エナジア吸入用カプセル中用量
同吸入用カプセル高用量
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は,
ノバルティスファーマ株式会社にあります。
当該製品の適正使用以外の営利目的に本資料を
利用することはできません。

ノバルティスファーマ株式会社

「起源又は発見の経緯及び開発の経緯」等の資料

1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

1 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

起原又は発見の経緯及び開発の経緯については「2.5 臨床に関する概括評価」を参照。以下に開発の経緯図を Figure 1-1 に示す。

Figure 1-1 開発の経緯図

試験項目 ＼ 年		
品質原薬	物理的化学的性質	外国/物理的化学的性質に関する試験
	規格及び試験方法	外国/規格試験方法
	安定性	外国/安定性試験
品質製剤	規格及び試験方法	外国/規格試験方法
	安定性	外国/安定性試験
薬理	効力を裏付ける試験	外国/効力を裏付ける試験
薬物動態試験	分析法及びバリデーション報告書	外国/分析法及びバリデーション
毒性	反復	外国/反復投与毒性試験
	その他の毒性試験	外国/その他の毒性試験
生物薬剤学	比較BA試験及び生物学的同等性試験	外国/比較BA試験及び生物学的同等性試験/E2101試験
臨床薬理	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験	国内/健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験/E1101試験
		外国/健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験/E2102試験
		国内/健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験/B1101試験
		外国/健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験/B2102試験
	患者におけるPD試験及びPK/PD試験	国際共同/患者におけるPD試験及びPK/PD試験/E2203試験
		外国/患者におけるPD試験及びPK/PD試験/A2210試験
		外国/患者におけるPD試験及びPK/PD試験/B2357試験
		外国/患者におけるPD試験及びPK/PD試験/B2203試験
		外国/患者におけるPD試験及びPK/PD試験/D2301試験
		国際共同/患者におけるPD試験及びPK/PD試験/B2204試験
		国際共同/患者におけるPD試験及びPK/PD試験/E2201試験
		外国/患者におけるPD試験及びPK/PD試験/B2208試験
		外国/患者におけるPD試験及びPK/PD試験/B2209試験
臨床	比較対照試験	国際共同/患者における有効性及び安全性試験/B2302試験
		国際共同/患者における有効性及び安全性試験/B2301試験
	非対照試験	国内/患者における安全性試験/B1304試験

[redacted]

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1 外国における使用状況等

2019 年 7 月現在，本剤が承認されている国はない。欧州において承認申請中である。

2 外国の添付文書等の概要

スイス・ノバルティスファーマ社の企業中核データシート（CDS）を提出する。

[redacted]

ENERZAIR® BREEZHALER® (indacaterol, glycopyrronium and mometasone furoate fixed-dose combination)

150/50/80 micrograms and 150/50/160 micrograms inhalation powder hard capsules

Core Data Sheet (CDS)

[redacted]

＊以下，P2～28は削除

1.7 同種同効品一覧表

最新の添付文書を参照する

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	[アドエア 100 ディスカス 28 吸入用 アドエア 100 ディスカス 60 吸入用 アドエア 250 ディスカス 28 吸入用 アドエア 250 ディスカス 60 吸入用 アドエア 500 ディスカス 28 吸入用 アドエア 500 ディスカス 60 吸入用 アドエア 50 エアゾール 120 吸入用 アドエア 125 エアゾール 120 吸入用 アドエア 250 エアゾール 120 吸入用]	[レルベア 100 エリプタ 14 吸入用 レルベア 100 エリプタ 30 吸入用 レルベア 200 エリプタ 14 吸入用 レルベア 200 エリプタ 30 吸入用]
一般名	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	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	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
会社名	ノバルティス ファーマ株式会社	グラクソ・スミスクライン株式会社	グラクソ・スミスクライン株式会社
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）	気管支喘息（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合） 慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）	気管支喘息（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合） 慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）
添付文書改訂日	―	2019 年 12 月改訂	2019 年 12 月改訂

＊2019年12月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
87229

貯法：室温保存
有効期間：2年

喘息・COPD治療配合剤　　喘息治療配合剤
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ドライパウダーインヘラー・エアゾール

アドエア250ディスカス28吸入用
アドエア250ディスカス60吸入用
アドエア125エアゾール120吸入用
アドエア100ディスカス28吸入用
アドエア100ディスカス60吸入用
アドエア500ディスカス28吸入用
アドエア500ディスカス60吸入用
アドエア50エアゾール120吸入用
アドエア250エアゾール120吸入用

Adoair Diskus / Aerosol

規制区分：
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

	ディスカス						エアゾール		
	100		250		500		50	125	250
	28吸入用	60吸入用	28吸入用	60吸入用	28吸入用	60吸入用			
承認番号	22100AMX00671	22100AMX00672	22100AMX00669	22100AMX00670	22100AMX00673	22100AMX00674	22100AMX01520	22200AMX00006	22200AMX00007
販売開始	2007年6月（28吸入用）、2008年7月（60吸入用）						2009年4月	2010年4月	

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 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増悪するおそれがある］
2.2 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状
3.1 組成
〈ディスカス〉

販売名	アドエア100ディスカス28吸入用	アドエア100ディスカス60吸入用	アドエア250ディスカス28吸入用	アドエア250ディスカス60吸入用	アドエア500ディスカス28吸入用	アドエア500ディスカス60吸入用
有効成分	1ブリスター中 サルメテロールキシナホ酸塩72.5μg （サルメテロールとして50μg） フルチカゾンプロピオン酸エステル100μg		1ブリスター中 サルメテロールキシナホ酸塩72.5μg （サルメテロールとして50μg） フルチカゾンプロピオン酸エステル250μg		1ブリスター中 サルメテロールキシナホ酸塩72.5μg （サルメテロールとして50μg） フルチカゾンプロピオン酸エステル500μg	
添加剤	乳糖水和物[注)]					

注)夾雑物として乳蛋白を含む。

〈エアゾール〉

販売名	アドエア50エアゾール120吸入用	アドエア125エアゾール120吸入用	アドエア250エアゾール120吸入用
1缶中の質量	12.0g	12.0g	12.0g
有効成分	1回噴霧中 サルメテロールキシナホ酸塩36.3μg （サルメテロールとして25μg） フルチカゾンプロピオン酸エステル50μg	1回噴霧中 サルメテロールキシナホ酸塩36.3μg （サルメテロールとして25μg） フルチカゾンプロピオン酸エステル125μg	1回噴霧中 サルメテロールキシナホ酸塩36.3μg （サルメテロールとして25μg） フルチカゾンプロピオン酸エステル250μg
添加剤	1,1,1,2-テトラフルオロエタン		

3.2 製剤の性状
〈ディスカス〉

販売名	アドエア100ディスカス28吸入用	アドエア100ディスカス60吸入用	アドエア250ディスカス28吸入用	アドエア250ディスカス60吸入用	アドエア500ディスカス28吸入用	アドエア500ディスカス60吸入用
剤形・性状	白色の吸入粉末剤					

〈エアゾール〉

販売名	アドエア50エアゾール120吸入用	アドエア125エアゾール120吸入用	アドエア250エアゾール120吸入用
剤形・性状	用時作動により一定量の薬液が噴霧される吸入エアゾール剤		

4. 効能又は効果
○気管支喘息（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入β_2刺激剤の併用が必要な場合）
○慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入β_2刺激剤の併用が必要な場合）

（参考）

ディスカス	100	250	500
エアゾール	50	125	250
気管支喘息（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入β_2刺激剤の併用が必要な場合）	○	○	○
慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入β_2刺激剤の併用が必要な場合）	－	○	－

○：効能あり、－：効能なし

5. 効能又は効果に関連する注意
〈気管支喘息〉
5.1 患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に対し、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。［8.1、8.3、8.10参照］
5.2 本剤の投与開始前には、患者の喘息症状を比較的安定な状態にしておくこと。特に、喘息発作重積状態又は喘息の急激な悪化状態のときには原則として本剤は投与しないこと。
〈慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解〉
5.3 本剤は増悪時の急性期治療を目的として使用する薬剤ではない。［8.1、8.3参照］

6. 用法及び用量
〈気管支喘息〉
成人
通常、成人には1回サルメテロールとして50μg及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして100μgを1日2回吸入投与する。
・アドエア100ディスカス　1回1吸入
・アドエア50エアゾール　1回2吸入
なお、症状に応じて以下のいずれかの用法・用量に従い投与する。
1回サルメテロールとして50μg及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして250μgを1日2回吸入投与
・アドエア250ディスカス　1回1吸入
・アドエア125エアゾール　1回2吸入
1回サルメテロールとして50μg及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして500μgを1日2回吸入投与
・アドエア500ディスカス　1回1吸入
・アドエア250エアゾール　1回2吸入

(参考)

1回サルメテロールとして50μg及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして100μgを1日2回	アドエア100ディスカス	1回1吸入1日2回
	アドエア50エアゾール	1回2吸入1日2回
1回サルメテロールとして50μg及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして250μgを1日2回	アドエア250ディスカス	1回1吸入1日2回
	アドエア125エアゾール	1回2吸入1日2回
1回サルメテロールとして50μg及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして500μgを1日2回	アドエア500ディスカス	1回1吸入1日2回
	アドエア250エアゾール	1回2吸入1日2回

小児

小児には、症状に応じて以下のいずれかの用法・用量に従い投与する。

1回サルメテロールとして25μg及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして50μgを1日2回吸入投与

・アドエア50エアゾール　1回1吸入

1回サルメテロールとして50μg及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして100μgを1日2回吸入投与

・アドエア100ディスカス　1回1吸入

・アドエア50エアゾール　1回2吸入

(参考)

1回サルメテロールとして25μg及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして50μgを1日2回	アドエア50エアゾール	1回1吸入1日2回
1回サルメテロールとして50μg及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして100μgを1日2回	アドエア100ディスカス	1回1吸入1日2回
	アドエア50エアゾール	1回2吸入1日2回

〈慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)の諸症状の緩解〉

成人には、1回サルメテロールとして50μg及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして250μgを1日2回吸入投与する。

・アドエア250ディスカス　1回1吸入

・アドエア125エアゾール　1回2吸入

(参考)

1回サルメテロールとして50μg及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして250μgを1日2回	アドエア250ディスカス	1回1吸入1日2回
	アドエア125エアゾール	1回2吸入1日2回

7. 用法及び用量に関連する注意

〈気管支喘息〉

症状の緩解がみられた場合は、治療上必要最小限の用量で本剤を投与し、必要に応じ吸入ステロイド剤への切り替えも考慮すること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤は既に起きている気管支喘息の発作又は慢性閉塞性肺疾患の増悪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こと。[5.1、5.3参照]

8.2 過度に使用を続けた場合、サルメテロールのβ_1作用により不整脈、場合により心停止を起こすおそれがあるので、使用が過度にならないよう注意すること。患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に対し、本剤の過度の使用による危険性を理解させ、1日2回を超えて投与しないよう注意を与えること(サルメテロールキシナホ酸塩の気管支拡張作用は通常12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、13.2参照]

＊8.3 本剤の投与期間中に発現する気管支喘息の急性の発作又は慢性閉塞性肺疾患の急性増悪に対しては、短時間作動型吸入β_2刺激剤(例えば吸入用サルブタモール硫酸塩)等の他の適切な薬剤を使用するよう患者、保護者又はそれに代わり得る適切な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、保護者又はそれに代わり得る適切な者に注意を与えること。[5.1、5.3、8.10参照]

8.4 感染を伴う喘息及び慢性閉塞性肺疾患の症状の増悪がみられた場合には、ステロイド療法の強化と感染症の治療を考慮すること。

8.5 本剤の投与を突然中止すると喘息の急激な悪化を起こすことがあるので、投与を中止する場合には患者の喘息症状を観察しながら徐々に減量していくこと。

なお、慢性閉塞性肺疾患患者においても、投与中止により症状が悪化するおそれがあるので、観察を十分に行うこと。

＊8.6 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、中心性漿液性網脈絡膜症を含む)が発現する可能性がある。特に長期間、大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症状を観察しながら適切な処置を行うこと。[8.13参照]

8.7 全身性ステロイド剤の減量は本剤の投与開始後症状の安定をみて徐々に行うこと。減量にあたっては一般のステロイド剤の減量法に準ずる。

8.8 全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って、鼻炎、湿疹、蕁麻疹、眩暈、動悸、倦怠感、顔のほてり、結膜炎等の症状が発現・増悪することがあるので、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

8.9 慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした国内臨床試験及び海外臨床試験において肺炎が報告された。一般に肺炎の発現リスクが高いと考えられる患者へ本剤を投与する場合には注意すること。[8.14、11.1.3、15.1参照]

〈気管支喘息〉

8.10 本剤の投与期間中に発現する急性の発作に対して、短時間作動型吸入β_2刺激剤(例えば吸入用サルブタモール硫酸塩)等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、患者の生命が脅かされる可能性があるので、患者の症状に応じてステロイド療法の強化(本剤のより高用量製剤への変更等)を考慮すること。[5.1、8.3参照]

8.11 本剤を含む吸入ステロイド剤投与後に、潜在していた基礎疾患である好酸球性多発血管炎性肉芽腫症にみられる好酸球増多症がまれにあらわれることがある。この症状は通常、全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って発現しており、本剤との直接的な因果関係は確立されていない。本剤の投与期間中は、好酸球数の推移や、他の好酸球性多発血管炎性肉芽腫症症状(しびれ、発熱、関節痛、肺の浸潤等の血管炎症状等)に注意すること。

8.12 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。

8.13 吸入ステロイド剤の投与により全身性の作用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。[8.6参照]

〈慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)の諸症状の緩解〉

8.14 肺炎と慢性閉塞性肺疾患の増悪は共通の臨床症状を呈することがあるので、慢性閉塞性肺疾患の増悪が疑われる場合には肺炎の可能性についても十分に考慮し、適切な処置を行うこと。[8.9、11.1.3、15.1参照]

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 結核性疾患の患者

ステロイドの作用により症状を増悪するおそれがある。

9.1.2 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

ステロイドの作用により症状を増悪するおそれがある。

9.1.3 甲状腺機能亢進症の患者

甲状腺ホルモンの分泌促進により症状を増悪するおそれがある。

9.1.4 高血圧の患者

α及びβ_1作用により血圧上昇を起こすおそれがある。

9.1.5 心疾患を有する患者

β_1作用により症状を増悪するおそれがある。

9.1.6 糖尿病の患者

グリコーゲン分解作用及びステロイドの作用により症状を増悪するおそれがある。

9.1.7 気管支粘液の分泌が著しい患者

本剤の肺内での作用を確実にするため、本剤の投与開始に先立って、分泌がある程度減少するまで他剤を使用すること。

9.1.8 長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けている患者

全身性ステロイド剤の減量中並びに離脱後も副腎皮質機能検査を行い、外傷、手術、重症感染症等の侵襲には十分に注意を払うこと。また、必要があれば一時的に全身性ステロイド剤の増量を行うこと。これらの患者では副腎皮質機能不全となっていることが考えられる。

9.1.9 低酸素血症の患者

血清カリウム値をモニターすることが望ましい。低酸素血症は血清カリウム値の低下が心リズムに及ぼす作用を増強することがある。[11.1.2参照]

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。β_2刺

激剤及び副腎皮質ステロイド剤は実験動物で催奇形作用が知られており、大量のサルメテロールキシナホ酸塩(経口：10mg/kg/日)及びフルチカゾンプロピオン酸エステル(皮下：100μg/kg/日)をラットに併用投与したときに催奇形作用(臍ヘルニア)及び胎児の発育抑制が報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。サルメテロールキシナホ酸塩をラットに大量(1mg/kg)に静脈内投与、あるいはフルチカゾンプロピオン酸エステル10μg/kgをラットに皮下投与したときに乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等

9.7.1 全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いが、吸入ステロイド剤を特に長期間、大量に投与する場合に成長遅延をきたすおそれがある。長期間投与する場合には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とし、身長等の経過の観察を十分行うこと。また使用にあたっては、使用法を正しく指導すること。なお、小児等に対しては国内での24週間を超える使用経験はない。

9.7.2 5歳未満の幼児等を対象とする有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に、生理機能が低下している。

10. 相互作用

フルチカゾンプロピオン酸エステル及びサルメテロールは、主としてCYP3A4で代謝される。[16.4参照]

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阻害作用を有する薬剤 リトナビル等	副腎皮質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。特に、リトナビルとフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤の併用により、クッシング症候群、副腎皮質機能抑制等が報告されているので、リトナビルとの併用は治療上の有益性がこれらの症状発現の危険性を上回ると判断される場合に限ること。	CYP3A4による代謝が阻害されることにより、フルチカゾンプロピオン酸エステルの血中濃度が上昇する可能性がある。 リトナビルは強いCYP3A4阻害作用を有し、リトナビルとフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤を併用した臨床薬理試験において、血中フルチカゾンプロピオン酸エステル濃度の大幅な上昇、また血中コルチゾール値の著しい低下が認められている。
	サルメテロールの全身曝露量が増加し、QT延長を起こす可能性がある。 ケトコナゾール(経口剤：国内未発売)、リトナビル等の強いCYP3A4阻害作用を有する薬剤と併用する場合には、注意すること。	経口剤のケトコナゾールとサルメテロールを併用した臨床薬理試験において、サルメテロールのCmaxが1.4倍、AUCが15倍に上昇したとの報告がある。
カテコールアミン アドレナリン イソプレナリン塩酸塩等 [13.1、13.2参照]	不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがある。よって、発作時に頓用で用いる場合以外は過度に併用しないよう注意すること。	アドレナリン、イソプレナリン塩酸塩等のカテコールアミン併用により、アドレナリン作動性神経刺激の増大が起きる。そのため、不整脈を起こすことがある。
キサンチン誘導体 ステロイド剤 利尿剤 [11.1.2参照]	低カリウム血症による不整脈を起こすおそれがある。血清カリウム値のモニターを行うこと。	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を増強することがある。 ステロイド剤及び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ことが考えられる。

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 ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)

ショック、アナフィラキシー(呼吸困難、気管支攣縮、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等)があらわれることがある。

11.1.2 重篤な血清カリウム値低下(頻度不明)

キサンチン誘導体、ステロイド剤及び利尿剤の併用により増強することがあるので、重症喘息患者では特に注意すること。[9.1.9、10.2参照]

11.1.3 肺炎(3.3%)[注)]

[8.9、8.14、15.1参照]

注)慢性閉塞性肺疾患患者にアドエア500ディスカスを使用した52週間の国内臨床試験における頻度

11.2 その他の副作用

	1%～10%未満	1%未満	頻度不明
過敏症		発疹、蕁麻疹、顔面浮腫、口腔咽頭浮腫	
口腔並びに呼吸器	口腔及び呼吸器カンジダ症、嗄声、口腔及び咽喉刺激感(異和感、疼痛、不快感等)、感染症	味覚異常	むせ、咳、口内乾燥、気管支攣縮[注)]
循環器		心悸亢進、血圧上昇、不整脈(心房細動、上室性頻脈、期外収縮を含む)	脈拍増加
精神・神経系		頭痛、振戦、睡眠障害	不安、易刺激性、攻撃性
消化器		悪心、腹痛、食道カンジダ症	
その他	筋痙攣	関節痛、浮腫、高血糖	鼻炎、胸痛、皮膚挫傷(皮下出血等)

注)短時間作動型気管支拡張剤を投与する等の適切な処置を行うこと。

13. 過量投与

13.1 症状

サルメテロールの過量投与(用法及び用量を超える量)により頻脈、不整脈、振戦、頭痛及び筋痙攣等、β刺激剤の薬理学的作用による症状が増悪する可能性がある。また、重篤な症状として、低カリウム血症、高血糖、心室性不整脈あるいは心停止等が発現する可能性がある。[8.2、10.2参照]

フルチカゾンプロピオン酸エステルの過量投与(通常の用法及び用量を超える量等)により副腎皮質機能抑制等の全身性の作用がみられることがある。本剤を過量かつ長期間吸入した小児において、低血糖、及びそれに伴う意識低下、痙攣を主な所見とする急性副腎皮質機能不全の発現が報告されている。副腎皮質機能が抑制されている患者においては、外傷、手術、感染、本剤の急速な減量時等に急性副腎皮質機能不全が発現する可能性がある。

13.2 処置

本剤の解毒剤は心臓選択性β遮断剤であるが、このような薬剤の使用により気管支攣縮が発現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。

過量投与後に本剤を減量する際は、患者の管理を十分に行いながら徐々に行うこと。[8.2、10.2参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈ディスカス〉

14.1.1 吸入前

(1)患者には使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。

(2)本剤は防湿のためアルミ包装されているので、使用開始直前にアルミ包装を開封するよう指導すること。

14.1.2 吸入時

本剤は口腔内への吸入投与にのみ使用すること(内服しても効果はみられない)。

14.1.3 吸入後

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(口腔内カンジダ症又は嗄声の予防のため)。ただし、うがいが困難な患者には、うがいではなく、口腔内をすすぐよう指導すること。

〈エアゾール〉

14.1.4 吸入前

(1)患者には使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。

(2)エアゾール剤の噴霧と吸入の同調が難しいと考えられる患者にはスペーサー(吸入用補助器)を使用させることが望ましい。

14.1.5 吸入時

(1)本剤は口腔内への吸入投与にのみ使用すること(内服しても効果はみられない)。

(2)用時振盪

14.1.6 吸入後

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(口腔内カンジダ症又は嗄声の予防のため)。ただし、うがいが困難な患者には、うがいではなく、口腔内をすすぐよう指導すること。

14.1.7 保管時

(1)内側のボンベをアダプターから外さないこと。

(2)噴霧口のつまりを避けるため、少なくとも週1回以上アダプターの吸入口の外側と内側を乾いた布やティッシュペーパーでよく拭き、清潔に保管すること。

(3)ボンベは絶対に濡らさないこと(噴射口がつまる原因となる)。

15. その他の注意

＊15.1 臨床使用に基づく情報

〈慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)の諸症状の緩解〉

慢性閉塞性肺疾患患者におけるアドエア250ディスカス投与時の本剤との関連性が否定された症例も含めた肺炎の発現率は4～12週間投与の国内臨床試験で2.6%、8～52週間投与の海外臨床試験で3.2%であり、そのうち本剤との関連性が否定できない症例はそれぞれ0%及び0.1%未満であった。アドエア500ディスカス[注)]投与時の本剤との関連性が否定された症例も含めた肺炎の発現率は52週間投与の国内臨床試験で15.6%、13～156週間投与の海外臨床試験で9.4%であり、そのうち本剤との関連性が否定できない症例はそれぞれ3.3%及び0.1%未満であった。156週間投与の海外臨床試験[1)]では、プラセボ投与群(7%)及びサルメテロール50μg投与群(9%)に比べてアドエア500ディスカス[注)]投与群(13%)で、肺炎(本剤との関連性が否定された症例も含む)の発現率が高かった。

なお、国内外臨床試験において、慢性閉塞性肺疾患の重症度が最重症の患者、男性、高齢者、Body Mass Indexの低い患者で肺炎の発現頻度が高い傾向が示されている。[8.9、8.14、11.1.3参照]

注)慢性閉塞性肺疾患に対して国内で承認されている製剤は、ディスカス製剤ではアドエア250ディスカスのみ、エアゾール製剤ではアドエア125エアゾールのみである。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 気管支喘息患者

成人の気管支喘息患者12例に、アドエアディスカス(サルメテロール・フルチカゾンプロピオン酸エステル50・250μg)を1日2回、2週間吸入投与した時のサルメテロール、フルチカゾンプロピオン酸エステルの血中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである。

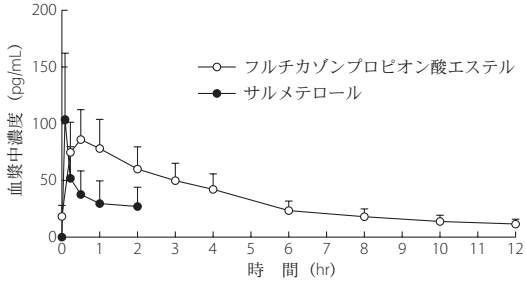


図-1 気管支喘息患者における血漿中薬物濃度の推移(平均値±標準偏差)

表-1 気管支喘息患者における薬物動態パラメータ(平均値±標準偏差)

	成分名	Cmax (pg/mL)	tmax (hr)	$AUC_{0\text{-}t}$ (hr･pg/mL)
アドエア250ディスカス	サルメテロール	103.7±58.6	0.08±0.01	134.6±155.2
	フルチカゾンプロピオン酸エステル	87.0±26.9	0.50±0.18	401.8±133.4

16.1.2 慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)患者

成人の慢性閉塞性肺疾患患者12例に、アドエアディスカス(サルメテロール・フルチカゾンプロピオン酸エステル50・500μg[注)])を1日2回、4週間吸入投与した時のサルメテロール、フルチカゾンプロピオン酸エステルの薬物動態パラメータは以下のとおりである。

表-2 慢性閉塞性肺疾患患者における薬物動態パラメータ(平均値±標準偏差)

	成分名	Cmax (pg/mL)	tmax (hr)	$AUC_{0\text{-}t}$ (hr･pg/mL)
アドエア500ディスカス[注)]	サルメテロール	66.0±25.0	0.49±0.59	158.2±82.0
	フルチカゾンプロピオン酸エステル	124.6±38.6	1.29±1.28	903.5±303.7

注)慢性閉塞性肺疾患に対して国内で承認されている製剤は、ディスカス製剤ではアドエア250ディスカスのみ、エアゾール製剤ではアドエア125エアゾールのみである。

16.3 分布

血漿蛋白結合率はサルメテロール98%以上、フルチカゾンプロピオン酸エステル81～95%であった[2)](外国人データ)。

16.4 代謝

健康成人に^{14}C-サルメテロールを経口投与した時の主要代謝物は糞中では水酸化体、尿中ではカルボキシル体である(外国人データ)。

健康成人におけるフルチカゾンプロピオン酸エステル経口投与時の血中主要代謝物は、17β-カルボン酸体であり、尿中では17β-カルボン酸体及びそのグルクロン酸抱合体、糞中では未吸収による未変化体及び17β-カルボン酸体である(外国人データ)。

サルメテロール及びフルチカゾンプロピオン酸エステルは共にCYP3A4によって代謝を受ける[3),4)]。[10.参照]

16.5 排泄

健康成人に^{14}C-サルメテロール1mgを経口投与した場合、投与後72時間までに投与量の57%が糞中に、23%が尿中に排泄された(外国人データ)。

健康成人に^{3}H-フルチカゾンプロピオン酸エステル1mgを経口投与した場合、ほとんど吸収されず、糞中への排泄は総回収率の87～97%を占め、尿中排泄率は5%以下であり、その大部分は投与後48時間までに排泄された(外国人データ)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈気管支喘息〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験(成人)

テオフィリン徐放製剤服用中の成人気管支喘息患者382例(うち368例(96.3%)が吸入ステロイド剤を併用)に対する二重盲検比較試験[5)]において、アドエアディスカス(サルメテロール・フルチカゾンプロピオン酸エステル50・250μg)、又はフルチカゾンプロピオン酸エステル250μgとテオフィリン徐放製剤200mgの併用をそれぞれ1日2回、8週間投与した時の結果は下表のとおりであった。

表-1 朝のピークフロー値の投与前値からの変化量(L/min)

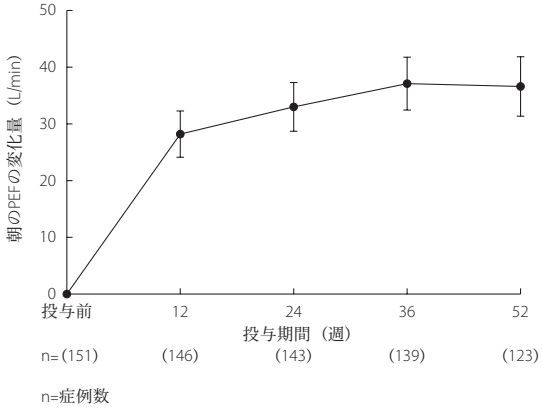
	変化量[注)]	群間差 [95%信頼区間]
アドエアディスカス(サルメテロール・フルチカゾンプロピオン酸エステル50・250μg) (n=194)	29.8±2.80	13.4 [6.00,20.86]
フルチカゾンプロピオン酸エステル250μgとテオフィリン徐放製剤200mgの併用(n=188)	16.3±2.83	

注)調整済み平均値±標準誤差

副作用発現頻度は、アドエアディスカス投与群で16.0%(31/194例)であった。主な副作用は、嗄声6.7%(13/194例)であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験(成人)

成人気管支喘息患者151例を対象にした長期投与試験[6)]において、アドエアディスカス(サルメテロール・フルチカゾンプロピオン酸エステル50・250μgで開始し、症状に応じて適宜増減可)を52週間投与した時の結果は下図のとおりであった。



n=症例数

図-1 朝のピークフロー値の投与前値からの変化量の推移(平均値±標準誤差)

副作用発現頻度は、25.2%(38/151例)であった。主な副作用は、口腔カンジダ症9.9%(15/151例)及び嗄声8.6%(13/151例)であった。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験(成人)

成人気管支喘息患者に対する12週間の二重盲検比較試験[7)]において、アドエアディスカス(サルメテロール・フルチカゾンプロピオン酸エステル50・100μg)はサルメテロール50μgの単独投与あるいはフルチカゾンプロピオン酸エステル100μgの単独投与(それぞれ1日2回)に比し、有意差が認められた(本剤による投与前値からの変化量:朝のピークフロー値52.5L/min増加)。

副作用発現頻度は、アドエアディスカス投与群で14%(13/92例)であった。主な副作用は、咽喉刺激感4%(4/92例)、嗄声／発声障害3%(3/92例)及び部位不明のカンジダ症3%(3/92例)であった。

17.1.4 海外第Ⅲ相試験(成人)

成人気管支喘息患者に対する12週間の二重盲検比較試験[8)]において、アドエアディスカス(サルメテロール・フルチカゾンプロピオン酸エステル50・250μg)はサルメテロール50μgの単独投与あるいはフルチカゾンプロピオン酸エステル250μgの単独投与(それぞれ1日2回)に比し、有意差が認められた(本剤による投与前値からの変化量:朝のピークフロー値53.5L/min増加)。

副作用発現頻度は、アドエアディスカス投与群で8%(7/84例)であった。主な副作用は、口腔／咽喉カンジダ症4%(3/84例)であった。

17.1.5 海外第Ⅲ相試験(成人)

成人気管支喘息患者に対する28週間の二重盲検比較試験[9)]において、アドエアディスカス(サルメテロール・フルチカゾンプロピオン酸エステル50・500μg)はフルチカゾンプロピオン酸エステル500μgの単独投与(それぞれ1日2回)に比し、有意差が認められた(本剤による投与前値からの変化量:朝のピークフロー値35L/min増加)。

副作用発現頻度は、アドエアディスカス投与群で17%(28/167例)であった。主な副作用は、呼吸障害3%(5/167例)であった。

17.1.6 海外第Ⅲ相試験(成人)

吸入ステロイド剤未使用患者からベクロメタゾンプロピオン酸エステル1000μg等量/日までを使用している多様な重症度の成人気管支喘息患者3416例を対象にアドエアディスカスを52週間漸増投与した結果、「喘息コントロール」の7項目[注)](喘息症状、発作

治療薬の使用、肺機能、夜間覚醒、喘息の増悪、救急受診及び副作用)のうち6項目以上達成した患者(well-controlled)は71%、7項目全て達成した患者(total control)は41%であった[10]。

注)Global Initiative for Asthma及びNational Institutes of Health(米国)ガイドラインを参考に事前に定義した。

副作用発現頻度は、アドエアディスカス投与群で10%(174/1709例)であった。主な副作用は、嗄声3%(54/1709例)及び口腔カンジダ症2%(31/1709例)であった。

17.1.7 国内第Ⅲ相試験(小児)

フルチカゾンプロピオン酸エステル100μg/日服用中の小児気管支喘息患者48例に対する交叉比較試験[11]において、アドエアエアゾール(サルメテロール・フルチカゾンプロピオン酸エステル25・50μg)1吸入、又はサルメテロール25μgとフルチカゾンプロピオン酸エステル50μgの併用をそれぞれ1日2回、4週間投与した時の結果は下表のとおりであった。さらに、交叉比較試験終了後、アドエアエアゾール(サルメテロール・フルチカゾンプロピオン酸エステル25・50μg)を1吸入、1日2回、20週間延長投与した結果、交叉比較試験終了時にみられた朝のピークフロー値の改善は投与期間を通して維持された。

表-2 朝のピークフロー値の投与前値からの変化量(L/min)

	変化量[注]	群間差 [95%信頼区間]
アドエアエアゾール(サルメテロール・フルチカゾンプロピオン酸エステル25・50μg) (n=48)	14.3±4.53	2.8 [-9.10,14.69]
サルメテロール25μgロタディスクとフルチカゾンプロピオン酸エステル50μgロタディスクの併用(n=48)	17.1±4.53	

注)調整済み平均値±標準誤差

交叉比較試験において、副作用はみられなかった。延長投与試験において、副作用は肝機能検査異常2.0%(1/50例)がみられた。

17.1.8 国内第Ⅲ相試験(小児)

小児気管支喘息患者40例に対する長期投与試験[12]において、アドエアエアゾール(サルメテロール・フルチカゾンプロピオン酸エステル25・50μg)2吸入、1日2回、24週間投与した時の血漿コルチゾール値、収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数に変動はみられなかった。また、朝のピークフロー値の投与前値からの変化量は32.9L/minであった。

副作用は、振戦2.5%(1/40例)がみられた。

〈慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)の諸症状の緩解〉

17.1.9 国内第Ⅲ相試験

慢性閉塞性肺疾患患者227例に対する二重盲検比較試験において、サルメテロール50μgを1日2回、4~12週間投与した後にアドエアディスカス(サルメテロール・フルチカゾンプロピオン酸エステル50・250μg)を1日2回、4~12週間投与した結果、サルメテロール投与時をベースラインとした本剤投与4週時における朝のFEV_1の改善量(平均値±標準偏差[95%信頼区間])は0.022±0.1133L[0.0068,0.0364]であり、有意な改善が認められた。

副作用発現頻度は、アドエアディスカス投与期間で20.4%(47/230例)であった。主な副作用は、発声障害10.0%(23/230例)及び口腔カンジダ症4.3%(10/230例)であった。

17.1.10 海外第Ⅲ相試験

慢性閉塞性肺疾患患者723例に対する24週間の二重盲検比較試験[13]において、アドエアディスカス(サルメテロール・フルチカゾンプロピオン酸エステル50・250μg)はプラセボ、サルメテロールあるいはフルチカゾンプロピオン酸エステルに比し肺機能を有意に改善した(本剤によるベースラインからの改善:朝のFEV_1 0.165L増加)。

副作用発現頻度は、アドエアディスカス投与群で20%(36/178例)であった。主な副作用は、口腔/咽喉カンジダ症9%(16/178例)、咽喉刺激感4%(7/178例)及び嗄声/発声障害4%(7/178例)であった。

17.1.11 海外第Ⅲ相試験

慢性閉塞性肺疾患患者1050例に対する24週間の二重盲検比較試験において、アドエアディスカス(サルメテロール・フルチカゾンプロピオン酸エステル50・250μg)はサルメテロールに比し肺機能を有意に改善した(本剤によるベースラインからの改善:朝のFEV_1 0.060L増加)。また、アドエアディスカス及びサルメテロールにおいて呼吸困難(Baseline dyspnea indexとTransition dyspnea indexを用いて評価)の改善がみられたが、投与群間に有意差はなかった。

副作用発現頻度は、アドエアディスカス投与群で5%(28/518例)であった。主な副作用は、口腔カンジダ症2%(8/518例)であった。

17.1.12 海外第Ⅳ相試験

慢性閉塞性肺疾患患者に対する52週間の二重盲検比較試験において、アドエアディスカス(サルメテロール・フルチカゾンプロピオン酸エステル50・250μg)はサルメテロールに比し中等度又は重度の慢性閉塞性肺疾患の増悪の回数を有意に減少させた(本剤のサルメテロールに対する中等度又は重度の増悪回数の減少率:30.4%)。(表-3)

表-3 慢性閉塞性肺疾患の増悪[注1]に対する効果

薬剤	症例数	慢性閉塞性肺疾患の増悪	
		発現頻度 (回/年)	リスク比[注2] [95%信頼区間] (p値)
アドエア250ディスカス	385	1.10	0.696 [0.583,0.831] (p<0.001)
サルメテロール	393	1.59	

注1)経口ステロイド剤又は抗菌剤を必要とした増悪あるいは入院を必要とした増悪を中等度又は重度の慢性閉塞性肺疾患の増悪と定義した。

注2)アドエア/サルメテロール比

副作用発現頻度は、アドエアディスカス投与群で12%(49/394例)であった。主な副作用は、咽頭痛3%(13/394例)であった。

17.1.13 海外第Ⅳ相試験

慢性閉塞性肺疾患患者に対する52週間の二重盲検比較試験において、アドエアディスカス(サルメテロール・フルチカゾンプロピオン酸エステル50・250μg)はサルメテロールに比し中等度又は重度の慢性閉塞性肺疾患の増悪の回数を有意に減少させた(本剤のサルメテロールに対する中等度又は重度の増悪回数の減少率:30.5%)。(表-4)

表-4 慢性閉塞性肺疾患の増悪[注1]に対する効果

薬剤	症例数	慢性閉塞性肺疾患の増悪	
		発現頻度 (回/年)	リスク比[注2] [95%信頼区間] (p値)
アドエア250ディスカス	391	1.06	0.695 [0.582,0.830] (p<0.001)
サルメテロール	385	1.53	

注1)経口ステロイド剤又は抗菌剤を必要とした増悪あるいは入院を必要とした増悪を中等度又は重度の慢性閉塞性肺疾患の増悪と定義した。

注2)アドエア/サルメテロール比

副作用発現頻度は、アドエアディスカス投与群で15%(60/394例)であった。主な副作用は、咽頭痛6%(25/394例)及び発声障害3%(10/394例)であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

サルメテロールキシナホ酸塩は長時間作動型β_2刺激剤であり、アデニル酸シクラーゼを活性化し細胞内の環状アデノシン一リン酸を増加させることで、気管支平滑筋を弛緩させる。

フルチカゾンプロピオン酸エステルは合成副腎皮質ステロイドであり、グルココルチコイド受容体を刺激することにより抗喘息作用及び抗炎症作用を示す。

18.2 併用試験(サルメテロールキシナホ酸塩及びフルチカゾンプロピオン酸エステル)

18.2.1 抗喘息作用

(1)サルメテロールキシナホ酸塩及びフルチカゾンプロピオン酸エステルの併用吸入投与により、モルモットにおける卵白アルブミン抗原誘発即時型喘息反応及び遅発型喘息反応を抑制し、気管支肺胞洗浄液中の好酸球増加に対して抑制作用を示した。

(2)サルメテロールキシナホ酸塩の吸入投与により、モルモットにおけるヒスタミン誘発気道収縮を抑制し、その作用は6~10時間後に消失した。作用の持続時間は、イソプレナリン、サルブタモール及びプロカテロールより長かった。また、30日間連続吸入投与してもヒスタミン誘発気道収縮の抑制作用に耐性は認められなかった[14]。

(3)フルチカゾンプロピオン酸エステルの吸入投与及び気管内投与により、モルモットにおける卵白アルブミン抗原誘発遅発型喘息反応を抑制し、気管支肺胞洗浄液中の好酸球増加に対して抑制作用を示した。好酸球浸潤抑制作用はベクロメタゾンプロピオン酸エステルの約7倍であった。

18.2.2 慢性閉塞性肺疾患モデルにおける作用

(1)サルメテロールキシナホ酸塩及びフルチカゾンプロピオン酸エステルの併用反復吸入投与により、モルモットにおけるタバコ煙誘発気道抵抗増加を抑制し、気管支肺胞洗浄液中の好中球及びマクロファージ増加に対して抑制作用を示した。

(2)サルメテロールキシナホ酸塩及びフルチカゾンプロピオン酸エステルの併用反復鼻腔内投与により、マウスにおけるタバコ煙によって誘発される気管支肺胞洗浄液中の好中球、マクロファージ、好酸球、リンパ球及び上皮細胞増加に対して抑制作用を示した。

18.3 サルメテロールキシナホ酸塩の試験

18.3.1 気管支拡張作用

(1)モルモット摘出気管平滑筋(*in vitro*)をイソプレナリン、サルブタモールとほぼ同等に弛緩した。摘出気管平滑筋(*in vitro*)のヒスタミン誘発収縮に対する抑制作用は、イソプレナリンの約2倍、サルブタモールの約4倍であった。また、イソプレナリン、サルブタモール及びプロカテロールに比べて作用の発現は遅いが、作用持続時間はこれら3剤より明らかに長く、60分以上であった[14]。

(2)気管支喘息患者にサルメテロールキシナホ酸塩(サルメテロールとして50μg)を単回吸入投与した場合、投与後30分に肺機能検査値が有意に改善し、作用は12時間持続した[15)~17)]。

18.3.2 β_2受容体選択性-心脈管系に対する作用-

モルモットの摘出心房(*in vitro*)に対する作用は、イソプレナリン、サルブタモール及びプロカテロールより弱かった。また、吸入投与による心拍数増加はイソプレナリン、プロカテロールより弱く、サルブタモールとほぼ同等であり、β_2受容体に対する選択性が高かった[14]。

18.3.3 気道クリアランスに対する作用

(1)麻酔ウズラの気管粘液繊毛輸送能は筋肉内投与により促進される[18]。

(2)ラット肺胞Ⅱ型上皮初代培養細胞(*in vitro*)からの肺表面活性物質の分泌を促進させる[18]。

18.4 フルチカゾンプロピオン酸エステルの試験

18.4.1 抗炎症作用

(1)ヒト血管収縮作用

フルチカゾンプロピオン酸エステルはMcKenzieらの方法による健康成人皮膚における血管収縮試験(皮膚蒼白度を指標)においてベクロメタゾンプロピオン酸エステルの約1.9倍、ベタメタゾン吉草酸エステルの約2.6倍、フルオシノロンアセトニドの約9.5倍の局所抗炎症作用を示した[19]。

(2)急性炎症モデルに対する作用

ラットにおけるカラゲニン足蹠浮腫抑制作用は、局所投与でフルチカゾンプロピオン酸エステル>ベタメタゾン吉草酸エステル=ベクロメタゾンプロピオン酸エステル、皮下投与でフルチカゾンプロピオン酸エステル>ベタメタゾン吉草酸エステル>ベクロメタゾンプロピオン酸エステルの順であった[20]。

(3)亜急性・慢性炎症モデルに対する作用

ラットを用いたcotton pellet法による肉芽腫増殖抑制作用はフルチカゾンプロピオン酸エステル>ベタメタゾン吉草酸エステル>ベクロメタゾンプロピオン酸エステルの順であり、croton oil法による局所投与ではフルチカゾンプロピオン酸エステル>ベタメタゾン吉草酸エステル=ベクロメタゾンプロピオン酸エステルの順であった[20]。また、ラットのadjuvant関節炎抑制作用は皮下投与で、フルチカゾンプロピオン酸エステルはベタメタゾン吉草酸エステル、ベクロメタゾンプロピオン酸エステルより強い抑制作用を示した[20]。

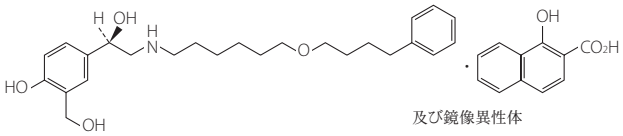
19. 有効成分に関する理化学的知見

〈サルメテロールキシナホ酸塩〉

一般的名称:サルメテロールキシナホ酸塩(Salmeterol Xinafoate)

化 学 名:(*RS*)-1-(4-Hydroxy-3-hydroxymethylphenyl)-2-[6-(4-phenylbutoxy)hexylamino]ethanol 1-hydroxy-2-naphthoate

分　子　式：$C_{25}H_{37}NO_4 \cdot C_{11}H_8O_3$
分　子　量：603.75
化学構造式：

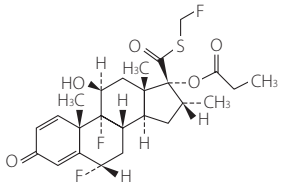


及び鏡像異性体

性　　状：白色の微細な粉末である。
ジメチルスルホキシドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、アセトニトリルに極めて溶けにくく、水又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。
本品のジメチルスルホキシド溶液(1→50)は旋光性を示さない。
分配係数(logP)：2.0(pH7.4、1-オクタノール／水系)

〈フルチカゾンプロピオン酸エステル〉

一般的名称：フルチカゾンプロピオン酸エステル(Fluticasone Propionate)
化　学　名：*S*-Fluoromethyl 6*α*,9*α*-difluoro-11*β*-hydroxy-16*α*-methyl-3-oxo-17*α*-propionyloxyandrost-1,4-diene-17*β*-carbothioate
分　子　式：$C_{25}H_{31}F_3O_5S$
分　子　量：500.57
化学構造式：



性　　状：白色の微細な粉末である。
ジメチルスルホキシドに溶けやすく、アセトニトリル又はクロロホルムにやや溶けにくく、メタノール又はエタノール(99.5)に溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。
分配係数(logP)：4.6(pH7.0、1-オクタノール／水系)

20．取扱い上の注意

〈エアゾール〉

薬剤の保管に際して以下の事項に注意するよう患者を指導すること。
・30℃以上の場所に保管しないこと。
・ボンベは火中に投入しないこと。
・地方自治体により定められたボンベの廃棄処理法に従うこと。

22．包装

〈アドエア100、250、500ディスカス28吸入用〉

28ブリスター×1

〈アドエア100、250、500ディスカス60吸入用〉

60ブリスター×1

〈アドエア50、125、250エアゾール120吸入用〉

12.0g×1

＊23．主要文献

1) Calverley PMA, et al.：N Engl J Med. 2007；356：775-789
2) Daniel MJ, et al.：基礎と臨床. 1992；26：2011-2030
3) Manchee GR, et al.：Drug Metab Dispos. 1996；24：555-559
4) Meibohm B, et al.：Rev Contemp Pharmacother. 1998；9：535-549
5) 足立　満ほか：アレルギー・免疫. 2005；12：922-936
6) 大田　健ほか：アレルギー・免疫. 2007；14：635-647
7) Kavuru M, et al.：J Allergy Clin Immunol. 2000；105：1108-1116
8) Shapiro G, et al.：Am J Respir Crit Care Med. 2000；161：527-534
9) Aubier M, et al.：Respir Med. 1999；93：876-884
10) Bateman ED, et al.：Am J Respir Crit Care Med. 2004；170：836-844
11) 西間三馨ほか：日本小児アレルギー学会誌. 2008；22：293-296
12) 西牟田敏之ほか：日本小児アレルギー学会誌. 2008；22：379-390
13) Hanania NA, et al.：Chest. 2003；124：834-843
14) 武田憲三ほか：基礎と臨床. 1994；28：1361-1379
15) 宮本昭正ほか：臨床医薬. 1993(2002年改訂)；9(Suppl. 4)：23-48
16) 宮本昭正ほか：臨床医薬. 1993(2002年改訂)；9(Suppl. 4)：219-241
17) 川合　満ほか：臨床医薬. 2003；19：497-506
18) 甲斐広文ほか：応用薬理. 1993；45：119-124
19) Phillipps GH.：Respir Med. 1990；84(Suppl. A)：19-23
20) 藤原　肇ほか：基礎と臨床. 1992；26：1271-1295

24．文献請求先及び問い合わせ先

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂1-8-1
カスタマー・ケア・センター
TEL：0120-561-007(9：00～17：45/土日祝日及び当社休業日を除く)
FAX：0120-561-047(24時間受付)

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂１－８－１
http://jp.gsk.com

＊2019年12月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
87229

貯法：室温保存
有効期間：24ヵ月

喘息・COPD治療配合剤
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ドライパウダーインヘラー

レルベア100エリプタ14吸入用
レルベア100エリプタ30吸入用

喘息治療配合剤
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ドライパウダーインヘラー

レルベア200エリプタ14吸入用
レルベア200エリプタ30吸入用

RELVAR ELLIPTA

規制区分：
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

	100		200	
	14吸入用	30吸入用	14吸入用	30吸入用
承認番号	22500AMX01811	22500AMX01812	22500AMX01813	22500AMX01814
販売開始	2013年12月（14吸入用）、2014年12月（30吸入用）			

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 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増悪するおそれがある。］
2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状
3.1 組成

販売名	レルベア100エリプタ14吸入用	レルベア100エリプタ30吸入用	レルベア200エリプタ14吸入用	レルベア200エリプタ30吸入用
有効成分	1ブリスター中 ビランテロールトリフェニル酢酸塩40μg（ビランテロールとして25μg） フルチカゾンフランカルボン酸エステル100μg		1ブリスター中 ビランテロールトリフェニル酢酸塩40μg（ビランテロールとして25μg） フルチカゾンフランカルボン酸エステル200μg	
添加剤	乳糖水和物[注)]、ステアリン酸マグネシウム			

注）夾雑物として乳蛋白を含む。

3.2 製剤の性状

販売名	レルベア100エリプタ14吸入用	レルベア100エリプタ30吸入用	レルベア200エリプタ14吸入用	レルベア200エリプタ30吸入用
剤形・性状	白色の吸入粉末剤			

4．効能又は効果
レルベア100エリプタ
○気管支喘息（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入β_2刺激剤の併用が必要な場合）
○慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入β_2刺激剤の併用が必要な場合）
レルベア200エリプタ
気管支喘息（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入β_2刺激剤の併用が必要な場合）

5．効能又は効果に関連する注意
〈気管支喘息〉
5.1 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。［8.1、8.2、8.11参照］
〈慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解〉
5.2 本剤は増悪時の急性期治療を目的として使用する薬剤ではない。［8.1、8.2参照］

6．用法及び用量
〈気管支喘息〉
通常、成人にはレルベア100エリプタ1吸入（ビランテロールとして25μg及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして100μg）を1日1回吸入投与する。
なお、症状に応じてレルベア200エリプタ1吸入（ビランテロールとして25μg及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして200μg）を1日1回吸入投与する。
〈慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解〉
通常、成人にはレルベア100エリプタ1吸入（ビランテロールとして25μg及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして100μg）を1日1回吸入投与する。

8．重要な基本的注意
〈効能共通〉
8.1 本剤は既に起きている気管支喘息の発作又は慢性閉塞性肺疾患の増悪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。［5.1、5.2、8.7参照］
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又は慢性閉塞性肺疾患の急性増悪に対しては、短時間作動型吸入β_2刺激剤（例えば吸入用サルブタモール硫酸塩）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。［5.1、5.2、8.11参照］
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 本剤の吸入後に喘鳴の増加を伴う気管支痙攣があらわれることがある。気管支痙攣が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、短時間作動型気管支拡張剤による治療を行うこと。また、患者を評価し、必要に応じて他の治療法を考慮すること。
＊8.5 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、中心性漿液性網脈絡膜症を含む）が発現する可能性がある。特に長期間、大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症状を観察しながら適切な処置を行うこと。［8.10参照］
8.6 慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした国際共同臨床試験及び海外臨床試験において、肺炎の発現が本剤の用量依存的に増加することが報告されている。一般に肺炎の発現リスクが高いと考えられる患者へ本剤を投与する場合には注意すること。［11.1.2参照］

8.7 過度に本剤の使用を続けた場合、不整脈、場合により心停止を起こすおそれがあるので、用法及び用量を超えて投与しないよう注意すること。患者に対し、本剤の過度の使用による危険性を理解させ、本剤を1日1回なるべく同じ時間帯に吸入するよう(1日1回を超えて投与しないよう)注意を与えること。[8.1、13.1参照]

〈気管支喘息〉

8.8 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。

8.9 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。

8.10 吸入ステロイド剤の投与により全身性の作用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。[8.5参照]

8.11 本剤の投与期間中に発現する急性の発作に対して、短時間作動型吸入β_2刺激剤(例えば吸入用サルブタモール硫酸塩)等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、患者の生命が脅かされる可能性があるので、患者の症状に応じてステロイド療法の強化(本剤のより高用量製剤への変更等)を考慮すること。[5.1、8.2参照]

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

ステロイドの作用により症状を増悪するおそれがある。

9.1.2 心疾患を有する患者

上室性頻脈、期外収縮等の不整脈、QT延長があらわれるおそれがある。

9.1.3 糖尿病の患者

血糖が上昇するおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝障害のある患者

本剤の血中濃度が増加し、全身性の作用が発現する可能性が高くなるおそれがある。[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。ビランテロールの高用量の吸入又は皮下投与により、ウサギの胎児に眼瞼開存、口蓋裂などの所見及び発育抑制が報告されている。また、フルチカゾンフランカルボン酸エステルの高用量の吸入投与により、母動物毒性に関連した胎児の低体重、胸骨の不完全骨化の発現率増加(ラット)、及び流産(ウサギ)が報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。他のβ_2刺激剤及び副腎皮質ステロイド剤はヒト乳汁中に移行することが知られている。ラットの授乳期にビランテロール又はフルチカゾンフランカルボン酸エステルを単独で投与したとき、生後10日の出生児血漿中に薬物が検出された(それぞれ1/54又は6/54例)。

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

フルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロールトリフェニル酢酸塩は、主としてCYP3A4で代謝される。[16.4参照]

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阻害作用を有する薬剤 リトナビル ケトコナゾール(経口剤:国内未発売) エリスロマイシン 等 [16.7.1参照]	副腎皮質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。なお、本剤とケトコナゾール(経口剤)を併用した臨床薬理試験において、血中のビランテロール及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルの曝露量の増加が認められたとの報告がある。	CYP3A4による代謝が阻害されることにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
β遮断薬	本剤の作用が減弱するおそれがある。	β受容体において本剤と競合する。
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 抗不整脈剤 三環系抗うつ剤等 [17.3.1参照]	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。

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 アナフィラキシー反応(頻度不明)

アナフィラキシー反応(咽頭浮腫、気管支痙攣等)があらわれることがある。

11.1.2 肺炎(0.5%)

[8.6参照]

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
過敏症		発疹、血管浮腫	蕁麻疹
感染症	口腔咽頭カンジダ症	インフルエンザ、気管支炎、上気道感染	食道カンジダ症
精神神経系		頭痛、振戦、不安	
循環器		期外収縮、動悸、頻脈	
呼吸器	発声障害	口腔咽頭痛、鼻咽頭炎、咽頭炎、副鼻腔炎、咳嗽	鼻炎、気管支痙攣
消化器		腹痛	
筋骨格系		関節痛、背部痛、筋痙縮、骨折	
その他		高血糖	発熱

13. 過量投与

13.1 症状

本剤の過量投与によりβ刺激剤の薬理学的作用による症状(頻脈、不整脈、振戦、頭痛及び筋痙攣等)の増悪や副腎皮質機能抑制等の全身性の作用が発現するおそれがある。また、外国人健康成人にビランテロール・フルチカゾンフランカルボン酸エステル100・800μgを1日1回7日間吸入投与したときQT間隔延長が認められた。[8.7、17.3.1参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 吸入前

(1) 患者に使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。

(2) 本剤は防湿のためアルミ包装されているので、使用開始直前にアルミ包装を開封するよう指導すること。

14.1.2 吸入時

本剤は口腔内への吸入投与にのみ使用すること(内服しても効果はみられない)。

14.1.3 吸入後

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(口腔咽頭カンジダ症又は嗄声の予防のため)。ただし、うがいが困難な患者には、うがいではなく、口腔内をすすぐよう指導すること。

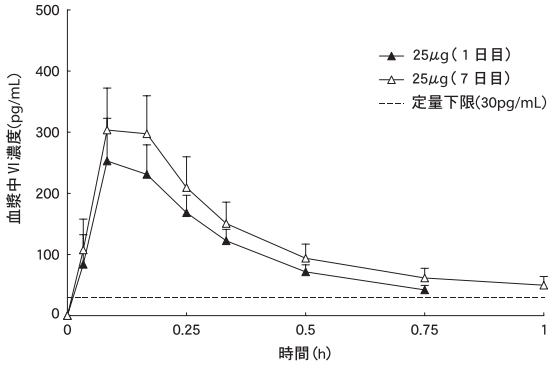
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人

(1)ビランテロール単剤投与時の血中濃度

健康成人男性12例にビランテロール(以下、VI)25μgを1日1回7日間吸入投与(1日目及び7日目は空腹時投与)した時の血漿中VIの濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである。血漿中VIの最高血漿中濃度到達時間(t_{max})は5～10分(中央値)であった。その後、血漿中VI濃度は速やかに消失し、投与後6時間には全被験者で定量下限(30pg/mL)未満となった[1)]。



健康成人男性にVI単剤の25μgを1日1回7日間吸入投与した時の血漿中VI濃度推移(平均値＋標準偏差、12例)

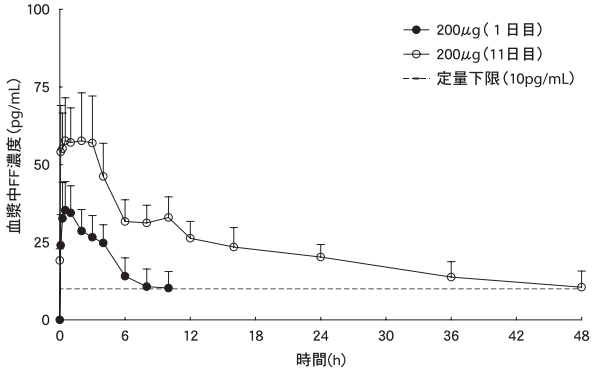
健康成人男性にVI単剤の25μgを1日1回7日間吸入投与した時の血漿中VIの薬物動態パラメータ

投与日	C_{max}(pg/mL)	t_{max}(h)[注1)]	AUC_{0-1}(pg・h/mL)[注2)]
投与初日(1日目)	253.7 (218.6, 294.5)	0.08 (0.08-0.17)	104.3 (86.1, 126.3)[注3)]
最終投与日(7日目)	310.4 (276.2, 348.9)	0.13 (0.08-0.17)	123.5 (108.7, 140.2)

幾何平均値(95%信頼区間)、12例
注1)中央値(範囲)
注2)AUC_{0-1}：投与0時間から1時間までのAUC
注3)6例

(2)フルチカゾンフランカルボン酸エステル単剤投与時の血中濃度

健康成人男性12例にフルチカゾンフランカルボン酸エステル(以下、FF)200μg、400μg又は800μgを単回及び1日1回7日間反復吸入投与した時[1)]、血漿中FF濃度は投与後2時間(中央値)までに最高血漿中濃度(C_{max})に達し、$t_{1/2}$は約24～33時間(幾何平均値)であった。血漿中FFの曝露量(AUC及びC_{max})は200～800μgの投与量増加の割合にほぼ比例して増加した。また、血漿中FF濃度は反復投与5日目(9日目)までに定常状態に達した。FF 200μgを単回及び反復吸入投与(1日目：初回投与、5～11日目：1日1回7日間投与)した時の血漿中FFの濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである。



健康成人男性にFF単剤の200μgを単回及び1日1回7日間吸入投与した時の血漿中FF濃度推移(平均値＋標準偏差)(1及び11日目、12例)

健康成人男性にFF単剤の200μgを単回及び1日1回7日間吸入投与した時の血漿中FFの薬物動態パラメータ

投与日	C_{max}(pg/mL)	t_{max}(h)[注1)]	AUC(pg・h/mL)[注2)]
投与初日(1日目)	36.50 (30.72, 43.36)	0.50 (0.25-1.00)	224.6 (161.6, 312.3)
最終投与日(11日目)	62.31 (54.28, 71.52)	2.00 (0.08-3.00)	743.8 (659.5, 838.9)

幾何平均値(95%信頼区間)、12例
注1)中央値(範囲)
注2)1日目：投与0時間から最終測定時点のAUC(AUC_{0-t})
11日目：投与0時間から投与間隔のAUC($AUC_{0-\tau}$)

(3)VI・FF投与時の血中濃度

健康成人男性16例にVI・FF 50・800μg[注]を単回吸入投与した時の血漿中VI及びFFの薬物動態パラメータは以下のとおりである。血漿中VI及びFF濃度は、それぞれ投与後5分及び2時間(中央値)までにC_{max}に達し、血漿中FFのみかけの消失半減期は約27時間であった。
また、健康成人16例にVI・FF 100・800μg[注]を単回吸入投与した時の血漿中VIのみかけの消失半減期は約2.5時間であった(外国人データ)。

健康成人男性にVI・FF 50・800μgを単回吸入投与した時の血漿中VI及びFFの薬物動態パラメータ

測定薬物	C_{max}(pg/mL)	t_{max}(h)[注1)]	AUC_{0-t}(pg・h/mL)
VI	424 (351, 512)	0.08 (0.08-0.08)	223 (177, 280)
FF	71.4 (58.0, 88.0)	2.00 (0.08-4.00)	1015 (627, 1643)

幾何平均値(95%信頼区間)、16例
注1)中央値(範囲)

16.1.2 気管支喘息患者

気管支喘息患者にVI・FF又はFF単剤を反復吸入投与した時の曝露量の推定値(母集団薬物動態解析)は以下のとおりである。

気管支喘息患者にVI・FF又はFF単剤を反復吸入投与した時の血漿中のVI及びFFの曝露量(母集団薬物動態解析による推定値)

投与量(μg)	VI 例数	VI C_{max}(pg/mL)	VI AUC_{0-24}(pg・h/mL)	FF 例数	FF C_{max}(pg/mL)	FF AUC_{0-24}(pg・h/mL)
日本人						
VI・FF 25・100	14	113.3 (38.7, 243.7)	139.1 (117.2, 159.0)	14	18.0 (11.8, 26.1)	348.6 (214.7, 510.8)
VI・FF 25・200	13	144.9 (63.4, 236.1)	146.1 (119.4, 168.0)	13	42.4 (28.2, 59.7)	605.1 (489.2, 871.8)
白人						
VI・FF 25・100	660	42.2 (39.7, 44.9)	165.7 (160.2, 171.4)	492	15.2 (14.9, 15.6)[注1)]	232.2 (226.0, 238.5)[注1)]
VI・FF 25・200				471	30.0 (29.1, 30.8)[注1)]	471.6 (459.0, 484.2)[注1)]

幾何平均値(95%信頼区間)
注1)VI・FF又はFF単剤投与群から算出した。

16.1.3 慢性閉塞性肺疾患患者

慢性閉塞性肺疾患患者にVI・FFを反復吸入投与した時の曝露量の推定値(母集団薬物動態解析)は以下のとおりである。

慢性閉塞性肺疾患患者にVI・FFを反復吸入投与した時の血漿中のVI及びFFの曝露量(母集団薬物動態解析による推定値)

投与量(μg)	VI 例数	VI C_{max}(pg/mL)	VI AUC_{0-24}(pg・h/mL)	FF 例数	FF C_{max}(pg/mL)	FF AUC_{0-24}(pg・h/mL)
日本人						
VI・FF 25・100	11	60.7 (28.9, 97.0)	262.3 (174.1, 384.0)	11	17.1 (8.3, 36.6)	255.2 (151.4, 422.5)
白人						
VI・FF 25・100	280	41.7 (17.4, 85.5)	257.0 (147.8, 500.3)	298	11.6 (4.3, 30.9)	179.3 (82.3, 363.7)

幾何平均値(95%信頼区間)

16.3 分布

16.3.1 分布容積

健康成人16例にVI 55μg及びFF 250μgを静脈内投与した時の定常状態における分布容積の幾何平均値はそれぞれ165及び66lLであった(外国人データ)。

16.3.2 血漿蛋白結合率

*In vitro*でのVI及びFFのヒト血漿蛋白結合率は、それぞれ93.9及び99%超であった。

16.3.3 血球移行

*In vitro*でのVI(50～500ng/mL)及びFF(0.2～5ng/mL)のヒト血液／血漿比は、それぞれ0.73～0.81及び0.55～0.67であった。

16.4 代謝

*In vitro*試験において、ヒトでVI及びFFは主にCYP3A4で代謝された。VIは主にO-脱アルキル化された代謝物が生成し、FFはS-フルオロメチルカルボチオエート基が加水分解された代謝物が生成する。[10.参照]

16.5 排泄

健康成人5例に^{14}C-FF 2mgを単回経口投与した時に放射能は主に代謝物として糞中に排泄され、放射能の尿中排泄率は1%未満であった。健康成人6例に^{14}C-VI 200μgを単回経口投与した時に放射能は主に代謝物として尿糞中に排泄され、放射能の尿糞中排泄率はそれぞれ約70及び30%であった(外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能低下者

重度の腎機能低下者(CLcr：30mL/分未満)及び健康成人各9例にVI・FF 25・200μgを1日1回7日間吸入投与した時、健康成人に比べて投与7日目の血漿中のVIのC_{max}及びAUC_{0-24}はそれぞれ8及び56%増加し、FFのC_{max}及びAUC_{0-24}はそれぞれ4及び9%低下した(外国人データ)。

16.6.2 肝機能低下者

軽度及び中等度の肝機能低下者(Child-Pughスコア：A又はB)及び健康成人各9例にVI・FF 25・200μg、重度の肝機能低下者(Child-Pughスコア：C)8例にVI・FF 12.5・100μgを1日1回7日間吸入投与[注)]した時のFFのAUC_{0-24}は健康成人に比べて最大約3倍に増加した。投与量で補正したFFの曝露量は中等度及び重度の肝機能低下者(Child-Pughスコア：B又はC)で同程度であった。軽度及び中等度の肝機能低下者(Child-Pughスコア：A又はB)にVI・FF 25・200μg、重度の肝機能低下者(Child-Pughスコア：C)にVI・FF 12.5・100μgを7日間投与した時のVIのC_{max}及びAUCは健康成人と同様であった(外国人データ)。[9.3.1参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール

健康成人18例にVI・FF 25・200μgとCYP3A4阻害薬であるケトコナゾール400mgを反復併用投与した時の薬物相互作用を検討した。その結果、併用投与時のVIのAUC_{0-t}及びC_{max}はそれぞれ65及び22%増加し、FFのAUC_{0-24}及びC_{max}はそれぞれ36及び33%増加した(外国人データ)。[10.2参照]

注)本剤の承認された通常用量は、VI・FF 25・100μg1日1回吸入投与であり、気管支喘息における最大投与量はVI・FF 25・200μg1日1回吸入投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈気管支喘息〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験

低用量～中用量ICS又は低用量のICS・LABAで治療中の成人気管支喘息患者609例(日本人患者50例を含む)を対象に実施した12週間の無作為化二重盲検並行群間比較試験において、VI・FF 25・100μgを1日1回吸入投与した時の結果は下表のとおりであった[2)]。

		VI・FF 25・100μg群	FF 100μg群	プラセボ群
トラフFEV_1(L)	ベースライン	2.344±0.642 (201)	2.290±0.617 (205)	2.334±0.626 (203)
	投与12週後	2.698±0.804 (200)	2.611±0.762 (203)	2.576±0.844 (193)
	変化量	0.354±0.484 (200)	0.321±0.452 (203)	0.222±0.468 (193)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間][注)] p値[注)]	0.172 [0.087, 0.258] p<0.001	0.136 [0.051, 0.222] p=0.002	
	FF 100μg群との差 [95%信頼区間][注)] p値[注)]	0.036 [-0.048, 0.120] p=0.405		

平均値±標準偏差(例数)

注)投与群、ベースライン値、地域、性別及び年齢を説明変数とした共分散分析モデル

副作用発現頻度は、VI・FF 25・100μg群で7%(14/201例)であった。主な副作用は、口腔カンジダ症2%(4/201例)であった。

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験

高用量ICS又は中用量のICS・LABAで治療中の成人気管支喘息患者586例(日本人患者36例を含む)を対象に実施した24週間の無作為化二重盲検並行群間比較試験において、VI・FF 25・200μgを1日1回吸入投与した時の結果は下表のとおりであった[3)]。

		VI・FF 25・200μg群	FF 200μg群	フルチカゾンプロピオン酸エステル(FP) 500μg 1日2回投与群
トラフFEV_1(L)	ベースライン	2.129±0.654 (191)	2.190±0.676 (193)	2.138±0.673 (194)
	投与24週後	2.538±0.856 (193)	2.426±0.855 (187)	2.310±0.769 (191)
	変化量	0.388±0.474 (187)	0.218±0.495 (186)	0.173±0.390 (190)
	FP 500μg1日2回投与群との差 [95%信頼区間][注)] p値[注)]	0.210 [0.127, 0.294] p<0.001	0.018 [-0.066, 0.102]	
	FF 200μg群との差 [95%信頼区間][注)] p値[注)]	0.193 [0.108, 0.277] p<0.001		

平均値±標準偏差(例数)

注)投与群、ベースライン値、地域、性別及び年齢を説明変数とした共分散分析モデル

副作用発現頻度は、VI・FF 25・200μg群で9%(17/197例)であった。主な副作用は、発声障害3%(5/197例)であった。

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験

低用量～高用量ICS又は低用量～中用量ICS・LABAで治療中の成人気管支喘息患者2019例(日本人患者62例を含む)を対象に実施した最大76週間の無作為化二重盲検並行群間比較試験において、VI・FF 25・100μgを1日1回吸入投与した時の重度の喘息増悪発現のリスクは、下表のとおりであった[4)]。

	VI・FF 25・100μg群	FF 100μg群
増悪割合(例数)	15%(154/1009)	18%(186/1010)
ハザード比 [95%信頼区間][注)] p値[注)]	0.795 [0.642, 0.985] p=0.036	

注)投与群、ベースラインのFEV_1トラフ値、性別、年齢及び地域を説明変数としたCox比例ハザードモデル

また、投与36週後におけるトラフFEV_1値の測定結果は下表のとおりであった。

	VI・FF 25・100μg群	FF 100μg群
ベースライン	2.216±0.643(1009)	2.193±0.640(1010)
投与36週後	2.566±0.826(926)	2.452±0.852(902)
変化量	0.352±0.488(926)	0.261±0.499(902)
FF 100μg群との差 [95%信頼区間][注)] p値[注)]	0.083 [0.044, 0.123] p<0.001	

平均値±標準偏差(例数)

注)投与群、ベースライン値、地域、性別及び年齢を説明変数とした共分散分析モデル

副作用発現頻度は、VI・FF 25・100μg群で7%(69/1009例)であった。主な副作用は、発声障害1%(12/1009例)、頭痛1%未満(9/1009例)、口腔咽頭痛1%未満(6/1009例)、上気道感染1%未満(5/1009例)、筋痙縮1%未満(5/1009例)、口腔カンジダ症1%未満(4/1009例)、咳嗽1%未満(3/1009例)、カンジダ症1%未満(3/1009例)であった。

17.1.4 国内第Ⅲ相試験

成人気管支喘息患者243例を対象に実施した52週間の非盲検長期投与試験において、VI・FF 25・100μg及びVI・FF 25・200μgを1日1回投与したところ、PEFは投与12週目に改善が認められ、治療期間を通じて維持された[5)]。

副作用発現頻度は、VI・FF 25・100μg群で23%(14/60例)、VI・FF 25・200μg群で28%(26/93例)であった。主な副作用は、VI・FF 25・100μg群で発声障害8%(5/60例)、口腔カンジダ症5%(3/60例)及び口腔咽頭不快感5%(3/60例)であった。VI・FF 25・200μg群では口腔カンジダ症14%(13/93例)、発声障害5%(5/93例)であった。

17.1.5 海外第Ⅲ相試験

成人気管支喘息患者806例を対象に実施した24週間の二重盲検比較試験において、VI・FF 25・100μg 1日1回投与と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(以下、SALM・FP)50・250μg 1日2回投与を比較した結果、肺機能及び症状に関する評価項目に投与群間の有意差はなかった[FEV_1加重平均値(0～24時間)の投与前からの変化量の調整済治療群間差：-0.037L(95%信頼区間-0.088, 0.015L、p=0.162)][6)]。

副作用発現頻度は、VI・FF 25・100μg群で5%(19/403例)であった。主な副作用は、咳嗽1%未満(3/403例)、発声障害1%未満(3/403例)であった。

〈慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)〉

17.1.6 国際共同第Ⅲ相試験

慢性閉塞性肺疾患患者1620例(日本人患者370例含む)を対象に実施した12週間の二重盲検比較試験において、VI・FF 25・100μgを1日1回12週間投与した時のトラフFEV_1(L)は、下表のとおりであった。

	VI・FF 25・100μg群	VI 25μg群
症例数	806例	814例
投与12週後	1.410±0.465(760)	1.391±0.476(750)
変化量	0.117±0.215(759)	0.082±0.212(749)
VI 25μg群との差 [95%信頼区間][注)] p値[注)]	0.034 [0.014, 0.055] p=0.001	

平均値±標準偏差(例数)

注)投与群、可逆性(層)、ベースライン値、地域、来院日、来院日とベースライン値の交互作用、来院日と投与群の交互作用を説明変数とした反復測定モデル

副作用発現頻度は、VI・FF 25・100μg群で2%(20/806例)であった。主な副作用は、口腔カンジダ症1%未満(4/806例)、上気道感染1%未満(3/806例)であった。

17.1.7 国内第Ⅲ相試験

慢性閉塞性肺疾患患者187例を対象に実施した52週間の二重盲検長期投与試験において、VI・FF 25・100μg(60例)を1日1回投与したところ、治験期間を通しFEV_1の改善が維持された[7)]。

副作用発現頻度は、VI・FF 25・100μg 群で20%(12/60例)であった。主な副作用は、発声障害10%(6/60例)、尿中遊離コルチゾール減少3%(2/60例)であった。

17.1.8 海外第Ⅲ相試験

慢性閉塞性肺疾患患者1622例を対象に実施した52週間の二重盲検比較試験において、VI・FF 25・100μg 1日1回投与群での中等度又は重度の慢性

閉塞性肺疾患の増悪発現のリスク(中等度又は重度の増悪年間発現率)は、下表のとおりであった[8]。

	VI・FF 25・100μg群	VI 25μg群
症例数	403例	409例
年間発現率[注1]	0.70(401)	1.05(407)
年間発現率比 [95%信頼区間][注2] p値[注2]	0.66 [0.54, 0.81] p<0.001	
減少率 [95%信頼区間][注2]	34% [19, 46]	

注1)最小二乗平均値(例数)
注2)投与群、スクリーニング時の喫煙状況(層)、ベースラインの疾患重症度(投与1日目の投与前のFEV_1の予測値に対する割合)及び地域を説明変数とし、治療期間の対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデル

副作用発現頻度は、VI・FF 25・100μg群で16%(64/403例)であった。主な副作用は、口腔カンジダ症7%(29/403例)であった。

17.1.9 海外第Ⅲ相試験

慢性閉塞性肺疾患患者1633例を対象に実施した52週間の二重盲検比較試験において、VI・FF 25・100μg 1日1回投与群での中等度又は重度の慢性閉塞性肺疾患の増悪発現のリスク(中等度又は重度の増悪年間発現率)は、下表のとおりであった[8]。

	VI・FF 25・100μg群	VI 25μg群
症例数	403例	409例
年間発現率[注1]	0.90(401)	1.14(402)
年間発現率比 [95%信頼区間][注2] p値[注2]	0.79 [0.64, 0.97] p=0.024	
減少率 [95%信頼区間][注2]	21% [3, 36]	

注1)最小二乗平均値(例数)
注2)投与群、スクリーニング時の喫煙状況(層)、ベースラインの疾患重症度(投与1日目の投与前のFEV_1の予測値に対する割合)及び地域を説明変数とし、治療期間の対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデル

副作用発現頻度は、VI・FF 25・100μg群で17%(70/403例)であった。主な副作用は、口腔カンジダ症8%(32/403例)であった。

17.1.10 海外第Ⅲ相試験

慢性閉塞性肺疾患患者519例を対象に実施したVI・FF 25・100μg 1日1回投与とSALM・FP 50・250μg 1日2回投与を比較した二重盲検比較試験の結果、FEV_1加重平均値(0～24時間)の変化量において、投与群間に有意差が認められた[FEV_1加重平均値(0～24時間)の投与前からの変化量の調整済治療群間差:0.080L(95%信頼区間0.037, 0.124、p<0.001)][9]。
副作用発現頻度は、VI・FF 25・100μg群で3%(7/260例)であった。すべての副作用の発現頻度は1%未満(それぞれ1/260例)であり、口腔カンジダ症、膿痂性皮疹、咽頭紅斑、肺塞栓症、咽喉絞扼感、扁桃肥大、動悸、高血糖、筋肉痛、振戦、発熱、血圧上昇であった。

17.1.11 海外第Ⅲ相試験

慢性閉塞性肺疾患患者511例を対象に実施したVI・FF 25・100μg 1日1回投与とSALM・FP 50・250μg 1日2回投与を比較した二重盲検比較試験の結果、FEV_1加重平均値(0～24時間)の変化量において、投与群間に有意差は認められなかった[FEV_1加重平均値(0～24時間)の投与前からの変化量の調整済治療群間差:0.029L(95%信頼区間-0.022, 0.080、p=0.267)][9]。
副作用発現頻度は、VI・FF 25・100μg群で4%(11/259例)であった。主な副作用は、中咽頭カンジダ症1%(3/259例)であった。

17.3 その他

17.3.1 心電図に対する影響

健康成人男女73例にVI・FF 25・200μg又はVI・FF 100・800μg[注]を1日1回7日間、反復吸入投与した時のQTcF間隔の最小二乗平均値のプラセボとの差(及び90%信頼区間上限値)は、VI・FF 25・200μg群の投与後30分で4.5(6.9)msec、VI・FF 100・800μg[注]群の投与後30分で9.6(12.0)msecであった(外国人データ)。[10.2、13.1参照]
注)本剤の承認された通常用量は、VI・FF 25・100μg1日1回吸入投与であり、気管支喘息における最大投与量はVI・FF 25・200μg1日1回吸入投与である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

FFは合成コルチコステロイドの一種であり、炎症性サイトカイン産生の抑制、抗炎症蛋白発現の促進、上皮細胞の保護及び好酸球浸潤の抑制等の作用を介して抗炎症作用を示す[10]。VIは長時間作動型吸入β_2刺激剤であり、アデニル酸シクラーゼを活性化し細胞内の環状アデノシン一リン酸を増加させることで、気管支平滑筋を弛緩させる。

18.2 抗炎症作用

ヒト末梢血単核球を用いた*in vitro*併用試験において、VIはFFのTNF-α誘発IL-8放出抑制作用を増強した。
FFはラットの卵白アルブミン誘発肺好酸球増加症モデル等の複数のアレルギー疾患モデルにおける症状を抑制した[10]。

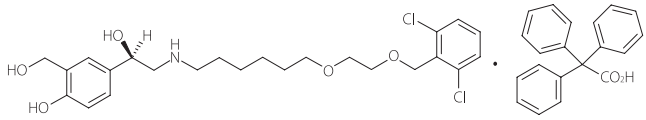
18.3 気管支収縮に対するVIの作用

VIはモルモットへの単回投与によりヒスタミン誘発気管支収縮を持続的に抑制した。

19. 有効成分に関する理化学的知見

〈ビランテロールトリフェニル酢酸塩〉

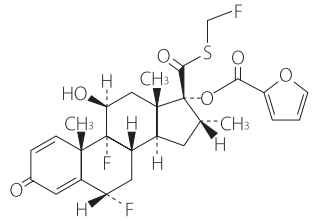
一般的名称:ビランテロールトリフェニル酢酸塩(Vilanterol Trifenatate)
化学名:4-{(1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-Dichlorobenzyl)oxy]ethoxy}hexyl)amino]-1-hydroxyethyl}-2-(hydroxymethyl)phenol mono(2,2,2-triphenylacetate)
分子式:$C_{24}H_{33}Cl_2NO_5 \cdot C_{20}H_{16}O_2$
分子量:774.77
化学構造式:



性状:白色の粉末である。

〈フルチカゾンフランカルボン酸エステル〉

一般的名称:フルチカゾンフランカルボン酸エステル(Fluticasone Furoate)
化学名:6α,9-Difluoro-17β-[(fluoromethylsulfanyl)carbonyl]-11β-hydroxy-16α-methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17α-yl furan-2-carboxylate
分子式:$C_{27}H_{29}F_3O_6S$
分子量:538.58
化学構造式:



性状:白色の粉末である。

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

〈レルベア100エリプタ14吸入用〉
14吸入用[トレイ、乾燥剤入り]×1
〈レルベア100エリプタ30吸入用〉
30吸入用[トレイ、乾燥剤入り]×1
〈レルベア200エリプタ14吸入用〉
14吸入用[トレイ、乾燥剤入り]×1
〈レルベア200エリプタ30吸入用〉
30吸入用[トレイ、乾燥剤入り]×1

23．主要文献

1）Nakahara N，et al.：Int J Clin Pharmacology and Therapeutics. 2013；51(8)：660-671
2）Bleecker ER，et al.：J Allergy Clin Immunol Pract. 2014；2(5)：553-561
3）O' Byrne PM，et al.：Eur Respir J. 2014；43(3)：773-782
4）Bateman ED，et al.：Thorax. 2014；69(4)：312-319
5）村木 正人ほか：アレルギー・免疫. 2013；20(10)：1496-1511
6）Woodcock A，et al.：Chest. 2013；144(4)：1222-1229
7）南方 良章ほか：呼吸. 2013；32(10)：956-967
8）Dransfield MT，et al.：Lancet Respir Med. 2013；1(3)：210-223
9）Dransfield MT，et al.：Respir Med. 2014；108(8)：1171-1179
10）McCormack PL，et al.：Drugs. 2007；67：1905-1915

24．文献請求先及び問い合わせ先

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂1-8-1
カスタマー・ケア・センター
TEL：0120-561-007(9：00～17：45/土日祝日及び当社休業日を除く)
FAX：0120-561-047(24時間受付)

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

グラクソ･スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂１－８－１
http://jp.gsk.com

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照する

日本標準商品分類番号
87229

貯法：室温保存
有効期間：24ヵ月

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

	中用量	高用量
承認番号	XXXXXXXXXXX	XXXXXXXXXXX
販売開始	20XX年XX月	20XX年XX月

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）
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。］
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］
2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
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。］

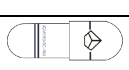
3. 組成・性状

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173μg（インダカテロールとして150μg）、グリコピロニウム臭化物63μg(グリコピロニウムとして50μg)及びモメタゾンフランカルボン酸エステル80μg※	1カプセル中インダカテロール酢酸塩173μg（インダカテロールとして150μg）、グリコピロニウム臭化物63μg(グリコピロニウムとして50μg)及びモメタゾンフランカルボン酸エステル160μg※
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）

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	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
識別コード		・IGM150-50-80	・IGM150-50-160
外形			
			
大きさ（約）		長径：16.0mm	長径：16.0mm
		短径：5.8mm	短径：5.8mm
		質量：0.074g	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150μg、グリコピロニウムとして50μg及びモメタゾンフランカルボン酸エステルとして80μg）を1日1回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。
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150μg、グリコピロニウムとして50μg及びモメタゾンフランカルボン酸エステルとして160μg）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
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。

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ので、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

甲状腺機能亢進症の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/1.73m^{2}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]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4を阻害する薬剤 エリスロマイシン等 [16.7.1、16.7.4、16.7.7参照]	ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。	CYP3A4の活性を阻害することにより、モメタゾンフランカルボン酸エステルの代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある。
	インダカテロールの血中濃度が上昇するおそれがある。エリスロマイシンとの併用投与によりインダカテロールの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、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	低カリウム血症に	キサンチン誘導体

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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］	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。	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。

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

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

日本人健康成人に本剤中用量（150/50/80μg）又は本剤高用量（150/50/160μg）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150/50/160μg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

薬物動態パラメータ	投与日	インダカテロール	
		150/50/80μg	150/50/160μg
		16例	14例
Tmax (h)	Day 1	0.250 (0.250-0.500)	0.250 (0.250-0.250)
	Day 14	0.250 (0.250-0.250)	0.250 (0.250-0.250)
Cmax (pg/mL)	Day 1	388 ± 98.2	338 ± 96.8
	Day 14	595 ± 162	593 ± 165
AUC_{0-24h} (h·pg/mL)	Day 1	1090 ± 273	1010 ± 347
	Day 14	3360 ± 1020	3330 ± 1240

薬物動	投与	グリコピロニウム

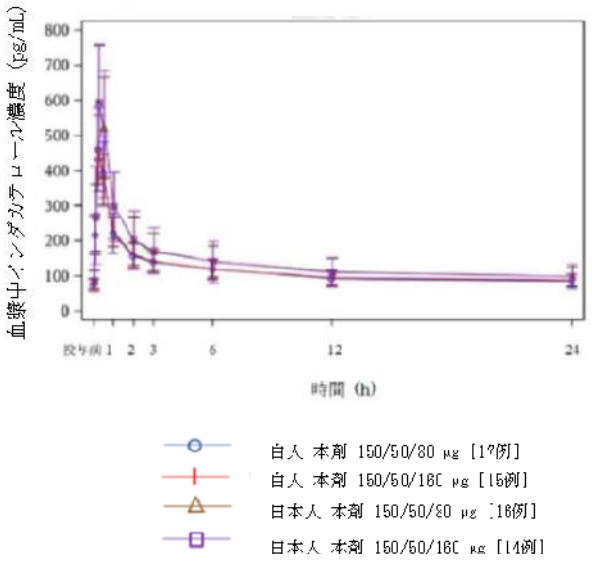
態パラメータ	日	150/50/80μg 16例	150/50/160μg 14例
Tmax (h)	Day 1	0.0833 (0.0833-0.0833)	0.0833 (0.0833-0.0833)
	Day 14	0.0833 (0.0833-0.0833)	0.0833 (0.0833-0.08330)
Cmax (pg/mL)	Day 1	318 ± 170	296 ± 141
	Day 14	467 ± 164	464 ± 198
AUC_{0-24h} (h·pg/mL)	Day 1	294 ± 74.4	278 ± 87.8
	Day 14	772 ± 162	751 ± 131

薬物動態パラメータ	投与日	モメタゾンフランカルボン酸エステル 150/50/80μg 16例	 150/50/160μg 14例
Tmax (h)	Day 1	2.00 (0.500-3.00)	1.00 (0.250-2.00)
	Day 14	2.00 (0.250-3.00)	2.00 (0.250-3.00)
Cmax (pg/mL)	Day 1	105 ± 17.2	197 ± 36.0
	Day 14	141 ± 26.5	268 ± 50.6
AUC_{0-24h} (h·pg/mL)	Day 1	936 ± 141	1730 ± 291
	Day 14	1270 ± 202	2540 ± 357

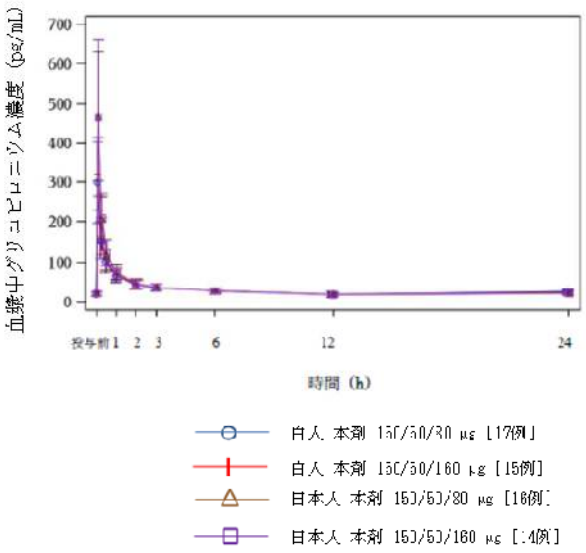
Tmaxは中央値（最小値-最大値）を、それ以外は平均値±標準偏差

日本人及び白人健康成人に本剤150/50/80又は150/50/160μg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

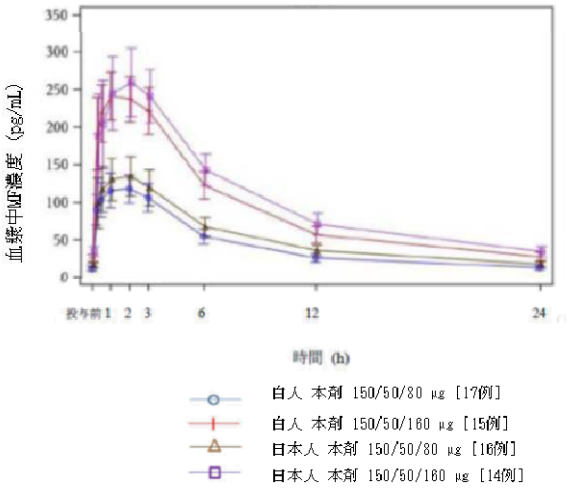
インダカテロール



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400μg及び高用量800μg）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[注]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[注)]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^{14}Cインダカテロール800μg[注)]を単回経口投与したとき、血清中には主として未変化体が存在し、総放射能の約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%排出された[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6β水酸化体が確認された。6β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^{14}C標識したインダカテロール800μg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^{3}H-モメタゾンフランカルボン酸エステル約971μg[注)]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Cmax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/1.73m^{2}以上）及び重度（eGFRが30mL/min/1.73m^{2}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Cmax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300μg（吸入投与）を併用したとき、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[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300μg(吸入投与)を併用したとき、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[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300μg（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300μg（吸入投与）を併用したとき、インダカテロールのCmax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100μg（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100μM及び230μMであった[24, 25)]。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OCT1及びOCT2に対して阻害作用を示し、IC50はそれぞれ47μM及び17μM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400μg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150μg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50μg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800μg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（150/50/80μg）、高用量（150/50/160μg）、アテキュラ吸入用カプセル中用量（150/160μg）、同吸入用カプセル高用量（150/320μg）を1日1回吸入投与した。投与26週後のトラフFEV_1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 FEV_1（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（150/160μg）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（150/320μg）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（50/500μg）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を固定効果、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 FEV_1 及び気管支拡張薬吸入後の FEV_1 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 M_1～M_5 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、M_2 受容体に比べて M_3 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

$C_{24}H_{28}N_2O_3 \cdot C_2H_4O_2$

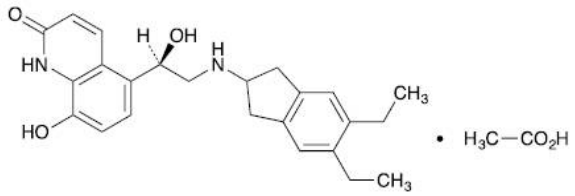
分子量

452.54

性状

白色～黄色又は淡褐色の粉末である。

化学構造式

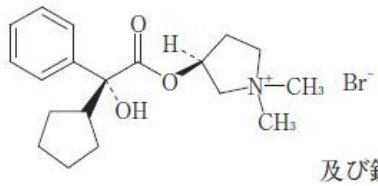


一般的名称

グリコピロニウム臭化物（Glycopyrronium Bromide）

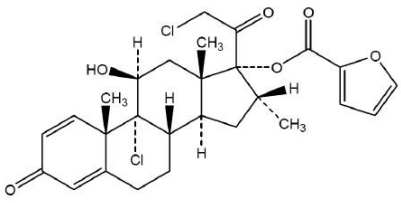
化学名

(3*RS*)-3-[(2*SR*)-(2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetyl)oxy]-1, 1-dimethylpyrrolidinium bromide
分子式
$C_{19}H_{28}BrNO_3$
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-chloroacet-
yl)-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
$C_{27}H_{30}Cl_2O_6$
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）
〈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）

23. 主要文献

1) 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（オンブレス2011年7月1日承認、CTD2.7.1-2.2.1.1）［20113030］
2) 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］
3) 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］
4) 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］
5) 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］
6) 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］
7) 社内資料：代謝酵素の同定（オンブレス2011年7月1日承認、CTD2.6.4-5.2）［20113034］
8) 社内資料：Caco-2細胞単層膜を用いた膜透過性試験（オンブレス2011年7月1日承認、CTD2.6.4-7.2）［20113035］
9) 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］
10) 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］
11) 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］
12) 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］
13) 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］
14) 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（2011年7月1日承認、CTD2.7.2-2.1.1.1）［20113036］
15) 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］
16) 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］
17) Dumitras S., et al. : Int J Clin Pharmacol Ther. 2013; 51 (10) : 771-779［20143374］
18) 社内資料：肝機能障害が薬物動態に及ぼす影響（オンブレス2011年7月1日承認、CTD2.7.2-2.1.2.6）［20113040］
19) 社内資料：UGT1A1変異型の薬物動態（オンブレス2011年7月1日承認、CTD2.7.2-2.1.2.7）［20113041］
20) 社内資料：エリスロマイシンとの薬物間相互作用（オンブレス2011年7月1日承認、CTD2.7.2-2.1.2.10）［20113039］
21) 社内資料：ベラパミルとの薬物間相互作用（オンブレス2011年7月1日承認、CTD2.7.2-2.1.2.9）［20113038］
22) 社内資料：リトナビルとの薬物間相互作用［20134491］
23) 社内資料：ケトコナゾールとの薬物間相互作用（オンブレス2011年7月1日承認、CTD2.7.2-2.1.2.8）［20113037］
24) 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］
25) 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］
26) 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］
27) 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（エナジアxxxx年x月xx日承認、CTD2.7.6-4.1.1）［xxxxxxxx］

28) 社内資料：アドレナリンβ受容体に対するインダカテロールの*In vitro*における選択性及び機能活性（オンブレス2011年7月1日承認、CTD2.4-3.1.1） ［20113374］
29) 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］
30) Valotis A., et al.：J. Pharm. Sci. 2004; 93: 1337-1350. ［xxxxxxxx］
31) 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 （ウルティブロ2013年9月20日承認、CTD2.6.2-2.5） ［20134483］
32) 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］
33) 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］
34) 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 （シーブリ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 （シーブリ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. ［xxxxxxxx］
38) Chapman RW., et al.：Arzneim-Forsch／Drug Res. 1998; 48: 384-391. ［xxxxxxxx］

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



25. 保険給付上の注意

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）に基づき、2021年xx月末日までは、投与期間は1回14日分を限度とされています。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

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

1.8.2 効能・効果（案），用法・用量（案）及び その設定根拠

目　　次

目　　次 2
1　「4. 効能又は効果」欄 3
1.1　「4. 効能又は効果」 3
1.2　「4. 効能又は効果」の設定根拠 3
2　「5. 効能又は効果に関連する注意」欄 4
2.1　「5. 効能又は効果に関連する注意」 4
2.2　「5. 効能又は効果に関連する注意」の設定根拠 5
3　「6. 用法及び用量」欄 5
3.1　「6. 用法及び用量」 5
3.2　「6. 用法及び用量」の設定根拠 5
3.2.1　インダカテロール酢酸塩の用法及び用量 5
3.2.2　グリコピロニウムの用法及び用量 6
3.2.3　モメタゾンの用法及び用量 6
3.2.4　QVM に配合する各配合成分の用法及び用量 7
4　「7. 用法及び用量に関連する注意」欄 8
4.1　「7. 用法及び用量に関連する注意」 8
4.2　「7. 用法及び用量に関連する注意」の設定根拠 8
5　参考文献 9

1 「4. 効能又は効果」欄

1.1 「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）

1.2 「4. 効能又は効果」の設定根拠

LABA/ICS（長時間作用性 β_2 刺激薬／吸入ステロイド剤）配合剤は気管支喘息の中心的な薬剤として広く臨床使用されており，LABA/ICS 配合剤による治療でも喘息症状が残る場合の長期管理薬の 1 つとしてチオトロピウム（LAMA：長時間作用性抗コリン薬）が使用可能であり，ガイドラインでも推奨されている（JGL 2018，GINA 2018）。

QVM149（以下，QVM）は，LABA であるインダカテロール酢酸塩（以下，インダカテロール），LAMA であるグリコピロニウム臭化物（以下，グリコピロニウム），及び ICS であるモメタゾンフランカルボン酸エステル（以下，モメタゾン）の 3 有効成分固定用量配合剤（LABA/LAMA/ICS 配合剤）であり，1 日 1 回吸入投与の喘息の長期管理薬として開発した。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。

QVM の効能又は効果は，国内外の喘息のガイドラインを踏まえて計画及び実施した臨床試験成績に基づき設定した。以下に，効能又は効果の設定の根拠となった国際共同 B2302 試験（日本人を含む）の成績について，1）呼吸機能の改善，2）喘息症状の改善，3）喘息増悪の発現頻度の低下の順に記載した。

1）呼吸機能の改善

B2302 試験は LABA/中用量又は高用量 ICS でコントロール不十分な喘息患者を対象とした無作為化，二重盲検，実薬対照の並行群間比較試験であり，QVM 中用量（150/50/80 µg）及び高用量（150/50/160 µg）を 1 日 1 回，Breezhaler を用いて 52 週間投与したときの有効性及び安全性を，対応する用量の QMF〔インダカテロール／モメタゾン：中用量（150/160 µg）及び高用量（150/320 µg）〕及び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配合剤（以下，S/F。QMF 高用量に相当）（ディスカスで 1 日 2 回投与）と比較した。その結果，QMF 中用量群及び高用量群ともに Day 1 の投与後 5 分の FEV_1 のベースラインからの変化量は QMF 群に比べて大きく，主要解析時の Week 26 のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量の群間差（QVM 群 - QMF 群）〔LS mean（95% CI）〕も高用量群で 0.065（0.027，0.103）L，中用量群で 0.074（0.036，0.112）L と QMF 群に比べて有意な改善が示された[2.5-4.3.3.1 項]。S/F 群との比較でも，QVM 群での効果発現は S/F 群に比べて速やかであり，Week 26 時点でも QVM 中用量群及び高用量群ともに S/F 群を上回る呼吸機能の改善が示された。また，最終解析時の QVM 高用量群及び QVM 中用量群の Week 1～52 の朝及び夜の PEF のベースラインからの変化量は，対応す

る用量の QMF 群及び S/F 群に比べて大きく，対応する用量の QMF 群に比べ，高用量で 17.5～18.7 L/min，中用量で 15.0～15.6 L/min 改善し，S/F 群との比較では，高用量で 29.5～34.8 L/min，中用量で 25.8～28.5 L/min 改善した[2.7.3-Table 6-11] [2.7.3-Table 6-12]。

2）喘息症状の改善

主要解析時において投与群間（QVM 群と QMF 群，及び QVM 群と S/F 群）で Week 26 の ACQ-7 スコアのベースラインからの変化量に差はみられなかったものの，各投与群の変化量は臨床的に意味のある最小の差（ベースラインから 0.5 以上の低下）を上回り（QVM 高用量群− 0.977，QMF 高用量群− 0.997，QVM 中用量群− 0.963，QMF 中用量群− 0.902）[2.7.3-Table 3-11]，QVM 群では 70%以上の被験者で臨床的に意味のある喘息症状の改善を認めた[2.5-4.3.3.2 項] 。

3）喘息増悪の発現頻度の低下

最終解析時の QVM 高用量の喘息増悪の重症度別（中等度以上，重度）の年間発現率は QMF 高用量に比べてそれぞれ 15%及び 22%低く，QVM 中用量では QMF 中用量に比べてそれぞれ 13%及び 7%低かった。また，S/F との比較では，QVM 高用量における重症度別（中等度以上，重度）の年間発現率はそれぞれ 36%及び 42%低く，QVM 中用量ではそれぞれ 19%及び 16%低かった[2.5-Table 4-7]。

以上のように，QVM は QMF 及び S/F に比べて気管支拡張効果の発現は速やかであり，かつ QMF 及び S/F を上回る気管支拡張効果が 52 週間にわたって持続した。また，QVM は QMF に対して喘息増悪の発現頻度の低下及び喘息症状の改善効果も示し，LABA/ICS に LAMA（グリコピロニウム）を追加することによる気管支喘息の諸症状の改善効果が示された。

B2302 試験の日本人部分集団で認められた QVM の有効性は全体集団と概ね一貫した結果が得られ[2.5-4.5.2.1 項]，LABA/LAMA/ICS による治療が必要な日本人喘息患者における QVM 高用量の長期安全性及び有効性を評価した B1304 試験でも QVM の気管支喘息の諸症状の改善効果が確認された[2.5-4.5.2.2 項]。

以上を踏まえ，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。

2 「5. 効能又は効果に関連する注意」欄

2.1 「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。

2.2 「5. 効能又は効果に関連する注意」の設定根拠

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

3 「6. 用法及び用量」欄

3.1 「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 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。

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 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 160 μg）を 1 日 1 回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。

3.2 「6. 用法及び用量」の設定根拠

QVM の各有効成分の用法及び用量は，以下のとおり設定した。

3.2.1 インダカテロール酢酸塩の用法及び用量

QVM の成分としての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の 3 つの臨床試験（外国 B2357 試験，外国 A2210 試験，国際共同 E2203 試験）の結果に基づき検討した。また，喘息患者を対象に，異なる塩のインダカテロールについて有効性，安全性，及び PK を比較検討した（外国 D2301 試験，外国 B2203 試験）。なお，いずれの試験も吸入器として Breezhaler を使用した。

インダカテロールマレイン酸塩を 1 日 1 回または 2 回投与した A2210 試験では，FEV_1 AUC0-24h の各投与期のベースラインからの変化量（LS mean）は，5 用量（37.5 μg，55 μg，75 μg 及び 150 μg：1 日 1 回，27.5 μg：1 日 2 回）ともにプラセボに比べて有意に改善し（$p < 0.001$），37.5 μg，75 μg 及び 150 μg の投与間で用量反応性が認められた[2.7.2-2.1.2.1 項]。インダカテロールマレイン酸塩 4 用量（18.75 μg，37.5 μg，75 μg 及び 150 μg ）を 1 日 1 回 14 日間投与した B2357 試験では，Day 15 のトラフ FEV_1 のプラセボとの群間差は 75 μg 群及び 150 μg 群で同程度であった[2.7.2-2.1.2.1 項]。インダカテロール酢酸塩 75 μg 及び 150 μg を 1 日 1 回 12 週間投与した E2203 試験では，投与後 12 週のトラフ FEV_1 のプラセボとの群間差〔LS mean（95%信頼区間）〕は，150 μg 群-プラセボ群で 0.106 L（0.0403，0.1722），75 μg 群-プラセボ群で 0.080 L（0.0133，0.1471）であり，いずれもプラセボに比べて有意に改善した。用量間比較では，トラフ FEV_1 の改善の程度はすべての評価ポイントで 150 μg 群の方が大きかった。また，PEF 及びレスキュー薬を使用しなかった日数の改善の程度も 150 μg 群の方が大きかった[2.7.2-2.1.2.2 項]。

インダカテロールマレイン酸塩と酢酸塩を比較した B2203 試験及び D2301 試験では，両塩間でトラフ FEV_1 の改善の程度に大きな違いは認められず，全身曝露量（Cmax 及び AUC0-24h）も同程度であった[2.7.2-2.1.2.3 項]。また，QVM の各成分間の薬物相互作用を検討した B2102 試験では，インダカテロールの全身曝露量は QVM と単剤投与間で同程度であり，相互作用は認められなかった[2.7.2-2.5.1.2 項]。

以上より，QVM の成分としてのインダカテロール酢酸塩の用法用量を 150 µg（1 日 1 回）と設定した。

3.2.2 グリコピロニウムの用法及び用量

QVM の成分としての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インダカテロールの国際共同 B2204 試験の結果も合わせて検討した。

B2204 試験は，グリコピロニウム 25 µg 及び 50 µg を 1 日 1 回，Breezhaler を用いて 7 日間投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較した試験であり，いずれの用量も Day 7 のトラフ FEV_1 はプラセボに比べて有意に改善した（$p < 0.001$，線形混合効果モデル）[2.7.2-2.2.2.1 項]。また，投与 7 日目のトラフ FEV_1 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 FEV_1 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 FEV_1 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 µg よりも 50 µg において数値的に上回っていた[5.3.4.2-6-B2204 試験-Table 14.2-1.1a] [5.3.4.2-6-B2204 試験-Table 14.2-2.9] [5.3.4.2-6-B2204 試験-Table 14.2-2.8-J]。また 25 µg 及び 50 µg のいずれの用量でも安全性プロファイルはプラセボと同様であった[2.7.2-2.2.2.1 項]。

以上より，QVM の成分としてのグリコピロニウムの用法用量を単剤の承認用法用量と同様，50 µg（1 日 1 回）と設定した。

3.2.3 モメタゾンの用法及び用量

気管支喘息に対するモメタゾン（販売名アズマネックス）単剤の Twisthaler 使用時の承認用法用量は，200 µg/日（低用量），400 µg/日（中用量）及び 800 µg/日（高用量），1 日 2 回（欧州では 1 日 1 回又は 1 日 2 回）投与である。QVM の開発では，吸入器として Breezhaler を使用するため，Twisthaler 使用時のモメタゾンに相当する Breezhaler 使用時のモメタゾン用量を，以下の 3 段階の検討過程を踏まえて設定した（2.7.1-3.1 項及び 2.7.2-3.5 項）。

Step 1：Twisthaler と Breezhaler 間のモメタゾンのバイオアベイラビリティの比較

Twisthaler と Breezhaler 使用時のモメタゾンの全身曝露量を比較した E2101 試験では，Twisthaler 使用時のモメタゾン中用量（400 µg/日）に相当する Breezhaler 使用時のモメタゾンの用量は 195 µg と推定された。なお，モメタゾン単剤の経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは低

いため，Breezhaler 使用時のモメタゾンの肺への曝露量を全身曝露量の指標として決定した（2.7.1-3.1 項及び 2.7.2-3.5 項）。

Step 2：*in vitro* 用量調節

Breezhaler の初回使用時のコーティング効果を考慮し，*in vitro* での微粒子量（Fine Particle Mass：FPM）の調整により Breezhaler 使用時のモメタゾン中用量を 160 µg と設定した。また，E2101 試験におけるモメタゾンの AUClast と *in vitro* FPM の線形関係に基づき，Breezhaler 使用時のモメタゾン用量を低用量（80 µg），中用量（160 µg），高用量（320 µg）と決定した[2.3.P.2.2.1 項]。

Step 3：Twisthaler と Breezhaler 間のモメタゾンの薬力学（PD）及び薬物動態（PK）の比較

喘息患者を対象に Breezhaler と Twisthaler 使用時のモメタゾンの PD 及び PK を比較した E2201 試験では，Breezhaler 使用時のモメタゾン 80 µg 及び 320 µg を 1 日 1 回 4 週間投与したときの PD（トラフ FEV_1）及び全身曝露量は，Twisthaler 使用時のモメタゾン 200 µg 及び 800 µg と同程度の結果であった[2.7.2-3.5 項]。

以上より，Twisthaler 使用時のモメタゾン低，中，高用量（200 µg，400 µg 及び 800 µg）に相当する Breezhaler 使用時のモメタゾンの用量を，それぞれ 80 µg，160 µg 及び 320 µg（1 日 1 回）と設定した。

3.2.4 QVM に配合する各配合成分の用法及び用量

In vitro 試験及び QMF 投与時の薬物相互作用試験（E2102 試験）において，インダカテロール及びモメタゾンの 2 有効成分間に相互作用が認められなかったことから（2.7.2-3.5.1 項），Breezhaler 使用時の QMF に配合するモメタゾンの用量を 80 µg（低用量），160 µg（中用量）及び 320 µg（高用量）と決定した。一方，QVM では，グリコピロニウム臭化物の配合に基づく物理化学的相互作用に関連してモメタゾンの FPM が増加したことから，QVM と QMF のモメタゾンの FPM を同等とするため，QVM に配合するモメタゾンの用量を 80 µg（QMF 中のモメタゾン 160 µg に相当），160 µg（QMF 中のモメタゾン 320 µg に相当）に調整した[2.3.P.2.2.1 項]。以下に，Breezhaler 使用時のモメタゾンの用量対応表を示す（Table 3-1）。

Table 3-1 Breezhaler 使用時の QMF 及び QVM 製剤中のモメタゾンの用量対応表

モメタゾンの用量	アズマネックスのモメタゾンの用量（Twisthaler）	QMF のモメタゾンの用量（Breezhaler）	QVM のモメタゾンの用量（Breezhaler）
低用量	200 µg	80 µg	—
中用量	400 µg	160 µg	80 µg
高用量	800 µg	320 µg	160 µg

外国人健康被験者を対象とした QVM の薬物相互作用試験（B2102 試験）では，QVM 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，QVM の 3 有効成分

間に相互作用が認められなかったことから，QVM 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）と設定したことの適切性が確認された[2.7.2-2.5.1.2 項]。QVM 内のインダカテロール 150 µg，グリコピロニウム 50 µg の血漿中トラフ濃度はそれぞれ COPD 患者の単剤投与時と同程度であり，喘息患者を対象とした第 III 相試験の結果，Breezhaler による QVM 投与と QMF 投与，Twisthaler による対応する用量のモメタゾン投与でモメタゾンの血漿中トラフ濃度は同程度であった（2.7.1-3.1 項）。また，健康被験者と喘息患者との間で，QVM を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 の全身曝露量（Cmax,ss，AUC0-24h,ss,及び Cmin,ss）に臨床的に意味のある差は認められなかった[2.7.2-3.1.9.1 項]。

B2209 試験の結果，投与時間の差異による有効性及び安全性への影響は低いと考えられたことから，特定の投与時間を設定しないこととした[2.5-4.4.2 項]。

日本人及び白人健康被験者を対象とした QVM149B1101 試験，並びに喘息患者を対象とした第 III 相試験の母集団薬物動態解析において，QVM を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の全身曝露量に民族の影響は認められなかった。また，QVM の第 III 相試験（B2302 試験）において，QVM 中用量（150/50/80 µg）及び高用量（150/50/160 µg）の QMF に対する優越性が示され，日本人被験者でも全被験者集団と概ね一貫した結果が得られた[2.5-4.3.3 項]。

以上より，気管支喘息患者（吸入ステロイド剤及び長時間作用性吸入 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）に対する QVM の申請用法用量を 150/50/80 µg 又は 150/50/160 µg の 1 日 1 回吸入投与と設定した。

4 「7. 用法及び用量に関連する注意」欄

4.1 「7. 用法及び用量に関連する注意」

(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]

(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。

4.2 「7. 用法及び用量に関連する注意」の設定根拠

上記の(1)について，QVM は吸入用カプセルであり，吸入以外の投与経路及び QVM で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。

上記の(2)について，QVM は 1 日 1 回投与の薬剤であり 24 時間の呼吸機能の改善効果が持続すること，B2209 試験の結果より投与時間の影響を受けないことが示されたことから「本剤は 1 日

1 回，時間を問わず一定の時間帯に吸入すること。」と設定した。また，吸入できなかった場合には，可能な限り速やかに 1 回分を吸入するべきであるが，1 日 1 回を超えて吸入すべきではないため注意喚起を加えた。

5 参考文献

[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 February 2019).

Japan asthma prevention and management guideline (JGL) (2018) 喘息予防・管理ガイドライン 2018. 東京:協和企画. (available upon request)

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

目　　次

目　　次 2
1 「2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）」欄 4
1.1 「2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）」 4
1.2 「2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）」の設定根拠 4
2 「8. 重要な基本的注意」欄 4
2.1 「8. 重要な基本的注意」 4
2.2 「8. 重要な基本的注意」の設定根拠 5
3 「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」欄 6
3.1 「9.1 合併症・既往歴等のある患者」欄 6
3.1.1 「9.1 合併症・既往歴等のある患者」 6
3.1.2 「9.1 合併症・既往歴等の患者のある患者」設定根拠 7
3.2 「9.2 腎機能障害患者」欄 7
3.2.1 「9.2 腎機能障害患者」 7
3.2.2 「9.2 腎機能障害患者」の設定根拠 7
3.3 「9.5 妊婦」欄 8
3.3.1 「9.5 妊婦」 8
3.3.2 「9.5 妊婦」の設定根拠 8
3.4 「9.6 授乳婦」欄 8
3.4.1 「9.6 授乳婦」 8
3.4.2 「9.6 授乳婦」の設定根拠 8
3.5 「9.7 小児等」欄 8
3.5.1 「9.7 小児等」 8
3.5.2 「9.7 小児等」の設定根拠 8
4 「10. 相互作用」欄 9
4.1 「10. 相互作用」欄 9
4.1.1 「10. 相互作用」 9
4.1.2 「10. 相互作用」の設定根拠 10
5 「11. 副作用」欄 10
5.1 「11. 副作用」 10
5.2 「11. 副作用」の設定根拠 11
6 「13. 過量投与」欄 11
6.1 「13. 過量投与」 11
6.2 「13. 過量投与」の設定根拠 11
7 「14. 適用上の注意」欄 11
7.1 「14. 適用上の注意」 11
7.2 「14. 適用上の注意」の設定根拠 12

8 「20. 取扱い上の注意」欄 12
8.1 「20. 取扱い上の注意」 12
8.2 「20. 取扱い上の注意」の設定根拠 12

1 「2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）」欄

1.1 「2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）」

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。］
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］
2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
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。］

1.2 「2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）」の設定根拠

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。

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。

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。

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。

2 「8. 重要な基本的注意」欄

2.1 「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ので，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］

2.2 「8. 重要な基本的注意」の設定根拠

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 本剤は喘息に対する長期管理薬であり，気管支喘息の発作を速やかに軽減する薬剤ではない。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。

3 「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」欄

3.1 「9.1 合併症・既往歴等のある患者」欄

3.1.1 「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
甲状腺機能亢進症の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］

3.1.2 「9.1 合併症・既往歴等の患者のある患者」設定根拠

9.1.1 一般的に吸入ステロイド剤は全身性ステロイド剤に比べ副作用が少ないとされているが，特に結核性疾患又は感染症のある患者に投与した場合に症状を増悪させる恐れがあるため設定した。

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ため，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。

3.2 「9.2 腎機能障害患者」欄

3.2.1 「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/1.73m^2 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］

3.2.2 「9.2 腎機能障害患者」の設定根拠

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。

3.3 「9.5 妊婦」欄

3.3.1 「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）。

3.3.2 「9.5 妊婦」の設定根拠

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。

3.4 「9.6 授乳婦」欄

3.4.1 「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。

3.4.2 「9.6 授乳婦」の設定根拠

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。

3.5 「9.7 小児等」欄

3.5.1 「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。

3.5.2 「9.7 小児等」の設定根拠

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。

4 「10. 相互作用」欄

4.1 「10. 相互作用」欄

4.1.1 「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］

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 を阻害する薬剤 エリスロマイシン等 ［16.7.1，16.7.4，16.7.7 参照］	ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。	CYP3A4 の活性を阻害することにより，モメタゾンフランカルボン酸エステルの代謝が阻害され，血中濃度が上昇する可能性がある。
	インダカテロールの血中濃度が上昇するおそれがある。エリスロマイシンとの併用投与によりインダカテロールの 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，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 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

4.1.2 「10. 相互作用」の設定根拠

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

併用注意に関しては，上記の薬物動態と関連する相互作用及び本剤の薬理作用により副作用が増強されるおそれのある薬剤，及び効果が減弱される可能性のある薬剤について例示した。

5 「11. 副作用」欄

5.1 「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

5.2 「11. 副作用」の設定根拠

本項に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国内添付文書，インダカテロールの国内添付文書及び類薬添付文書の記載に基づき設定した。「重大な副作用」及び「その他の副作用」の頻度は，国際共同 B2302 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（5.3.5.3-4-SCS Appendix 1-Table 2.1.1-6QVMJAS）。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。

6 「13. 過量投与」欄

6.1 「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。

6.2 「13. 過量投与」の設定根拠

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。

7 「14. 適用上の注意」欄

7.1 「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。

7.2 「14. 適用上の注意」の設定根拠

14.1.1（1），14.1.2 本剤は吸入用カプセル剤であり，必ず本剤専用の吸入用器具（ブリーズヘラー®）を用いて吸入しなければならない。本剤の効果を得るためには，正しい使用方法を十分に理解することが必要であることから設定した。

14.1.1（2）本剤はブリスター包装で遮光及び防湿しているため，投与直前に開封するよう注意喚起した。

14.1.1（3）本剤のカプセル内容物が少量であることがわかるよう設定した。

14.1.3 吸入ステロイド剤吸入後うがい又は口をすすぐことで，口腔や咽喉頭部分に付着した余分なステロイドを取り除き，カンジダ症や発声障害等の予防効果が期待できることから設定した。

8 「20. 取扱い上の注意」欄

8.1 「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。

8.2 「20. 取扱い上の注意」の設定根拠

本剤はブリスター包装で遮光し，防湿していることから設定した。

1.9 一般的名称に係る文書

目　　次

目　　次 2
1　インダカテロール酢酸塩 3
1.1　医薬品一般的名称（JAN） 3
1.2　International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN) 3
2　グリコピロニウム臭化物 3
2.1　医薬品一般的名称（JAN） 3
2.2　International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN) 3
3　モメタゾンフランカルボン酸エステル 4
3.1　医薬品一般的名称（JAN） 4
3.2　International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN) 4

本剤はインダカテロール酢酸塩，グリコピロニウム臭化物及びモメタゾンフランカルボン酸エステルを含有する固定用量配合剤である。インダカテロール酢酸塩，グリコピロニウム臭化物及びモメタゾンフランカルボン酸エステルの一般的名称に関しては以下のとおりである。

1 インダカテロール酢酸塩

1.1 医薬品一般的名称（JAN）

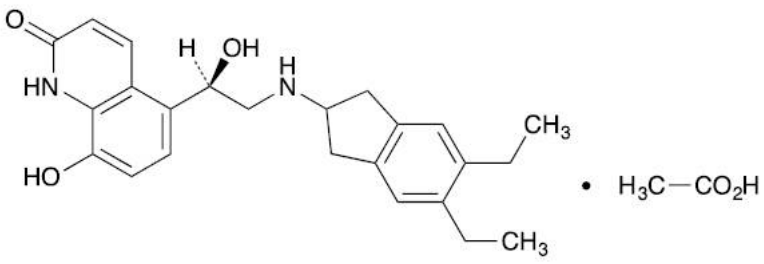
医薬品一般的名称は，2017 年 9 月 27 日付薬生薬審発 0927 第 1 号により，以下のとおり通知された。

登録番号：29-1-B6

JAN（日本名）：インダカテロール酢酸塩

JAN（英名）：Indacaterol Acetate

構造式：



1.2 International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

indacaterol (r-INN) WHO Drug Information Vol, 19, No. 1, 2005 (List 53)

2 グリコピロニウム臭化物

2.1 医薬品一般的名称（JAN）

医薬品一般的名称は，2012 年 8 月 17 日付薬食審査発 0817 第 1 号により，以下のとおり変更された。

JAN（日本名）：グリコピロニウム臭化物

JAN（英名）：Glycopyrronium Bromide

2.2 International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

glycopyrronium bromide (r-INN) WHO Chronicle, Vol.19, No. 4, 5 and 6 (List 5)

3 モメタゾンフランカルボン酸エステル

3.1 医薬品一般的名称（JAN）

医薬品一般的名称は，2007 年 8 月 6 日付薬食審査発第 0806001 号により，以下のとおり変更された。

JAN（日本名）：モメタゾンフランカルボン酸エステル

JAN（英名）：Mometasone Furoate

3.2 International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

mometasone (r-INN) WHO Drug Information, Vol.1, No. 4, 1987 (List 27)

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td></td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>気管支喘息（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）</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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。
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 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 160 µg）を 1 日 1 回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：
インダカテロール酢酸塩，グリコピロニウム臭化物及びモメタゾンフランカルボン酸エステル
製剤：
エナジア吸入用カプセル 中用量（1 カプセル中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 80 µg を含有）
エナジア吸入用カプセル 高用量（1 カプセル中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 160 µg を含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>単回投与毒性試験
インダカテロールマレイン酸塩（遊離塩基）
<table>
<tr><th>概略の致死量(mg/kg)</th><th>静脈内</th><th>経口</th><th>皮下</th></tr>
<tr><td>マウス</td><td>-</td><td>＞1600（雌雄）</td><td>50（雄）
200（雌）</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>-</td><td>＞1600（雌雄）</td><td>200（雌雄）</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>-</td><td>10＜ 概略の致死量 [a] ＜100</td><td>-</td></tr>
</table>
－：該当するデータなし，a：単回経口投与毒性試験及び投与量漸増試験から推定

モメタゾンフランカルボン酸エステル（MF） LD_{50} (mg/kg)[b]
<table>
<tr><th></th><th>性</th><th>静脈内</th><th>経口</th><th>皮下</th><th>経皮</th><th>吸入</th></tr>
<tr><td>マウス</td><td>雄
雌</td><td>-
-</td><td>-
-</td><td>＞2000
＞2000</td><td>-
-</td><td>3.16 mg/L，4 時間全身曝露で死亡あり</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>雄
雌</td><td>-
-</td><td>＞4000
＞4000</td><td>462
469</td><td>＞75[c]，＞3[d]
＞75[c]，＞3[d]</td><td>3.31 mg/L，4 時間全身曝露で死亡なし</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>雄
雌</td><td>-
-</td><td>-
-</td><td>-
-</td><td>＞7.5[e]
＞7.5[e]</td><td>0.12 mg/L，1 時間経口吸入で死亡なし</td></tr>
</table>
－：該当するデータなし，ナゾネックス点鼻液申請資料概要より抜粋，b: MF 無水物の結果，c: 軟膏及びクリームの各 0.1%，0.5%及び 2.5%製剤を使用，d: 0.1%ローションを用い，試験手技上投与可能な最高量 3 g/kg を投与，e: 2.5%軟膏を用い，試験手技上投与可能な最高量 0.3 g/kg を投与

グリコピロニウム臭化物（投与量はグリコピロニウムのフリー体量を示す）
<table>
<tr><th>概略の致死量(mg/kg)</th><th>静脈内</th><th>皮下</th><th>経口</th></tr>
<tr><td>マウス</td><td>-</td><td>-</td><td>750[f]</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

ラット	-	> 7.5[g]	> 1400（雄）[h] > 1000（雌）[h]
イヌ	> 1[i]	-	-

－：該当するデータなし，f: マウスの投与量設定試験から推定，g: ラットの 2 週間皮下投与毒性試験から推定，h: ラットの小核試験から推定，i: イヌを用いたテレメトリー試験から推定

反復投与毒性試験

MF 及びインダカテロールマレイン酸塩（塩量）の併用投与

動物種	投与期間	投与経路	投与量* (mg/kg/日)	無毒性量 (μg/kg/日)	主な所見
ラット	13 週間	吸入	0, 0 (溶媒対照) 29.4/139.6 57.4/265.1 117.2/530.4 147.4/38.4 127.9/0 0/406.4	特定できず	QMF149 及び MF 群： 体重，体重増加量及び摂餌量↓ 呼吸機能検査 分時換気量↓ 血液学的検査 リンパ球数，白血球数，網状赤血球百分率，好酸球数↓，好中球数，赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット↑ 血液生化学的検査 アルカリホスファターゼ，アルブミン／グロブリン比↓，総蛋白，アルブミン，グロブリン，アラニンアミノトランスフェラーゼ，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，コレステロール，リン値↑ 尿検査 リン濃度↓ 臓器重量 胸腺，副腎，脾臓↓ 病理組織学的変化

						骨髄（骨髄脂肪増加），気管支，下顎，縦隔及び腸間膜リンパ節（リンパ球減少），胸腺（萎縮／浸潤），鼻甲介（リンパ球減少），脾臓（リンパ球減少），肺（肺胞マクロファージ集簇，気管支関連リンパ組織のリンパ球減少），腸間膜リンパ節（肥満細胞増加），気管（球状白血球の減少），乳腺（小葉腺胞の発達），膣（粘液分泌の異常），副腎（帯状疱疹束状結膜の萎縮），卵巣（黄体数の減少） QMF149 及びインダカテロール群： カリウム，グルコース↓
	イヌ	13 週間	吸入	0, 0 (溶媒対照) 24.9/105.2, 40.5/176.9, 80.0/351.0, 87.2/24.9, 75.0/0, 0/271.3	特定できず	QMF149 及び MF 群： 赤色膣分泌物の減少／欠如 <u>血液学的変化</u> 好酸球↓ <u>血液生化学的変化</u> コレステロール↑，コルチゾール↓ <u>尿検査</u> 尿量↑ <u>臓器重量</u> 副腎，腋下リンパ節↓，肝臓↑ <u>病理組織学的変化</u> 副腎皮質（萎縮及び空胞化），骨髄（脂肪沈着増加），脾臓，胸腺，リンパ節，鼻甲介，咽頭，及び喉頭のリンパ組織，腸管関連リンパ組織，及び気管支関連リンパ組織（リンパ球減少），卵巣，子宮，及び乳腺（低形成），乳腺（上皮空胞化） QMF149 群及びインダカテロール群： <u>心電図検査</u> 心拍数（RR 間隔低下）↑，QTc 短縮（いずれも投与 1 日目のみ） <u>病理組織学的変化</u>

					心臓（乳頭筋の鉱質沈着，心筋線維変性筋線維線維化） QMF149 群： 心電図検査 QT 間隔短縮（投与 1 日目のみ） QMF149，MF，及びインダカテロール群： 体重及び体重増加量↑ 病理組織学的変化 肝臓（細胞質空胞化）

*被験物質の投与量は MF/インダカテロールで示した。

インダカテロール（遊離塩基）及びグリコピロニウムの併用投与

動物種	投与期間	投与経路	投与量[#] (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	2 週間	吸入	0, 0.1006/0.0329 , 0.2005/0.0656 , 0.4023/0.1316 , 0.4792/0, 0/0.1698	0.4023/0.1316	≥ 0.2005/0.0656：血中尿素↑ 0.4792/0：血中尿素↑ 0/0.1698：血中尿素↑ 併用による毒性の増強なし
イヌ	2 週間	吸入	0, 0.101/0.034 , 0.193/0.062, 0.380/0.126 , 0.416/0, 0/0.123	0.193/0.062	>0.101/0.034：心拍数↑，肝臓：肝細胞細胞質希薄化 > 0.193/0.062：摂餌量↓ 0.380/0.126：未消化な飼料，心臓：心筋線維化 0.416/0：摂餌量↓，心臓：心筋線維化 0/0.123：体重↓，摂餌量↓，未消化な飼料 併用による毒性の増強なし
	13 週間	吸入	0, 0.099/0.033, 0.211/0.070, 0.386/0.125 , 0.343/0, 0/0.140	0.386/0.125	> 0.099/0.033：心拍数↑，胸腺重量↓，肝臓：肝細胞細胞質希薄化 > 0.211/0.070：摂餌量↓，血中尿素↑， 0.343/0：心拍数↑，胸腺重量↓，胸腺：リンパ組織萎縮，肝臓：肝細胞細胞質希薄化

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>0/0.140：体重増加量↓，摂餌量↓，心拍数↑，胸腺重量↓</td></tr>
</table>
#: 被験物質の投与量はインダカテロール/グリコピロニウムで示した。
</td></tr>
<tr><td>副　作　用</td><td>国際共同第 III 相試験（QVM149B2302 試験）及び国内長期投与試験（QVM149B1304 試験）において発現した日本人副作用情報を以下に記す。
副作用発現率　14/126=11.1%
<table>
<tr><td>副作用の種類</td><td>例数</td></tr>
<tr><td>発声障害</td><td>11</td></tr>
<tr><td>上気道の炎症</td><td>1</td></tr>
<tr><td>鼻浮腫</td><td>1</td></tr>
<tr><td>背部痛</td><td>1</td></tr>
<tr><td>筋痙縮</td><td>1</td></tr>
<tr><td>口渇</td><td>1</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>会　　社</td><td>ノバルティスファーマ株式会社　製剤：輸入</td></tr>
</table>

1.12 添付資料一覧

目　　次

目　　次 2
1　第 3 部 3
2　第 4 部 10
3　第 5 部 14

1 第 3 部

添付資料番号	表 題	著者	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
3.2 データ又は報告書					
3.2.S 原薬(インダカテーロール酢酸塩)					
3.2.S.1 一般情報					
3.2.S.1.1	Nomenclature	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.2	Structure	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.3	General Properties	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.2 製造					
3.2.S.2.1	Manufacturer(s)	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3	Control of Materials	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4-1	Controls of Critical Steps and Intermediates	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4-2	Testing Monograph	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4-3	Testing Monograph	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4-4	Testing Monograph	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4-5	Testing Monograph	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5	Process validation and/or Evaluation	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.3 特性					
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and Other Characteristics	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.3.2	Impurities	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4 原薬の管理					
3.2.S.4.1-1	Specification	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.1-2	Testing Monograph	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2	Analytical Procedures	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-1	Validation of Analytical Procedures	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-2	Method validation: [redacted]	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-3	Method validation report: Identity by IR (KBr)	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-4	Method validation report: Identity by XRPD	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-5	[redacted] by HPLC	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-6	Method validation report: Residual solvents	ノバルティス	海外	社内資料	評価

添付資料番号	表　題	著者	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
3.2.S.4.3-7	Validation report:[redacted]	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-8	QAB149-AKA[redacted]	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-9	Method Validation report:[redacted]	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-10	Related substances by HPLC (RP)	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-11	Related substances by HPLC (RP)	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-12	Assay by HPLC	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-13	Method suitability report:[redacted]	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-14	Method suitability report:[redacted]	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.4	Batch Analyses	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.5	Justification of Specification	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質					
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系					
3.2.S.6	Container Closure System	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.7 安定性					
3.2.S.7.1-1	Stability Summary and Conclusions	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.1-2	Registration Stability Report - Summary and Conclusion	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-1	Stability Data	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-2	Registration stability report - Data	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3-3	Registration stability report - Data	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2 データ又は報告書					
3.2.S 原薬 (モメタゾンフランカルボン酸エステル)					
3.2.S.1 一般情報					
3.2.S.1.1	NOMENCLATURE	MSD	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.2	STRUCTURE	MSD	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.3	GENERAL PROPERTIES	MSD	海外	社内資料	評価
3.2.S.2 製造					
3.2.S.2.1-1	MANUFACTURER(S)	MSD	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.1-2	Manufacturer(s)	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.2	DESCRIPTION OF MANUFACTURING PROCESS AND CONTROLS	MSD	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3	CONTROL OF MATERIALS	MSD	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4	CONTROLS OF CRITICAL STEPS/INTERMEDIATES	MSD	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5	PROCESS VALIDATION AND/OR EVALUATION	MSD	海外	社内資料	評価

添付資料番号	表　題	著者	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
3.2.S.2.6	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT	MSD	海外	社内資料	評価
3.2.S.3 特性					
3.2.S.3.1	ELUCIDATION OF STRUCTURE AND OTHER CHARACTERISTICS	MSD	海外	社内資料	評価
3.2.S.3.2	IMPURITIES	MSD	海外	社内資料	評価
3.2.S.4 原薬の管理					
3.2.S.4.1-1	Specification	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.1-2	Testing Monograph	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2	Analytical Procedures	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-1	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES(GENERAL)	MSD	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-2	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES-RESIDUAL SOLVENTS	MSD	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-3	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES[redacted]	MSD	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-4	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES-ASSAY BY HPLC	MSD	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-5	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES-RELATED SUBSTANCES BY HPLC	MSD	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.4	Batch Analyses	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.5	JUSTIFICATION OF SPECIFICATION	MSD	海外	社内資料	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質					
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	ノバルティス	海外	社内資料	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系					
3.2.S.6	CONTAINER CLOSURE SYSTEM	MSD	海外	社内資料	評価
3.2.S.7 安定性					
3.2.S.7.1	STABILITY SUMMARY AND CONCLUSIONS	MSD	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.2	POSTAPPROVAL STABILITY PROTOCOL AND STABILITY COMMITMENT	MSD	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3	STABILITY DATA	MSD	海外	社内資料	評価
3.2.P 製剤					
3.2.P.1 製剤及び処方					
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯					
3.2.P.2-1	Pharmaceutical development - Introduction	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.2-2	Clinical Trial Formulae	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.2-3	Pharmaceutical development - Components of the drug product	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.2-4	Pharmaceutical development - Drug product	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.2-5	Pharmaceutical development - Manufacturing process development	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.2-6	Pharmaceutical development - Container closure system	ノバルティス	海外	社内報告書	評価

添付資料番号	表　題	著者	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
3.2.P.2-7	[redacted]	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.2-8	Pharmaceutical development - Microbiological attributes	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.2-9	Pharmaceutical development - Compatibility	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.3 製造					
3.2.P.3.1	Manufacturer(s)	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.3.2	Batch Formula	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.3.4-1	Controls of Critical Steps and Intermediates	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.3.4-2	[redacted]	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.3.4-3	[redacted]	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.3.4-4	[redacted]	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.3.4-5	[redacted]	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.3.4-6	[redacted]	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.3.4-7	[redacted]	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.3.4-8	[redacted]	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.3.4-9	[redacted]	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.3.4-10	[redacted]	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.3.4-11	[redacted]	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.4 添加剤の管理					
3.2.P.4.1-1	Specifications - [redacted]capsule	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.4.1-2	Testing Monograph - [redacted]	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.4.1-3	Testing Monograph - [redacted]	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.4.1-4	Specifications - Lactose monohydrate	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.4.1-5	Testing Monograph - Lactose[redacted]	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.4.1-6	Specifications - Magnesium stearate	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.4.1-7	Testing Monograph - Magnesium Stearate for Inhalation	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.4.2-1	Analytical Procedures - [redacted]capsule	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.4.2-2	Analytical Procedures - Lactose monohydrate	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.4.2-3	Analytical Procedures - Magnesium stearate	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.4.3-1	Validation of Analytical Procedures - [redacted]capsule	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.4.3-2	Validation of Analytical Procedures - Lactose monohydrate	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.4.3-3	Method validation - Lactose monohydrate - [redacted]	ノバルティス	海外	社内報告書	評価

添付資料番号	表　題	著者	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
3.2.P.4.3-4	Method validation - Lactose monohydrate - [redacted]	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.4.3-5	Method validation - Lactose monohydrate - [redacted]	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.4.3-6	Method validation - Lactose monohydrate - [redacted]	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.4.3-7	Method validation - Lactose monohydrate - [redacted]	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.4.3-8	Method validation - Lactose monohydrate - [redacted]	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.4.3-9	Method validation - Lactose monohydrate - [redacted]	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.4.3-10	Method validation - Lactose monohydrate - [redacted]	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.4.3-11	Validation of analytical procedures - Magnesium stearate	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.4.3-12	Method validation - Magnesium stearate - [redacted]	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.4.3-13	Method validation - Magnesium stearate - [redacted]	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.4.3-14	Method validation - Magnesium stearate - [redacted]	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.4.4-1	Justification of Specifications	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.4.4-2	CoA_Caps QVM149 150-50-80 mcg_S0003	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.4.4-3	CoA_Caps QVM149 150-50-160 mcg_S0005	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.4.4-4	CoA_Lactose monohydrate_S0238	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.4.4-5	CoA_Magnesium stearate_S0017	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.4.6	Novel Excipients	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5 製剤の管理					
3.2.P.5.1-1	Specifications	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.1-2	Testing Monograph - QVM149 150/50/80 mcg Inhalation powder, hard capsule	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.1-3	Testing Monograph - QVM149 150/50/160 mcg Inhalation powder, hard capsule	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.2	Analytical Procedures	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.3-1	Validation of Analytical Procedures	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.3-2	Method validation report: Fine particle mass by [redacted]	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.3-3	Method validation report: Fine particle mass by [redacted]	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.3-4	Method validation report: Assay by HPLC	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.3-5	Method validation report: Degradation products by HPLC	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.3-6	Method validation report: Degradation product[redacted]by HPLC[redacted]	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.3-7	Method validation report: Degradation product[redacted]by HPLC[redacted]	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.3-8	Method validation report:[redacted] by HPLC	ノバルティス	海外	社内報告書	評価

添付資料番号	表　題	著者	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
3.2.P.5.3-9	Method validation report: [redacted]	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.3-10	Method validation report: Uniformity of delivered dose by HPLC - 1	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.3-11	Method validation report: Uniformity of delivered dose by HPLC - 2	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.3-12	Method validation report: Uniformity of dosage units by content uniformity by HPLC	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.3-13	Method validation report: Uniformity of dosage units by content uniformity by HPLC [redacted]	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.3-14	Method validation report: Identity and assay by HPLC	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.3-15	Method suitability report: [redacted]	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.3-16	Method suitability report: [redacted]	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.3-17	Method suitability report: [redacted]	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.4	Batch Analyses	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.5	Characterisation of Impurities	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.6-1	Justification of Specifications	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.6-2	[redacted]	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質					
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系					
3.2.P.7	Container Closure System	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.8 安定性					
3.2.P.8.1-1	Stability Summary and Conclusion	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.8.1-2	Registration stability report - Summary and conclusion - QVM149 150/50/80 mcg Inhalation powder, hard capsule	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.8.1-3	Registration stability report - Summary and conclusion - QVM149 150/50/160 mcg Inhalation powder, hard capsule	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.8.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.8.3-1	Stability Data	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.8.3-2	Registration stability report - Data - QVM149 150/50/80 mcg Inhalation powder, hard capsule	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.8.3-3	Registration stability report - Data - QVM149 150/50/160 mcg Inhalation powder, hard capsule	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.8.3-4	Registration stability report - Data - QVM149 150/50/80 mcg Inhalation powder, hard capsule	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.P.8.3-5	Registration stability report - Data - QVM149 150/50/160 mcg Inhalation powder, hard capsule	ノバルティス	海外	社内報告書	評価

添付資料番号	表　題	著者	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
3.2.A その他					
3.2.A.1	該当資料なし	-	-	-	-
3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.A.3	Excipients	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.R 各種の要求資料					
3.2.R-1	Medicinal products containing or using in the manufacturing process materials of animal and/or human origin	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.R-2	Medical Device	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
3.2.R-3	[redacted]	ノバルティス	海外	社内報告書	評価

添付資料番号	著者・表 題・掲載誌	報種類（国内／海外）
3.3 参考文献 （評価／参考の別：参考資料）		
3.3-1	[redacted]	海外
3.3-2	[redacted]	海外
3.3-3	Bronsky E, et al. (2004) Inspiratory flow rates and volumes with the Aerolizer dry powder inhaler in asthmatic children and adults. Current Medical Research and Opinion; 20:131-137	海外
3.3-4	Dolovich M, et al. (2000) Consensus Statement: Aerosols and Delivery Devices. J. Aerosol Med; 13:291-300	海外

2　　第 4 部

添付資料番号	表　題	著者	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
4.2 試験報告書					
4.2.1 薬理試験					
4.2.1.1 効力を裏付ける試験					
4.2.1.1-1	Examining the effects of LABA and ICS on gene expression of BEAS-2B epithelial cells	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.1.2 副次的薬理試験　【該当資料なし】					
4.2.1.3 安全性薬理試験　【該当資料なし】					
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験　【該当資料なし】					
4.2.2 薬物動態試験　【該当資料なし】					
4.2.3 毒性試験					
4.2.3.1 単回投与毒性試験　【該当資料なし】					
4.2.3.2 反復投与毒性試験					
4.2.3.2-1	THIRTEEN-WEEK NOSE-ONLY INHALATION TOXICITY STUDY OF SCH 32088 WITH QAB149 DRY POWDER AEROSOLS IN THE RAT	[redacted]	海外	社内報告書	評価
4.2.3.2-2	THIRTEEN-WEEK ORAL INHALATION TOXICITY STUDY OF SCH 32088 WITH QAB149 DRY POWDER AEROSOLS IN THE DOG	[redacted]	海外	社内報告書	評価
4.2.3.3 遺伝毒性試験　【該当資料なし】					
4.2.3.4 がん原性試験　【該当資料なし】					
4.2.3.5 生殖発生毒性試験　【該当資料なし】					
4.2.3.6 局所刺激性試験　【該当資料なし】					
4.2.3.7 その他の毒性試験					
4.2.3.7.1 抗原性試験　【該当資料なし】					
4.2.3.7.2 免疫毒性試験　【該当資料なし】					
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験　【該当資料なし】					
4.2.3.7.4 依存性試験　【該当資料なし】					
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験　【該当資料なし】					
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験　【該当資料なし】					
4.2.3.7.7 その他の試験					
4.2.3.7.7-1	Single Dose Inhalation Pharmacokinetic Study in Rats	[redacted]	海外	社内報告書	評価
4.2.3.7.7-2	4 Week Inhalation Toxicity Study in Dogs	[redacted]	海外	社内報告書	評価

添付資料番号	著者・表 題・掲載誌	報種類（国内／海外）
4.3 参考文献 （評価／参考の別：参考資料）		
4.3-1	Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D ,et al.(2007) Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. Ann Intern Med; 146(8): 545-55	海外
4.3-2	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.	海外
4.3-3	Barnes PJ (1993) Muscarinic receptor subtypes in airways. Life Sci; 52(5-6):521-7.	海外
4.3-4	Barnes PJ (2010) Inhaled Corticosteroids. Pharmaceuticals (Basel); 3(3):514-40.	海外
4.3-5	Barnes PJ (2011) Biochemical basis of asthma therapy. J Biol Chem; 286(38):32899-905.	海外
4.3-6	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 β2 adrenoceptor agonist with a 24-h duration of action. J Pharmacol Exp Ther; 317(2):762-70.	海外
4.3-7	Befekadu E, Onofrei C, Colice GL (2014) Tiotropium in asthma: a systematic review. Journal of Asthma and Allergy; 7: 11-21.	海外
4.3-8	Buels KS and Fryer AD (2012) Muscarinic receptor antagonists: effects on pulmonary function. Handb Exp Pharmacol; (208):317-41.	海外
4.3-9	Calzetta L, Matera MG, Cazzola M (2018) Pharmacological mechanisms leading to synergy in fixed-dose dual bronchodilator therapy. Curr Opin Pharmacol; 40:95-103.	海外
4.3-10	Carstairs JR, Nimmo AJ, Barnes PJ (1985) Autoradiographic visualization of beta-adrenoceptor subtypes in human lung. Am Rev Respir Dis; 132(3):541-7.	海外
4.3-11	Cazzola M, Ando F, Santus P ,et al. (2007) A pilot study to assess the effects of combining fluticasone propionate/salmeterol and tiotropium on the airflow obstruction of patients with severe-to-very-severe COPD. Pulm Pharmacol Ther; 20(5): 556-61.	海外
4.3-12	Cazzola M, Calzetta L, Matera MG (2011) β(2) -adrenoceptor agonists: current and future direction. Br J Pharmacol; 163(1):4-17.	海外
4.3-13	Cazzola M, Calzetta L, Rogliani P, et al. (2016) Interaction between corticosteroids and muscarinic antagonists in human airways. Pulm Pharmacol Ther; 36:1-9.	海外
4.3-14	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.	海外
4.3-15	Cazzola M and Tashkin DP (2009) Combination of formoterol and tiotropium in the treatment of COPD: effects on lung function. COPD; 6(5):404-15.	海外
4.3-16	Chapman RW, Sehring SJ, Garlisi CG, et al. (1998) Anti-inflammatory activity of inhaled mometasone furoate in allergic mice. Arzneimittelforschung; 48(4):384-91.	海外

添付資料番号	著者・表 題・掲載誌	報種類（国内／海外）
4.3-17	Haddad EB, Patel H, Keeling JE, et al. (1999) Pharmacological characterization of the muscarinic receptor antagonist, glycopyrrolate, in human and guinea-pig airways. Br J Pharmacol; 127(2):413-20.	海外
4.3-18	Ikeda T, Anisuzzaman AS, Yoshiki H, et al. (2012) Regional quantification of muscarinic acetylcholine receptors and β-adrenoceptors in human airways. Br J Pharmacol; 166(6):1804-14.	海外
4.3-19	Johnson M (1998) The beta-adrenoceptor. Am J Respir Crit Care Med; 158(5 Pt 3):S146-53.	海外
4.3-20	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.	海外
4.3-21	Jung KS, Park HY, Park SY ,et al. (2012) Comparison of tiotropium plus fluticasone propionate/salmeterol with tiotropium in COPD: A randomized controlled study. Respir Med; 106(3): 382-9.	海外
4.3-22	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.	海外
4.3-23	Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, et al. (2012) Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. N Engl J Med; 367(13):1198-207.	海外
4.3-24	Kew KM and Dahri K (2016) Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta2-agonists and inhaled corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev; (1):CD011721.	海外
4.3-25	Mak JC and Barnes PJ (1990) Autoradiographic visualization of muscarinic receptor subtypes in human and guinea pig lung. Am Rev Respir Dis; 141(6):1559-68.	海外
4.3-26	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.	海外
4.3-27	Nahorski SR, Tobin AB, Willars GB (1997) Muscarinic M3 receptor coupling and regulation. Life Sci; 60(13-14):1039-45.	海外
4.3-28	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.	海外
4.3-29	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.	海外
4.3-30	Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, et al. (2010) Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. N Engl J Med; 363(18):1715-26.	海外
4.3-31	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.	海外
4.3-32	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.	海外

添付資料番号	著者・表 題・掲載誌	報種類（国内／海外）
4.3-33	Sykes DA, Dowling MR, Leighton-Davies J, et al. (2012) The Influence of receptor kinetics on the onset and duration of action and the therapeutic index of NVA237 and tiotropium. J Pharmacol Exp Ther; 343(2):520-8.	海外
4.3-34	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.	海外
4.3-35	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.	海外
4.3-36	Valotis A and Hogger P (2007) Human receptor kinetics and lung tissue retention of the enhanced-affinity glucocorticoid fluticasone furoate. Respir Res; 8:54.	海外
4.3-37	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.	海外
4.3-38	Villetti G, Bergamaschi M, Bassani F, et al. (2006) Pharmacological assessment of the duration of action of glycopyrrolate vs tiotropium and ipratropium in guinea-pig and human airways. Br J Pharmacol; 148(3):291-8.	海外
4.3-39	Welte T, Miravitlles M, Hernandez P, et al. (2009) Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med; 180(8):741-50	海外
4.3-40	Zaagsma J, Roffel AF, Meurs H (1997) Muscarinic control of airway function. Life Sci; 60(13-14):1061-8.	海外
4.3-41	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.	海外
4.3-42	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.	海外
4.3-43	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.	海外

3 第 5 部

添付資料番号	表 題	著者	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考	電子データの提出
5.2 全臨床試験一覧表						
5.2	全臨床試験一覧表	ノバルティス	国内	社内報告書	評価	ー
5.3 臨床試験報告書						
5.3.1 生物薬剤学試験報告書						
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書 【該当資料なし】						
5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書						
5.3.1.2-1	An open-label, single-dose, two-part study to compare systemic exposure to mometasone furoate when delivered by oral inhalation via the Concept1 and Twisthaler® devices and to determine the effect of activated charcoal on the absorption of mometasone furoate delivered via the Concept1 device	ノバルティス	海外	社内報告書	評価	-
-	errata list	-	-	-	-	-
5.3.1.3 *In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書 【該当資料なし】						
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書						
5.3.1.4-1	Quantitative determination of QAB149 in human plasma by LC-MS/MS Amendment No. 03	[redacted]	海外	社内報告書	評価	-
5.3.1.4-2	Quantitative determination of QAB149 in human plasma by LC-MS/MS Amendment No. 2	[redacted]	海外	社内報告書	評価	-
5.3.1.4-3	Method Validation Report LCMSD 345.1 Version 2 Quantitation of Mometasone Furoate in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	海外	社外報告書	評価	-
5.3.1.4-4	Validation Report Addendum LCMSD 345.1 Version 2 Quantitation of Mometasone Furoate in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	海外	社外報告書	評価	-
5.3.1.4-4	Validation Report Addendum 2 LCMSD 345.1 Version 2 Quantitation of Mometasone Furoate in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	海外	社外報告書	評価	-
5.3.1.4-4	Validation Report Addendum 3 LCMSC 345.1 Version 2 Quantitation of Mometasone Furoate in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	海外	社外報告書	評価	-

添付資料番号	表　題	著者	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考	電子データの提出
5.3.1.4-4	Validation Report Addendum 4 LCMSD 345.1 Version 2 Quantitation of Mometasone Furoate in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	海外	社外報告書	評価	-
5.3.1.4-4	Validation Report Addendum 5 LCMSD 345.1 Version 2 Quantitation of Mometasone Furoate in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	海外	社外報告書	評価	-
5.3.1.4-4	Validation Report Addendum 8 LCMSD 345.1 Version 2 Quantitation of Mometasone Furoate in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	海外	社外報告書	評価	-
5.3.1.4-5	Quantitative determination of QAB149 in human serum by LC-MS/MS: improved method Amendment no. 3	ノバルティス	海外	社内報告書	評価	-
5.3.1.4-6	Quantitative determination of QAB149 in human plasma by LC-MS/MS Method description and validation	ノバルティス	海外	社内報告書	評価	-
5.3.1.4-7	Quantitative determination of QAB149 in human plasma by LC-MS/MS Method description and validation: additional data Amemdment no. 1	ノバルティス	海外	社内報告書	評価	-
5.3.1.4-8	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of QAB149 in human serum Method description and validation	[redacted]	海外	社内報告書	評価	-
5.3.1.4-9	Validation of a method for the determination of Mometasone Furoate in human EDTA plasma samples by LC-MS/MS (Triple Quad 6500) Method validation report	[redacted]	海外	社内報告書	評価	-
5.3.1.4-10	Validation of a method for the determination of QAB149 in human heparin plasma samples by LC-MS/MS (API6500) Method validation report Amendment No. 01	[redacted]	海外	社内報告書	評価	-
5.3.1.4-11	Validation of a method for the determination of NVA237 in human heparin plasma samples by LC-MS/MS (API6500) Method validation report	[redacted]	海外	社内報告書	評価	-
5.3.1.4-12	Reissued Method Validation Report LCMSD 345.1 Version 3 Project KYZ2 Quantitation of Mometasone Furoate in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	海外	社外報告書	評価	-

添付資料番号	表　題	著者	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考	電子データの提出
5.3.1.4-13	Quantitative determination of NVA237 in human plasma (Li Heparin) by LC-MS/MS Method validation report amendment no. 2	[redacted]	海外	社内報告書	評価	-
5.3.1.4-14	Quantitative determination of Mometasone Furoate in human plasma by LC-MS/MS Method validation report	[redacted]	海外	社内報告書	評価	-
5.3.1.4-15	Validation of a method for the determination of QAB149 in human heparin plasma samples by LC-MS/MS (API6500) Method validation report	[redacted]	海外	社内報告書	評価	-
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書　【該当資料なし】						
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書						
5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書						
5.3.3.1-1	An open-label, randomized, two-treatment, cross-over study to assess pharmacokinetics of indacaterol acetate and mometasone furoate in Japanese and Caucasian healthy subjects following multiple inhaled doses of QMF149 via Concept1	ノバルティス	国内	社内報告書	評価	-
5.3.3.1-2	A randomized, open-label, four-way complete crossover study to evaluate the potential for pharmacokinetic interaction following multiple inhaled doses of indacaterol acetate and mometasone furoate delivered in free or in fixed combination (QMF149) via the Concept1 device in healthy subjects	ノバルティス	海外	社内報告書	評価	-
5.3.3.1-3	An open-label, randomized, two treatment epochs complete cross-over study to assess pharmacokinetics of indacaterol acetate, glycopyrronium bromide and mometasone furoate in Japanese and Caucasian healthy subjects following multiple inhaled doses of QVM149 via the Concept1 device	ノバルティス	国内	社内報告書	評価	-
-	errata List	-	-	-	-	-

添付資料番号	表　題	著者	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考	電子データの提出
5.3.3.1-4	An open-label, randomized, four-period crossover study to compare the steady state systemic exposure of multiple inhaled doses of indacaterol acetate, glycopyrronium bromide and mometasone furoate when administered alone, or in fixed combination QVM149 as a lactose blend formulation via the Concept1 device in healthy subjects	ノバルティス	海外	社内報告書	評価	-
-	errata List	-	-	-	-	-
5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書　【該当資料なし】						
5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書　【該当資料なし】						
5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書　【該当資料なし】						
5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書						
5.3.3.5-1	Population pharmacokinetics analysis of QVM149 and QMF149 in patients with asthma Modeling Report	ノバルティス	海外	社内報告書	評価	-
5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書						
5.3.4.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書　【該当資料なし】						
5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書						
5.3.4.2-1	A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled,12-week treatment, parallel-group study to assess the efficacy, safety and pharmacokinetics of indacaterol acetate (75 and 150 microgram o.d.) in patients with persistent asthma	ノバルティス	海外	社内報告書	評価	-
5.3.4.2-2	A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of five different doses of inhaled indacaterol (QAB149) delivered via the single dose dry powder inhaler (SDDPI) in patients with persistent asthma	ノバルティス	海外	社内報告書	参考	-
-	errata list	-	-	-	-	-
5.3.4.2-3	A randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group study to assess the efficacy and safety of different doses of indacaterol in adult patients with persistent asthma, using salmeterol as an active control	ノバルティス	海外	社内報告書	参考	-

添付資料番号	表　題	著者	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考	電子データの提出
5.3.4.2-4	A randomized, double-blind, placebo-controlled, three-period cross-over study to assess the pharmacodynamics, safety, tolerability, and pharmacokinetics of two orally inhaled indacaterol salts (maleate and acetate) delivered via the Concept1 inhalation device in patients with asthma	ノバルティス	海外	社内報告書	評価	-
-	errata list	-	-	-	-	-
5.3.4.2-5	A multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose, 4-way cross-over study to evaluate the efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of orally inhaled indacaterol salts (maleate, xinafoate and acetate) in patients with persistent asthma	ノバルティス	海外	社内報告書	参考	-
-	errata list	-	-	-	-	-
5.3.4.2-6	A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled 3-period complete cross-over study to assess the bronchodilator effects and safety of glycopyrronium bromide (NVA237) (25 and 50 ug o.d.) in asthma patients	ノバルティス	海外	社内報告書	評価	-
5.3.4.2-7	A randomized, double-blind, double-dummy, 4-week treatment, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of two doses of mometasone furoate delivered via Concept1 or Twisthaler in adult and adolescent patients with persistent asthma	ノバルティス	海外	社内報告書	評価	-
	A randomized, double-blind, double-dummy, 4-week treatment, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of two doses of mometasone furoate delivered via Concept1 or Twisthaler in adult and adolescent patients with persistent asthma (Japanese sub-population)	ノバルティス	海外	社内報告書	評価	-
	Addendum1 to Clinical Study Report CQMF149E2201 (Presentation and discussion of additional analyses on efficacy data presented in the main body of the CSR)	ノバルティス	海外	社内報告書	評価	-

添付資料番号	表　題	著者	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考	電子データの提出
-	errata list	-	-	-	-	-
5.3.4.2-8	CQVM149B2208 CSR A randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled, 3-period complete cross-over study to assess the bronchodilator effect and safety of two doses of QVM149 compared to a fixed dose combination of salmeterol/fluticasone in patients with asthma	ノバルティス	海外	社内報告書	評価	-
5.3.4.2-9	A randomized, double-blind, repeat dose cross-over study to assess the bronchodilator effects of once daily QVM149 following morning or evening dosing for 14 days compared to placebo in patients with asthma	ノバルティス	海外	社内報告書	評価	-
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書						
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書						
5.3.5.1-1	QVM149B2302_A multicenter, randomized, 52-week, double-blind, parallel-group, active controlled study to compare the efficacy and safety of QVM149 with QMF149 in patients with asthma	ノバルティス	国際共同	社内資料	評価	ー
	QVM149B2302_A multicenter, randomized, 52-week, double-blind, parallel-group, active controlled study to compare the efficacy and safety of QVM149 with QMF149 in patients with asthma (week 52 analysis)	ノバルティス	国際共同	社内資料	評価	ー
5.3.5.1-2	QVM149B2301_A multi-center, randomized, 52 week treatment, double-blind, triple-dummy, parallel-group study to assess the efficacy and safety of QMF149 compared with mometasone furoate in patients with asthma	ノバルティス	国際共同	社内資料	評価	ー
	QVM149B2301_A multi-center, randomized, 52 week treatment, double-blind, triple-dummy, parallel-group study to assess the efficacy and safety of QMF149 compared with mometasone furoate in patients with asthma (week 52 analysis)	ノバルティス	国際共同	社内資料	評価	ー
5.3.5.2 非対照試験報告書						

添付資料番号	表　題	著者	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考	電子データの提出
5.3.5.2-1	QVM149B1304_A multicenter, open-label, single arm, 52-week treatment study to assess the safety of QVM149 in Japanese patients with asthma	ノバルティス	国内	社内資料	評価	－
	QVM149B1304_A multicenter, open-label, single arm, 52-week treatment study to assess the safety of QVM149 in Japanese patients with asthma (week 52 analysis)	ノバルティス	国内	社内資料	評価	－
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書						
5.3.5.3-1	SCE Appendix 1 (Integrated Summary of Efficacy, data analyses)	ノバルティス	海外	社内資料	参考	－
5.3.5.3-2	SCS Appendix 1 (Integrated Summary of Safety, data analyses)	ノバルティス	海外	社内資料	参考	－
5.3.5.3-3	SCE Appendix 1 (Integrated Summary of Efficacy, data analyses) -Week 52	ノバルティス	海外	社内資料	参考	－
5.3.5.3-4	SCS Appendix 1 (Integrated Summary of Safety, data analyses) -Week 52	ノバルティス	海外	社内資料	参考	－
5.3.5.3-5	SCS Appendix 2 (Japanese subpopulation outputs) (Integrated Summary of Safety, data analyses) -Week 52	ノバルティス	海外	社内資料	参考	－
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書　【該当資料なし】						
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書　【該当資料なし】						
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録						
5.3.7-1	症例一覧表	ノバルティス	国内	社内報告書	評価	－
5.3.7-2	副作用一覧表					－
5.3.7-3	重篤な有害事象一覧表					－
5.3.7-4	臨床検査値の異常変動一覧表					－

添付資料番号	著者・表 題・掲載誌	報種類（国内／海外）
5.4 参考文献 （評価／参考の別：参考資料）		
5.4-1	Affrime MB, Cuss F, Padhi D, et al. (2000a) 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.	海外
5.4-2	Affrime MB, Kosoglou T, Thonoor CM, et al. (2000b) Mometasone furoate has minimal effects on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis when delivered at high doses. Chest; 118(6):1538-46.	海外
5.4-3	Bagg LR and Hughes DT (1980) Diurnal variation in peak expiratory flow in asthmatics. Eur J Respir Dis; 61(5):298-302.	海外
5.4-4	Bourdin A, Halimi L, Vachier I, et al. (2012) Adherence in severe asthma. Clin Exp Allergy; 42(11):1566-74.	海外
5.4-5	Bretz F, Posch M, Glimm E, et al. (2011) Graphical approaches for multiple comparison procedures using weighted Bonferroni, Simes, or parametric tests. Biom J; 53(6):894-913.	海外
5.4-6	Cazzola M, Beeh KM, Price D, et al. (2015) Assessing the clinical value of fast onset and sustained duration of action of long-acting bronchodilators for COPD. Pulm Pharmacol Ther; 31:68-78.	海外
5.4-7	Compton C, McBryan D, Bucchioni E, et al. (2013) The Novartis view on emerging drugs and novel targets for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Pulm Pharmacol Ther; 26(5):562-73.	海外
5.4-8	Demin I, Bartels C, Graham G, et al. (2016) Population pharmacokinetics of IND/GLY (indacaterol/glycopyrronium) in COPD patients. Int J Clin Pharmacol Ther; 54(6):405-15.	海外
5.4-9	Derendorf H, Daley-Yates PT, Pierre LN, et al. (2002) Bioavailability and metabolism of mometasone furoate: pharmacology versus methodology. J Clin Pharmacol; 42(4):383-7.	海外
5.4-10	Dolovich MA (2000) Influence of inspiratory flow rate, particle size, and airway caliber on aerosolized drug delivery to the lung. Respir Care; 45(6):597-608.	海外
5.4-11	Engelkes M, Janssens HM, de Jongste JC, et al (2015) Medication adherence and the risk of severe asthma exacerbations: a systematic review. Eur Respir J; 45(2):396-407.	海外
5.4-12	European Medicines Agency (EMA) (2015) Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma. Committee for Human Medicinal Products (CHMP), 22 October 2015. CHMP/EWP/2922/01 Rev.1.	海外
5.4-13	Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, et al. (2003) Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med; 167(3):418-24.	海外
5.4-14	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 February 2019).	海外

添付資料番号	著者・表 題・掲載誌	報種類（国内／海外）
5.4-15	Greenland S and Robins JM (1985) Estimation of a common effect parameter from sparse follow-up data. Biometrics; 41(1):55-68.	海外
5.4-16	Halpin DM (2016) Tiotropium in asthma: what is the evidence and how does it fit in? World Allergy Organ J; 9(1):29.	海外
5.4-17	Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, et al. (2006) Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. Respir Med; 100(4):616-21.	海外
5.4-18	Juniper EF, Guyatt GH, Willan A, et al. (1994) Determining a minimal important change in a disease-specific Quality of Life Questionnaire. J Clin Epidemiol; 47(1):81-7.	海外
5.4-19	Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, et al. (1999) Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. Eur Respir J; 14(4):902-7.	海外
5.4-20	Juniper EF, Svensson K, Mörk AC, et al. (2005) Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. Respir Med; 99(5):553-8.	海外
5.4-21	Kaltiala E, Penttilä A, Vapaatalo H, et al. (1974) The fate of intravenous (^{3}H)glycopyrrolate in man. J Pharm Pharmacol; 26(5):352-4.	海外
5.4-22	Kenward MG and Roger JH (1997) Small sample inference for fixed effects from restricted maximum likelihood. Biometrics; 53(3):983-97.	海外
5.4-23	Kerstjens HA, Moroni-Zentgraf P, Tashkin DP, et al. (2016) Tiotropium improves lung function, exacerbation rate, and asthma control, independent of baseline characteristics including age, degree of airway obstruction, and allergic status. Respir Med; 117:198-206.	海外
5.4-24	Krüger P, Ehrlein B, Zier M, et al. (2014) Inspiratory flow resistance of marketed dry powder inhalers (DPI). Eur Respir J; 44(Suppl 58):4635.	海外
5.4-25	Masoli M, Fabian D, Holt S, et al. (2004) The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. Allergy; 59(5):469-78.	海外
5.4-26	Maurer W, Glimm E, Bretz F (2011) Multiple and repeated testing of primary, coprimary, and secondary hypotheses. Stat Biopharm Res; 3(2):336-52.	海外
5.4-27	Murphy KR and Bender BG (2009) Treatment of moderate to severe asthma: patient perspectives on combination inhaler therapy and implications for adherence. J Asthma Allergy; 2:63-72.	海外
5.4-28	Pavkov R, Mueller S, Fiebich K, et al. (2010) Characteristics of a capsule based dry powder inhaler for the delivery of indacaterol. Curr Med Res Opin; 26(11):2527-33.	海外
5.4-29	Pincus DJ, Beam WR, Martin RJ (1995) Chronobiology and chronotherapy of asthma. Clin Chest Med; 16(4):699-713.	海外

添付資料番号	著者・表 題・掲載誌	報種類（国内／海外）
5.4-30	Price D, Robertson A, Bullen K, et al. (2010) Improved adherence with once-daily versus twice-daily dosing of mometasone furoate administered via a dry powder inhaler: a randomized open-label study. BMC Pulm Med; 10:1.	海外
5.4-31	Public Health Agency of Canada (2007) Life and breath: respiratory disease in Canada. Available from: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/reports-publications/2007/life-breath-respiratory-disease-canada-2007.html> (Accessed 24 June 2019).	海外
5.4-32	Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, et al. (2009) An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. Am J Respir Crit Care Med; 180(1):59-99.	海外
5.4-33	Riley CM, Wenzel SE, Castro M, et al. (2015) Clinical Implications of Having Reduced Mid Forced Expiratory Flow Rates (FEF_{25-75}), Independently of FEV1, in Adult Patients with Asthma. PLoS One; 10(12):e0145476.	海外
5.4-34	Soriano JB, Kiri VA, Pride NB, et al. (2003) Inhaled corticosteroids with/without long-acting beta-agonists reduce the risk of rehospitalization and death in COPD patients. Am J Respir Med; 2(1):67-74.	海外
5.4-35	WHO (2017) World Health Organization. Fact-sheet: Asthma. 31 August 2017. (internet) Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma> (Accessed 24-January-2019)	海外
5.4-36	足立満, 大田健, Goren Amir, 他 (2012) 日本の喘息に関する実態　インターネットを使った大規模調査 (National Health Wellness Survey [NHWS])より. アレルギー・免疫; 19(5):776-88.	国内