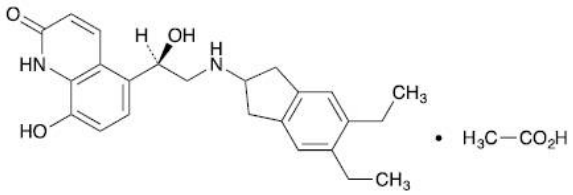
2.6.1 緒言

1 緒言

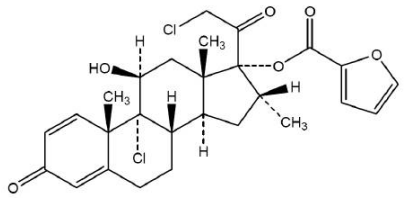
QMF149 は長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）であるインダカテロール酢酸塩（Figure 1-1）及び吸入ステロイド（ICS）であるモメタゾンフランカルボン酸エステル（MF）（Figure 1-2）の 2 有効成分固定用量配合剤である。本剤は単容量型ドライパウダー吸入器（Concept 1，商品名：Breezhaler）を用いて投与する吸入用カプセルである。本邦では，インダカテロール酢酸塩の塩違いであるインダカテロールマレイン酸塩が Breezhaler を用いて吸入する慢性閉塞性肺疾患治療薬として承認されており，MF が Twisthaler を用いて吸入する気管支喘息治療薬として承認されている。

Figure 1-1 インダカテロール酢酸塩の構造式



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

Figure 1-2 モメタゾンフランカルボン酸エステル（MF）の構造式



化学名：[(8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-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

QMF149 の薬理作用はインダカテロールの気管支拡張作用並びに MF の抗炎症作用によるものである。気管支喘息の長期コントロールを目的とした薬物療法として ICS への LABA 追加併用の有用性はすでに十分確立されており，併用により作用が増強することが示唆されている。QMF149 は気管支喘息を対象として開発がすすめられ，低用量，中用量，高用量の MF を含有する 3 製剤を市販予定製剤として，添付文書案に規定した効能又は効果，用法及び用量にて本承認申請を行う。

2.6.2 薬理試験の概要文

目　次

目　次 2
図 一 覧 2
略号一覧 3
1 まとめ 4
2 効力を裏付ける試験 5
2.1 細胞活性 5
2.2 作用機序 7
2.2.1 各有効成分の作用機序 7
2.2.2 LABA / ICS 併用効果の作用機序 8
3 副次的薬理試験 9
4 安全性薬理試験 9
5 薬力学的薬物相互作用試験 9
6 考察及び結論 9
7 参考文献 11

図 一 覧

Figure 2-1 喘息症状制御因子の RNA 発現変動 6

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	-
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
cPLA2	cytoplasmic phospholipase A2	細胞質型ホスホリパーゼ A2
CRE	cAMP-response element	cAMP 応答配列
CREB	cAMP-response element binding protein	cAMP 応答配列結合タンパク質
CRISPLD2	cycteine rich secretory protein LCCL domain containing 2	-
DARC	duffy antigen receptor for chemokines	-
Epac	exchange protein directly activated by cAMP	-
GINA	global initiative for asthma	-
GILZ	glucocorticoid induced leucine zipper	グルココルチコイド誘発性ロイシンジッパー
GRE	glucocorticoid response element	グルココルチコイド応答配列
ICS	inhaled corticosteroid	吸入ステロイド
IL	interleukin	インターロイキン
iNOS	inducible nitric oxide synthase	誘導型一酸化窒素合成酵素
IκB-α	NF-κB inhibitor α	-
LABA	long acting β_2 agonist	長時間作用性 β_2 刺激薬
MF	mometasone furoate	モメタゾンフランカルボン酸エステル
NF-κB	nuclear factor-kappa B	-
PKA	protein kinase A	プロテインキナーゼ A
RGS2	regulator of G-protein signaling 2	-
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
VCAM-1	vascular cell adhesion molecule-1	-

1 まとめ

QMF149 は，長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）のインダカテロール酢酸塩及び吸入ステロイド（ICS）のモメタゾンフランカルボン酸エステル（以下 MF）との 2 有効成分固定用量配合吸入剤であり，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 MF の作用に基づくものであり，個々の成分の薬理試験成績についてはそれぞれの承認申請時において評価済みである。以下各成分の薬理試験成績について要約した。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及びインダカテロールマレイン酸塩の有効性は臨床薬理試験において同様であることが確認されている（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。

インダカテロール

インダカテロールは高い効力並びに高い固有活性を有する β_2 刺激薬であり，β_1 及び β_3 受容体に対する作用は弱い（Battram et al. 2006）。ヒト摘出気管支標本又は覚醒モルモットを用いた試験において，インダカテロールは他の β_2 刺激薬と比較して速やかに作用を発現し，作用持続性（～24 時間）を示すことが確認された（1.13.1-1-オンブレス吸入用カプセル 150 µg CTD2.6.2-2 項，Battram et al. 2006，Naline et al. 2007）。

モメタゾンフランカルボン酸エステル（MF）

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（Valotis et al. 2004）。その親和性は類薬であるフルチカゾンプロピオン酸エステルよりも高く，フルチカゾンフランカルボン酸エステルよりも低いが（Valotis and Hoegger 2007），NF-κB に対する活性抑制等の作用強度はいずれも同程度であることが確認されている（Salter et al. 2007）。非臨床試験成績から，MF の抗炎症作用が報告されている。ヒト気道上皮細胞株又は初代培養ヒトヘルパーT 細胞を用いた *in vitro* 試験において，MF は細胞接着分子（VCAM-1：vascular cell adhesion molecule-1）並びに炎症性サイトカイン［インターロイキン（IL）-4，IL-5］の発現を抑制した他（Umland et al. 1997，Atsuta et al. 1999），能動感作マウスを用いた *in vivo* 試験において，MF は気管支肺胞洗浄液中のヘルパーT 細胞数及び好酸球数を減少させた（Chapman et al. 1998）。このほか，MF の非臨床の非臨床薬理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。

QMF149 の効力を裏付ける試験として，インダカテロールと MF の併用効果を検討するため，ヒト由来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。その結果，インダカテロール／MF 併用により喘息症状を制御する因子の発現増強が認められ，喘息症状に対し併用による治療効果の増強が期待できると考えられた。

また，作用機序の項において個々の成分について既知の機序を要約するとともに，LABA／吸入ステロイド（ICS）併用による増強効果について公表文献に基づき評価した。なお，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。

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結果，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実施されている。

一連の非臨床試験成績から，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 QMF149 を使用することは妥当であると判断した。

2 効力を裏付ける試験

QMF149 の効力を裏付ける試験として，ヒト由来気道上皮細胞株を用いた *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。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。なお，個々の成分の薬理作用プロファイルは承認申請時の提出資料に詳述されている。また，喘息治療において β_2 刺激薬／ステロイド併用の増強効果が示唆されており（2.2.2 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。

2.1 細胞活性

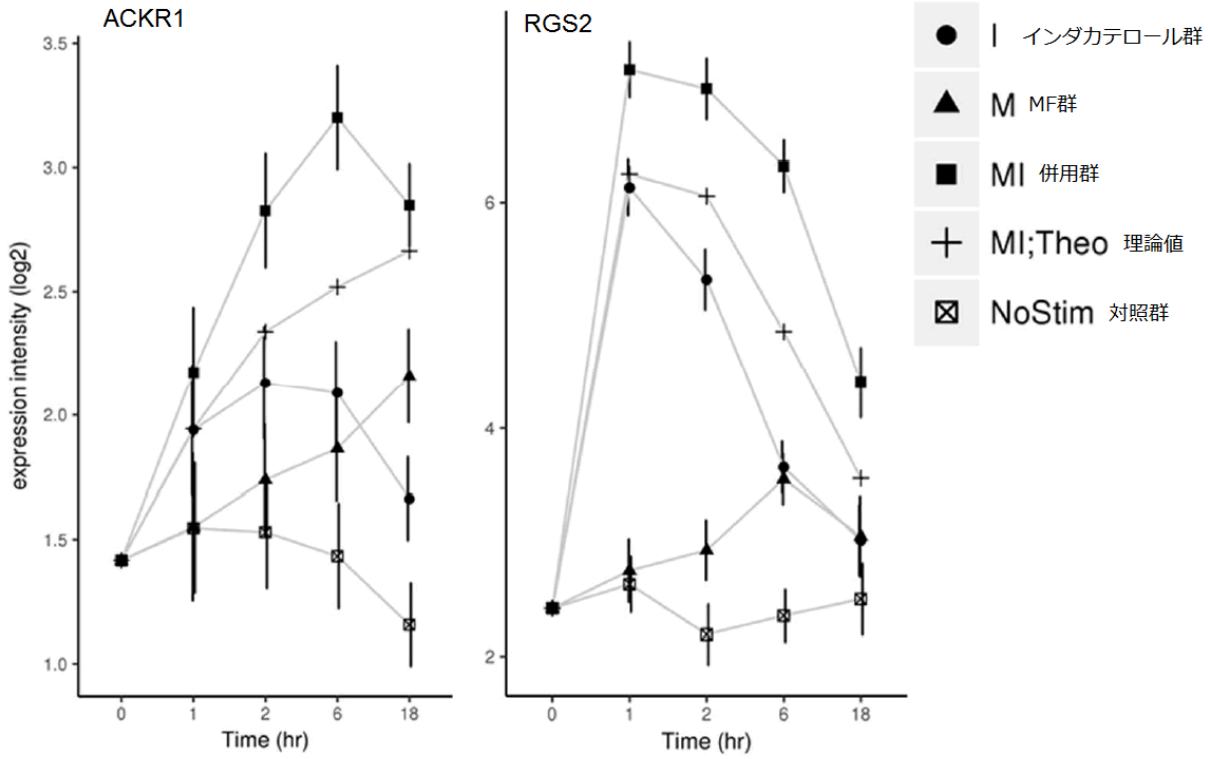
β_2 刺激薬及びステロイドの薬理作用にはクロストークが存在し，β_2 刺激薬による β_2 受容体刺激によりステロイドの作用が増強することが報告されている（2.2.2 項）。そこで，ヒト由来気道上皮細胞株を用いた *in vitro* 試験を実施し，MF の遺伝子発現調節作用に対するインダカテロール上乗せ効果を検討した。その結果，インダカテロール及び MF を同時添加した併用群において喘息症状を制御する因子を含む RNA 発現増強が認められ，インダカテロールの上乗せにより MF の遺伝子発現調節作用が増強することが確認された[Table 2.6.3.1 RD-2018-00247]。

【方法】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 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，HiSeq® 2500（Illumina 社）を用いてシーケンシングし，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[Table 2.6.3.1 RD-2018-00247]。

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

Figure 2-1　　喘息症状制御因子の RNA 発現変動



Source: [4.2.1.1-1-RD-2018-00247-Figure3-2]

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 HiSeq® 2500（Illumina 社）を用いてシーケンシングし，得られたリードをヒトゲノム（GRCh38.78）へとマッピングした。ゲノムに由来する各転写物にマッピングされたリードをカウントし，その数の量に応じて該当遺伝子の RNA 発現量を定量し，RNA 発現変動を評価した。発現変化量が対照群と比較して $p<0.05$ であり，かつ±2 倍の違いがみられた場合を RNA 発現の上昇又は減少と判断し，各群における RNA 発現変化を評価した。

図は対照群のベースライン値に対する各群の発現変化量推移を示す。縦軸：発現変化量（log2），横軸：測定ポイント（時間）。

n=5，平均値±95%信頼区間。

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

ACKR1 及び RGS2 はそれぞれ抗炎症作用又は気道平滑筋収縮抑制作用を示し，いずれも喘息反応を軽減させることが示唆されている（ACKR1：Gardner et al. 2004，Chapman et al. 2017，RGS2：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。このことから喘息反応に対しインダカテロール／MF 併用治療の増強作用が得られると考えられる。

なお，MF 単剤群に加えインダカテロール単剤群においても各 RNA 発現変化が認められた。遺伝子発現調節に対するステロイドの作用機序として，ステロイドは標的細胞の細胞質においてグルココルチコイド受容体と結合し，さらに核内に移行してグルココルチコイド応答配列（GRE）に結合することで転写活性を誘導し遺伝子発現調節作用を発揮する（2.2.1.2 項）。一方，β_2 刺激薬の作用機序については，グルココルチコイド受容体の核内移行を促進してステロイドの作用を増強させることに加え（2.2.2 項），転写制御因子の cAMP 応答配列（CRE）への結合を誘導し転写活性を促進する機序が示唆されている。すなわち，β_2 受容体刺激によりアデニル酸シクラーゼが活性化され，cAMP が産生し，さらにその標的分子であるプロテインキナーゼ A（PKA）が活性化される（2.2.1.1 項）。転写調節因子（CREB 等）が PKA によりリン酸化されることで活性化し，遺伝子上の CRE に結合し，標的遺伝子発現が誘導される（Newton and Giembycz 2016）。β_2 刺激薬及びステロイドの併用によって，CRE 及び GRE 依存性の転写活性が共に誘導され，標的タンパク質が発現上昇し，抗炎症効果に対し相加的若しくは相乗的作用が発揮される可能性が考えられている。

以上，インダカテロール／MF 併用により喘息症状を制御する因子の発現増強が認められ，喘息症状に対し QMF149 による治療効果の増強が期待できると考えられた。

2.2 作用機序

2.2.1 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 β_2 受容体の刺激を介した直接的な平滑筋弛緩作用，並びに MF（ICS）によるグルココルチコイド受容体活性化による遺伝子発現調節を介した抗炎症作用であると考えられる。各成分の作用機序及び併用効果の作用機序を以下に要約した。

2.2.1.1 β_2 刺激薬（LABA）

β_2 受容体は Gs タンパク質共役型受容体であり，主に気管支並びに血管平滑筋に発現し，平滑筋の弛緩を調節していると知られている。気道において β_2 受容体は気管支平滑筋に広く発現し，末梢気道に近いほどその発現密度が高い。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 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（Johnson 1998，Roscioni et al. 2009，Cazzola et al. 2013）。

2.2.1.2 吸入ステロイド（ICS）

内因性のステロイドであるグルココルチコイドは糖代謝，抗炎症作用，鎮痛作用並びに情動反応等，多岐にわたる生理作用を有する。生体内で生成されたグルココルチコイドは副腎皮質から分泌され全身循環を介して標的組織に到達し生理作用を発揮する。標的組織ではグルココルチコイドは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する。核内において GRE に結合して転写調節因子として働くことにより，転写活性が誘導され各遺伝子の発現が促進される。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，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（Barnes 2010）。

ステロイドは気道上皮細胞において喘息の病態形成並びに維持に関連する各因子の遺伝子発現を調節することが知られている。ステロイドは炎症性サイトカイン（*IL-4*，*IL-5* 及び *IL-13* 等），誘導型一酸化窒素合成酵素（iNOS：細胞障害性一酸化窒素生成により気道炎症・過敏性を惹起）並びに細胞質型ホスホリパーゼ A2（*cPLA2*：アラキドン酸生成を介しプロスタグランジン・ロイコトリエンを生成）等，喘息において炎症反応を進展させる因子の発現を抑制する一方，リポコルチン-1（ホスホリパーゼ A を阻害）及び *IκB-α*（NF-κB 阻害を介して炎症誘導性因子の発現を抑制）等の抗炎症作用を有する因子の転写活性を誘導することが報告されている（Barnes 2010）。また，ステロイドは喘息気道において好酸球，肥満細胞及び樹状細胞の数を減少，並びに T 細胞からのサイトカイン分泌を抑制，肥満細胞の脱顆粒を抑制するといった炎症性細胞に対する作用が報告されている。これらのことから，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を介して喘息症状の改善及び増悪を抑制し喘息に対し治療効果を示すと考えられている（Barnes 2010，喘息予防・管理ガイドライン 2018）。合成ステロイドである MF は内因性グルココルチコイドと同様にグルココルチコイド受容体に結合し，喘息関連遺伝子の転写活性を調節することにより，抗炎症作用を発揮し，喘息において気道炎症を制御し，呼吸機能並びに喘息症状を改善させると考えられる。

2.2.2 LABA / ICS 併用効果の作用機序

国内外のガイドラインでは，LABA は喘息治療における長期管理薬として ICS 単剤使用でコントロール不十分な場合に追加併用することが推奨されており，LABA / ICS 併用の臨床的有用性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）。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 受容体遺伝子の転写を亢進することで細胞表面上の β_2 受容体数を増加させる（Mak et al. 1995）。これにより，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することができると考えられる。また，ステロイドは β_2 受容体数増加に加え Gs タンパク発現を誘導することによって，β_2 刺激薬による β_2 受容体シグナルを増強させるとともに，気道平滑筋上の β_2 受容体に対する結合親和性を亢進させる（Kalavantavanich and Schramm 2000）。

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させることが報告されており（Usmani et al. 2005），ICS による抗炎症作用を増強させると考えられる。ヒト気道上皮細胞での検討では，喘息症状を制御・軽減させる因子［*ACKR1*，*RGS2*，グルココルチコイド誘発性ロイシンジッパー（*GILZ*）又は *CRISPLD2* 等］の遺伝子発現誘導に対しインダカテロールは各種ステロイドの作用を増強させた（2.1 項），（Joshi et al. 2015）。また，β_2 刺激薬は CRE への転写調節因子の結合を促進することで転写活性を誘導する機序も示唆されており，β_2 刺激薬とステロイドの併用により GRE に加え CRE 依存性の遺伝子発現が調節される可能性も考えられる（Newton and Giembycz 2016）。

以上のことから，LABA / ICS 併用により両者の薬理作用が増強されると期待でき，喘息治療において LABA / ICS 併用は有用であると考えられる。

3 副次的薬理試験

実施していない

4 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結果，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。

5 薬力学的薬物相互作用試験

実施していない

6 考察及び結論

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，併用による増強作用が確認されている。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 による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 は単剤治療に比べ喘息症状に対し治療効果を増強させると期待できる。

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る。

7 参考文献

[Atsuta J, Plitt J, Bochner BS, et al. (1999)] Inhibition of VCAM-1 expression in human bronchial epithelial cells by glucocorticoids. Am J Respir Cell Mol Biol; 20(4):643-50.

[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.

[Battram C, Charlton SJ, Cuenoud B et al. (2006)] In vitro and in vivo pharmacological characterization of 5-[(R)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one (indacaterol), a novel inhaled β_2 adrenoceptor agonist with a 24-h duration of action. J Pharmacol Exp Ther; 317(2):762-70.

[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.

[Chapman RW, Sehring SJ, Garlisi CG, et al. (1998)] Anti-inflammatory activity of inhaled mometasone furoate in allergic mice. Arzneimittelforschung; 48(4):384-91.

[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.

[Naline E, Trifilieff A, Fairhurst RA, et al. (2007)] Effect of indacaterol, a novel long-acting beta2-agonist, on isolated human bronchi. Eur Respir J; 29(3):575-81.

[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.

[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.

[Salter M, Biggadike K, Matthews JL, et al. (2007)] Pharmacological properties of the enhanced-affinity glucocorticoid fluticasone furoate in vitro and in an in vivo model of respiratory inflammatory disease. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol; 293(3):L660-7.

[Umland SP, Nahrebne DK, Razac S, et al. (1997)] The inhibitory effects of topically active glucocorticoids on IL-4, IL-5, and interferon-gamma production by cultured primary CD4+ T cells. J Allergy Clin Immunol; 100(4):511-9.

[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.

[Valotis A and Hogger P (2007)] Human receptor kinetics and lung tissue retention of the enhanced-affinity glucocorticoid fluticasone furoate. Respir Res; 8:54.

[Valotis A, Neukam K, Elert O, et al. (2004)] Human receptor kinetics, tissue binding affinity, and stability of mometasone furoate. J Pharm Sci; 93(5):1337-50.

「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)

2.6.3 薬理試験概要表

目　次

目　次 2
2.6.3.1　薬理試験一覧表 3
2.6.3.2　薬効を裏付ける試験 5
2.6.3.3　副次的薬理試験 5
2.6.3.4　安全性薬理試験 6

2.6.3.1 薬理試験一覧表

試験の種類	試験系／プロトコール	投与方法	実施施設	試験番号	CTD における記載箇所
効力を裏付ける試験					
>*In vitro* 薬理試験					
In vitro cellular characterization of QMF149	Determination of the effects of QMF149 and its individual components on asthma relevant gene expression profiles in cultured human BEAS-2B airway epithelial cells.	*In vitro*	Novartis Pharma AG and [redacted]	[RD-2018-00247]	4.2.1.1-1
>*In vivo* 薬理試験					
実施していない					

試験の種類	試験系 又はプロトコール	投与方法	試験番号	CTD に おける記載箇所
副次的薬理試験 実施していない				
安全性薬理試験 実施していない				
薬力学的薬物相互作用試験 実施していない				

2.6.3.2　薬効を裏付ける試験

2.6.3.1 に記載

2.6.3.3　副次的薬理試験

2.6.3.1 に記載

2.6.3.4　安全性薬理試験

2.6.3.1 に記載