2.6.6 毒性試験の概要文

目　次

目　次 2
表 一 覧 3
略号一覧 4
1 まとめ 5
2 単回投与毒性試験 9
3 反復投与毒性試験 9
3.1 ラットを用いた 13 週間反復吸入投与毒性試験 9
3.2 イヌを用いた 13 週間反復吸入投与毒性試験 12
4 遺伝毒性試験 15
5 がん原性試験 15
6 生殖発生毒性試験 15
7 局所刺激性試験 15
8 その他の毒性試験 15
8.1 ラットを用いたインダカテロール酢酸塩の単回吸入投与試験 15
8.2 イヌを用いたインダカテロール酢酸塩の 4 週間反復投与毒性試験 17
9 考察及び結論 19
10 参考文献 20

表 一 覧

Table 1-1 毒性試験一覧 9
Table 3-1 ラットを用いた 13 週間反復吸入投与毒性試験の目標及び推定投与量 10
Table 3-2 ラットを用いた 13 週間吸入毒性試験における MF のトキシコキネティクスパラメータ 11
Table 3-3 ラットを用いた 13 週間吸入毒性試験におけるインダカテロールのトキシコキネティクスパラメータ 12
Table 3-4 イヌを用いた 13 週間反復吸入投与毒性試験の目標及び推定投与量 13
Table 3-5 イヌの 13 週間吸入毒性試験における MF 曝露の要約 14
Table 3-6 イヌの 13 週間吸入毒性試験におけるインダカテロール曝露の要約 15
Table 8-1 単回吸入投与後のトキシコキネティクスパラメータの要約 16
Table 8-2 インダカテロールの平均肺中濃度（ng/g） 17
Table 8-3 イヌ 4 週間吸入毒性試験における曝露の要約 18

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）
ACTH	Adrenocorticotrophic hormone	副腎皮質刺激ホルモン
AUC0-24h	Area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve (time 0 to 24h)	血漿（血清/血液）中薬物濃度-時間曲線下面積（0～24 時間）
Cmax	Maximal drug plasma (serum/blood) concentration	最高血漿（血清/血液）中薬物濃度
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
GLP	Good laboratory practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
GSD	Geometric Standard Deviation	幾何標準偏差
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
ICS	Inhaled corticosteroid	吸入ステロイド
LABA	Long acting β2 agonist	長時間作用性 β2 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
MMAD	Mass median aerodynamic diameter	空気動力学的中央粒子径
QAB149	Indacaterol malate	インダカテロールマレイン酸塩
QMF149	Combination of indacaterol malate / acetate and mometasone furoate	インダカテロールマレイン酸塩もしくは酢酸塩及びモメタゾンフランカルボン酸エステルの吸入併用薬
QVA149	Combination of indacaterol maleate and glycopyrronium bromide	インダカテロールマレイン酸塩及びグリコピロニウム臭化物の吸入併用薬

1 まとめ

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，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）の固定用量配合剤であり，吸入用デバイスであるブリーズヘラー®（別名 Concept1®）を用いて吸入投与する。QVM149 は気管支喘息の適応取得を目的として 2 用量のカプセル剤（1 カプセルあたりのインダカテロール／グリコピロニウム／モメタゾン含有量（μg）はそれぞれ 150/50/80（中用量），150/50/160（高用量））の開発がすすめられた。インダカテロールマレイン酸塩（開発コード：QAB149）及びグリコピロニウム（開発コード：NVA237）は単剤若しくは固定用量配合剤として慢性閉塞性肺疾患の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解を，モメタゾンは気管支喘息をそれぞれ効能又は効果として本邦で承認されている。

QVM149 の非臨床安全性は，各有効成分について実施した反復投与毒性試験，生殖発生毒性試験，遺伝毒性試験，及びがん原性試験に基づき評価した。さらに，インダカテロール及びグリコピロニウム（QVA149）の併用投与毒性試験，並びにインダカテロール及びモメタゾン（QMF149）の併用投与による毒性試験も実施した。また，QVM149 では既承認であるインダカテロールマレイン酸塩からインダカテロール酢酸塩へ塩を変更しているため，両塩の薬物動態及び毒性学的プロファイルを比較するためラットの単回投与による薬物動態試験及びイヌを用いた 4 週間の反復投与毒性試験を実施し，マレイン酸塩で実施した毒性試験成績により，ヒトへの安全性の評価が可能であることが確認されている。

QVM149 の安全性評価は ICH M3R2 ガイドラインの方針を踏まえた評価を行っていること，また，現存する各単剤の毒性試験及び 3 有効成分中 2 成分を用いた 2 種の併用投与毒性試験の試験結果，並びに COPD 及び喘息患者での臨床使用経験に基づき QVM149 に対する新たな安全性上の懸念は示されていないことから，新たな毒性試験の実施は不要と判断した。

各有効成分の毒性試験，並びにインダカテロール及びグリコピロニウム（QVA149）の毒性試験の要約を以下に示した。なお，QMF149 及び塩変更に関して実施した非臨床試験はそれぞれ 3 項及び 8 項に記した。

実施した毒性試験は日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）の M3(R2) ガイドライン（医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドライン）及びその他の安全性に関する ICH ガイドラインに従い，GLP に準拠しノバルティス社又は[redacted]が委託した研究機関で実施した。

実施した試験をTable 1-1に示した。

インダカテロールマレイン酸塩

ラットの吸入投与による毒性試験でみられた主要な変化は軽度の局所刺激性により生じたと考えられる上気道の変化であった。イヌの吸入毒性試験では，高用量の β2 刺激薬の曝露により生じることが予想される典型的な変化（心拍数上昇，心臓病変及びグリコーゲン介在性の門脈周囲肝細胞空胞化）が認められた。これらの変化はインダカテロールの薬理作用に基づき発現したものであるが，直接的な臓器の傷害を示すものではないと考えられた。心臓での病変は β2 アドレナリン受容体を介した血管拡張及び低血圧により反射性の頻脈が過度に生じ，虚血性の障害を発生した可能性がある。ラット及びウサギを用いた皮下投与による胚・胎児発生に関する試験では，催奇形性は認められなかった。ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験並びに出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験でインダカテロールによる影響は認められなかった。遺伝毒性はみられず，トランスジェニックマウスを用いた 26 週間経口投与がん原性試験及びラット 104 週間吸入投与がん原性試験において，ヒトでの使用に際し懸念すべき腫瘍の発生は認められなかった。雌の卵巣平滑筋腫及び卵巣平滑筋巣状過形成の発現頻度の増加が認められた。これらの変化はげっ歯類への高用量の β2 刺激薬の投与による既知のものであり，過度な薬理作用の結果と考えられる（Poynter et al. 1978）。

グリコピロニウム

グリコピロニウムのラットを用いた 4，13 及び 26 週間吸入毒性試験において認められた本薬の投与に起因する病理組織学的変化は，ハーダー腺のポルフィリン沈着増加（予測される薬理作用である腺分泌），鼻腔及び喉頭における上皮の変化（軽度の局所的刺激を示唆する変化で，げっ歯類を用いた吸入試験でよくみられる）であった。ラットを用いた 13 及び 26 週間吸入毒性試験では，肺の細気管支・肺胞接合部に軽微な上皮肥厚がみられたが，これは非特異的な適応性反応と考えられる。ラットを用いた 26 週間吸入毒性試験では，眼科学的検査で水晶体の変化も認められたが，同様の所見は他のムスカリン拮抗薬でも報告されている（Durand et al 2002）。これらの変化はげっ歯類の吸入投与が鼻吸入であることに起因するものであり，エアロゾルである本薬が眼に直接曝露されることにより，眼の局所濃度が高くなったことが原因で生じた可能性があり，患者への治療時に問題とはならないと考えられる。イヌで実施されている 4 及び 39 週間吸入毒性試験では，粘液状分泌物，結膜充血，軽度の角膜混濁及び涙腺分泌物減少に伴う軽微から軽度の涙腺肥大等のグリコピロニウムの薬理作用によると考えられる多くの可逆的な変化が認められた。咽頭では腺管及び粘膜下腺房の軽微から軽度の拡張並び軽微な炎症がみられ，さらに唾液腺の分泌細胞肥大も認められた。グリコピロニウムの正の変時作用として，軽度から中等度の平均心拍数の増加が認められた。グリコピロニウムは，標準的な非臨床試験において遺伝毒性及び催奇形性は認められず，受胎能及び出生後の発生への影響も認められなかった。ラットを用いた 2 年間吸入投与試験及びトランスジェニックマウスを用いた 26 週間経口投与試験において，グリコピロニウムによるがん原性は認められなかった。

モメタゾンフランカルボン酸エステル（MF）

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

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

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

インダカテロール及びグリコピロニウムの併用投与（QVA149）

QVA149 の非臨床安全性試験でみられた変化は，インダカテロール及びグリコピロニウムの単独投与で認められる既知の薬理作用によるものであった。イヌを用いた心血管系に関する安全性薬理試験又は反復投与毒性試験において，個々の有効成分及び QVA149 の投与後に可逆的な心拍数の増加が認められた。QVA149 でみられた心拍数に対する影響は，相加的な反応であり，個々の成分を単独投与したときの変化と比べて程度及び持続時間共に上回っていた。イヌを用いた 2 週間反復投与毒性試験では心拍数の著しい増加とともに，インダカテロールの単独投与あるいは QVA149 を投与した数例において，同程度の発現頻度及び重症度で心臓の乳頭筋病変が認められた。回復期間あるいはイヌを用いた 13 週間投与試験では心臓での病変は観察されなかった。イヌを用いた反復投与毒性試験で肝臓にグリコーゲンの沈着がみられたが，これはインダカテロールの投与に起因するものであり，インダカテロールの単独投与又は QVA149 を投与した場合でも，その発現頻度及び重症度は同程度であった。QVA149 はラットにおいて催奇形性を示さなかった。QVA149 の 2 週間及び 13 週間反復投与毒性試験での単回又は反復投与後のトキシコキネティク

ス試験では，インダカテロールとグリコピロニウムの間で薬物動態学的相互作用はみられなかった。

Table 1-1 毒性試験一覧

試験の種類及び試験期間	投与経路	種・系統	被験物質
反復投与毒性試験			
13 週間	吸入	ラット，イヌ	QMF149*
その他の毒性			
単回	吸入	ラット	インダカテロール酢酸塩
4 週間	吸入	イヌ	インダカテロール酢酸塩

*: インダカテロールはマレイン酸塩

2 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施しなかった。

3 反復投与毒性試験

本項のインダカテロールマレイン酸塩の用量は塩として表示した。

3.1 ラットを用いた 13 週間反復吸入投与毒性試験

本試験[Table2.6.7.7A-SN04146]は，雌雄ラットに QMF149 を 13 週間吸入曝露した際の毒性を GLP 適用下で検討することを目的として実施した。

試験動物として Sprague-Dawley (Crl: CD® (SD) IGS BR VAF/Plus) ラット（雌雄各 10 匹／群）を用い，1:4 の比率で MF とインダカテロールマレイン酸塩（以下インダカテロール）を配合した QMF149（以下 QMF149）群を 3 用量，4:1 の比率で MF とインダカテロールを配合した QMF149（以下 4:1 QMF149）群を 1 用量，並びに高用量 QMF149 投与群と同用量の MF 及びインダカテロールの単独投与群を各 1 群設け，乾燥粉末製剤のエアロゾルとして鼻部曝露による吸入投与を行った。さらに，媒体群（雌雄各 10 匹）にはラクトース／ステアリン酸マグネシウムの乾燥粉末エアロゾルを同様に吸入投与で行い，空気対照群（雌雄各 10 匹）には HEPA フィルター浄化後の空気を同経路により曝露した。各有効成分の空気動力学的中央粒子径（Mass Median Aerodynamic Diameter : MMAD）及び幾何標準偏差（Geometric Standard Deviation : GSD）は，それぞれ MF で 2.52～2.60 µm 及び 2.05～2.19 µm，インダカテロールで 2.32～3.36 µm 及び 1.98～2.28 µm であった。トキシコキネティクス試験のため，QMF149 群では雌雄各 48 匹，MF 単独及びインダカテロール単独群では雌雄各 24 匹を供し，1 日または 64 日間投与後の各有効成分の曝露量を測定した。

Table 3-1　　ラットを用いた 13 週間反復吸入投与毒性試験の目標及び推定投与量

	目標投与量 MF／インダカテロール （μg/kg/日）	推定投与量 MF／インダカテロール （μg/kg/日）	
		雄	雌
空気対照	0/0	0/0	0/0
媒体対照	0/0	0/0	0/0
低用量 QMF149	30/120	23/110	36/169
中用量 QMF149	60/240	52/241	62/289
高用量 QMF149	120/480	112/505	123/556
4:1 QMF149	120/30	127/33	168/44
MF	120/0	116/0	140/0
インダカテロール	0/480	0/383	0/430

一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，呼吸機能検査，尿検査，血液学的検査，血液生化学的検査，臓器重量，剖検及び病理組織学的検査を実施した。

本試験期間中に投薬に伴う死亡は認められず，QMF149，MF またはインダカテロールの吸入投与による一般状態変化，眼科学的検査，トロポニン T，コルチコステロン変化，血液凝固系パラメータに異常は認められなかった。全 QMF149 投与群及び MF 投与群において，MF 投与に関連した摂餌量の低下に相関した体重及び体重増加量の低下が認められた。平均体重の減少は用量依存的に生じた。投与後 91 日目の平均体重は，空気対照群と比較して，低用量 QMF149 群で 12-15%，中用量 QMF149 群で 18-21%，高用量 QMF149，4:1 QMF149 及び MF 群で 24-33%低かった。

インダカテロールの吸入投与による呼吸器パラメータへの影響はみられなかった。MF 投与による重度の体重増加抑制のため，QMF149 及び MF 群では分時換気量が空気対照群と比較し著しく低下した。MF またはインダカテロールとの併用に伴う呼吸器パラメータへの影響はみられなかった。

血液学的変化として，すべての QMF149 群及び MF 群で，MF 投与に関連した，リンパ球，白血球数，網状赤血球百分率の軽微から軽度の低下，好中球数の軽微の上昇，好酸球数の軽度の低下，並びに赤血球数，ヘモグロビン及びヘマトクリットの軽微な増加が認められた。

血液生化学的変化として，すべての QMF149 群及び MF 群で，MF 投与に起因するアルカリホスファターゼ及びアルブミン／グロブリン比の低下，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及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値のわずかな上昇，並びにコレステロール及びリン値のわずかな上昇が認められた。インダカテロールの投与に起因する変化は，高用量 QMF149 及びインダカテロール群の雄における，軽微なカリウムの低下及び軽度なグルコースの低下であった。

尿検査では，すべての QMF149 群及び MF 群において，MF の投与に起因する尿中リン濃度の低下が認められた。

臓器重量の変化として，高用量 QMF149，4:1 QMF149，及び MF 群の雄で MF 投与に起因した副腎束状帯の萎縮に関連する副腎重量の減少がみられた。また，脾臓重量の低下が QMF149 中用量群，高用量群，4:1 QMF149 群及び MF 群の雌雄で，胸腺重量の低下がすべての QMF149 群及び MF 群の雌雄で認められた。脾臓及び胸腺重量の低下は，それぞれリンパ球の減少及び胸腺の退縮／萎縮と関連した変化であった。

病理組織学的変化は MF の投与に関連した変化であり，すべての QMF149 群及び MF 群で骨髄（骨髄脂肪の増加），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／退縮），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の集簇，BALT（気管支関連リンパ組織）でのリンパ球減少，腸間膜リンパ節（肥満細胞の増加），気管（球状白血球の減少），乳腺（小葉腺胞の発達），及び膣（粘液分泌の異常）に認められた。さらに，中用量及び高用量の QMF149，4:1 QMF149 及び MF 単独投与群の雄，及び 4:1 QMF149 群の雌では，副腎束状帯の萎縮が認められた。中用量及び高用量の QMF149，4:1 QMF149 及び MF 単独群の雌では，卵巣における黄体数の減少がみられた。

MF とインダカテロールのトキシコキネティクスパラメータをTable 3-2及びTable 3-3に示した。MF とインダカテロールの併用投与は，両成分の全身曝露に影響を及ぼさなかった。

MF とインダカテロールの併用投与時の無毒性量は，MF 投与に関連した毒性変化が全投与群に認められたことから特定されなかった。しかし，本試験で認められた変化は，MF 及びインダカテロールの既知の変化と一致しており，MF とインダカテロールの併用投与による新たな毒性は認められず，相加効果もみられなかった。

Table 3-2　ラットを用いた 13 週間吸入毒性試験における MF のトキシコキネティクスパラメータ

投与期間	投与量：MF／インダカテロール（µg/kg/日）	雄		雌	
		Cmax（ng/mL）	AUC0-24h (ng·h/mL)	Cmax（ng/mL）	AUC0-24h (ng·h/mL)
1 日目	29.4/139.6	1.61	9.05	3.86	18.5
	57.4/265.1	4.54	18.9	5.13	16.6
	117.2/530.4	8.36	37.6	10.6	36.2
	147.4/38.4	4.28	22.2	5.87	25.2
	127.9/0	11.1	40.1	11.0	49.4
64 日目	29.4/139.6	3.18	15.5	4.37	13.6
	57.4/265.1	5.93	22.9	8.54	23.1
	117.2/530.4	10.5	52.6	14.0	40.5
	147.4/38.4	11.6	60.9	12.9	60.1
	127.9/0	12.7	53.4	12.6	36.4

Source: Table2.6.7.7A-SN04146

Table 3-3 ラットを用いた 13 週間吸入毒性試験におけるインダカテロールのトキシコキネティクスパラメータ

投与期間	投与量：MF／インダカテロール（μg/kg/日）	雄		雌	
		Cmax（ng/mL）	AUC0-24h (ng·h/mL)	Cmax（ng/mL）	AUC0-24h (ng·h/mL)
1 日目	29.4/139.6	4.60	13.4	3.22	26.2
	57.4/265.1	9.65	31.6	9.49	28.1
	117.2/530.4	21.1	54.4	14.9	45.2
	147.4/38.4	0.767	2.45	0.577	2.35
	0/406.4	11.8	30.3	13.1	31.1
64 日目	29.4/139.6	4.72	18.0	8.32	19.9
	57.4/265.1	10.9	34.7	16.9	41.1
	117.2/530.4	21.3	68.6	27.3	74.0
	147.4/38.4	1.14	4.62	1.94	6.05
	0/406.4	10.5	27.2	15.0	32.5

Source: Table2.6.7.7A-SN04146

3.2 イヌを用いた 13 週間反復吸入投与毒性試験

本試験[Table2.6.7.7B-SN04147]は，雌雄イヌに QMF149 を 13 週間吸入曝露した際の毒性を GLP 適用下で検討することを目的として実施した。

試験動物としてビーグル犬（雌雄各 4 匹／群）を用い，1:4 の比率で MF とインダカテロールマレイン酸塩（以下インダカテロール）を配合した QMF149（以下 QMF149）群を 3 用量，4:1 の比率で MF とインダカテロールを配合した QMF149（以下 4:1 QMF149）群を 1 用量，並びに高用量 QMF149 投与群と同用量の MF 及びインダカテロールの単独投与群を各 1 群設け，乾燥粉末製剤のエアロゾルとして吸入投与を行った。さらに，媒体群（雌雄各 4 匹）にはラクトース／ステアリン酸マグネシウムの乾燥粉末エアロゾルを吸入投与し，空気対照群（雌雄各 4 匹）には HEPA フィルター浄化後の空気を同経路により曝露した。各有効成分の MMAD 及び GSD は，それぞれ MF で 2.34～2.73 μm 及び 2.07～2.39 μm，インダカテロールで 2.60～3.56 μm 及び 2.07～2.28 μm であった。トキシコキネティクス試験では，投与後 1 日目または 57 日間投与後の各有効成分の曝露量を測定した。

Table 3-4　　イヌを用いた 13 週間反復吸入投与毒性試験の目標及び推定投与量

	目標投与量 MF／インダカテロール （μg/kg/日）	推定投与量 MF／インダカテロール （μg/kg/日）	
		雄	雌
空気対照	0/0	0/0	0/0
溶媒対照	0/0	0/0	0/0
低投与量 QMF149	25/100	29/124	20/86
中投与量 QMF149	50/200	39/172	42/182
高揚投与量 QMF149	100/400	74/326	86/376
4:1 QMF149	100/25	84/24	90/26
MF	100/0	70/0	80/0
インダカテロール	0/400	0/262	0/281

一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，呼吸機能検査，心電図検査，尿検査，血液学的検査，血液生化学的検査（副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）レスポンス及びトロポニン T 含む），臓器重量，剖検及び病理組織学的検査を実施した。

本試験の期間中に投薬に伴う死亡は認められず，QMF149，MF またはインダカテロールの吸入投与による摂餌量，眼科学的検査，呼吸機能検査，心電図検査，血中トロポニン T，及び血液凝固系パラメータに異常は認められなかった。

すべての QMF149 群及び MF 群の雌では，MF の投与に関連した赤色膣分泌物の減少及び欠如が認められた。投薬に関連した体重及び体重増加量の増加が，高用量 QMF149 群及び MF 群の雌雄，並びにインダカテロール群の雄で認められた。

中用量及び高用量 QMF149 群及びインダカテロール群の雄，並びに中用量 QMF149 群及びインダカテロール群の雌では，心拍数の顕著な増加（RR 間隔の低下）が投与初日に認められた。その後の投与期間（第 4 週及び第 12 週）では，RR 間隔に顕著な変化は認められなかった。高用量 QMF149 群の雄で心拍数の増加に起因する QT 間隔の短縮が投与初日にみられた。QTc（Fridericia）の延長が，低用量及び中用量 QMF149 群，並びにインダカテロール群の雄で，高用量 QMF149 及びインダカテロール群の雌で認められた。その後の投与期間（第 4 週及び第 12 週）では，QTc に顕著な変化は認められなかった。QTc の変化は，β 作動薬の既知の作用に基づく反射性の頻脈及び高値の心拍数による補正に起因すると考えられる。

血液学的検査及び血液生化学的検査の変化は，MF による既知のグルココルチコイド作用に起因しており，MF 群の雌雄及び 4:1 QMF149 群の雌で好酸球に軽微な減少がみられた。また，高用量 QMF149，4:1 QMF149 及び MF 群では，コレステロールの軽度の増加が雌雄で認められた。副腎抑制が，ACTH 負荷によるコルチゾールレベルの低下または消失として確認されている。血清コルチゾール濃度の低下は，副腎重量の低下，並びに副腎皮質萎縮及び空胞化と関連していた。

尿量の増加は，中用量 QMF149 群，4:1 QMF149 及び MF 群の雄で認められ，MF の投与に起因していた。

MF の投与に起因する臓器重量の変化として，全 QMF149 群及び MF 群の雌雄で副腎重量の減少，全 QMF149 群の雄，並びに高用量 QMF149 及び MF 群の雌で腋窩リンパ節重量の低下，中用量及び高用量 QMF149 群，4:1 QMF149 群，並びに MF 群の雄で肝臓重量の増加が認められた。

MF のグルココルチコイド作用に起因する既知の組織病理学的変化が，全 QMF149 群及び MF 群の雌雄で認められ，その変化は副腎皮質における萎縮及び空胞化，骨髄における脂肪沈着の増加，脾臓，胸腺，リンパ節，鼻甲介，咽頭，及び喉頭のリンパ組織，及び腸管関連リンパ組織，並びに気管支関連リンパ組織におけるリンパ球減少であった。また，全 QMF149 群及び MF 群において，卵巣，子宮及び乳腺の低形成，並びに乳腺の上皮空胞化が認められた。インダカテロールの投与に起因する病理組織学的変化として，QMF149 群及びインダカテロール群において乳頭筋における鉱質沈着及び軽微な心筋線維変性が，各群 1～2 例に認められた。高用量 QMF149 及びインダカテロール群では，雌 1 匹に筋線維の線維症が軽微に認められた。肝臓における病理組織学的変化は全投薬群（QMF149，MF 及びインダカテロール投与群）に共通して認められた。すべての QMF149，MF 単独及びインダカテロール単独の群において，肝細胞の細胞質空胞化が雄及び雌で認められた。

各有効成分のトキシコキネティクス試験を行った（Table 3-5，Table 3-6）。MF 及びインダカテロールの曝露量に性差はなく，投与量の増加に伴い増加した。MF とインダカテロールの併用投与は，インダカテロールまたは MF のいずれの全身曝露にも影響を及ぼさなかった。

以上，本試験では無毒性量は確認されなかった。この試験で認められた変化は，MF 及びインダカテロールの既知の変化と一致しており，両薬投与による相加効果は認められなかった。

Table 3-5　　イヌの 13 週間吸入毒性試験における MF 曝露の要約

投与期間	投与量：MF／インダカテロール（μg/kg/日）	雄		雌	
		Cmax（ng/mL）	AUC0-24h (ng·h/mL)	Cmax（ng/mL）	AUC0-24h (ng·h/mL)
1 日目	24.9/105.2	0.36	1.44	0.36	1.04
	40.5/176.9	0.62	2.64	NA	NA
	80.0/351.0	NA	NA	NA	NA
	87.2/24.9	NA	NA	0.93	3.43
	75.0/0	0.89	3.67	0.97	4.34
57 日目	24.9/105.2	0.28	1.23	0.18	0.78
	40.5/176.9	0.61	1.95	0.37	1.38
	80.0/351.0	1.15	4.12	1.18	5.15
	87.2/24.9	0.62	2.78	0.44	3.22
	75.0/0	0.58	2.98	1.33	6.27

Source: Table2.6.7.7B-SN04147

Table 3-6　　イヌの 13 週間吸入毒性試験におけるインダカテロール曝露の要約

投与期間	投与量：MF／インダカテロール（μg/kg/日）	雄		雌	
		Cmax（ng/mL）	AUC0-24h (ng·h/mL)	Cmax（ng/mL）	AUC0-24h (ng·h/mL)
1 日目	24.9/105.2	3.50	24.1	3.12	17.1
	40.5/176.9	7.14	34.0	6.25	40.6
	80.0/351.0	15.2	102	15.0	80.4
	87.2/24.9	0.49	2.82	0.53	4.41
	0/271.3	8.82	39.8	18.2	86.9
57 日目	24.9/105.2	2.26	13.5	1.81	14.3
	40.5/176.9	5.65	33.7	4.12	21.0
	80.0/351.0	9.84	63.1	10.5	65.3
	87.2/24.9	0.53	3.88	0.49	2.03
	0/271.3	5.82	39.8	2.11	23.2

Source: Table2.6.7.7B-SN04147

4　　遺伝毒性試験

該当資料なし。

5　　がん原性試験

該当資料なし。

6　　生殖発生毒性試験

該当資料なし。MF はげっ歯類及びウサギにおいて催奇形性を示すことが知られているため，胚・胎児発生に対する影響を評価するためのさらなる試験は不要と考えられた。

7　　局所刺激性試験

該当資料なし。

8　　その他の毒性試験

インダカテロールマレイン酸塩または酢酸塩の投与量は，遊離塩基量で示した。塩量への換算にはマレイン酸塩については 1.296，酢酸塩については 1.153 の係数を乗じる必要がある。

8.1　　ラットを用いたインダカテロール酢酸塩の単回吸入投与試験

本試験は[Table2.6.7.17A-0970557]，インダカテロールのマレイン酸塩及び酢酸塩をそれぞれ 30 分間単回吸入投与した際の曝露量を比較することを目的として実施した。

ラット（HsdHan^{TM}:WIST，Harlan, Bicester, UK）にインダカテロール酢酸塩（21.4% インダカテロール酢酸塩及び 78.6% (w/w) ラクトース）を雌雄各 12 匹／群に 0.316 mg/kg 及び 2.70 mg/kg

の用量で鼻部曝露による単回吸入投与を行った。また，インダカテロールマレイン酸塩（2.1% (w/w) のインダカテロールマレイン酸塩及び 97.9%のラクトース（w/w））を，同様に構成した群に，0.174 及び 3.38 mg/kg の用量で投与した。各塩における MMAD 及び GSD はインダカテロール酢酸塩でそれぞれ 2.31～2.76 µm 及び 2.19～2.34 µm，インダカテロールマレイン酸で 1.69～3.19 µm 及び 2.41～2.66 µm であった。

一般状態観察，体重，トキシコキネティクス試験，剖検，肺重量測定及び肺組織中濃度の分析を実施した。

いずれの投与群でも一般状態の変化は認められなかった。肺重量に関して塩の違いによる違いは認められなかった。また，肺の肉眼所見として，赤色斑，赤色巣，暗色斑，暗色巣，赤色化及び暗色化が認められた。これらの変化は，肺内の粒子状物質の存在に起因すると考えられ，投与量に依存した変化ではないことから，インダカテロールの投与に起因する変化ではないと考えられた。

インダカテロールマレイン酸塩及び酢酸塩を投与したラットではすべての個体でインダカテロールの曝露が認められた（Table 8-1）。用量補正を行った AUC では，両塩の曝露量に明らかな差異は認められなかった。

インダカテロールは，検討した 2 時点（投与後 6.5 時間及び 24.5 時間）でラットの肺で認められており，両塩間で肺曝露に違いはなかった。両時点で投与量の増加に伴う肺内での増加がみられ，時間の経過に伴う低下が認められた（Table 8-2）。

以上，インダカテロール酢酸塩及びマレイン酸の投与により得られた補正曝露量は同等であり一般状態，肺重量，肺組織曝露に塩による違いはなかった。

Table 8-1　　単回吸入投与後のトキシコキネティクスパラメータの要約

投与量（mg/kg）	雄		雌	
	Cmax（pg/mL）	AUC (pg*h/mL)	Cmax（pg/mL）	AUC (pg*h/mL)
0.174*	7390	20400	9150	18900
3.38*	54300	156000	53900	142000
0.316**	19500	50200	23700	50700
2.70**	64100	177000	51500	159000

* マレイン酸塩，**酢酸塩

Source: Table2.6.7.17A-0970557

Table 8-2　　インダカテロールの平均肺中濃度（ng/g）

時間（hour）	投与量（mg/kg）	肺濃度（ng/g）	
		雄	雌
6.5	0.174*	438	308
	3.38*	2400	1730
	0.316**	633	646
	2.70**	1790	1480
24.5	0.174*	111	72.8
	3.38*	539	377
	0.316**	222	166
	2.70**	459	375

* マレイン酸塩，**酢酸塩

Source: Table2.6.7.17A-0970557

8.2　　イヌを用いたインダカテロール酢酸塩の 4 週間反復投与毒性試験

本試験の目的は[Table2.6.7.17B-0970554]，イヌにインダカテロール酢酸塩若しくはマレイン酸塩を 4 週間反復吸入投与した際の毒性及び薬物動態プロファイルを比較することである。

ビーグル犬にインダカテロール酢酸塩（21.4% (w/w) インダカテロール酢酸塩及び 78.6% (w/w) ラクトース）を雌雄各 3 匹／群に 0.108 mg/kg 及び 0.303 mg/kg の用量で吸入投与した。さらにインダカテロールマレイン酸塩（2.1% (w/w) インダカテロールマレイン酸塩及び 97.9% (w/w) ラクトース）を 0.313 mg/kg の用量で投与した。対照群には，ラクトースを投与した。各塩における MMAD 及び GSD はインダカテロール酢酸塩でそれぞれ 2.31～2.52 µm 及び 1.98～2.06 µm，インダカテロールマレイン酸で 3.01 µm 及び 1.99 µm であった。

一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，心電図検査，尿検査，血液学的検査，血液生化学的検査，臓器重量，剖検及び病理組織学的検査を実施した。

インダカテロールの投与に起因する死亡例または摂餌量，眼科学的検査，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，または剖検における，毒性学的に意義のある変化は認められなかった。

インダカテロールの投与により，心拍数の増加，及び末梢血管拡張に起因する腹部，耳，歯肉及び口腔の発赤が認められた。流涎が，投与開始 1 週間目にインダカテロール投与群の全例で認められ，酢酸塩群ではその後数週間にまれにみられた。試験期間中，インダカテロール投与群は，対照群に比べてわずかに体重が増加した（対照群で最大 5%，インダカテロール投与群で 8-11%）。

心電図検査では，全インダカテロール投与群で心拍数の増加が認められた。投与 1 日目では，心拍数の増加は用量依存的であり，塩による明らかな違いはなかったが，酢酸塩投与直後の反応は，マレイン酸塩投与直後よりもわずかに大きかった。投与後 4 週目では，心拍数の変化は雄では塩間で同等であったが，酢酸塩投与群の雌ではマレイン酸塩投与群よりもわずかに高かった。また，心拍数の増加は，初回投与後のインダカテロール群の方が，2 日目及び 4 週目の測定値と

比較して高く，これは経時的な脱感作を示していると考えられた。心室性期外収縮は，0.108 及び 0.303 mg/kg/日の酢酸塩を投与したそれぞれ雄及び雌 1 例に認められ，心拍数の増加に伴う心筋血流及び興奮性の変化に起因すると考えられた。

病理組織学的変化として，インダカテロール酢酸塩又はインダカテロールマレイン酸塩の投与に関連した心臓，肝臓及び肺の変化が認められた。心臓では，各インダカテロール投与群の少なくとも 1 例に左側乳頭筋に軽微から軽度の線維化が認められた。線維化の重症度は，インダカテロールマレイン酸塩投与群と比較してインダカテロール酢酸塩投与群で高い傾向はあったが，発現例数が少ないため明らかな傾向として特定できるものではなかった。肝臓では，すべてのインダカテロール投与群の門脈周囲でグリコーゲンの増加が認められた。肺では，インダカテロール酢酸塩（0.303 mg/kg/日）及びマレイン酸塩投与群（0.313 mg/kg/日）において，軽微な肺炎及び気管支／細気管支滲出液の発生率の増加が認められた。対照群でも同様の変化が認められたことから，インダカテロールの直接的な影響ではなく，粒子状物質の吸入に起因する変化と考えられた。

トキシコキネティクス試験の結果（Table 8-3），雌雄ともに AUC 及び Cmax に関して線形の用量-曝露相関性が認められた。用量補正を行った曝露量に関して，インダカテロール酢酸塩（0.303 mg/kg/日）とマレイン酸塩（0.313 mg/kg/日）の間に有意な違いはなかった。

以上，ビーグル犬に 4 週間反復吸入投与した際の，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毒性学的プロファイルは，β2 刺激薬として予期し得るものであり，新規または予期し得ない毒性は観察されなかった。すべてのインダカテロール投与群で心臓における病理組織学的変化が認められたことから，無毒性量は特定されなかった。いずれの塩を投与した群においても観察された変化は，同様の発生率及び重症度であり，用量補正した曝露量に関しても同等であった。

Table 8-3　　イヌ 4 週間吸入毒性試験における曝露の要約

投与期間	投与量（mg/kg）	雄		雌	
		Cmax（pg/mL）	AUC (pg·h/mL)	Cmax（pg/mL）	AUC (pg·h/mL)
1 日目	0.108*	40500	239000	13100	78600
	0.303*	27100	159000	45200	268000
	0.313**	18700	113000	23100	126000
26 日目	0.108*	9170	76000	7790	62700
	0.303*	21400	162000	25700	187000
	0.313**	19600	156000	25800	167000

* 酢酸塩，**マレイン酸塩

Source: Table2.6.7.17B-0970554

9 考察及び結論

QVM149 の安全性評価は，各有効成分で実施した反復投与毒性試験，生殖発生毒性試験，遺伝毒性試験及びがん原性試験，並びに有効成分の 2 剤を併用投与で実施した 2 週から 13 週間の反復投与毒性試験及び胚・胎児発生に関する試験で行った。認められた多くの変化は各有効成分の既知の薬理作用に起因する変化若しくは軽度な気道に対する刺激性であった。

2 有効成分の併用で実施した毒性試験では，各有効成分に起因する既知の薬理作用に基づく変化がみられた。QVA149 でみられた心拍数に対する影響は，相加的な反応であり，個々の成分を単独投与したときの変化と比べて程度及び持続時間共に上回っていた。同様な変化は臨床使用においては認められていない。さらに，実臨床において，LABA，ICS 又は LAMA の組み合わせが COPD 又は喘息の治療に用いられているが，併用投与による安全性上の懸念は示されていない（Aaron et al 2007，Cazzola et al 2007，Jung et al 2012，Welte et al 2009，Befekadu et al 2014，Kerstjens et al 2012）。

インダカテロール酢酸塩またはマレイン酸の投与後にラットの全身性又は肺組織への曝露に有意な差はなく，またイヌの毒性プロファイルにも違いはなく，β2 刺激薬の投与により予期される毒性プロファイルと一致していた。これらの結果は，インダカテロールマレイン酸塩で実施した安全性評価によりインダカテロール酢酸塩の安全性評価が可能であることを支持している。

以上，現存する各単剤の毒性試験及び 3 有効成分中 2 成分を用いた 2 種の併用投与毒性試験の試験結果，さらには LABA，ICS 又は LAMA の実臨床の使用経験に基づき 3 有効成分の併用投与による重大な安全性上の懸念はなく，添付文書（案）に規定した用法・用量で喘息の治療を目的とした患者への使用を支持するものと考えられた。

10 参考文献

[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

[Befekadu E, Onofrei C, Colice GL (2014)] Tiotropium in asthma: a systematic review. J Asthma Allergy; 7: 11-21

[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.

Durand G, Hubert M-F, Kuno H et al (2002) Muscarinic receptor antagonist-induced lenticular opacity in rats. Toxicological Sciences 66:166-72

[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.

[Kerstjens HAM, Engel M, Dahl R et al. (2012)] Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. N Engl J Med; 367(13): 1198-207.

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

[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

2.6.7 毒性試験概要表

目　次

目　次 2
略号一覧 3
2.6.7.1 毒性試験一覧 4
2.6.7.2 トキシコキネティクス試験一覧表 5
2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績一覧表（QMF149） 6
2.6.7.4 毒性試験に用いた原薬／不純物 8
2.6.7.5 単回投与毒性試験 9
2.6.7.6 反復投与毒性試験 9
2.6.7.7A 反復投与毒性試験（QMF149） 10
2.6.7.7B 反復投与毒性試験（QMF149） 18
2.6.7.8 *In vitro* 遺伝毒性試験 25
2.6.7.9 *In vivo* 遺伝毒性試験 26
2.6.7.10 がん原性試験 27
2.6.7.11 生殖発生毒性試験 28
2.6.7.12 生殖発生毒性試験－受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 29
2.6.7.13 生殖発生毒性試験－胚・胎児発生に関する試験 30
2.6.7.14 生殖発生毒性試験－出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 31
2.6.7.15 新生児を用いた試験 32
2.6.7.16 局所刺激性試験 33
2.6.7.17A その他の毒性試験 – ラットを用いた単回吸入投与試験（QAB149 acetate） 34
2.6.7.17B その他の毒性試験 – イヌを用いた反復吸入投与毒性試験（QAB149 acetate） 35

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）
AUC	area under the drug concentration-time curve	薬物濃度-時間曲線下面積
Cmax	maximum drug concentration	最高薬物濃度
F	female	雌
GLP	Good Laboratory Practices	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
M	male	雄
NOAEL	no observed adverse-effect level	無毒性量

2.6.7.1 毒性試験一覧

Study type	Species and strain	Method of administration	Duration of dosing	Daily achieved Dose (µg/kg)	GLP compliance	Testing facility	Study number	Location in CTD
Repeated-dose toxicity:	Rat / Sprague-Dawley	inhalation	13 weeks	MF/QAB149 : 29.4/139.6, 57.4/265.1, 117.2/530.4, MF/QAB149 (4:1): 147.4/38.4, MF127.9, QAB149 : 406.4	Yes	[redacted] US	[SN04146]	4.2.3.2-1
	Dog / Beagle	inhalation	13 weeks	MF/QAB149 : 24.9/105.2, 40.5/176.9, 80.0/351.0, MF/QAB149 (4:1): 87.2/24.9, MF75.0, QAB149 : 271.3	Yes	[redacted] US	[SN04147]	4.2.3.2-2
Other toxicity studies: QAB149 acetate study	Rat / Wistar Hannover	inhalation	Single dose	QAB149 maleate [a]: 174, 3380 QAB149 acetate [a]: 316, 2700	Yes	[redacted] UK	[0970557]	4.2.3.7.7-1
	Dog / Beagle	inhalation	4 weeks	QAB149 acetate [a]: 108, 303 QAB149 maleate [a]: 313	Yes	[redacted] UK	[0970554]	4.2.3.7.7-2

QAB149 = indacaterol; MF = mometasone furoate; a = dose levels are expressed as base for QAB149

2.6.7.2 トキシコキネティクス試験一覧表

Study type:	Test system	Method of administration	Daily achieved Dose (µg/kg)	GLP compliance	Study number	Location in CTD
13-week toxicity study	Rat	inhalation	MF/QAB149 : 29.4/139.6, 57.4/265.1, 117.2/530.4, MF/QAB149 (4:1): 147.4/38.4, MF127.9, QAB149 : 406.4	Yes	[SN04146]	4.2.3.2-1
13-week toxicity study	Dog	inhalation	MF/QAB149 : 24.9/105.2, 40.5/176.9, 80.0/351.0, MF/QAB149 (4:1): 87.2/24.9, MF75.0, QAB149 : 271.3	Yes	[SN04147]	4.2.3.2-2
Other study: Single-dose toxicity	Rat	inhalation	QAB149 maleate[a]: 174, 3380, QAB149 acetate[a]: 316, 2700	Yes	[0970557]	4.2.3.7.7-1
Other study: 4-week toxicity study	Dog	inhalation	QAB149 acetate [a]: 108, 303, QAB149 maleate[a]: 313	Yes	[0970554]	4.2.3.7.7-2

QAB149 = indacaterol; MF = mometasone furoate; a = dose levels are expressed as base for QAB149

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績一覧表（QMF149）

AUC0-24 h (ng.h/mL) on completion of treatment

Daily achieved dose : MF/QAB149	MF				QAB149					
	Rats		Dogs		Rats		Dogs			
(µg/kg)	M	F	M	F	M	F	M	F	Study no.	Location in CTD
24.9/105.2			1.23	0.78			13.5	14.3	SN04147	4.2.3.2-2
29.4/139.6	15.5	13.6			18.0	19.9			SN04146	4.2.3.2-1
40.5/176.9			1.95	1.38			33.7	21.0	SN04147	4.2.3.2-2
57.4/265.1	22.9	23.1			34.7	41.1			SN04146	4.2.3.2-1
80.0/351.0			4.12	5.15			63.1	65.3	SN04147	4.2.3.2-2
117.2/530.4	52.6	40.5			68.6	74.0			SN04146	4.2.3.2-1
87.2/24.9			2.78	3.22			3.88	2.03	SN04147	4.2.3.2-2
147.4/38.4	60.9	60.1			4.62	6.05			SN04146	4.2.3.2-1
75.0/0			2.96	6.27					SN04147	4.2.3.2-2
127.9/0	53.4	36.4							SN04146	4.2.3.2-1
0/271.3							39.8	23.2	SN04147	4.2.3.2-2
0/406.4					27.2	32.5			SN04146	4.2.3.2-1

QAB149 = indacaterol; MF = mometasone furoate; M = male, F = female

Cmax (ng/mL) on completion of treatment

Daily achieved dose : MF/QAB149	MF				QAB149					
	Rats		Dogs		Rats		Dogs			
(µg/kg)	M	F	M	F	M	F	M	F	Study no.	Location in CTD
24.9/105.2			0.277	0.176			2.26	1.81	SN04147	4.2.3.2-2
29.4/139.6	3.18	4.37			4.72	8.32			SN04146	4.2.3.2-1
40.5/176.9			0.612	0.365			5.65	4.12	SN04147	4.2.3.2-2
57.4/265.1	5.93	8.54			10.9	16.9			SN04146	4.2.3.2-1
80.0/351.0			1.15	1.18			9.84	10.5	SN04147	4.2.3.2-2
117.2/530.4	10.5	14.0			21.3	27.3			SN04146	4.2.3.2-1
87.2/24.9			0.618	0.439			0.534	0.492	SN04147	4.2.3.2-2
147.4/38.4	11.6	12.9			1.14	1.94			SN04146	4.2.3.2-1
75.0/0			0.582	1.33					SN04147	4.2.3.2-2
127.9/0	12.7	12.6							SN04146	4.2.3.2-1
0/271.3							5.82	2.11	SN04147	4.2.3.2-2
0/406.4					10.5	15.0			SN04146	4.2.3.2-1

QAB149 = indacaterol; MF = mometasone furoate; M = male, F = female

2.6.7.4 毒性試験に用いた原薬／不純物

QMF149, QAB149, MF Powder formulation for inhalation

Batch no.	Date of manufacture	Formulation (w/w)	Study number	Study type	Location in CTD
QMF149					
X217 0704	July 2004	1.65% QAB149	SN04146	13-wk rat	4.2.3.2-1
		6.6% MF	SN04147	13-wk dog	4.2.3.2-2
QAB149/MF (4:1)					
X256 0704	July 2004	6.6% QAB149	SN04146	13-wk rat	4.2.3.2-1
		1.65% MF			
X216 0604	June 2004	6.6% QAB149	SN04147	13-wk dog	4.2.3.2-2
		1.65% MF			
MF					
81713-086	July 2004	14.4% MF	SN04146	13-wk rat	4.2.3.2-1
			SN04147	13-wk dog	4.2.3.2-2
QAB149					
J309	July 2004	5.09% QAB149	SN04146	13-wk rat	4.2.3.2-1
J315	July 2004	5.09% QAB149	SN04147	13-wk dog	4.2.3.2-2

QMF149 = QAB149/MF; QAB149 = indacaterol; MF = mometasone furoate

No additional drug substance impurities or degradation products above the threshold for toxicological qualification were identified in the QVM149 combination product.

2.6.7.5 単回投与毒性試験

該当資料なし

2.6.7.6 反復投与毒性試験

重要な試験以外の試験

該当資料なし

2.6.7.7A 反復投与毒性試験（QMF149）

Report title: Thirteen-week nose-only inhalation toxicity study of SCH 32088 with QAB149 dry powder aerosols in the rat Study no.: [SN04146]

Species/strain: Rat/Sprague-Dawley Crl:CD®(SD) IGS BR VAF/Plus | Duration of dosing: 13 weeks | Location in CTD: 4.2.3.2-1

Initial age: Approximately 7 to 8 weeks | Duration of post-dose: none | GLP compliance: yes

Date of first dose: week of [redacted]20[redacted](staggered) | Method of administration: inhalation | Vehicle: magnesium stearate/lactose

Special features: Median Aerodynamic Diameter (MMAD) and Geometric Standard Deviation (GSD) values ranged from 2.52 to 2.60 µm and from 2.05 to 2.19 µm for MF, and from 2.32 to 3.36 µm and 1.98 to 2.28 µm for QAB149, respectively.

No Observed Adverse Effect Level (NOAEL): Not identified

Groups		1		2		3		4		5		6		7		8	
Daily achieved dose (µg/kg)+ (MF/QAB149)		Air Control 0		Vehicle Control 0		Low QMF149 29.4/139.6		Mid QMF149 57.4/265.1		High QMF149 117.2/530.4		4:1 ratio 147.4/38.4		High MF 127.9/0		High QAB149 0/406.4	
Number of animals	Main	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
	Toxico-kinetics	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 48	F: 48	M: 48	F: 48	M: 48	F: 48	M: 48	F: 48	M: 24	F: 24	M: 24	F: 24
Toxicokinetics																	
AUC 0-24h (ng·h/mL)																	
MF	Day 1	-	-	-	-	9.05	18.50	18.90	16.60	37.60	36.20	22.20	25.20	40.10	49.40	-	-
	Day 64	-	-	-	-	15.50	13.60	22.90	23.10	52.60	40.50	60.90	60.10	53.40	36.40	-	-
QAB149	Day 1	-	-	-	-	13.40	26.20	31.60	28.10	54.40	45.20	2.45	2.35	-	-	30.30	31.10
	Day 64	-	-	-	-	18.00	19.90	34.70	41.10	68.60	74.00	4.62	6.05	-	-	27.20	32.50
Cmax (ng/mL)																	
MF	Day 1	-	-	-	-	1.61	3.86	4.54	5.13	8.36	10.60	4.28	5.87	11.10	11.00	-	-
	Day 64	-	-	-	-	3.18	4.37	5.93	8.54	10.50	14.00	11.60	12.90	12.70	12.60	-	-
QAB149	Day 1	-	-	-	-	4.60	3.22	9.65	9.49	21.10	14.90	0.767	0.577	-	-	11.80	13.10
	Day 64	-	-	-	-	4.72	8.32	10.90	16.90	21.3	27.3	1.14	1.94	-	-	10.50	15.00

2.6.7.7 A 反復投与毒性試験（QMF149）（続き）

Report title: Thirteen-week nose-only inhalation toxicity study of SCH 32088 with QAB149 dry powder aerosols in the rat Study no.: SN04146

Groups		1		2		3		4		5		6		7		8	
Daily achieved dose (µg/kg)+ (MF/QAB149)		Air Control 0		Vehicle Control 0		Low QMF149 29.4/139.6		Mid QMF149 57.4/265.1		High QMF149 117.2/530.4		4:1 ratio 147.4/38.4		High MF 127.9/0		High QAB149 0/406.4	
Number of animals	Main	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
	Toxico-kinetics	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 48	F: 48	M: 48	F: 48	M: 48	F: 48	M: 48	F: 48	M: 24	F: 24	M: 24	F: 24
Noteworthy findings - Main study																	
Died or sacrificed moribund		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Body weight (g or %)&																	
Day 92		517g	298g	511g	275g	-12^{ab}	-9 ^{a}	-19^{ab}	-16^{ab}	-27^{ab}	-20^{ab}	-33^{ab}	-29^{ab}	-32^{ab}	-27^{ab}	2	2
Food consumption (g/day or %)&																	
Day 85-91		25.7 g/day	17.6 g/day	26.0 g/day	16.1 g/day	-10	-2	-8	-2	-12^{b}	6	-20^{ab}	-10^{a}	-22^{ab}	-10^{a}	3	16^{b}
Clinical observations		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmoscopy		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology																	
White blood cells (1000/µL)																	
Day 27		12.22	10.78	11.28	8.84	10.33	6.76^{a}	8.78^{a}	6.72^{a}	6.57^{ab}	5.84^{a}	6.58^{ab}	4.82^{ab}	6.32^{ab}6	4.59^{ab}	13.52	9.45
Day 92		12.59	-	11.49	-	10.79	-	8.98^{ab}	-	7.38^{ab}	-	6.53^{ab}	-	.63^{ab}	-	13.67^{b}	-
Neutrophils (1000/µL)																	
Day 27		1.36	1.08	1.35	1.15	1.96^{ab}	0.99	1.72	1.05	1.90^{ab}	1.46	1.89	1.03	1.61	1.07	1.71	0.91
Day 92		1.61	0.88^{b}	1.44	0.55^{a}	2.13^{b}	1.17^{b}	2.02	1.35^{ab}	2.17^{b}	1.49^{ab}	2.65^{ab}	1.42^{ab}	2.55^{ab}	1.49^{ab}	1.97	0.64
Lymphocytes (1000/µL)																	
Day 27		10.36	9.25	9.49	7.39	7.86^{ab}	5.40^{a}	6.54^{ab}	5.33^{a}	4.15^{ab}	3.97^{ab}	4.27^{ab}	3.47^{ab}	4.26^{ab}	3.24^{ab}	11.24	8.16
Day 92		10.42	6.98	9.57	4.69	8.06^{a}	6.35	6.45^{ab}	5.48	4.65^{ab}	4.09^{a}	3.39^{ab}	2.37^{ab}	3.62^{ab}	3.51^{a}	11.11	5.92

2.6.7.7 A 反復投与毒性試験（QMF149）（続き）

Report title: Thirteen-week nose-only inhalation toxicity study of SCH 32088 with QAB149 dry powder aerosols in the rat Study no.: SN04146

Groups		1		2		3		4		5		6		7		8	
Daily achieved dose (µg/kg)+ (MF/QAB149)		Air Control 0		Vehicle Control 0		Low QMF149 29.4/139.6		Mid QMF149 57.4/265.1		High QMF149 117.2/530.4		4:1 ratio 147.4/38.4		High MF 127.9/0		High QAB149 0/406.4	
Number of animals	Main	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
	Toxico-kinetics	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 48	F: 48	M: 48	F: 48	M: 48	F: 48	M: 48	F: 48	M: 24	F: 24	M: 24	F: 24
Hematology, cont.																	
Eosinophils (1000/µL)																	
Day 92		0.08	-	0.08	-	0.09	-	0.07	-	0.08	-	0.03[ab]	-	0.07	-	0.11	-
Reticulocytes (%)																	
Day 27		2.2	1.9	2.2	1.8	2.0	1.4	1.8	1.2[ab]	1.4[ab]	1.5	1.5	1.1[ab]	1.1[ab]	1.4[a]	2.4	1.7
Red blood cells (M/µL)																	
Day 27		8.84	8.49	8.86	8.44	9.32[ab]	8.78	9.35[ab]	8.84	9.61[ab]	8.86	9.64[ab]	8.88	10.06[ab]	8.97[ab]	8.52	8.33
Day 92		9.02	8.39	9.06	8.08	9.68[a]	8.71[b]	9.86[ab]	8.65	9.61	8.48	9.62	7.96	9.66[a]	8.74[b]	8.78	8.11
Hemoglobin (g/dL)																	
Day 27		16.5	16.5	16.5	16.3	17.6[ab]	16.5	17.5[ab]	16.8	17.9[ab]	17.1	18.6[ab]	17.1	18.5[ab]	17.1	16.2	16.0
Day 92		15.8	16.2	15.9	15.2	17.1[ab]	16.4[b]	17.4[ab]	16.3	17.2[ab]	16.2	17.4[ab]	15.5	17.1[ab]	17.0[b]	15.7	15.3
Hematocrit (%)																	
Day 27		49.8	48.7	49.5	47.2	52.3[ab]	48.8	52.2[ab]	49.0	53.0[ab]	48.6	54.4[ab]	49.5	55.4[ab]	49.4	48.7	46.7
Day 92		49.3	48.6	49.2	45.7	53.6[ab]	49.6[b]	54.0[ab]	49.0	53.3[ab]	47.9	53.0[ab]	46.1	52.5[b]	49.9[b]	48.9	46.4
Clinical chemistry																	
Alkaline phosphatase (U/L)																	
Day 27		169	92	155	100	154	73[ab]	138[a]	80	105[ab]	72[ab]	126[ab]	59[ab]	118[ab]	68[ab]	164	101
Day 92		105	41	102	47	107	36	97	37	88	37	94	30[b]	76[ab]	35[b]	100	45
Asparatate aminotransferase (U/L)																	
Day 92		87	82	76	74	107[ab]	98[ab]	121[ab]	115[ab]	103[b]	121[ab]	94	116[ab]	92	142	90	114

2.6.7.7 A 反復投与毒性試験（QMF149）（続き）

Report title: Thirteen-week nose-only inhalation toxicity study of SCH 32088 with QAB149 dry powder aerosols in the rat Study no.: SN04146

Groups		1		2		3		4		5		6		7		8	
Daily achieved dose (µg/kg)+ (MF/QAB149)		Air Control 0		Vehicle Control 0		Low QMF149 29.4/139.6		Mid QMF149 57.4/265.1		High QMF149 117.2/530.4		4:1 ratio 147.4/38.4		High MF 127.9/0		High QAB149 0/406.4	
Number of animals	Main	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
	Toxico-kinetics	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 48	F: 48	M: 48	F: 48	M: 48	F: 48	M: 48	F: 48	M: 24	F: 24	M: 24	F: 24
Clinical chemistry, cont.																	
Alanine aminotransferase (U/L)																	
Day 92		42	39	37	33	50[b]	48[b]	49[b]	79[ab]	48[b]	66[ab]	51[b]	91[ab]	41	95	45	53[b]
Total protein (g/dL)																	
Day 92		7.0	8.0	7.0	7.8	7.6[ab]	8.7[ab]	8.0[ab]	8.9[ab]	7.8[ab]	8.4[b]	8.4[ab]	8.9[ab]	8.2[ab]	8.6[ab]	6.9	8.0
Albumin (g/dL)																	
Day 27		4.9	4.9	4.7	5.0	5.0	5.2	5.0	5.0	4.7	4.9	5.3[ab]	5.5[ab]	5.2[b]	5.1	4.7	4.7
Day 92		4.6	5.6	4.5	5.5	4.9[ab]	6.0	5.0[ab]	6.2[b]	4.8[b]	5.8	5.1[ab]	6.4[ab]	5.1[ab]	6.0	4.4	5.6
Globulin (g/dL)																	
Day 27		2.4	2.1	2.5	2.2	2.4	2.3	2.8[a]	2.5[ab]	2.8	2.5[ab]	3.1[ab]	2.4[a]	3.0[ab]	2.5[ab]	2.3	2.0
Day 92		2.5	2.3	2.6	2.3	2.8	2.7[ab]	3.1[ab]	2.7	3.0[ab]	2.7[ab]	3.3[ab]	2.5	3.1[ab]	2.7[ab]	2.5	2.4
A/G ratio																	
Day 27		2.05	2.31	1.89	2.29	2.17	2.22	1.78	2.03	1.75	2.00[ab]	1.71[a]	2.29	1.73[a]	2.07	2.07	2.36
Day 92		1.85	2.47	1.76	2.37	1.77	2.25	1.64[a]	2.40	1.60[a]	2.18	1.56[a]	2.64	1.66	2.26	1.76	2.37
Cholesterol (mg/dL)																	
Day 27		87	97	68	85	87	100	119[ab]	95	110[ab]	118[b]	120[ab]	106	107[b]	100	66	93
Day 92		92	114	78	101	98	132	133[ab]	145[b]	135[ab]	156[ab]	146[ab]	139[b]	115[b]	124	85	121
Glucose (mg/dL)																	
Day 27		122	-	116	-	114	-	129	-	109	-	124	-	117	-	79[ab]	-

2.6.7.7 A 反復投与毒性試験（QMF149）（続き）

Report title: Thirteen-week nose-only inhalation toxicity study of SCH 32088 with QAB149 dry powder aerosols in the rat Study no.: SN04146

Groups		1		2		3		4		5		6		7		8	
Daily achieved dose (µg/kg)+ (MF/QAB149)		Air Control 0		Vehicle Control 0		Low QMF149 29.4/139.6		Mid QMF149 57.4/265.1		High QMF149 117.2/530.4		4:1 ratio 147.4/38.4		High MF 127.9/0		High QAB149 0/406.4	
Number of animals	Main	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
	Toxico-kinetics	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 48	F: 48	M: 48	F: 48	M: 48	F: 48	M: 48	F: 48	M: 24	F: 24	M: 24	F: 24
Clinical chemistry, cont.																	
Phosphorus (mg/dL)																	
Day 92		8.6	-	8.5	-	9.8[ab]	-	8.3	-	8.3	-	9.3[b]	-	9.1	-	8.3	-
Potassium (mEq/L)																	
Day 92		6.6	-	6.7	-	7.0[a]	-	6.5	-	6.2	-	6.7	-	6.9[a]	-	6.2[ab]	-
Corticosterone		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Serum Troponin T		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis																	
Phosphorus (mg/dL)																	
Day 27		103.4	139.6	97.6	131.2	53.0[ab]	125.0	68.3	91.5	93.8	89.5	43.9[ab]	80.4	59.8[a]	102.5	112.9	136.4
Day 92		-	137.6	-	143.6	-	98.9[b]	-	90.3[b]	-	110.0	-	89.6[b]	-	121.8	-	187.6
Organ weights (g or %)[&]																	
Adrenal gland		0.074g	-	0.074g	-	-7	-	-16[b]	-	-22[ab]	-	-32[ab]	-	-32[ab]	-	-3	-
Spleen		0.842g	0.507g	0.761g	0.495g	-7	-13	-17[ab]	-18[ab]	-33[ab]	-17[ab]	-35[ab]	-41[ab]	-36[ab]	-31[ab]	4	-1
Thymus		0.325g	0.273g	0.309g	0.249g	-21	-20[a]	-51[ab]	-52[ab]	-53[ab]	-59[ab]	-43[ab]	-54[ab]	-48[ab]	-66[ab]	-1	-10
Gross Pathology		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.7 A 反復投与毒性試験（QMF149）（続き）

Report title: Thirteen-week nose-only inhalation toxicity study of SCH 32088 with QAB149 dry powder aerosols in the rat Study no.: SN04146

Groups		1		2		3		4		5		6		7		8	
Daily achieved dose (μg/kg)+ (MF/QAB149)		Air Control 0		Vehicle Control 0		Low QMF149 29.4/139.6		Mid QMF149 57.4/265.1		High QMF149 117.2/530.4		4:1 ratio 147.4/38.4		High MF 127.9/0		High QAB149 0/406.4	
Number of animals	Main	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
	Toxico-kinetics	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 48	F: 48	M: 48	F: 48	M: 48	F: 48	M: 48	F: 48	M: 24	F: 24	M: 24	F: 24
Histopathology (number of animals affected)																	
Adrenal gland																	
Atrophy, Zona Fasciculata		0	0	0	0	0	0	3	0	6	0	6	2	4	0	0	0
Bone marrow																	
Increased Marrow Fat		0	2	0	1	1	8	5	9	10	10	10	10	10	10	0	0
Lymph node (LN)-Bronchi																	
Depletion, Lymphoid		2	1	1	0	5	2	2	5	9	8	9	10	9	9	1	0
LN-Mandibular																	
Depletion, Lymphoid		1	0	1	0	2	1	2	3	5	8	10	8	8	5	0	0
LN-Mediastinal																	
Depletion, Lymphoid		0	0	0	0	0	1	1	4	4	5	9	7	9	7	1	0
LN-Mesenteric																	
Depletion, Lymphoid		0	0	0	0	3	1	4	4	6	8	8	8	10	8	0	0
Infiltration, Mast Cells		0	0	0	0	3	6	8	4	9	7	6	6	7	6	0	0
Spleen																	
Depletion, Lymphoid		0	0	0	0	0	1	3	3	9	9	9	10	9	10	0	0
Thymus																	
Involution/Atrophy		0	0	0	0	2	2	2	3	8	7	10	9	10	10	0	0

2.6.7.7 A 反復投与毒性試験（QMF149）（続き）

Report title: Thirteen-week nose-only inhalation toxicity study of SCH 32088 with QAB149 dry powder aerosols in the rat Study no.: SN04146

Groups		1		2		3		4		5		6		7		8	
Daily achieved dose (µg/kg)+ (MF/QAB149)		Air Control 0		Vehicle Control 0		Low QMF149 29.4/139.6		Mid QMF149 57.4/265.1		High QMF149 117.2/530.4		4:1 ratio 147.4/38.4		High MF 127.9/0		High QAB149 0/406.4	
Number of animals	Main	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
	Toxico-kinetics	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 48	F: 48	M: 48	F: 48	M: 48	F: 48	M: 48	F: 48	M: 24	F: 24	M: 24	F: 24
Histopathology (number of animals affected), cont.																	
Lung																	
Depletion, Lymphoid, BALT		0	0	0	1	10	10	9	10	10	10	10	10	10	10	0	0
Accumulation, Alveolar Macrophages		0	0	1	0	3	1	8	4	10	10	9	7	5	1	0	0
Nose/Turbinates																	
Depletion, Lymphoid		0	0	0	0	7	7	9	8	10	10	10	10	10	10	0	0
Mammary Gland																	
Lobulo-alveolar Development		-	0	-	0	-	4	-	6	-	7	-	10	-	8	-	1
Trachea																	
Globule Leukocytes, Decreased		1	0	0	0	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	0	0

2.6.7.7 A 反復投与毒性試験（QMF149）（続き）

Report title: Thirteen-week nose-only inhalation toxicity study of SCH 32088 with QAB149 dry powder aerosols in the rat Study no.: SN04146

Groups		1		2		3		4		5		6		7		8	
Daily achieved dose (µg/kg)+ (MF/QAB149)		Air Control 0		Vehicle Control 0		Low QMF149 29.4/139.6		Mid QMF149 57.4/265.1		High QMF149 117.2/530.4		4:1 ratio 147.4/38.4		High MF 127.9/0		High QAB149 0/406.4	
Number of animals	Main	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
	Toxico-kinetics	M: 0	F: 0	M: 0	F: 0	M: 48	F: 48	M: 48	F: 48	M: 48	F: 48	M: 48	F: 48	M: 24	F: 24	M: 24	F: 24
Histopathology (number of animals affected), cont.																	
Ovary																	
Corpora Lutea Reduced		-	2	-	2	-	1	-	4	-	3	-	4	-	1	-	3
Vagina																	
Abnormal Mucification		-	0	-	0	-	1	-	1	-	4	-	3	-	1	-	0

QMF149 = mometasone furoate /QAB149, QAB149 = indacaterol; SCH 32088 = mometasone furoate (MF)

M = male, F = female; - = no noteworthy findings; + = dose levels are expressed as a mean of male and female values; & = For controls, group means are shown. For the treated group, percent differences from vehicle control group 2 are shown; Statistical significance based on actual data (not on the percent differences). a = $p \leq 0.05$ vs. air control (Dunnett's test), b = $p \leq 0.05$ vs. vehicle control (Dunnett's test)

2.6.7.7B 反復投与毒性試験（QMF149）

Report title: Thirteen-week oral inhalation toxicity study of SCH 32088 with QAB149 dry powder aerosols in the dog Study no.: [SN04147]

Species/strain: Dog/Beagle Duration of dosing: 13 weeks Location in CTD: 4.2.3.2-2

Initial age: Approximately 11 to 14 months Duration of post-dose: none GLP compliance: yes

Date of first dose: week of [redacted]2[redacted](staggered) Method of administration: inhalation Vehicle: magnesium stearate/lactose

Special features: MMAD and GSD values ranged from 2.34 to 2.73 µm and from 2.07 to 2.39 µm for MF, and from 2.60 to 3.56 µm and 2.07 to 2.28 µm for QAB149, respectively.

No Observed Adverse Effect Level (NOAEL): Not identified

Groups		1		2		3		4		5		6		7		8	
Daily achieved dose (µg/kg)+ (MF/QAB149)		Air Control 0		Vehicle Control 0		Low QMF149 24.9/105.2		Mid QMF149 40.5/176.9		High QMF149 80.0/351.0		4:1 ratio 87.2/24.9		High MF 75.0/0		High QAB149 0/271.3	
Number of animals		M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
Toxicokinetics																	
AUC 0-24h (ng·h/mL)																	
MF	Day 1	-	-	-	-	1.44	1.04	2.64	NA	NA	NA	NA	3.43	3.67	4.34	-	-
	Day 57	-	-	-	-	1.23	0.78	1.95	1.38	4.12	5.15	2.78	3.22	2.96	6.27	-	-
QAB149	Day 1	-	-	-	-	24.1	17.1	34.0	40.6	102	80.4	2.82	4.41	-	-	39.8	86.9
	Day 57	-	-	-	-	13.5	14.3	33.7	21.0	63.1	65.3	3.88	2.03	-	-	39.8	23.2
Cmax (ng/mL)																	
MF	Day 1	-	-	-	-	0.36	0.36	0.62	NA	NA	NA	NA	0.93	0.89	0.97	-	-
	Day 57	-	-	-	-	0.28	0.18	0.61	0.37	1.15	1.18	0.62	0.44	0.58	1.33	-	-
QAB149	Day 1	-	-	-	-	3.50	3.12	7.14	6.25	15.2	15.0	0.49	0.53	-	-	8.82	18.2
	Day 57	-	-	-	-	2.26	1.81	5.65	4.12	9.84	10.5	0.53	0.49	-	-	5.82	2.11

2.6.7.7 B 反復投与毒性試験（QMF149）（続き）

Report title: Thirteen-week oral inhalation toxicity study of SCH 32088 with QAB149 dry powder aerosols in the dog Study no.: SN04147

Groups	1		2		3		4		5		6		7		8	
Daily achieved dose (µg/kg)[+] (MF/QAB149)	Air Control 0		Vehicle Control 0		Low QMF149 24.9/105.2		Mid QMF149 40.5/176.9		High QMF149 80.0/351.0		4:1 ratio 87.2/24.9		High MF 75.0/0		High QAB149 0/271.3	
Number of animals	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
Noteworthy findings - Main study																
Died or sacrificed moribund	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Body weight (kg or %)[&]																
Day 91	9.1	7.7	9.3	7.6	-1.1	-1.3	4.3	-1.3	6.5	11.8	2.2	-1.3	15.1	18.4	10.8	5.3
Food consumption	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical observations (Number of animals affected/Total number of observations)																
Vaginal Discharge/Red	-	4/128	-	1/14	-	1/48	-	2/42	-	0/0	-	0/0	-	2/10	-	1/17
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiography (sec)																
RR Day 1	0.669	0.523	0.549	0.481	0.461	0.385	0.411	0.415	0.383	0.399	0.578	0.381	0.649	0.478	0.367	0.281
QTc Day 1	0.236	0.233	0.238	0.229	0.258	0.242	0.260	0.240	0.244	0.252	0.234	0.218	0.230	0.234	0.260	0.266
Hematology																
Eosinophils (1000/µL)																
Day 23	0.38[c]	0.38	0.41	0.30	0.41	0.42	0.46	0.23	0.36	0.41	0.28	0.13[d]	0.04[a]	0.06[d]	0.49	0.60[c]
Day 79	0.56	0.52	0.39	0.27[c]	0.32	0.37	0.44	0.25	0.36	0.30	0.24	0.07[bd]	0.09	0.05[bd]	0.43	0.56[c]

2.6.7.7 B 反復投与毒性試験（QMF149）（続き）

Report title: Thirteen-week oral inhalation toxicity study of SCH 32088 with QAB149 dry powder aerosols in the dog Study no.: SN04147

Groups	1		2		3		4		5		6		7		8	
Daily achieved dose (µg/kg)[+] (MF/QAB149)	Air Control 0		Vehicle Control 0		Low QMF149 24.9/105.2		Mid QMF149 40.5/176.9		High QMF149 80.0/351.0		4:1 ratio 87.2/24.9		High MF 75.0/0		High QAB149 0/271.3	
Number of animals	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
Clinical chemistry																
Cholesterol (mg/dL)																
Day 23	192	155[c]	147	176	159	171	181	179	203	245[a]	194	228	199	246[a]	180	190
Day 79	183	180[c]	150[c]	212	171	168[c]	184	182[c]	218	281[ad]	198	239	233[b]	276[ad]	171	167[c]
Adrenocorticotrophic Hormone Response																
Cortisol (µg/dL)																
4wk Pre	0.82	0.50	1.41	0.64	0.03	0.38	0.00	0.19	0.00	0.01	0.00	0.02	0.05	0.00	2.20	1.83
Post	15.85	9.40	17.66	15.35	4.85	7.95	1.42	3.34	0.25	1.46	0.82	1.09	1.48	0.39	16.65	11.97
12 wk Pre	1.24	0.36	1.12	0.46	0.01	0.26	0.00	0.42	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.24	2.54
Post	8.86	5.37	10.78	9.89	4.44	5.10	0.99	3.00	0.02	1.60	0.00	0.19	0.00	0.00	13.51	8.14
Serum Troponin T	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis																
Volume (mL)																
Day 23	230.7	213.5	208.0	179.5	166.5	204.5	411.7[d]	256.3	325.7	204.5	371.5[d]	309.5	370.0[d]	173.5	141.0[c]	182.3
Day 79	145.8	306.7	121.0	193.3	152.0	151.5	278.3	72.0[c]	268.5	297.3	368.5[ab]	322.0	245.8	243.8	178.0	137.8
Organ weights (g or %)[&]																
Adrenal gland	1.219[c]	1.065[c]	1.105[c]	1.21[c]	-30.4[abd]	-22.2	-29.9 [abd]	-32.2[bd]	-39.5 [abd]	-45.5[abd]	-32.7[abd]	-36.9[d]	-45.2[abd]	-46.6[abd]	23.9[c]	-3.6[c]
Axillary lymph node	0.585	0.536[c]	0.652	0.384	-28.7	28.6	-43.7	-26.0	-33.6	-27.9	-40.5[ac]	-12.8	-3.4[d]	-51.6[a]	-24.7[c]	-21.6
Liver	330.01	275.01	304.75	245.65	5.6	7.4	20.7	5.1	35.9	29.4	27.1	12.7	44.1	31.3	18.7	6.8

2.6.7.7 B 反復投与毒性試験（QMF149）（続き）

Report title: Thirteen-week oral inhalation toxicity study of SCH 32088 with QAB149 dry powder aerosols in the dog Study no.: SN04147

Groups	1		2		3		4		5		6		7		8	
Daily achieved dose (µg/kg)+ (MF/QAB149)	Air Control 0		Vehicle Control 0		Low QMF149 24.9/105.2		Mid QMF149 40.5/176.9		High QMF149 80.0/351.0		4:1 ratio 87.2/24.9		High MF 75.0/0		High QAB149 0/271.3	
Number of animals	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
Gross Pathology (number of animal affected)																
Adrenal gland																
small	0	0	0	0	4	1	4	2	4	3	4	3	4	3	0	0
Axillary lymph node																
small	0	0	0	0	3	0	3	3	2	2	3	3	0	2	0	0
Thymus																
small	0	0	0	0	3	2	1	1	3	1	2	0	1	1	0	0
Histopathology (number of animals affected)																
Adrenal gland																
Atrophy, cortex	0	0	0	0	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	0	0
Vacuolization, cortex	0	0	0	2	4	2	4	4	2	4	3	4	3	3	0	0
Cecum																
Depletion, lymphoid	0	0	0	0	3	4	2	4	4	3	4	2	4	4	0	0
Colon																
Depletion, lymphoid	0	0	0	0	1	2	1	2	2	0	1	2	0	3	0	0
Duodenum																
Depletion, lymphoid	0	0	0	0	1	2	0	1	4	0	4	1	3	0	0	0
Femur																
Increased fat	0	0	0	0	2	4	4	4	4	4	4	4	4	4	0	0

2.6.7.7 B 反復投与毒性試験（QMF149）（続き）

Report title: Thirteen-week oral inhalation toxicity study of SCH 32088 with QAB149 dry powder aerosols in the dog Study no.: SN04147

Groups	1		2		3		4		5		6		7		8	
Daily achieved dose (µg/kg)+ (MF/QAB149)	Air Control 0		Vehicle Control 0		Low QMF149 24.9/105.2		Mid QMF149 40.5/176.9		High QMF149 80.0/351.0		4:1 ratio 87.2/24.9		High MF 75.0/0		High QAB149 0/271.3	
Number of animals	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
Histopathology (number of animals affected), cont.																
Heart																
Mineralization	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Degeneration	0	0	0	0	0	1	2	0	1	0	1	0	0	1	1	0
Fibrosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Ileum																
Depletion, Lymphoid	0	0	0	0	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	0	0
Jejunum																
Depletion, Lymphoid	0	0	0	0	2	3	2	4	4	4	3	3	4	3	0	0
Liver																
Inflammation	0	1	0	0	4	2	2	4	0	1	2	1	2	2	0	1
Vacuolization, cytoplasmic	0	0	1	0	1	4	3	1	2	4	3	4	4	3	0	2
Larynx																
Depletion, Lymphoid	0	0	0	0	4	3	2	4	4	4	4	4	4	4	0	0
Lymph node (LN) -Axillary																
Depletion, Lymphoid	0	0	0	0	4	4	4	4	4	4	3	4	4	4	0	0
LN-Bronchi																
Depletion, Lymphoid	0	0	1	0	2	2	1	4	4	3	2	4	4	2	0	0
LN-Mandibular																
Depletion, Lymphoid	0	0	0	1	1	3	0	4	4	4	4	3	4	4	1	0
LN-Mesenteric																
Depletion, Lymphoid	0	0	0	0	3	4	2	3	4	4	4	4	4	4	0	0

2.6.7.7 B 反復投与毒性試験（QMF149）（続き）

Report title: Thirteen-week oral inhalation toxicity study of SCH 32088 with QAB149 dry powder aerosols in the dog Study no.: SN04147

Groups	1		2		3		4		5		6		7		8	
Daily achieved dose (µg/kg)+ (MF/QAB149)	Air Control 0		Vehicle Control 0		Low QMF149 24.9/105.2		Mid QMF149 40.5/176.9		High QMF149 80.0/351.0		4:1 ratio 87.2/24.9		High MF 75.0/0		High QAB149 0/271.3	
Number of animals	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
Histopathology (number of animals affected), cont.																
Mammary Gland																
Epithelial Vacuolization	-	0	-	0	-	3	-	2	-	4	-	4	-	4	-	1
Hypoplasia	-	0	-	2	-	3	-	4	-	3	-	4	-	4	-	2
Nose/Turbinates																
Depletion, Lymphoid	0	0	0	0	3	4	4	4	3	4	4	4	4	4	0	0
Ovary																
Hypoplasia	-	0	-	3	-	3	-	4	-	4	-	4	-	4	-	3
Hyperplasia, luteal cell	-	0	-	0	-	2	-	2	-	3	-	4	-	4	-	2
Pharynx																
Depletion, Lymphoid	0	0	0	0	0	1	0	2	0	1	2	3	1	1	0	0
Rectum																
Depletion, Lymphoid	0	0	0	0	3	3	4	4	4	3	3	4	2	4	0	0
Rib																
Increased fat	0	0	0	0	1	2	0	2	4	3	4	4	4	4	0	0
Spleen																
Depletion, Lymphoid	1	0	0	0	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	0	0
Sternum																
Increased fat	0	0	0	0	4	4	4	3	4	3	4	4	4	4	0	0
Stomach																
Depletion, Lymphoid	0	0	0	0	4	4	2	4	3	4	4	4	4	3	0	0

2.6.7.7 B 反復投与毒性試験（QMF149）（続き）

Report title: Thirteen-week oral inhalation toxicity study of SCH 32088 with QAB149 dry powder aerosols in the dog Study no.: SN04147

Groups	1		2		3		4		5		6		7		8	
Daily achieved dose (µg/kg)+ (MF/QAB149)	Air Control 0		Vehicle Control 0		Low QMF149 24.9/105.2		Mid QMF149 40.5/176.9		High QMF149 80.0/351.0		4:1 ratio 87.2/24.9		High MF 75.0/0		High QAB149 0/271.3	
Number of animals	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
Histopathology (number of animals affected), cont.																
Thymus																
Depletion, Lymphoid	4	1	3	3	3	4	4	4	4	4	3	3	4	4	2	4
Uterus																
Hypoplasia	-	0	-	3	-	3	-	4	-	4	-	4	-	4	-	3

QMF149 = mometasone furoate /QAB149 malate, QAB149 = indacaterol; SCH 32088 = mometasone furoate (MF) , M = male, F = female; - = no noteworthy findings; + = dose levels are expressed as a mean of male and female values; & = For controls, group means are shown. For the treated group, percent differences from vehicle control group 2 are shown; Statistical significance based on actual data (not on the percent differences). a = p≤0.05 vs. air control (Dunnett's test), b = p≤0.05 vs. vehicle control (Dunnett's test), c= p≤0.05 vs. MF (Dunnett's test), d= p≤0.05 vs. QAB149 (Dunnett's test)

2.6.7.8 *In vitro* 遺伝毒性試験

該当資料なし

2.6.7.9 *In vivo* 遺伝毒性試験

該当資料なし

2.6.7.10 がん原性試験

該当資料なし

2.6.7.11 生殖発生毒性試験

重要な試験以外の試験

該当資料なし

2.6.7.12　生殖発生毒性試験－受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

該当資料なし

2.6.7.13　生殖発生毒性試験－胚・胎児発生に関する試験

該当資料なし

2.6.7.14 生殖発生毒性試験－出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

該当資料なし

2.6.7.15 新生児を用いた試験

該当資料なし

2.6.7.16 局所刺激性試験

該当資料なし

2.6.7.17A　その他の毒性試験 – ラットを用いた単回吸入投与試験（QAB149 acetate）

Species/strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses (µg/kg)+	Gender and no. per group	Noteworthy findings	GLP compliance	Study number	Location in CTD
Rat/Han Wistar	Inhalation	Single	QAB149 maleate: 174 and 3380 QAB149 acetate: 316 and 2700	12M, 12F	There were no clinical signs observed or differences in lung weights between groups that were attributable to treatment with QAB149 acetate or maleate. Test article-related macroscopic findings in the lung included red focus, red area, dark focus, dark area, red lung and dark lung. These observations were considered to be associated with the presence of particulate material in the lung and in the absence of any dose relationship were not attributable to treatment with QAB149 acetate or maleate salts. The achieved dose normalized exposures resulting from administration of QAB149 acetate and QAB149 maleate were considered comparable. No differences in lung tissue exposure were apparent between QAB149 acetate and QAB149 maleate.	Yes	[0970557]	4.2.3.7.7-1

M = male, F = female, + = achieved dose expressed in terms of the base, The chemical MMAD and GSD values ranged from 2.31 to 2.76 µm and from 2.19 to 2.34 µm for QAB149 acetate, from 1.69 to 3.19 µm and from 2.41 to 2.66 µm for QAB149 maleate, respectively.

2.6.7.17B　その他の毒性試験 – イヌを用いた反復吸入投与毒性試験（QAB149 acetate）

Report title: 4 week inhalation toxicity study in dogs Study no.: [0970554]

Species/strain: Dog/Beagle Duration of dosing: 4 weeks Location in CTD: 4.2.3.7.7-2

Initial age: 38 to 40 weeks Duration of post-dose: none GLP compliance: yes

Date of first dose: [redacted] Method of administration: inhalation Vehicle: lactose

Special features: The chemical MMAD and GSD values ranged from 2.31 to 2.52 µm and from 1.98 to 2.06 µm for QAB149 acetate, 3.01 µm and 1.99 µm for QAB149 maleate, respectively.

No Observed Adverse Effect Level (NOAEL): Not established

Group	1		2		3		4	
Daily achieved dose (µg/kg)+	Vehicle Control		QAB149 acetate		QAB149 acetate		QAB149 maleate	
	0		108		303		313	
Number of animals	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
Toxicokinetics								
AUC 0-24h (ng.h/mL)								
Day 1	-	-	239	78.6	159	268	113	126
Day 26	-	-	76	62.7	162	187	156	167
Cmax (ng/mL)								
Day 1	-	-	40.5	13.1	27.1	45.2	18.7	23.1
Day 26	-	-	9.17	7.79	21.4	25.7	19.6	25.8

2.6.7.17 B その他の毒性試験 – イヌを用いた反復吸入投与毒性試験（QAB149 acetate）(続き)

Report title: 4 week inhalation toxicity study in dogs Study no.: 0970554

Group	1		2		3		4	
Daily achieved dose (µg/kg)+	Vehicle Control		QAB149 acetate		QAB149 acetate		QAB149 maleate	
	0		108		303		313	
Number of animals	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
Noteworthy findings - Main study								
Died or sacrificed moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Body weight (kg)&								
Week 4	12.31	8.83	-2.8	10.5	-1.1	6.3	-4.5	1.0
Food consumption	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical observations								
Increase heart force	-	-	P	P	P	P	P	P
Increase heart rate	-	-	-	-	P	P	-	-
Rapid heart rate	-	-	P	P	P	P	P	P
Reddening (abdomen, ears, gums, mouth)	-	-	P	P	P	P	P	P
Salivation	-	-	P	P	P	P	P	P
Electrocardiography								
Heart rate (beat/min)								
Day 1 0.5 hour	125	112	228	242	250	256	229	241
1 hour	120	111	235	235	248	246	202	238
3 hour	129	113	210	210	239	241	204	213
8 hour	121	95	179	185	181	189	175	184
Day 2 1 hour	112	93	157	181	182	188	180	170
Week 4 0.5 hour	117	93	112	145	137	136	145	115
1 hour	130	114	141	147	139	134	149	112
3 hour	127	102	113	141	134	123	140	105
8 hour	129	106	116	132	115	120	124	123

2.6.7.17 B その他の毒性試験 – イヌを用いた反復吸入投与毒性試験（QAB149 acetate）(続き)

Report title: 4 week inhalation toxicity study in dogs Study no.: 0970554

Group	1		2		3		4	
Daily achieved dose (µg/kg)+	Vehicle Control		QAB149 acetate		QAB149 acetate		QAB149 maleate	
	0		108		303		313	
Number of animals	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ weights (g or %)	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross Pathology	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology (number of animals affected)								
Heart								
Papillary muscle fibrosis	0	0	1	0	1	2	1	1
Liver								
Perioral glycogen increase	0	0	1	3	3	3	2	3
Lung								
Pneumonitis	1	0	1	1	3	1	2	1
Bronchial/bronchiolar exudate	1	0	1	0	1	2	2	1

QAB149 = indacaterol; M = male, F = female; - = no noteworthy findings; + = dose levels are expressed in terms of the base; & = For controls, group means are shown. For the treated group, percent differences from control group 1 are shown; P=presence