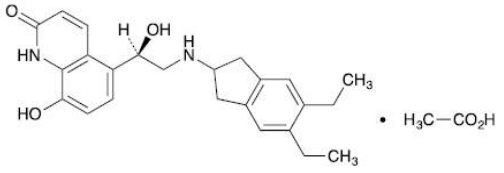
2.6.1 緒言

1 緒言

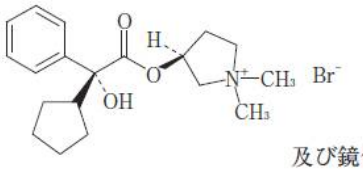
QVM149 は長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）であるインダカテロール酢酸塩（Figure 1-1），長時間作用性抗コリン薬（LAMA）であるグリコピロニウム臭化物（Figure 1-2）及び吸入ステロイド（ICS）であるモメタゾンフランカルボン酸エステル（MF）（Figure 1-3）の 3 有効成分固定用量配合剤である。本剤は，単容量型ドライパウダー吸入器（Concept 1，商品名：Breezhaler）を用いて投与する吸入用カプセルである。本邦では，インダカテロール酢酸塩の塩違いであるインダカテロールマレイン酸塩，グリコピロニウム臭化物及びこれらの 2 有効成分の固定用量配合剤が Breezhaler を用いて吸入する慢性閉塞性肺疾患治療薬として承認されており，MF が Twisthaler を用いて吸入する気管支喘息治療薬として承認されている。

Figure 1-1 インダカテロール酢酸塩の構造式



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

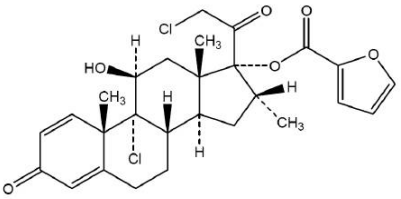
Figure 1-2 グリコピロニウム臭化物の構造式



及び鏡像異性体

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

Figure 1-3 モメタゾンフランカルボン酸エステル（MF）の構造式



化学名：
[(8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R)-9-chloro-17-(2-chloroacetyl)-11-hydroxy-10,13,16-trimethyl-3-oxo-6,7,8,11,12,14,15,16-octahydrocyclopenta[a]phenanthren-17-yl] furan-2-carboxylate

QVM149 の薬理作用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並びに MF の抗炎症作用によるものである。気管支喘息の長期コントロールを目的とした薬物療法として ICS への LABA 及び／又は LAMA 追加併用の有用性が確立しており，これら 3 剤の併用により 3 種の異なる受容体／経路を介した効果的な作用が得られると期待できる。QVM149 は気管支喘息を対象として開発がすすめられ，中用量，高用量の MF を含有する 2 製剤を市販予定製剤として，添付文書案に規定した効能又は効果，用法及び用量にて本承認申請を行う。

2.6.2 薬理試験の概要文

目　次

目　次 2
図 一 覧 2
略号一覧 3
1 まとめ 4
2 効力を裏付ける試験 5
2.1 細胞活性 6
2.2 作用機序 8
2.2.1 各有効成分の作用機序 8
2.2.2 併用効果の作用機序 9
3 副次的薬理試験 11
4 安全性薬理試験 11
5 薬力学的薬物相互作用試験 11
6 考察及び結論 11
7 参考文献 12

図 一 覧

Figure 2-1 喘息症状制御因子の RNA 発現変動 7

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
ACKR1	atypical chemokine receptor 1	-
Ca^{2+}	calcium ion	カルシウムイオン
cAMP	cyclic adenosine monophosphate	環状アデノシン一リン酸
CRE	cAMP-response element	cAMP 応答配列
CREB	cAMP-response element binding protein	cAMP 応答配列結合タンパク質
DARC	duffy antigen receptor for chemokines	-
Epac	exchange protein directly activated by cAMP	-
GRE	glucocorticoid response element	グルココルチコイド応答配列
ICS	inhaled corticosteroid	吸入ステロイド
IL	interleukin	インターロイキン
LABA	long acting β_2 agonist	長時間作用性 β_2 刺激薬
LAMA	long acting muscarinic antagonist	長時間作用性抗コリン薬
MF	mometasone furoate	モメタゾンフランカルボン酸エステル
NF-κB	nuclear factor-kappa B	-
PKA	protein kinase A	プロテインキナーゼ A
RGS2	regulator of G-protein signaling 2	-
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
VCAM-1	vascular cell adhesion molecule-1	-

1 まとめ

QVM149 は，長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）のインダカテロール酢酸塩，長時間作用性抗コリン薬（LAMA）であるグリコピロニウム臭化物（以下グリコピロニウム）及び吸入ステロイド（ICS）のモメタゾンフランカルボン酸エステル（以下 MF）の 3 有効成分固定用量配合剤であり，気管支喘息の適応取得を目的として開発された。QVM149 は単容量型ドライパウダー吸入器（Concept 1，商品名：Breezhaler）を用いて吸入投与する吸入用カプセルで，ICS 含量に応じて中用量及び高用量の 2 製剤がある。本邦では，インダカテロールの塩違いであるインダカテロールマレイン酸塩，グリコピロニウム及びこれら 2 有効成分の固定用量配合剤が Breezhaler を用いて吸入する慢性閉塞性肺疾患治療薬として承認されており，MF が Twisthaler を用いて吸入する気管支喘息治療薬として承認されている。QVM149 の薬理作用はインダカテロール，グリコピロニウム及び MF の作用に基づくものであり，個々の成分の薬理試験成績についてはそれぞれの承認申請時において評価済みである。以下各成分の薬理試験成績について要約した。なお，実施した非臨床薬理試験ではインダカテロールマレイン酸塩を使用している。インダカテロール酢酸塩及びインダカテロールマレイン酸塩の有効性は臨床薬理試験において同様であることが確認されている（QVM149B2203 試験）（2.7.2-2.1.2.3 項）。以下，特別に記載した場合を除き，塩の差異にかかわらずインダカテロールと表記した。

インダカテロール

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

グリコピロニウム

グリコピロニウムはヒトムスカリン受容体 M_3 サブタイプ（M_3 受容体）に親和性を示し，ナノモル以下の濃度で阻害活性を示す強力な抗コリン薬である。グリコピロニウムはラセミ混合物（[3R,2S]及び[3S,2R]）であり，活性本体は[3S,2R]エナンチオマーである。ヒト，げっ歯類の摘出気管支標本又はウサギ及びサルを用いた試験において，長時間の作用持続性（~24 時間）を示すことが確認された（1.13.1-2-シーブリ吸入用カプセル 50 µg CTD2.6.2-2 項，Haddad et al. 1999，Villetti et al. 2006，Sykes et al. 2012）。

モメタゾンフランカルボン酸エステル（MF）

MF はヒトグルココルチコイド受容体に対して高親和性を示す合成ステロイドである（Valotis et al. 2004）。その親和性は類薬であるフルチカゾンプロピオン酸エステルよりも高く，フルチカゾンフランカルボン酸エステルよりも低いが（Valotis and Hoegger 2007），NF-κB に対する活性抑制等の作用強度はいずれも同程度であることが確認されている（Salter et al. 2007）。非臨床試験成績から，MF の抗炎症作用が報告されている。ヒト気道上皮細胞株又は初代培養ヒトヘルパーT 細胞を用いた *in vitro* 試験において，MF は細胞接着分子（VCAM-1：vascular cell adhesion molecule-1）並びに炎症性サイトカイン［インターロイキン（IL）-4，IL-5］の発現を抑制した他（Umland et al. 1997，Atsuta et al. 1999），能動感作マウスを用いた *in vivo* 試験において，MF は気管支肺胞洗浄液中のヘルパーT 細胞数及び好酸球数を減少させた（Chapman et al. 1998）。このほか，MF の非臨床の非臨床薬理評価はアズマネックスツイストヘラー100 µg 60 吸入，200 µg 60 吸入申請時に MSD 株式会社によって実施されており，同社との契約によって当該資料の使用を許諾されている。

QVM149 の効力を裏付ける試験として，インダカテロールと MF の併用効果を検討するため，ヒト由来気道上皮細胞株を用いて MF の遺伝子発現調節作用に対するインダカテロール上乗せ効果を評価した。その結果，インダカテロール／MF 併用により喘息症状を制御する因子の発現増強が認められ，喘息症状に対し併用による治療効果の増強が期待できると考えられた。

また，作用機序の項において個々の成分について既知の機序を要約するとともに，LABA / LAMA，LABA / ICS，LAMA / ICS 投与による併用効果について公表文献に基づき評価した。なお，副次的薬理試験及び安全性薬理試験に関しては個々の成分の承認申請時に評価済みである。

一連の非臨床試験成績から，気管支喘息患者の治療において添付文書案に規定した用法・用量で QVM149 を使用することは妥当であると判断した。

2 効力を裏付ける試験

QVM149 の効力を裏付ける試験として，ヒト由来気道上皮細胞株を用いた *in vitro* 試験を実施し，MF の遺伝子発現調節作用に対するインダカテロールの上乗せ効果を検討した。本項において記載されているインダカテロール並びに MF の用量は遊離塩基量として表示している。なお，個々の成分の薬理作用プロファイルは承認申請時の提出資料に詳述されている。LABA / ICS 並びに LABA / LAMA の臨床的有用性は既に十分に確立されており，喘息治療における LABA /LAMA / ICS の併用効果も示唆されている（2.2.2 項）。このことから，QVM149 の *in vivo* 試験は実施しなかった。

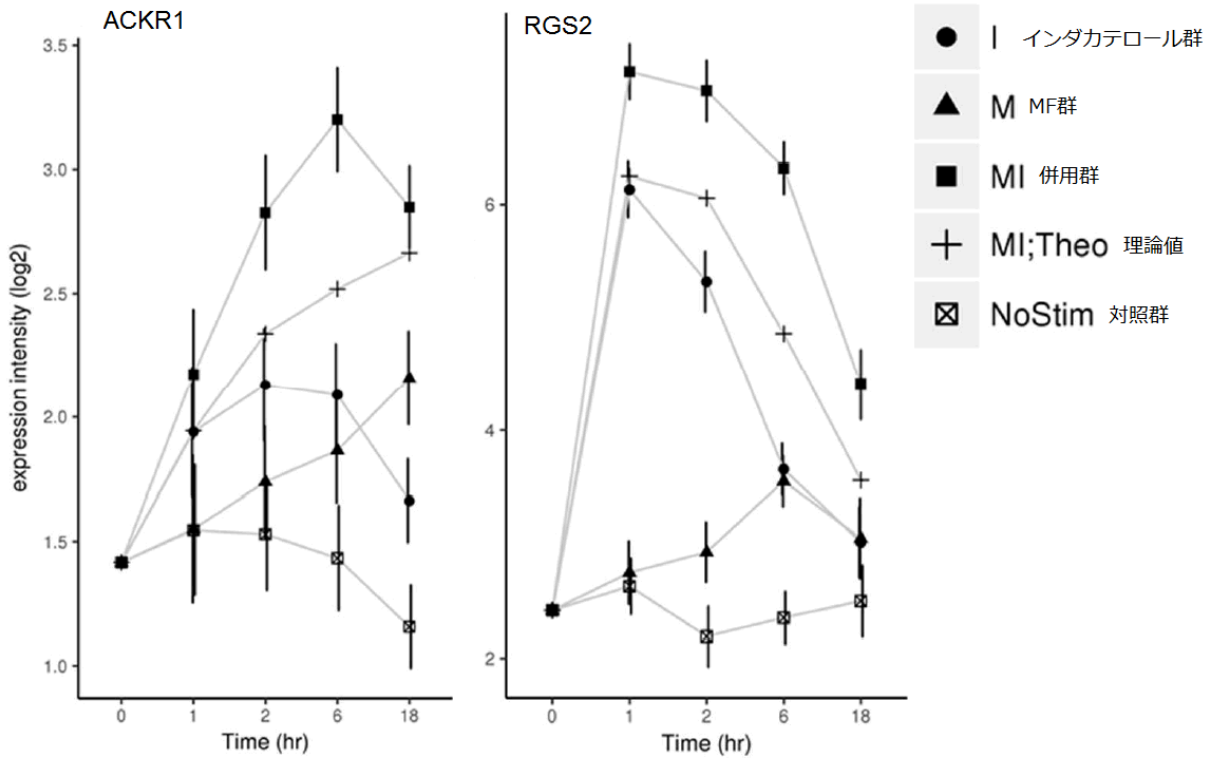
2.1 細胞活性

β_2刺激薬及びステロイドの薬理作用にはクロストークが存在し，β_2刺激薬によるβ_2受容体刺激によりステロイドの作用が増強することが報告されている（2.2.2.2 項）。そこで，ヒト由来気道上皮細胞株を用いた *in vitro* 試験を実施し，MF の遺伝子発現調節作用に対するインダカテロール上乗せ効果を検討した。その結果，インダカテロール及び MF を同時添加した併用群において喘息症状を制御する因子を含む RNA 発現増強が認められ，インダカテロールの上乗せにより MF の遺伝子発現調節作用が増強することが確認された[Table 2.6.3.1 RD-2018-00247]。

【方法】サブコンフルエントに達したヒト由来気道上皮細胞株 BEAS-2B に溶媒（対照群），及びインダカテロールマレイン酸塩 100 nM 又は MF 100 nM 各単剤を添加（単剤群），若しくは両剤を同時添加（併用群）し培養した。各測定ポイント（薬剤添加 1，2，6 及び 18 時間後）で total RNA を回収した後，HiSeq® 2500（Illumina 社）を用いてシーケンシングし，得られたリードを既知のヒトゲノム配列にマッピングした。マッピング結果から RNA 発現変動解析を行い，併用群における RNA 発現変動を各単剤群と比較し評価した[Table 2.6.3.1 RD-2018-00247]。

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

Figure 2-1　　喘息症状制御因子の RNA 発現変動



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

BEAS-2B に薬剤を添加し，～18 時間培養した細胞から回収した RNA を HiSeq® 2500（Illumina 社）を用いてシーケンシングし，得られたリードをヒトゲノム（GRCh38.78）へとマッピングした。ゲノムに由来する各転写物にマッピングされたリードをカウントし，その数の量に応じて該当遺伝子の RNA 発現量を定量し，RNA 発現変動を評価した。発現変化量が対照群と比較して $p<0.05$ であり，かつ±2 倍の違いがみられた場合を RNA 発現の上昇又は減少と判断し，各群における RNA 発現変化を評価した。

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

n=5，平均値±95%信頼区間。

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

ACKR1 及び RGS2 はそれぞれ抗炎症作用又は気道平滑筋収縮抑制作用を示し，いずれも喘息反応を軽減させることが示唆されている（ACKR1：Gardner et al. 2004，Chapman et al. 2017，RGS2：Holden et al. 2011）。インダカテロール／MF 併用によってこれらの因子の発現増強が認められたことから，MF の遺伝子発現調節作用に対し，インダカテロールの上乗せ効果が確認された。このことから喘息反応に対しインダカテロール／MF 併用治療の増強作用が得られると考えられる。

なお，MF 単剤群に加えインダカテロール単剤群においても各 RNA 発現変化が認められた。遺伝子発現調節に対するステロイドの作用機序として，ステロイドは標的細胞の細胞質においてグルココルチコイド受容体と結合し，さらに核内に移行してグルココルチコイド応答配列（GRE）

に結合することで転写活性を誘導し遺伝子発現調節作用を発揮する（2.2.1 項）。一方，β_2 刺激薬の作用機序については，グルココルチコイド受容体の核内移行を促進してステロイドの作用を増強させることに加え（2.2.2.2 項），転写制御因子の cAMP 応答配列（CRE）への結合を誘導し転写活性を促進する機序が示唆されている。すなわち，β_2 受容体刺激によりアデニル酸シクラーゼ活性化され，cAMP が産生し，さらにその標的分子であるプロテインキナーゼ A（PKA）が活性化される（2.2.1 項）。転写調節因子（CREB 等）が PKA によりリン酸化されることで活性化し，遺伝子上の CRE に結合し，標的遺伝子発現が誘導される（Newton and Giembycz 2016）。β_2 刺激薬及びステロイドの併用によって，CRE 及び GRE 依存性の転写活性が共に誘導され，標的タンパク質が発現上昇し，抗炎症効果に対し相加的若しくは相乗的作用が発揮される可能性が考えられている。

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

2.2 作用機序

2.2.1 各有効成分の作用機序

QVM149 の薬理作用は，インダカテロール（LABA）による直接的な気管支平滑筋弛緩作用，グリコピロニウム（LAMA）による気管支平滑筋収縮抑制作用並びに MF（ICS）による抗炎症作用であると考えられる。

β_2 刺激薬（LABA）

β_2 刺激薬は気管支平滑筋に発現する G タンパク質共役型 β_2 受容体に作用しその機能を刺激する。G タンパク質共役型受容体に共役する三量体 G タンパク質（Gα，Gβ，Gγ）のうち，Gα サブユニットには主として 3 種類のファミリー（Gs，Gi/o，Gq/11）が存在しており，β_2 受容体は Gs タンパク質共役型である。β_2 刺激薬が気管支平滑筋上の β_2 受容体を刺激することでアデニル酸シクラーゼを活性化し，セカンドメッセンジャーである cAMP 産生を誘導し，さらにその標的分子である PKA 並びに交換タンパク Epac が活性化される。PKA 活性化により細胞内 Ca^{2+} 濃度が低下し平滑筋の弛緩が誘導されることに加え，cAMP は直接的若しくは PKA を介して Epac を活性化し，RhoA 活性を阻害することで筋収縮反応を抑制し，気道拡張をもたらす。β_2 刺激薬は β_2 受容体を刺激することにより気道収縮反応を抑制し気管支拡張作用を発揮する（Johnson 1998，Roscioni et al. 2009，Cazzola et al. 2013）。

抗コリン薬（LAMA）

ムスカリン受容体は副交感神経支配の Gq/11 タンパク質共役型受容体であり，気管支平滑筋に発現し，気管支の収縮を調節すると知られている。ムスカリン受容体は 5 種類のサブタイプ（M_1，M_2，M_3，M_4 及び M_5）が報告されており，ヒト肺組織で発現し機能するものは M_1，M_2 及び M_3

受容体である。そのうち M_3 受容体が気管支収縮において最も重要な役割を担っていると考えられている。なお，M_4 及び M_5 受容体も肺組織において発現は認められるものの，その機能については明らかになっていない（Buels and Fryer 2012）。副交感神経（迷走神経）の興奮により副交感神経節後線維末端から放出されたアセチルコリンが気管支平滑筋細胞上の M_3 受容体を刺激し，ホスホリパーゼ C 活性化を介してイノシトール 1,4,5 三リン酸の産生を亢進させる。その結果，細胞内 Ca^{2+}濃度が上昇し，平滑筋が収縮することで気管支が収縮する。抗コリン薬は気管支平滑筋の M_3 受容体に対しアセチルコリンと競合的に結合する。抗コリン薬は副交感神経興奮に伴い放出されたアセチルコリンの作用を阻害することで，コリン作動性の気道収縮を抑制し，気管支収縮抑制作用を発揮する（Barnes 1993，Nahorski et al. 1997，Zaagsma et al. 1997）。

吸入ステロイド（ICS）

ステロイドは標的組織の細胞において，細胞質でグルココルチコイド受容体に結合し，核内へ移行し，GRE に結合する。GRE と結合後，転写調節因子として働き転写活性が誘導されることで標的遺伝子の発現が促進される。また，核内に移行したグルココルチコイド受容体は他の転写調節因子に作用し，その転写活性を抑制することで標的遺伝子の発現を阻止する。ステロイドは炎症性サイトカイン産生抑制，炎症性細胞の活性化／浸潤抑制，気道炎症／気道過敏性の抑制並びにアラキドン酸の代謝阻害による脂質メディエーター産生抑制等多岐にわたる作用を発揮することが知られている。ステロイドの投与により気道炎症が制御され，喘息症状並びに呼吸機能改善及び増悪抑制といった治療効果が得られると考えられる（Barnes 2010，喘息予防・管理ガイドライン 2018）。

2.2.2 併用効果の作用機序

2.2.2.1 β_2 刺激薬及び抗コリン薬（LABA / LAMA）

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

ヒト気管支において，β_2 受容体と M_3 受容体の分布密度は異なっていることが明らかとなっており，β_2 受容体の密度は末梢気道に近いほど高く，M_3 受容体の密度は中枢気道に近いほど高い（Carstairs et al. 1985，Mak and Barnes 1990，Ikeda et al. 2012）。ヒト肺の全領域において気管支拡張効果を得るには β_2 刺激薬と抗コリン薬の併用が有用であると考えられる。

細胞内外における β_2 受容体並びに M_3 受容体経路との相互作用は完全に解明されていないものの，β_2 刺激薬と抗コリン薬の併用による増強作用が示唆されている（Calzetta et al. 2018）。β_2 刺激薬による副交感神経終末の β_2 受容体の刺激により，副交感神経末端からのアセチルコリンの放出が減少し，その結果抗コリン薬により誘導される気管支平滑筋弛緩作用が増大すると考えられている（Cazzola and Tashkin 2009，Cazzola et al. 2011）。

2.2.2.2 β_2 刺激薬及び吸入ステロイド（LABA / ICS）

β_2 刺激薬とステロイドではそれぞれの薬理作用に対し相互に影響を及ぼし合うことで，併用の増強効果が得られると示唆されている（Barnes 2011，Newton and Giembycz 2016）。

ステロイドは β_2 受容体及び Gs タンパク質発現を誘導することが報告されており，細胞表面上の β_2 受容体数が増加し，β_2 刺激薬による β_2 受容体シグナルが増強される。これにより β_2 刺激薬の長期連用に伴う β_2 受容体のダウンレギュレーションを抑制できる可能性も考えられる（Mak et al. 1995，Kalavantavanich and Schramm 2000）。また，β_2 刺激薬はグルココルチコイド受容体の核内移行を促進し，β_2 刺激薬との併用によりステロイドの抗炎症作用が増強することが報告されている（Usmani et al. 2005，Joshi et al. 2015）。

ヒト由来気道上皮細胞株 BEAS-2B を用いた *in vitro* 試験において，MF の作用がインダカテロール（マレイン酸塩）の併用によって増強することが確認された（2.1 項），[Table 2.6.3.1 RD-2018-00247]。インダカテロール／MF 併用時における *ACKR1* 及び *RGS2* の RNA 発現量が単剤加算を上回っていた。ACKR1（別名 DARC）及び RGS2 は抗炎症作用又は気管支収縮抑制作用を有し，喘息反応を抑制することが示唆されている。このことから，インダカテロール上乗せにより MF の薬理作用が増強され，インダカテロールと MF の併用により喘息症状の治療効果が増強することが期待される。

2.2.2.3 抗コリン薬及び吸入ステロイド（LAMA / ICS）

臨床において，ICS 又は ICS / LABA 併用でコントロール不十分な喘息患者に LAMA を追加することで呼吸機能を改善し，増悪予防効果を示すことが報告されているほか，ICS への LAMA 上乗せにより LABA と同等の効果が期待できることが示唆されている（Peters et al. 2010，Kerstjens et al. 2012，Kew and Dahri 2016）。

抗コリン薬及びステロイド併用時のそれぞれの薬理作用におけるクロストークは報告が限られていることから完全には解明されていないものの，併用により Gs タンパク質共役型受容体シグナルが亢進する可能性が示唆されている。ヒト摘出気管支標本を用いた検討において，抗コリン薬／ステロイド同時処理により気管支収縮反応が有意に抑制され，この併用効果は cAMP 産生量と相関していた。Gs タンパク質共役型受容体シグナルを阻害したとき併用効果が消失したことから，抗コリン薬／ステロイドの併用効果は Gs タンパク質共役型受容体シグナルの亢進によると考えられた（Cazzola et al. 2016）。

以上，LABA /ICS 併用により両者の薬理作用増強が示されている。LABA /LAMA 並びに LAMA / ICS 併用における両者のクロストークは完全には解明されていないものの，いずれも併用効果を示すと示唆されている。LABA はアセチルコリン放出抑制を介して間接的に LAMA の薬理効果を増大させる可能性がある。また，LAMA / ICS 併用により LABA の標的シグナルである Gs タンパク質共役型受容体シグナルが亢進したことから，気管支拡張作用に対し効果が得ら

れると考えられる。これらのことから，LABA /LAMA /ICS 併用により 3 種の異なる受容体／経路を介した効果的な作用が得られると期待できる。

3 副次的薬理試験

実施していない

4 安全性薬理試験

実施していない

5 薬力学的薬物相互作用試験

実施していない

6 考察及び結論

QVM149 は，インダカテロール，グリコピロニウム及び MF の 3 有効成分固定用量配合剤であり，その薬理作用は個々の成分の作用に基づく。β_2 刺激薬とステロイドの薬理作用においてクロストークが存在し，併用により両薬剤の薬理作用が増強することが知られており，ヒト気道上皮細胞株を用いた *in vitro* 試験においてインダカテロールの上乗せにより MF の薬理作用増強が確認された。また，LABA 及び／又は ICS への LAMA 上乗せにより併用効果が得られることが報告されている。β_2 刺激薬／抗コリン薬並びに抗コリン薬／ステロイドの薬理作用における相互作用は明確になっていないものの，いずれにおいても薬理作用の増強が示唆されていることから，LABA / LAMA / ICS の併用により，3 種の異なる受容体／経路を介した効果的な作用が期待できる。

一連の非臨床試験成績は，気管支喘息患者の治療において添付文書案に規定した用法・用量での QVM149 の使用を支持するものである。

7 参考文献

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

[Barnes PJ (1993)] Muscarinic receptor subtypes in airways. Life Sci; 52(5-6):521-7.

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

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

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

[Buels KS and Fryer AD (2012)] Muscarinic receptor antagonists: effects on pulmonary function. Handb Exp Pharmacol; (208):317-41.

[Calzetta L, Matera MG, Cazzola M (2018)] Pharmacological mechanisms leading to synergy in fixed-dose dual bronchodilator therapy. Curr Opin Pharmacol; 40:95-103.

[Carstairs JR, Nimmo AJ, Barnes PJ (1985)] Autoradiographic visualization of beta-adrenoceptor subtypes in human lung. Am Rev Respir Dis; 132(3):541-7.

[Cazzola M, Calzetta L, Matera MG (2011)] β(2) -adrenoceptor agonists: current and future direction. Br J Pharmacol; 163(1):4-17.

[Cazzola M, Calzetta L, Rogliani P, et al. (2016)] Interaction between corticosteroids and muscarinic antagonists in human airways. Pulm Pharmacol Ther; 36:1-9.

[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.

[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.

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

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

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

[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.

[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.

[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.

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

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

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

[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.

[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.

[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.

[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.

[Nahorski SR, Tobin AB, Willars GB (1997)] Muscarinic M3 receptor coupling and regulation. Life Sci; 60(13-14):1039-45.

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

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

[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.

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

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

[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.

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

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

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

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

[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.

[Zaagsma J, Roffel AF, Meurs H (1997)] Muscarinic control of airway function. Life Sci; 60(13-14):1061-8.

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

2.6.3 薬理試験概要表

目　次

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

2.6.3.1 薬理試験一覧表

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

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

2.6.3.2　薬効を裏付ける試験

2.6.3.1 に記載

2.6.3.3　副次的薬理試験

2.6.3.1 に記載

2.6.3.4　安全性薬理試験

2.6.3.1 に記載