの上昇，イヌでは尿量の増加が認められた。ラットの血清タンパク質の増加及び両種での血清コレステロールの増加は，タンパク質及び脂質代謝の変化に起因する変化であった。副腎抑制が，両動物種における臓器重量の低下，皮質

萎縮又は空胞化，及びイヌにおける外因性副腎皮質刺激ホルモン負荷後のコルチゾール濃度の低下または欠如として認められた。骨髄での脂質の増加及び 1 つ以上のリンパ組織（脾臓，胸腺，並びに腸管関連リンパ組織，鼻甲介，咽頭，喉頭，及び気管支関連リンパ組織）においてリンパ球の減少がみられた。マクロファージの蓄積及び球状白血球数の減少がみられた。生殖器への影響として，ラットの膣粘膜異常またはイヌの膣分泌物低下，また両種での卵巣，子宮または乳腺の成熟遅延が認められた。全 QMF149 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。

ラットに QMF149 またはインダカテロール単剤を投与した結果，軽度の血清カリウム濃度及び血糖値の低下がみられたが，これは β_2 刺激薬の既知の変化であった。イヌに QMF149 またはインダカテロール単剤を投与した結果，初回投与後に著明な心拍数増加がみられた（Table 2.6.7.7B-SN 04147）。その結果として，心電図パラメータの変化として RR 間隔の短縮，QT 短縮及び QTc （Fridericia）間隔の延長が認められた。投与 4 週及び 12 週後では，RR，QT または QTc 間隔に有意な変化は認められなかった。反射性の頻脈はインダカテロールの既知の作用であり，β_2 アドレナリン受容体を介する血管拡張及びその結果生じる低血圧に伴う変化と考えられた。心拍数の著明な変化は，QMF149 の各用量群またはインダカテロール単独群の 1 例ないしは 2 例でみられた軽微な心臓での変性／線維化または石灰化と関連していた。QMF149，インダカテロール単独または MF 単独で投与投与したイヌでは，さらに肝細胞の細胞質空胞化及び肝臓の重量増加が認められた。

Table 5-1 反復投与毒性試験

動物種／系統	投与期間 (週)	投与経路	動物数／群／性	投与量* (µg/kg/日)	試験番号 / GLP 適用
ラット／Sprague-Dawley	13	吸入： 60 分／日	10	0 (air or vehicle). QMF149 (インダカテロール／MF) 139.6/29.4 265.1/57.4 530.4/117.2 4:1 ratio 38.4/147.4 MF 127.9 インダカテロール 406.4	SN 04146／適
イヌ／ビーグル	13	吸入： 30 分／日	4	0 (air or vehicle) QMF149 (インダカテロール／MF) 105.2/24.9 176.9/40.5 351.0/80.0 4:1 ratio	SN 04147／適

動物種／系統	投与期間 (週)	投与経路	動物数／群／性	投与量* (µg/kg/日)	試験番号 / GLP 適用
				24.9/87.2 MF 75.0 インダカテロール 271.3	

* = インダカテロールはマレイン酸塩として示した。遊離塩基への変換係数は 1.296

Sources: [Table 2.6.7.7A-SN04146], [Table 2.6.7.7B-SN04147]

5.3 遺伝毒性試験

該当資料なし

5.4 がん原性試験

該当資料なし

5.5 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験については各単剤において十分に評価されている。また，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，QMF149 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。

5.6 曝露量の比較

ラット及びイヌを用いた QMF149 の吸入投与毒性試験で認められた主な変化は，ラットでみられた MF の薬理作用に基づく変化，並びにイヌでみられたインダカテロール及び MF に基づく変化であった。ラットの低用量投与時の曝露量（AUC：139.6/29.4 µg/kg/日）と，QMF149 の最高臨床予定投与量投与時の曝露量（AUC）を比較した際の曝露量比はいずれの薬物でも約 9 であった。同様に，イヌの低用量投与時の曝露量（AUC：105.2/29.4 µg/kg/日）と QMF149 の最高臨床予定投与量投与時の曝露量（AUC）を比較した際のインダカテロールの曝露量比は約 7 であった。QMF149 を投与したイヌにおける MF の AUC に基づく曝露量比は約 0.5 であったが，観察された MF の薬理作用に基づく既知の変化は臨床における本用量の使用の妥当性を支持するものであった。

Table 5-2 インダカテロールのトキシコキネティクスパラメータ

試験の種類／試験番号	投与量：低用量 (インダカテロール／MF) µg/kg/day	性	AUC0-24h (ng·h/mL)+	Cmax (ng/mL)+	曝露量比（動物／ヒト）	
					AUC0-24h	Cmax
ラット 13 週間／SN 04146	139.6/29.4	雄 雌	18.00 19.90	4.72 8.32	8 9	13 22
イヌ 13 週間／SN 04147	105.2/29.4	雄 雌	13.5 14.3	2.26 1.81	6 7	6 5

+ = ラットでは投与後 64 日，イヌでは投与後 57 日， ヒト曝露量：QMF149 を 150/320 µg (インダカテロール／MF) で 14 日間投与した際の Cmax 及び AUC0-24h ：Cmax = 0.374 ng/mL; AUC0-24h = 2.180 ng·h/mL（QMF149E2102 試験）

Sources: Table 2.6.7.7A-SN04146， Table 2.6.7.7B-SN04147

Table 5-3 MF のトキシコキネティクスパラメータ

試験の種類／試験番号	投与量：低用量 (インダカテロール／MF) µg/kg/day	性	AUC0-24h (ng·h/mL)+	Cmax (ng/mL)+	曝露量比（動物／ヒト）	
					AUC0-24h	Cmax
ラット 13 週間／SN 04146	139.6/29.4	雄 雌	15.50 13.60	3.18 4.37	9 8	15 20
イヌ 13 週間／SN 04147	105.2/29.4	雄 雌	1.23 0.78	0.28 0.18	0.7 0.4	1.3 0.8

+ = ラットでは投与後 64 日，イヌでは投与後 57 日， ヒト曝露量：QMF149 を 150/320 µg (インダカテロール／MF) で 14 日間投与した際の Cmax 及び AUC0-24h ：Cmax = 0.217 ng/mL; AUC0-24h = 1.780 ng·h/mL（QMF149E2102 試験） ;

Sources: Table 2.6.7.7A-SN04146， Table 2.6.7.7B-SN04147

QMF149 の吸入投与によりラットまたはイヌの気道に変化は認められなかった。

本試験における QMF149 低用量投与時の推定肺内沈着量及び肺重量に基づく曝露量は，予定最高臨床用量の QMF149 をヒトに曝露した際の肺沈着量の予測値と比較しインダカテロールで 16 倍，MF で 2 倍であった（Table 5-4，Table 5-5）。肺沈着量及び肺重量は，公表論文の数値に基づき計算し（Snipes 1989），ヒトでの沈着量は投与量の全量が 100%肺に沈着すると仮定して評価した。QMF149 エアロゾルの空気力学的中央粒子径（MMAD）は，2.3 µm~2.6 µm であり，ラット及びイヌにおいて吸入可能な粒子径の範囲内であった。

Table 5-4　　インダカテロールの肺における予測曝露量比

試験の種類／試験番号	低用量 QMF149 投与時のインダカテロール量(µg) [a]	MMAD (µm)	沈着係数 (%)	肺重量 (g)	到達量 (µg/g 肺)	曝露量比*
ラット 13 週間／SN 04146	34.9	2.6	10	1.5	2.33	16
イヌ 13 週間／SN 04147	1052	2.6	25	110	2.40	16

a = ラットの体重を 250 g，イヌの体重を 10 kg とし算出； * = ヒト肺への予測到達量（0.15 µg/g 肺）は，1 日の吸入用量 150 µg 及び 1000 g の肺に 100%沈着すると仮定し算出した。；MMAD = 空気力学的中央粒子径

Sources: Table 2.6.7.7A-SN04146，Table 2.6.7.7B-SN04147

Table 5-5　　MF の肺における予測曝露量比

試験の種類／試験番号	低用量 QMF149 投与時の MF 量 [a] (µg)	MMAD (µm)	沈着係数 (%)	肺重量 (g)	到達量 (µg/g 肺)	曝露量比 *
13-week rat (SN 04146)	7.4	2.6	10	1.5	0.49	2
13-week dog (SN 04147)	294	2.3	25	110	0.67	2

a = ラットの体重を 250 g，イヌの体重を 10 kg とし算出； * = ヒト肺への予測到達量（0.32 µg/g 肺）は，1 日の吸入用量 320 µg 及び 1000 g の肺に 100%沈着すると仮定し算出した。；MMAD = 空気力学的中央粒子径

Sources: Table 2.6.7.7A-SN04146，Table 2.6.7.7B-SN04147

5.7　局所刺激性試験

該当資料なし

5.8　その他の毒性試験

ラットを用いた単回吸入投与薬物動態試験[Table 2.6.7.17A-0970557]及びイヌを用いた 4 週間反復吸入投与毒性試験[Table 2.6.7.17B-0970554]を実施し，インダカテロールの酢酸塩とマレイン酸塩の薬物動態及び毒性プロファイルを比較した。インダカテロール酢酸塩またはインダカテロールマレイン酸塩の投与後のラットでは，用量補正後の曝露量及び肺組織への曝露量に両群間で有意な差はみられなかった。イヌを用いた反復吸入投与毒性試験においてもいずれの塩を投与した群においても，インダカテロールの β_2 刺激作用に基づく変化が認められており，予期し得ない新たな毒性変化は認められなかった。

6　不純物及び分解物

QMF149 では，あらたな不純物や分解物は認められていない。

7 安全性の総合評価

QMF149 の非臨床安全性評価は，主として各配合成分の反復投与毒性試験，生殖発生毒性試験，遺伝毒性試験，及びがん原性試験の結果に基づき評価されており，併用投与による安全性はラット及びイヌを用いた 13 週間吸入投与毒性試験において確認した。各有効成分の毒性試験で認められた主要な変化は各剤の薬理作用に起因するものであった。併用投与により実施した毒性試験でみられた変化は，主に QMF149 の有効成分である MF のグルココルチコイドとしての過剰な薬理作用によるものであり，この種の薬理作用を有する薬剤に典型的なものであった。QMF149 又はインダカテロール単独投与後のイヌでは，心拍数の顕著かつ一過性の増加が認められ，心電図パラメータとしては RR 間隔の短縮及び QTc 間隔の延長として確認された。これらの変化は，β_2 刺激作用による血管拡張及びそれに伴う低血圧により生じる反射性頻脈に起因する変化と考えられた。また，インダカテロール投与群で認められた心臓における軽微な変性／線維化又は石灰化は心拍数の増加に伴う変化と考えられた。肝細胞の細胞質空胞化は，QMF149 及び各成分の投与により認められており，MF またはインダカテロールのいずれかの投与に関連した変化と考えられた。これらの毒性試験において無毒性量は特定されなかったが，みられた変化は各成分の投与に起因する既知の変化であり，新たな毒性又は相加的な毒性は確認されなかった。

インダカテロール酢酸塩またはマレイン酸の投与後にラットの全身性又は肺組織への曝露に有意な差はなく，またイヌの毒性プロファイルにも違いはなく，β_2 刺激薬の投与により予期される毒性プロファイルと一致していた。これらの結果は，インダカテロールマレイン酸塩で実施した安全性評価によりインダカテロール酢酸塩の安全性評価が可能であることを支持している。

8 結論

QMF149 は，インダカテロール及び MF の 2 有効成分固定用量配合剤であり，その薬理作用は両成分の作用に基づく。β_2 刺激薬とステロイドの薬理作用にはクロストークが存在し，併用により作用の増強が確認されている。ヒト気道上皮細胞株を用いた *in vitro* 試験において，インダカテロールの上乗せにより MF の遺伝子発現調節作用が増強することが確認され，喘息症状を制御する因子の発現上昇が認められた。このことから QMF149 は単剤使用に比べ，喘息症状に対し治療効果を増強させると考えられる。

QMF149 の毒性試験でみられた所見の多くは MF 又はインダカテロールの薬理作用に基づく変化と考えられ，両薬物を併用することによる新たな毒性は認められなかった。

一連の非臨床試験成績は，気管支喘息患者の治療において添付文書案に規定した用法・用量での QMF149 の使用を支持するものであり，またその際に重大な安全性上の問題が生じる可能性は低いと考えられた。

9 参考文献

Affrime MB, Cuss F, Padhi D, et al. (2000) Bioavailability and metabolism of mometasone furoate following administration by metered-dose and dry-powder inhalers in healthy human volunteers. J Clin Pharmacol; 40(11):1227-36. (available upon request)

[Barnes PJ (2010)] Inhaled Corticosteroids. Pharmaceuticals (Basel); 3(3):514-40.

[Barnes PJ (2011)] Biochemical basis of asthma therapy. J Biol Chem; 286(38):32899-905.

[Cazzola M, Page CP, Rogliani P, et al. (2013)] β2-agonist therapy in lung disease. Am J Respir Crit Care Med; 187(7):690-6.

[Chapman DG, Mougey EB, Van der Velden JL, et al. (2017)] The Duffy antigen receptor for chemokines regulates asthma pathophysiology. Clin Exp Allergy; 47(9):1214-22.

De Bruyn T, van Westen GJ, Ijzerman AP, et al. (2013) Structure-based identification of OATP1B1/3 inhibitors. Mol Pharmacol; 83:1257-67. (available upon request)

Derendorf H, Daley-Yates PT, Pierre LN et al. (2002) Bioavailability and metabolism of mometasone furoate: Pharmacology versus methodology. J Clin Pharmacol; 42:383-7. (available upon request)

[Gardner L, Patterson AM, Ashton BA, et al. (2004)] The human Duffy antigen binds selected inflammatory but not homeostatic chemokines. Biochem Biophys Res Commun; 321(2):306-12.

GINA (2018) Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2018 update) (Internet) Available from:< https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-V1.3-002.pdf> (Accessed 20 Feb. 2019)

[Holden NS, Bell MJ, Rider CF, et al. (2011)] β2-Adrenoceptor agonist-induced RGS2 expression is a genomic mechanism of bronchoprotection that is enhanced by glucocorticoids. Proc Natl Acad Sci U S A; 108(49):19713-8.

[Johnson M (1998)] The beta-adrenoceptor. Am J Respir Crit Care Med; 158(5 Pt 3):S146-53.

[Joshi T, Johnson M, Newton R, et al. (2015)] The long-acting β2 -adrenoceptor agonist, indacaterol, enhances glucocorticoid receptor-mediated transcription in human airway epithelial cells in a gene- and agonist-dependent manner. Br J Pharmacol; 172(10):2634-53.

[Kalavantavanich K and Schramm CM (2000)] Dexamethasone potentiates high-affinity beta-agonist binding and g(s)alpha protein expression in airway smooth muscle. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol; 278(5):L1101-6.

[Mak JC, Nishikawa M, Barnes PJ (1995)] Glucocorticosteroids increase beta 2-adrenergic receptor transcription in human lung. Am J Physiol; 268(1 Pt 1):L41-6.

McCormack PL and Plosker GL (2006) Inhaled mometasone furoate: A review of its use in persistent asthma in adults and adolescents. Drugs; 66:1151-68. (available upon request)

[Newton R and Giembycz MA (2016)] Understanding how long-acting β2 -adrenoceptor agonists enhance the clinical efficacy of inhaled corticosteroids in asthma - an update. Br J Pharmacol; 173(24):3405-30.

Poynter D, Harris DM and Jack D (1978) Salbutamol: lack of evidence of tumor induction in man. Brit Med J; 1: 46-7. (available upon request)

[Roscioni SS, Kistemaker LE, Menzen MH, et al. (2009)] PKA and Epac cooperate to augment bradykinin-induced interleukin-8 release from human airway smooth muscle cells. Respir Res; 10:88.

Sahasranaman S, Issar M, Hochhaus G (2006) Metabolism of mometasone furoate and biological activity of the metabolites. Drug Metab Dispos; 34:225-33. (available upon request)

Snipes MB (1989) Species comparison for pulmonary retention of inhaled particles. Concepts in Inhalation Toxicology; New York:Hemisiphere Publishing, p. 193-227. (available upon request)

[Usmani OS, Ito K, Maneechotesuwan K, et al. (2005)] Glucocorticoid receptor nuclear translocation in airway cells after inhaled combination therapy. Am J Respir Crit Care Med; 172(6):704-12.

Walsky RL, Gaman EA, Obach RS (2005) Evaluation of 209 drugs for inhibition of cytochrome P450 2C8. J Clin Pharmacol; 45:68-78. (available upon request)

Walsky RL, Astuccio AV, Obach RS (2006) Evaluation of 227 drugs for *in vitro* inhibition of cytochrome P450 2B6. J Clin Pharmacol; 46:1426-38. (available upon request)

Winter SS, Lovato DM, Khawaja HM et al. (2008) High-throughput screening for daunorubicin-mediated drug resistance identifies mometasone furoate as a novel ABCB1-reversal agent. J Biomol Screen; 13:185-93. (available upon request)

「喘息予防・管理ガイドライン 2018」作成委員 (2018) 喘息予防・管理ガイドライン 2018;東京:株式会社協和企画. (available upon request)