

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成



剤形	吸入粉末剤（硬カプセル剤）
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1カプセル中インダカテロールマレイン酸塩 194 $\mu$ g（インダカテロールとして150 $\mu$ g）を含有
一般名	和名：インダカテロールマレイン酸塩 洋名：Indacaterol maleate
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2011年7月1日 薬価基準収載年月日：2011年9月12日 販売開始年月日：2011年9月20日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売（輸入）： <b>ノバルティス ファーマ株式会社</b>
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	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 TEL：0120-003-293 受付時間：月～金 9:00～17:30（祝日及び当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.drs-net.novartis.co.jp/">https://www.drs-net.novartis.co.jp/</a>

本IFは2024年1月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。  
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。  
専用アプリ「添文ナビ<sup>®</sup>」でGS1バーコードを読み取ることにより、最新の電子添文等を閲覧できます。



(01)14987443343990

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、I F記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「X II. 参考資料」、「X III. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

#### 4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目次

I. 概要に関する項目	1	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	7
I-1. 開発の経緯	1	(2) 包装	7
I-2. 製品の治療学的特性	1	(3) 予備容量	8
I-3. 製品の製剤学的特性	1	(4) 容器の材質	8
I-4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	IV-11. 別途提供される資材類	8
I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	IV-12. その他	8
(1) 承認条件	2	V. 治療に関する項目	9
(2) 流通・使用上の制限事項	2	V-1. 効能又は効果	9
I-6. RMPの概要	2	V-2. 効能又は効果に関連する注意	9
II. 名称に関する項目	3	V-3. 用法及び用量	9
II-1. 販売名	3	(1) 用法及び用量の解説	9
(1) 和名	3	(2) 用法及び用量の設定 経緯・根拠	9
(2) 洋名	3	V-4. 用法及び用量に関連する注意	10
(3) 名称の由来	3	V-5. 臨床成績	11
II-2. 一般名	3	(1) 臨床データパッケージ	11
(1) 和名 (命名法)	3	(2) 臨床薬理試験	12
(2) 洋名 (命名法)	3	(3) 用量反応探索試験	12
(3) ステム	3	(4) 検証的試験	13
II-3. 構造式又は示性式	3	1) 有効性検証試験	13
II-4. 分子式及び分子量	3	2) 安全性試験	18
II-5. 化学名 (命名法) 又は本質	3	(5) 患者・病態別試験	18
II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	(6) 治療的使用	19
III. 有効成分に関する項目	4	1) 使用成績調査 (一般 使用成績調査、特定 使用成績調査、使用 成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後 臨床試験の内容	19
III-1. 物理化学的性質	4	2) 承認条件として実施 予定の内容又は実施した調査・試験の概要	20
(1) 外観・性状	4	(7) その他	20
(2) 溶解性	4	VI. 薬効薬理に関する項目	21
(3) 吸湿性	4	VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	21
(4) 融点 (分解点)、	4	VI-2. 薬理作用	21
沸点、凝固点	4	(1) 作用部位・作用機序	21
(5) 酸塩基解離定数	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	23
(6) 分配係数	4	(3) 作用発現時間・持続時間	25
(7) その他の主な示性値	4	VII. 薬物動態に関する項目	26
III-2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	VII-1. 血中濃度の推移	26
III-3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	(1) 治療上有効な 血中濃度	26
IV. 製剤に関する項目	6	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	26
IV-1. 剤形	6	(3) 中毒域	27
(1) 剤形の区別	6	(4) 食事・併用薬の影響	27
(2) 製剤の外観及び性状	6	VII-2. 薬物速度論的パラメータ	28
(3) 識別コード	6	(1) 解析方法	28
(4) 製剤の物性	6	(2) 吸収速度定数	28
(5) その他	6	(3) 消失速度定数	28
IV-2. 製剤の組成	6	(4) クリアランス	28
(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤	6	(5) 分布容積	28
(2) 電解質等の濃度	6	(6) その他	28
(3) 熱量	6	VII-3. 母集団 (ポピュレーション) 解析	28
IV-3. 添付溶解液の組成及び容量	6	(1) 解析方法	28
IV-4. 力価	6	(2) パラメータ変動要因	28
IV-5. 混入する可能性のある夾雑物	7		
IV-6. 製剤の各種条件下における安定性	7		
IV-7. 調製法及び溶解後の安定性	7		
IV-8. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)	7		
IV-9. 溶出性	7		
IV-10. 容器・包装	7		

VII-4.	吸収	28	IX-1.	薬理試験	42
VII-5.	分布	29		(1) 薬効薬理試験	42
	(1) 血液-脳関門通過性	29		(2) 安全性薬理試験	42
	(2) 血液-胎盤関門通過性	29		(3) その他の薬理試験	42
	(3) 乳汁への移行性	29	IX-2.	毒性試験	42
	(4) 髄液への移行性	29		(1) 単回投与毒性試験	42
	(5) その他の組織への移行性	29		(2) 反復投与毒性試験	42
	(6) 血漿蛋白結合率	29		(3) 遺伝毒性試験	44
VII-6.	代謝	30		(4) がん原性試験	44
	(1) 代謝部位及び代謝経路	30		(5) 生殖発生毒性試験	44
	(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率	30		(6) 局所刺激性試験	44
	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	30		(7) その他の特殊毒性	45
	(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	30	X.	管理的事項に関する項目	46
VII-7.	排泄	31	X-1.	規制区分	46
VII-8.	トランスポーターに関する情報	31	X-2.	有効期間	46
VII-9.	透析等による除去率	31	X-3.	包装状態での貯法	46
VII-10.	特定の背景を有する患者	31	X-4.	取扱い上の注意	46
VII-11.	その他	32	X-5.	患者向け資材	46
VIII.	安全性 (使用上の注意等) に関する項目	33	X-6.	同一成分・同効薬	46
VIII-1.	警告内容とその理由	33	X-7.	国際誕生年月日	46
VIII-2.	禁忌内容とその理由	33	X-8.	製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	46
VIII-3.	効能又は効果に関連する注意とその理由	33	X-9.	効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	46
VIII-4.	用法及び用量に関連する注意とその理由	33	X-10.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	46
VIII-5.	重要な基本的注意とその理由	33	X-11.	再審査期間	46
VIII-6.	特定の背景を有する患者に関する注意	34	X-12.	投薬期間制限医薬品に関する情報	46
	(1) 合併症・既往歴等のある患者	34	X-13.	各種コード	46
	(2) 腎機能障害患者	34	X-14.	保険給付上の注意	46
	(3) 肝機能障害患者	34	XI.	文献	47
	(4) 生殖能を有する者	34	XI-1.	引用文献	47
	(5) 妊婦	35	XI-2.	その他の参考文献	48
	(6) 授乳婦	35	XII.	参考資料	49
	(7) 小児等	35	XII-1.	主な外国での発売状況	49
	(8) 高齢者	35	XII-2.	海外における臨床支援情報	49
VIII-7.	相互作用	35	XIII.	備考	52
	(1) 併用禁忌とその理由	35	XIII-1.	調剤・服薬支援に際して臨時的判断を行うにあたっての参考情報	52
	(2) 併用注意とその理由	36		(1) 粉碎	52
VIII-8.	副作用	38		(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	52
	(1) 重大な副作用と初期症状	38	XIII-2.	その他の関連資料	52
	(2) その他の副作用	38			
VIII-9.	臨床検査結果に及ぼす影響	40			
VIII-10.	過量投与	40			
VIII-11.	適用上の注意	41			
VIII-12.	その他の注意	41			
	(1) 臨床使用に基づく情報	41			
	(2) 非臨床試験に基づく情報	41			
IX.	非臨床試験に関する項目	42			

## 略号表

略語	略語内容 (英語)	略語内容 (日本語)
BCRP (MXR)	breast cancer resistant protein (mitoxantrone resistant protein efflux transporter)	乳癌耐性蛋白質 (ミトキサントロン耐性蛋白質排出トランスポーター)
BDI	Baseline Dyspnea Index	—
CHO	chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
COPD	chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
CYP	cytochrome P450 enzyme	チトクローム P450
EC <sub>50</sub>	50% effective concentration	50%有効濃度
ED <sub>50</sub>	50% effective dose	50%有効用量
FEV <sub>1</sub>	forced expiratory volume in 1 second	1秒量
FVC	forced vital capacity	努力 (性) 肺活量
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
hERG	human ether-a-go-go related gene : human ether-a-go-go	関連遺伝子
IC <sub>50</sub>	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ITT	intention-to-treat	—
K <sub>i</sub>	inhibition constant	阻害定数
LABA	long acting β <sub>2</sub> agonist	長時間作用性 β <sub>2</sub> 刺激薬
LS mean	least squares mean	最小二乗平均
MAO	amine oxidase	アミン酸化酵素
MCID	minimal clinically important difference	臨床的に意味のある最小の差
MRP	multidrug resistance-associated protein efflux transporter : 多	多剤耐性関連蛋白質
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白
PP	per protocol	—
QT	QT interval	QT 間隔
SABA	short acting β <sub>2</sub> agonist	短時間作用性 β <sub>2</sub> 刺激薬
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire	—
TDI	transitional dyspnea index	—

# I. 概要に関する項目

## I-1. 開発の経緯

オンブレス®吸入用カプセルは、インダカテロールマレイン酸塩を有効成分とする新規長時間作用性吸入  $\beta_2$  刺激薬である。

$\beta_2$  刺激薬は、気管支平滑筋の  $\beta_2$  受容体を刺激し、細胞内 cAMP の濃度を増加させて気管支平滑筋を弛緩させることから、気管支拡張薬として気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の治療に使用されており、短時間作用性  $\beta_2$  刺激薬 (short acting  $\beta_2$  agonist, SABA) と長時間作用性  $\beta_2$  刺激薬 (long acting  $\beta_2$  agonist, LABA) とに分けられる。SABA は作用発現が早く、主に増悪時の緩解を目的として使用されている。一方、LABA は作用持続時間が長く、主に症状の軽減・消失とその維持を目的として使用され、長期管理薬として位置付けられている。国内で承認されている吸入 LABA はいずれも作用持続時間は 12 時間程度であり、1 日 2 回の投与が必要である。このため既存の吸入 LABA よりも気管支拡張作用が長時間持続し、1 日 1 回の投与を可能とする新たな長時間作用性  $\beta_2$  刺激薬を見出すべく研究開発が行われた。

ノバルティス社は、気管支拡張薬の研究開発の一環として、既存の  $\beta_2$  刺激薬の構造を出発点とした合成展開を行うとともに誘導体のスクリーニングを行い、気管支拡張作用の持続性を指標に種々の化合物について検討し、インダカテロールを見出した。非臨床試験において、インダカテロールはサルメテロールよりも長い作用持続性と速やかな作用発現を示し、毒性試験で良好な忍容性が確認されたため、臨床試験を開始した。2009 年 11 月に EU において「COPD 患者における気道閉塞性障害の気管支拡張維持療法」を適応症として世界で最初に承認を取得し、2020 年 1 月現在、世界 100 カ国以上で承認されている。

国内においても、臨床試験で日本人患者における有効性・安全性が確認されたため、2010 年 7 月に承認申請を行い、2011 年 7 月に「慢性閉塞性肺疾患 (慢性気管支炎、肺気腫) の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解」を適応症として製造販売承認を取得した。なお、2019 年 9 月に再審査申請を行い、2020 年 12 月に「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハマまでのいずれにも該当しない」との再審査結果が通知された。

## I-2. 製品の治療学的特性

1. 1 日 1 回投与で、呼吸機能 (FEV<sub>1</sub>) 改善効果が 24 時間持続する。  
「VI. 薬効薬理に関する項目」参照
2. 投与後 5 分から呼吸機能 (FEV<sub>1</sub>) が改善する。  
「V. 治療に関する項目」参照
3. COPD 患者の「QOL (SGRQ スコア\*1)」及び「息切れ (TDI スコア\*2)」を改善する。  
「V. 治療に関する項目」参照
4. 重大な副作用として、 $\beta_2$  刺激剤により重篤な血清カリウム値の低下が報告されている。  
「VIII-8 副作用」参照

\*1 : St. George's Respiratory Questionnaire スコア

\*2 : Transitional Dyspnea Index スコア

## I-3. 製品の製剤学的特性

ブリーズヘラー®による投与によって、カプセル内の薬剤の有無を目で確認し、カプセルの回転音を聞き、乳糖によるかすかな甘みを感じることで、吸入を確認することができる。

「IV. 製剤に関する項目」参照

I-4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画（RMP）	無	
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

I-5. 承認条件及び流通・  
使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制  
限事項

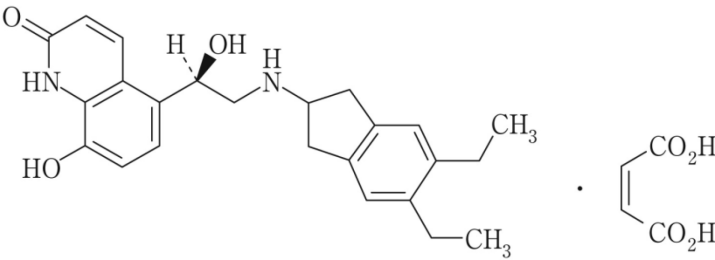
該当しない

I-6. RMPの概要

該当しない



## II. 名称に関する項目

II-1. 販売名	
(1) 和名	オンブレス®吸入用カプセル 150 μg
(2) 洋名	Onbrez® inhalation capsules 150 μg
(3) 名称の由来	1日1回投与を意味する「once daily」と、やさしい空気の流れである「そよ風」を意味する「breeze」を組み合わせて「Onbrez (オンブレス)」と命名した。
II-2. 一般名	
(1) 和名 (命名法)	インダカテロールマレイン酸塩 (JAN)
(2) 洋名 (命名法)	Indacaterol Maleate (JAN) indacaterol (INN)
(3) ステム	気管支拡張剤、フェネチルアミン誘導体：-terol
II-3. 構造式又は示性式	
II-4. 分子式及び分子量	<p>&lt;分子式&gt; C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub></p> <p>&lt;分子量&gt; 508.56</p>
II-5. 化学名 (命名法) 又は本質	5-[(1 <i>R</i> )-2-[(5,6-Diethyl-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -inden-2-yl)amino]-1-hydroxyethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1 <i>H</i> )-one monomaleate
II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	治験番号：QAB149

### III. 有効成分に関する項目

#### III-1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色又は微灰白色の粉末である。

(2) 溶解性

エタノール (99.5) に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

インダカテロールマレイン酸塩の各種溶媒に対する溶解性 (25°C)

溶媒	溶解度(mg/mL)
水	0.23
エタノール (99.5)	1.9

(3) 吸湿性

25°C80%RH 及び 25°C92%RH (1日後)、25°C60%RH 及び 25°C75%RH (1週間後) で吸湿性は認められない。

(4) 融点(分解点)、  
沸点、凝固点

<融点>  
195～202°C (分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa=7.3、8.0

(6) 分配係数

1-オクタノール/pH7.4 緩衝液 : 212.6  
1-オクタノール/0.1mol/L 塩酸 : 10.0

(7) その他の主な示性値

<比旋光度>  
 $[\alpha]_{D}^{20} = -52.9$  (メタノール溶液)

#### III-2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	包装形態	保存期間又は 照射量	結果
長期保存試験	25 °C /60 % RH	2 重のポリエチレン袋に入れたものを金属ドラムに保存	3、6、9、12、18、24、36、48、60 ヵ月	規格内であった
加速試験	40 °C /75 % RH	2 重のポリエチレン袋に入れたものを金属ドラムに保存	3、6 ヵ月	規格内であった
苛酷試験	50 °C / < 30%RH	無包装	1 ヵ月	変色が認められたが、分解物の増加は認められなかった
	50 °C /75 % RH	無包装	1 ヵ月	規格内であった
	60 °C / < 30%RH	無包装	1 ヵ月	変色が認められたが、分解物の増加は認められなかった
	60 °C /75 % RH	無包装	1 ヵ月	規格内であった
光安定性試験	キセノンランプ	無包装	120 万 lux・h ≥200W・ h/m <sup>2</sup>	規格内であった

試験項目：性状、確認試験、類縁物質、乾燥減量、含量など

Ⅲ-3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）  
粉末 X 線回折測定法  
定量法：液体クロマトグラフィー


## IV. 製剤に関する項目

### IV-1. 剤形

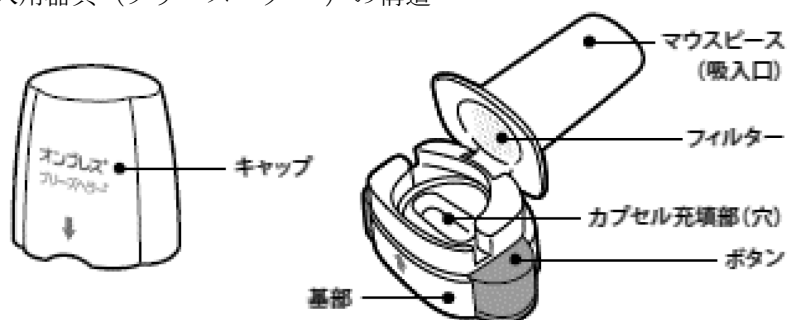
#### (1) 剤形の区別

吸入粉末剤（硬カプセル剤）

#### (2) 製剤の外観及び性状


外形		
性状	外観	黄色を帯びた透明の硬カプセル
	内容物	白色の粉末
大きさ（約）	長径：15.9mm、短径：5.8mm、質量：0.073g	

吸入用器具（ブリーズヘラー®）の構造



#### (3) 識別コード

表示部位：カプセル

表示内容：  IDL150

#### (4) 製剤の物性

肺に到達可能と考えられている約  $5\mu\text{m}$  以下の原薬量を管理している。

#### (5) その他

該当しない

### IV-2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分	1 カプセル中インダカテロールマレイン酸塩 $194\mu\text{g}$ (インダカテロールとして $150\mu\text{g}$ )
添加剤	乳糖水和物

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

### IV-3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

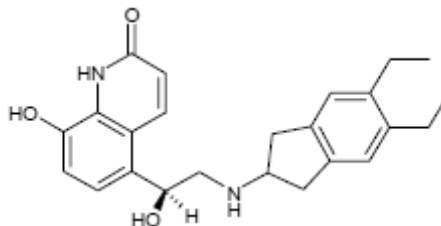
### IV-4. 力価

該当しない

IV-5. 混入する可能性のある  
夾雑物

インダカテロールマレイン酸塩の合成および保存中に副生成物又は分解物として鏡像異性体が混入する可能性がある。

5- $\{(1S)-2-[(5,6\text{-Diethyl-}2,3\text{-dihydro-}1H\text{-inden-}2\text{-yl)aminol-}1\text{-hydroxyethyl}]\}$ -8-hydroxyquinolin-2(1*H*)-one



IV-6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	包装形態	保存期間又は 光照射量	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	両面アルミニウム ムブリスター包 装	36 カ月	規格内であった
加速試験	40°C/75%RH	両面アルミニウム ムブリスター包 装	6 カ月	規格内であった
苛酷試験	50°C/75%RH	両面アルミニウム ムブリスター包 装	1、3 カ月	規格内であった
光安定性試験	キセノンランプ	無包装	120 万 lux・h ≥200W・h/m <sup>2</sup>	規格内であった

試験項目：性状、類縁物質、水分、空気力学的微粒子投与量、送達量均一性、含量など

IV-7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

IV-8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

IV-9. 溶出性

該当しない

IV-10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・  
包装、外観が特殊な  
容器・包装に関する  
情報

本剤は吸入剤であるため決して内服しないよう、PTP シートに「のまないこと」として注意喚起している。



表面

裏面

(2) 包装

14 カプセル [7 カプセル×2 シート、ブリーズヘラー®1 個]  
28 カプセル [7 カプセル×4 シート、ブリーズヘラー®1 個]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

<両面アルミニウムブリスター包装>  
ポリアミド/アルミニウム/ポリ塩化ビニルフィルム及びアルミニウム箔

<ブリーズヘラー®>

- ・プラスチック製パーツのうち、プッシュボタンをのぞく部分  
ABS (アクリロニトリル-ブタジエン-スチレン共重合体) 製
- ・プッシュボタン  
MABS (メタクリル酸メチル-アクリロニトリル-ブタジエン-スチレン共重合体) 製
- ・穿孔針及びスプリング  
ステンレススチール製

IV-11. 別途提供される資材類

患者用情報提供資材

オンブレス®を吸入される患者様へ オンブレス ブリーズヘラーの使い方

請求先: ノバルティスファーマ フィールドサポートデスク

電話番号: 0120-965-101

受付時間: 月～金 9:00～17:45 (祝日及び弊社休日を除く)

<https://www.novartis.co.jp/about-us/contact-us/novartis-direct#ui-id-1=1>

本剤の患者指導箋に以下の記載がある。

- ・週に一度を目安にお手入れします。乾いた清潔な布などでマウスピース (吸入口) の内側と外側を拭き取り、残っている薬 (粉末) を取り除いてください。水洗いはしないでください。
- ・30 日を目安に新しい吸入器 (ブリーズヘラー®) に交換することをお勧めします。交換時期がきたら医療機関にご相談ください。

IV-12. その他

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### V-1. 効能又は効果

#### 4. 効能又は効果

慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解

### V-2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤は慢性閉塞性肺疾患の症状の長期管理に用いること。本剤は慢性閉塞性肺疾患の増悪時における急性期治療を目的として使用する薬剤ではない。
- 5.2 本剤は気管支喘息治療を目的とした薬剤ではないため、気管支喘息治療の目的には使用しないこと。

#### (解説)

- 5.1 長時間作用性  $\beta_2$  刺激剤 (long acting  $\beta_2$  agonist, LABA) は、「COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン第 6 版 (日本呼吸器学会)」において、安定期 COPD の管理薬として位置付けられている。本剤は LABA であり、慢性閉塞性肺疾患 (慢性気管支炎、肺気腫) の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解を目的として定期的に使用されるべき薬剤である。増悪時における急性期治療を目的とする場合には、短時間作用性気管支拡張薬やステロイドの全身性投与 (経口、経静脈投与)、抗菌薬などにより適切な治療を行うこと。
- 5.2 他の  $\beta_2$  刺激剤と異なり本剤に気管支喘息の適応はなく、気管支喘息に対する有効性、安全性は確立していない。したがって、本剤を気管支喘息に対する治療には使用しないこと。

### V-3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

#### 6. 用法及び用量

通常、成人には 1 回 1 カプセル (インダカテロールとして  $150 \mu\text{g}$ ) を 1 日 1 回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。

#### (2) 用法及び用量の設定 経緯・根拠

日本人の COPD 患者を対象に実施した用量設定試験 (B1202 試験) で、本剤  $150 \mu\text{g}$  と高用量の 2 用量 ( $300 \mu\text{g}$ <sup>注</sup>及び  $600 \mu\text{g}$ <sup>注</sup>) を単回投与した結果、吸入後 22-24 時間後の呼吸機能 (標準化  $\text{FEV}_1\text{AUC}_{22-24\text{h}}$ ) はいずれの用量群でもプラセボ群と比較して有意な改善を示した。 $150 \mu\text{g}$  群とプラセボ群との群間差は  $130\text{mL}$  で、臨床的に意味のある最小の差 (MCID<sup>\*1</sup>) である  $120\text{mL}$  を上回り、単回投与でも  $150 \mu\text{g}$  の用量から臨床的に意味のある改善効果が認められた。

また、日本人を含むアジア人 COPD 患者を対象に実施した二重盲検比較試験 (B1302 試験) で、本剤  $150 \mu\text{g}$  及び高用量 ( $300 \mu\text{g}$ <sup>注</sup>) を 1 日 1 回 12 週間投与した結果、投与後 12 週の呼吸機能 (トラフ  $\text{FEV}_1$ ) はいずれの用量群でもプラセボ群と比較して有意な改善がみられた。 $150 \mu\text{g}$  群とプラセボ群との群間差は  $170\text{mL}$  で、MCID である  $120\text{mL}$  を上回り、臨床的に意味のある改善効果が認められた。さらに、生活の質 (QOL)<sup>\*2</sup> 及び呼吸困難の症状<sup>\*3</sup> においても、プラセボ群と比較して本剤投与群で有意な改善がみられた。2 用量間の比較において、高用量群ではいくつかの評価項目で  $150 \mu\text{g}$  群より高い改善効果を示したが、有意な差は認められなかった。

以上より、国内の用法及び用量は、1 日 1 回  $150 \mu\text{g}$  (1 カプセル) を吸入することとした。

\*1 MCID (minimal clinically important difference) : 臨床的に意味のある最小の差。 $100\text{mL}$  が推奨されている<sup>1)</sup> が、本剤の臨床試験では  $120\text{mL}$  と設定した。

\*2 生活の質 (QOL) : SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) を用いて評価した。

\*3 呼吸困難症状 : Baseline Dyspnea Index/Transitional Dyspnea Index (BDI/TDI) を用いて評価した。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には 1 回 1 カプセル (インダカテロールとして  $150 \mu\text{g}$ ) を 1 日 1 回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。」である。

V-4. 用法及び用量に関連する注意

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、一定の時間帯に吸入すること。吸入できなかった場合は、翌日、通常吸入している時間帯に1回分を吸入すること。
- 7.3 本剤を他の長時間作用性 $\beta_2$ 刺激剤又は長時間作用性 $\beta_2$ 刺激剤を含む配合剤と同時に使用しないこと。

（解説）

- 7.1 本剤は吸入用カプセルであり、専用の吸入用器具（ブリーズヘラー®）を用いて吸入する必要がある。内服等の吸入以外の投与経路、又は専用の吸入用器具（ブリーズヘラー®）以外を用いて吸入した場合の有効性及び安全性は確立されていないため、必ず専用の吸入用器具（ブリーズヘラー®）を用いて吸入すること。
- 7.2 本剤の気管支拡張効果は、投与後5分から発現し、1回の投与で24時間持続することが臨床試験で確認されているため、1日1回、一定の時間帯に吸入すること。吸入できなかった場合は、本剤1回の投与で24時間気管支拡張効果が持続することから、重複を避け、翌日の通常吸入している時間帯に1回分を吸入すること。
- 7.3  $\beta_2$ 刺激剤の一般的な注意として記載した。本剤を他の長時間作用性 $\beta_2$ 刺激剤（LABA）又はLABAを含む配合剤と併用すると、 $\beta_2$ 刺激作用が増強されるおそれがある。したがって、本剤と他のLABAやLABAを含む配合剤との併用は避けること。



V-5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験区分	試験番号	対象例数	試験デザイン	目的・投与	資料区分
生物薬剤学試験					
第 I 相	外国 B2103 <sup>2)</sup>	Part1 : 健康被験者 16 例	単施設、非盲検、 無作為化、クロス オーバー、2 パー ト	・朝投与時と夜投与時の BA の比較 ・ 300 $\mu\text{g}$ <sup>注</sup> を朝又は夜に単回吸入投与	評価
		Part2 : 健康被験者 8 例		・吸入投与時の絶対的 BA ・ 300 $\mu\text{g}$ <sup>注</sup> を単回吸入投与又は 400 $\mu\text{g}$ <sup>注</sup> を単回静脈内投与	
臨床薬物動態 (PK) 試験					
第 I 相	国内 A1101 <sup>3)</sup>	健康被験者 12 例	単施設、二重盲 検、無作為化、プ ラセボ対照	・ PK ・ 400 $\mu\text{g}$ <sup>注</sup> を 7 日間反復吸入投与	評価
第 I 相	外国 A2215 <sup>4)</sup>	健康被験者 42 例 (日本人 20 例)	単施設、二重盲 検、用量漸増、無 作為化、プラセボ 対照	・ PK ・ 400 <sup>注</sup> 、800 <sup>注</sup> 、1200 <sup>注</sup> 、及び 2000 $\mu\text{g}$ <sup>注</sup> を単回吸入投与	評価
第 I 相	外国 A2307 <sup>5)</sup>	健康被験者 34 例	単施設、非盲検、 並行群間比較	・ 肝機能障害が PK に及ぼす影響 ・ 600 $\mu\text{g}$ <sup>注</sup> を単回吸入投与	評価
臨床薬力学(PD)試験					
第 I 相	外国 B2339 <sup>6,7)</sup>	健康被験者 404 例	単施設、二重盲 検、ランダム化、 プラセボ・実薬対 照、並行群間比較	・ QT/QTc 間隔に及ぼす影響 ・ 150、300 <sup>注</sup> 、及び 600 $\mu\text{g}$ <sup>注</sup> を 14 日間反復吸入投与	評価
慢性閉塞性肺疾患 (COPD) を対象にした有効性及び安全性試験					
第 II 相	国内 B1202 <sup>8,9)</sup>	COPD 患者 50 例	多施設共同、二重 盲検、ランダム 化、プラセボ対 照、クロスオーバ ー	・ 有効性、安全性、PK ・ 150、300 <sup>注</sup> 、及び 600 $\mu\text{g}$ <sup>注</sup> を単回 吸入投与	評価
第 III 相	国際共同 B1302 <sup>10,11)</sup>	COPD 患者 347 例 (日本人 152 例)	多施設共同、二重 盲検、ランダム 化、プラセボ対 照、並行群間比較	・ 有効性、安全性、PK ・ 150、及び 300 $\mu\text{g}$ <sup>注</sup> を 84 日間反復 吸入投与	評価
第 II/III 相	外国 B2335S <sup>12,13)</sup>	ステージ 1 : COPD 患者 807 例	多施設共同、二重 盲検、ランダム 化、プラセボ・実 薬対照、並行群間 比較、アダプティ ブ・シームレス	・ 有効性、安全性、PK ・ 75 <sup>注</sup> 、150、300 <sup>注</sup> 、及び 600 $\mu\text{g}$ <sup>注</sup> を 1 日 1 回、2 週間吸入投与	評価
		ステージ 2 : COPD 患者 1683 例		・ 有効性、安全性、PK ・ 150、及び 300 $\mu\text{g}$ <sup>注</sup> を 1 日 1 回、 26 週間吸入投与	
第 III 相	外国 B2336 <sup>14,15)</sup>	COPD 患者 1002 例	多施設共同、二重 盲検、ランダム 化、プラセボ・実 薬対照、並行群間 比較	・ 有効性、安全性 ・ 150 $\mu\text{g}$ を 1 日 1 回、26 週間吸入 投与	評価
第 III 相	国内 B1303 <sup>16)</sup>	COPD 患者 186 例	多施設共同、非盲 検、ランダム化、 実薬対照、並行群 間	・ 有効性、安全性 ・ 300 $\mu\text{g}$ <sup>注</sup> を 1 日 1 回、52 週間吸入 投与	評価

上記のほか、国内の 1 試験 (A1202 試験)、海外の 10 試験 (B2331 試験、B2349 試験、B2346 試験、B2335SE 試験、B2334 試験、B2340 試験、B2307 試験、B2305 試験、B2212 試験、B2338 試験) を有効性及び安全性の参考資料とした。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には 1 回 1 カプセル (インダカテロールとして 150  $\mu\text{g}$ ) を 1 日 1 回本剤専用の吸入器具を用いて吸入する。」である。

## (2) 臨床薬理試験

### 1) 日本人及び白人健康成人を対象とした単回投与試験[A2215 試験]<sup>4)</sup>

日本人 20 例（登録症例数）及び白人 22 例（登録症例数）の男性健康成人を対象に、インダカテロール 400～2,000  $\mu\text{g}$ <sup>注</sup>を単回投与したときの安全性及び忍容性を評価した。最もよくみられた有害事象は頭痛で 6 名で報告された。次いで多くみられた有害事象は動悸で 5 名に報告された。本試験でインダカテロール 2,000  $\mu\text{g}$ <sup>注</sup>までの忍容性が確認された。

### 2) 日本人健康成人を対象とした反復投与試験[A1101 試験]<sup>3)</sup>

日本人男性健康成人 9 例（登録症例数）を対象に、インダカテロール 400  $\mu\text{g}$ <sup>注</sup>を 1 日 1 回 7 日間反復投与したときの安全性を評価した。インダカテロール 400  $\mu\text{g}$ <sup>注</sup>投与時に 1 名で鼻咽頭炎が報告された。本試験でインダカテロール 400  $\mu\text{g}$ <sup>注</sup>反復投与時の良好な安全性が確認された。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には 1 回 1 カプセル（インダカテロールとして 150  $\mu\text{g}$ ）を 1 日 1 回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。」である。

## (3) 用量反応探索試験

### 日本人 COPD 患者を対象とした用量設定試験[B1202 試験]<sup>8)</sup>

<目的>

COPD 患者を対象に 3 用量のインダカテロールを単回投与したときの気管支拡張効果を標準化  $\text{FEV}_1\text{AUC}_{22-24\text{h}}$ <sup>\*1</sup>を指標にプラセボと比較する。

<試験デザイン>

多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、4 期 4 処置クロスオーバー、単回投与、用量設定試験

<対象>

COPD 患者 50 例（登録被験者数）

<登録基準>

- 40 歳から 75 歳の男女
- GOLD ガイドライン（2004 年）に準じた「COPD 診断と治療のためのガイドライン（第2 版）」（日本呼吸器学会 2004 年）により COPD と診断され、かつ以下の基準に適合する患者：
  - a) 20 pack-years以上 の喫煙歴<sup>\*2</sup>
  - b) 気管支拡張薬投与後の  $\text{FEV}_1/\text{FVC}$  が 70%未満で、かつ、 $\text{FEV}_1$  の予測値に対する割合が 30%以上、80%未満

<主な除外基準>

- スクリーニング期前の 6 ヶ月間あるいはスクリーニング期間中（14日間）に COPD の増悪により入院した患者
- 長期の酸素療法が必要とされる患者
- 気管支喘息の既往が以下により疑われる患者：
  - a) 血中好酸球数  $> 400/\text{mm}^3$
  - b) 40 歳より前に症状が発現
  - c) 小児喘息の既往

<インダカテロールの用法・用量>

インダカテロール 150  $\mu\text{g}$ 、300  $\mu\text{g}$ <sup>注</sup>、600  $\mu\text{g}$ <sup>注</sup>、1 日 1 回（朝）投与

<投与期間>

治験薬投与期 2 日間（単回投与）/投与期、合計 4 投与期。なお、各投与期の Day1 の前にウォッシュアウト期間（14～28 日間）を設けた。

<有効性の評価項目>

標準化  $\text{FEV}_1\text{AUC}_{22-24\text{h}}$ （主要評価項目）

<有効性の結果>

標準化  $\text{FEV}_1\text{AUC}_{22-24\text{h}}$  のインダカテロール 150  $\mu\text{g}$  投与群、300  $\mu\text{g}$ <sup>注</sup>投与群及び 600  $\mu\text{g}$ <sup>注</sup>投与群のプラセボ投与群との群間差（インダカテローループラセボ）の最小二乗平均（以下同様）は、0.13、0.16 及び 0.17L であり、プラセボ投与群と比較して有意に大きかった（すべて  $p < 0.001$ 、ANCOVA）。

<安全性の結果>

副作用の発現率は、インダカテロール 150 $\mu$ g 投与群、300 $\mu$ g<sup>注</sup>投与群及び 600 $\mu$ g<sup>注</sup>投与群でそれぞれ 10.4%、14.9%及び 16.7%、プラセボ投与群で 6.4%であり、プラセボ投与群に比べてインダカテロール投与群で高かった。インダカテロール投与群で最もよくみられた副作用は咳嗽で、インダカテロールの各用量間では同様の発現率であったが、プラセボ投与群ではみられなかった。

\*1：標準化 FEV<sub>1</sub>AUC：台形法を用いて FEV<sub>1</sub> の曲線化面積を算出し、単位時間当たりの面積に調整した値。算出には規定の測定時刻を用いた。

\*2：pack-years：喫煙歴の単位、pack-years=1 日喫煙本数÷20×喫煙年数

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には 1 回 1 カプセル (インダカテロールとして 150 $\mu$ g) を 1 日 1 回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。」である。

(4) 検証的試験  
1) 有効性検証試験

①COPD 患者 (日本を含むアジア地域) を対象とした二重盲検比較試験 [B1302 試験]<sup>10, 11)</sup>

目的：COPD 患者を対象に、インダカテロールのプラセボに対する優越性を 12 週後の投与後 24 時間の 1 秒量 (トラフ FEV<sub>1</sub>) を指標に検証する。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
実施国	日本、韓国、台湾、インド、香港、シンガポール
対象 (登録被験者数)	COPD 患者 347 例 (日本人 152 例)
登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>試験開始前に同意文書に署名した 40 歳以上の男女</li> <li>Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) ガイドライン (2005 年) によって中等症から重症と診断された COPD の外来患者で、次の基準に適合する患者： <ul style="list-style-type: none"> <li>喫煙歴が少なくとも 20 pack-years</li> <li>気管支拡張薬投与後の FEV<sub>1</sub> の予測値に対する割合が 30%以上&lt;80%未満、かつ気管支拡張薬投与後の FEV<sub>1</sub>/FVC が 70%未満</li> </ul> </li> </ul>
主な除外基準	スクリーニング期の前 6 週間に COPD 増悪に対する処置として入院治療を行った患者、スクリーニング期の前 6 週間に気道感染症に罹患した患者、スクリーニング期までに喘息の既往が疑われる患者、1 型糖尿病又はコントロール不良の 2 型糖尿病患者
試験方法	<p>&lt;インダカテロールの用法・用量&gt; インダカテロール 150<math>\mu</math>g 又は 300<math>\mu</math>g<sup>注</sup>、1 日 1 回 (朝) 投与</p> <p>&lt;投与期間&gt; 12 週間</p>
主要評価項目	12 週後のトラフ FEV <sub>1</sub> (投与後 24 時間)
副次的評価項目	投与 2、4、8 週後のトラフ FEV <sub>1</sub> 及び投与 12 週後の治験薬最終投与前に測定したトラフ FEV <sub>1</sub> (治験薬投与前 50 分及び 15 分)
探索的評価項目	SGRQ <sup>*1</sup> 、BDI/TDI <sup>*2</sup> など
解析方法	<p>主要評価変数<sup>**</sup>は、ITT 集団<sup>***</sup>を対象に、混合効果モデルを用いて解析した。モデルには、投与群を固定効果、ベースラインの FEV<sub>1</sub> (治験薬投与開始前 50 分及び 15 分に測定した FEV<sub>1</sub> の算術平均)、サルブタモール吸入前及び吸入後 30 分の FEV<sub>1</sub> (投与開始 14 日前の SABA による可逆性成分)、イプラトロピウム吸入前及び吸入後 60 分の FEV<sub>1</sub> (投与開始 13 日前の抗コリン薬による可逆性成分) を共変量として含めた。加えて、ランダム化の層別要因である喫煙歴 (喫煙中/過去に喫煙) 及び国を固定効果として、国の「入れ子」の実施医療機関を変量効果とした。</p> <p>※Week12 のトラフ FEV<sub>1</sub> (Day84 の治験薬投与後 23 時間 10 分及び 23 時間 45 分に測定した FEV<sub>1</sub> の算術平均)</p> <p>***Intention-to-treat (ITT) 集団：ランダム化後、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者</p>

結果

<有効性の結果>  
 COPD患者347例（日本人152例）のうち230例（日本人102例）に本剤150 $\mu$ g又は300 $\mu$ g<sup>注</sup>が投与された。インダカテロール150 $\mu$ g又は300 $\mu$ g<sup>注</sup>投与群では初回投与後5分から肺機能（FEV<sub>1</sub>）を改善し、投与後12週のトラフFEV<sub>1</sub>は全体集団及び日本人部分集団ともにプラセボ投与群と比べて有意に改善した。また、生活の質（QOL）〔SGRQ〕、呼吸困難〔BDI/TDI〕がプラセボ投与群と比べて有意に改善した。

投与後12週のトラフFEV<sub>1</sub>

解析対象集団	治療群 (症例数)	トラフFEV <sub>1</sub> (L) LS mean $\pm$ SE	プラセボ群との差 (L) LS mean $\pm$ SE (p値)
全体集団	インダカテロール 150 $\mu$ g (109)	1.34 $\pm$ 0.024	0.17 $\pm$ 0.020 (p < 0.001)
	インダカテロール 300 $\mu$ g <sup>注</sup> (110)	1.37 $\pm$ 0.023	0.20 $\pm$ 0.020 (p < 0.001)
	プラセボ (104)	1.17 $\pm$ 0.025	
日本人部分 集団	インダカテロール 150 $\mu$ g (49)	1.38 $\pm$ 0.020	0.20 $\pm$ 0.027 (p < 0.001)
	インダカテロール 300 $\mu$ g <sup>注</sup> (48)	1.40 $\pm$ 0.020	0.23 $\pm$ 0.028 (p < 0.001)
	プラセボ (43)	1.17 $\pm$ 0.021	

投与後5分のFEV<sub>1</sub>、投与後12週のSGRQ及びTDI

評価項目	治療群 (症例数)	トラフFEV <sub>1</sub> LS mean $\pm$ SE	プラセボとの差 LS mean $\pm$ SE (p値)
投与後5分の FEV <sub>1</sub> (L) (投与開始日)	インダカテロール 150 $\mu$ g (62)	1.31 $\pm$ 0.014	0.12 $\pm$ 0.013 (p < 0.001)
	インダカテロール 300 $\mu$ g <sup>注</sup> (65)	1.31 $\pm$ 0.013	0.12 $\pm$ 0.013 (p < 0.001)
	プラセボ (66)	1.19 $\pm$ 0.014	
投与後12週の SGRQ (点)	インダカテロール 150 $\mu$ g (108)	27.7 $\pm$ 2.28	-4.8 $\pm$ 1.72 (p = 0.005)
	インダカテロール 300 $\mu$ g <sup>注</sup> (107)	26.8 $\pm$ 2.20	-5.7 $\pm$ 1.75 (p = 0.001)
	プラセボ (101)	32.6 $\pm$ 2.33	
投与後12週のTDI (点)	インダカテロール 150 $\mu$ g (108)	2.54 $\pm$ 0.471	1.30 $\pm$ 0.341 (p < 0.001)
	インダカテロール 300 $\mu$ g <sup>注</sup> (107)	2.50 $\pm$ 0.458	
	プラセボ (102)	1.24 $\pm$ 0.480	

<安全性の結果>  
 副作用発現頻度は、インダカテロール150 $\mu$ g投与群で9.6%（11/114例、日本人50例を含む）及びインダカテロール300 $\mu$ g<sup>注</sup>投与群で13.8%（16/116例、日本人52例を含む）であった。主な副作用は、本剤150 $\mu$ g群では咳嗽1.8%（2例）、頭痛1.8%（2例）等、本剤300 $\mu$ g<sup>注</sup>投与群では咳嗽6.9%（8例）、蕁麻疹1.7%（2例）等であった。  
 \*1：SGRQ（St. George's Respiratory Questionnaire）：COPDの疾患特異的なQOL評価指標。  
 \*2：BDI/TDI（Baseline dyspnea index/Transition dyspnea index）

注）本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には1回1カプセル（インダカテロールとして150 $\mu$ g）を1日1回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。」である。

② COPD 患者（海外）を対象としたプラセボ及びチオトロピウム対照比較試験（ステージ 2） [B2335S 試験]<sup>12、13)</sup>

目的：COPD 患者を対象として、インダカテロール 150 μg、300 μg<sup>注</sup>（用量設定試験/ステージ 1 で選択された 2 用量）のプラセボに対する優越性及びチオトロピウムに対する非劣性を投与後 12 週のトラフ FEV<sub>1</sub> を指標に検証する。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブル・ダミー、プラセボ及び実薬対照（チオトロピウム 18 μg/非盲検）、並行群間比較、アダプティブ・シームレス試験
対象（登録被験者数）	COPD 患者 1683 例
登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・試験開始前に同意文書に署名した 40 歳以上の男女</li> <li>・Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) ガイドライン (2005 年) によって中等症から重症と診断された COPD の外来患者で、次の基準に適合する患者</li> <li>・喫煙歴が少なくとも 20 pack-years</li> <li>・気管支拡張薬投与後の FEV<sub>1</sub> の予測値に対する割合が 30%以上 80%未満、かつ気管支拡張薬投与後の FEV<sub>1</sub>/FVC が 70%未満</li> </ul>
主な除外基準	スクリーニング期の前 6 週間又は観察期間に COPD の増悪により入院した患者、スクリーニング期の前 6 週間以内に気道感染症に罹患した患者、投与開始前 14 日以内に喘息の既往が疑われる患者、1 型糖尿病患者、又はコントロール不良の 2 型糖尿病（一貫して正常範囲外の血糖の既往をもつ、又はスクリーニング期の HbA1c > 8%）患者
試験方法	<p>&lt;インダカテロール及びチオトロピウムの用法・用量&gt;                  インダカテロール 150 μg、300 μg<sup>注</sup>、1 日 1 回（朝）投与                  チオトロピウム 18 μg（非盲検）、1 日 1 回（朝）投与</p> <p>&lt;投与期間&gt;                  26 週間</p>
主要評価項目	12 週後のトラフ FEV <sub>1</sub>
副次的評価項目	コントロール不良日の割合、SGQR、TDI、SABA の頓用吸入数など
解析方法	<p>主要評価変数<sup>*</sup>は、ITT 集団<sup>**</sup>を対象に混合効果モデルを用いて解析した。モデルには、投与群を固定効果とし、ベースラインの FEV<sub>1</sub>（治験薬投与開始前 50 分及び 15 分に測定した FEV<sub>1</sub> の算術平均）、サルブタモール吸入前及び吸入後 30 分の FEV<sub>1</sub>（投与開始 14 日前の SABA による可逆性成分）、イプラトロピウム吸入前及び吸入後 1 時間の FEV<sub>1</sub>（投与開始 13 日前の抗コリン薬による可逆性成分）を共変量として含めた。加えて、ランダム化の層別要因である喫煙歴（喫煙中/過去に喫煙）及び国を固定効果とし、国の「入れ子」の治験実施医療機関を変量効果とした。</p> <p><sup>*</sup>Week12 のトラフ FEV<sub>1</sub>（Day84 の治験薬投与後 23 時間 10 分及び 23 時間 45 分に測定した FEV<sub>1</sub> の算術平均）</p> <p><sup>**</sup>Intention-to-treat (ITT) 集団：ランダム化後、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者</p>

結果	<p>&lt;有効性の結果&gt;</p> <p>・12週後のトラフ FEV<sub>1</sub>  インダカテロール 150 μg 投与群及び 300 μg<sup>注</sup>投与群のプラセボ投与群に対する 12 週後のトラフ FEV<sub>1</sub>の投与群間差の最小二乗平均はいずれも 0.18L、p 値は 0.001 未満であり、事前設定した優越性の基準を満たしたことから、インダカテロール 150 μg、300 μg<sup>注</sup>のプラセボに対する優越性が検証された（混合効果モデル）。また、インダカテロール 150 μg 投与群、300 μg<sup>注</sup>投与群のチオトロピウム投与群に対する投与群間差の最小二乗平均は、いずれも 0.04L、p 値は 0.001 未満であり、事前設定した非劣性の基準を満たし、インダカテロール 150 μg、300 μg<sup>注</sup>のチオトロピウムに対する非劣性が検証された（PP 集団、混合効果モデル）。さらに、両側有意水準 5%において、いずれのインダカテロール投与群もチオトロピウム投与群に対し有意に大きかった（それぞれ p=0.004、p=0.010、ITT 集団、混合効果モデル）。</p> <p>・26週後のトラフ FEV<sub>1</sub>  インダカテロール 150 μg 投与群及び 300 μg<sup>注</sup>投与群のトラフ FEV<sub>1</sub>は投与期間を通じてチオトロピウム投与群及びプラセボ投与群より大きく、投与翌日（2 日目）から 26 週間の投与期間を通じてほぼ一定に推移した。投与 26 週後のトラフ FEV<sub>1</sub>の群間差（実薬-プラセボ）の最小二乗平均は、インダカテロール 150 μg 投与群 0.16L、300 μg<sup>注</sup>投与群 0.18L、チオトロピウム投与群 0.14L であり、いずれの投与群でもトラフ FEV<sub>1</sub>はプラセボ投与群と比較して有意に大きかった（すべて p&lt;0.001、混合効果モデル）。</p> <p>&lt;安全性の結果&gt;  副作用の発現率はインダカテロール 150 μg 投与群及び 300 μg<sup>注</sup>投与群でそれぞれ 12.3%及び 13.2%、チオトロピウム投与群で 10.4%、プラセボ投与群で 9.3%であった。最もよくみられた副作用は咳嗽で、インダカテロール 150 μg 投与群、300 μg<sup>注</sup>投与群、チオトロピウム投与群、プラセボ投与群でそれぞれ 2.6%、2.9%、1.2%、2.2%であった。</p>
----	--

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には 1 回 1 カプセル（インダカテロールとして 150 μg）を 1 日 1 回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。」である。

③ COPD 患者（海外）を対象としたプラセボ及びサルメテロール対照比較試験 [B2336 試験]<sup>14, 15)</sup>

目的：COPD 患者を対象に、インダカテロール 150 μg のプラセボに対する優越性を投与後 12 週間のトラフ FEV<sub>1</sub>を指標に検証する。また、12 週間後のトラフ FEV<sub>1</sub>及び他の副次評価項目について、インダカテロール 150 μg とサルメテロールを比較する。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブル・ダミー、プラセボ及び実薬対照（サルメテロール 50 μg）、並行群間比較試験
対象（登録被験者数）	COPD 患者 1002 例
登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・試験開始前に同意文書に署名した 40 歳以上の男女</li> <li>・Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) ガイドライン (2005 年) によって中等症から重症と診断された COPD の外来患者で、次の基準に適合する患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>・喫煙歴が少なくとも 20 pack-years</li> <li>・気管支拡張薬投与後の FEV<sub>1</sub>の予測値に対する割合が 30%以上 80%未満、かつ気管支拡張薬投与後の FEV<sub>1</sub>/FVC が 70%未満</li> </ul> </li> </ul>
主な除外基準	スクリーニング期の前 6 週間又は観察期間に COPD の増悪により入院した患者、スクリーニング期の前 6 週間に気道感染を発症した患者、投与開始前 14 日以内に喘息の既往が疑われる患者、1 型糖尿病患者、又はコントロール不良の 2 型糖尿病（一貫して正常範囲外の血糖の既往歴を持つ、又はスクリーニング期の HbA1c>8%）患者

試験方法	<p>&lt;インダカテロール及びサルメテロールの用法・用量&gt;  インダカテロール 150<math>\mu</math>g、1日1回（朝）投与  サルメテロール 50<math>\mu</math>g、1日2回（朝・夜）投与</p> <p>&lt;投与期間&gt;  26週間</p>
主要評価項目	12週後のトラフ FEV <sub>1</sub>
副次的評価項目	SGRQ、コントロール不良日の割合、TDI、SABAの頓用吸入数など
解析方法	<p>主要評価変数*は、ITT 集団**を対象に混合効果モデルを用いて解析した。モデルには、投与群を固定効果とし、ベースラインの FEV<sub>1</sub>（治験薬投与開始前 50 分及び 15 分に測定した FEV<sub>1</sub> の算術平均）、サルブタモール吸入前及び吸入後 30 分の FEV<sub>1</sub>（投与開始 14 日前の SABA による可逆性成分）、イプラトロピウム吸入前及び吸入後 1 時間の FEV<sub>1</sub>（投与開始 13 日前の抗コリン薬による可逆性成分）を共変量として含めた。加えて、ランダム化の層別要因である喫煙歴（喫煙中／過去に喫煙）及び国を固定効果とし、国の「入れ子」の治験実施医療機関を変量効果とした。</p> <p>※Week12のトラフ FEV<sub>1</sub>（Day84の治験薬投与後 23 時間 10 分及び 23 時間 45 分に測定した FEV<sub>1</sub> の算術平均）</p> <p>※※Intention-to-treat (ITT) 集団：ランダム化後、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者</p>
結果	<p>&lt;有効性の結果&gt;</p> <p>・12週後のトラフ FEV<sub>1</sub>  インダカテロール 150<math>\mu</math>g 投与群とプラセボ投与群の群間差の最小二乗平均（以下同様）は 0.17L であり、インダカテロール 150<math>\mu</math>g のプラセボに対する優越性が示された（p&lt;0.001、混合効果モデル）。サルメテロール投与群との比較でも、トラフ FEV<sub>1</sub> の群間差は 0.06 L であり、サルメテロールと比べて有意差がみられた（p&lt;0.001、混合効果モデル）。</p> <p>・他の評価時点のトラフ FEV<sub>1</sub>  インダカテロール 150<math>\mu</math>g 投与群のトラフ FEV<sub>1</sub> は投与期間を通じてサルメテロール投与群及びプラセボ投与群より大きく、投与開始後 24 時間から 26 週間の投与期間を通じてほぼ一定に推移した。  投与開始後 24 時間のトラフ FEV<sub>1</sub> の群間差（インダカテロール又はサルメテローループラセボ）の最小二乗平均は、インダカテロール 150<math>\mu</math>g 投与群 0.13L、サルメテロール投与群 0.12L であり、いずれの投与群でもトラフ FEV<sub>1</sub> はプラセボ投与群と比較して有意に大きかった（いずれも p&lt;0.001、混合効果モデル）。  26 週後のトラフ FEV<sub>1</sub> の群間差（インダカテロール又はサルメテローループラセボ）の最小二乗平均は、インダカテロール 150<math>\mu</math>g 投与群 0.18L、サルメテロール投与群 0.11L であり、いずれの投与群でもトラフ FEV<sub>1</sub> はプラセボ投与群と比較して有意に大きかった（いずれも p&lt; 0.001、混合効果モデル）。</p> <p>&lt;安全性の結果&gt;  副作用の発現率はインダカテロール 150<math>\mu</math>g 投与群で 6.1%、サルメテロール投与群で 3.3%、プラセボ投与群で 2.4%で、インダカテロール 150<math>\mu</math>g 投与群において最もよくみられた副作用は慢性閉塞性肺疾患であった（インダカテロール 150<math>\mu</math>g 投与群、サルメテロール投与群、プラセボ投与群でそれぞれ 1.5%、0%、0.6%）。</p>

## 2) 安全性試験

COPD 患者（日本）を対象とした長期投与試験 [B1303 試験]<sup>16)</sup>

目的：COPD 患者を対象に、インダカテロールを 52 週間投与することにより長期安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、実薬対照(サルメテロール 50 $\mu$ g/非盲検)、並行群間試験
対象（登録被験者数）	COPD 患者 186 例（インダカテロール群とサルメテロール群の割付比率は 2:1 であり、インダカテロール群 125 例、サルメテロール群 61 例に割り付けられた）
登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・試験開始前に同意文書に署名した 40 歳以上の男女</li> <li>・Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) ガイドライン (2005 年) によって中等症から重症と診断された COPD の外来患者で、次の基準に適合する患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>・喫煙歴が少なくとも 20 pack-years 以上</li> <li>・気管支拡張薬投与後の FEV<sub>1</sub> の予測値に対する割合が 30%以上 80%未満、かつ気管支拡張薬投与後の FEV<sub>1</sub>/FVC が 70%未満</li> </ul> </li> </ul>
主な除外基準	スクリーニング期の前 6 週間に COPD 増悪に対する処置として入院治療を行った患者、スクリーニング期の前 6 週間に気道感染症に罹患した患者、スクリーニング期までに気管支喘息の既往が示唆される患者、1 型糖尿病又はコントロール不良の 2 型糖尿病患者（スクリーニング期の HbA1c > 8% の患者も含む）
試験方法	<p>&lt;インダカテロール及び実薬対照の用法・用量&gt;  インダカテロール 300 <math>\mu</math>g<sup>注</sup>、1 日 1 回（朝）投与  サルメテロール 50 <math>\mu</math>g、1 日 2 回（朝・夜）投与</p> <p>&lt;投与期間&gt;  52 週間</p>
主要評価項目	長期安全性及び忍容性
副次的評価項目	投与 4、8、12、24、36、44 及び 52 週後のトラフ FEV <sub>1</sub> 、SGRQ、TDI など
結果	<p>&lt;有効性の結果&gt;  インダカテロール 300 <math>\mu</math>g 投与群<sup>注</sup>のトラフ FEV<sub>1</sub> は 12 週後及び 24 週後ともに 1.40L、52 週後では 1.39 L であった。52 週間の投与期間中に効果の減弱はみられず、投与期間を通してサルメテロール 50 <math>\mu</math>g 投与群（12 週後：1.33L、24 週後：1.34L、52 週後：1.31L）より大きかった。</p> <p>&lt;安全性の結果&gt;  副作用発現頻度は、インダカテロール 300 <math>\mu</math>g 投与群で 21.6%（27/125 例）であった。主な副作用は、咳嗽 8.8%（11 例）、筋痙縮 2.4%（3 例）等であった。</p>

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には 1 回 1 カプセル（インダカテロールとして 150  $\mu$ g）を 1 日 1 回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。」である。

## (5) 患者・病態別試験

該当資料なし



(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした特定使用成績調査（終了）

調査目的	慢性閉塞性肺疾患患者に本剤を使用実態下で長期投与したときの安全性及び有効性を検討する。
調査デザイン	比較対照群を設定しない単群の多施設共同の観察研究（特定使用成績調査）として実施した。
対象患者	慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者
症例数	調査票回収症例数1764例
調査期間等	調査期間：2012年4月1日～2018年12月18日 観察期間：52週
主な評価項目	安全性：有害事象、副作用及び重篤な有害事象、重点調査項目（心血管系・脳血管系（CCV）の事象、咳嗽）の発現状況 有効性：医師の総合評価、呼吸機能検査（スパイロメトリー：FVC、FEV1.0、%FEV1.0）、COPD アセスメントテスト（CAT）
主な調査結果	1846症例が登録され、1764例の調査票が回収された。安全性解析対象症例は1726例、有効性解析対象症例は安全性解析対象症例と同数の1726例であった。 【安全性】 <ul style="list-style-type: none"> <li>安全性解析対象症例1726例中、74例に副作用を認め、発現割合は4.29%（74/1726例）であった。重篤な副作用は、慢性閉塞性肺疾患の1例1件で、転帰は軽快であった。</li> <li>重点調査項目であるCCVの副作用の発現割合は0.93%（16/1726例）であった。認められた副作用の発現割合は、上室性期外収縮0.23%（4/1726例）、動悸及び心室性期外収縮各0.17%（3/1726例）、心電図QT延長0.12%（2/1726例）、心房細動、第一度房室ブロック、左脚ブロック、心電図異常、及び心拍数増加各0.06%（1/1726例）であった。重篤なCCVの副作用は認められなかった。</li> <li>重点調査項目である咳嗽の副作用の発現割合は1.68%（29/1726例）であった。本剤投与後5分以内に認められた咳嗽は16例であり、本剤投与後5分より後に認められた咳嗽は4例であった。咳嗽の発現時期が不明の症例は9例であった。発現時期の情報が得られた症例では、半数以上が本剤投与後5分以内に発現していた。重篤な咳嗽の副作用は認められなかった。</li> </ul> 【有効性】 <ul style="list-style-type: none"> <li>有効性解析対象症例1726例の医師の総合評価（全般改善度）の有効割合は69.70%（1203/1726例）であった。COPD病期別の結果では、有効割合は気流閉塞の程度が高くなるほど低下する傾向がみられたが、IV期でも約60%であった。</li> <li>FEV1.0 [平均値（95%信頼区間）] は、全体では本剤投与開始時は1.531L（1.480～1.582L）であったが、本剤投与4週後で1.665L（1.597～1.733L）と改善がみられ、本剤投与12週後で1.699L（1.631～1.766L）であり、本剤投与52週後は1.596L（1.520～1.672L）でベースラインを超える数値を維持した。</li> </ul>

2) 承認条件として実施  
予定の内容又は実施  
した調査・試験の概  
要

(7) その他

該当しない

該当資料なし

- FEV1.0の変化量の推移 [ 平均値 ( 95%信頼区間 ) ] は、全体では、本剤投与4週後で0.119L ( 0.091~0.146L ) ( p<0.0001 ) 改善し、本剤投与12週後で0.147L ( 0.120 ~ 0.175L ) ( p<0.0001 ) であり、本剤投与26週後で0.117L ( 0.082~0.151L ) ( p<0.0001 ) 及び本剤投与52週後で0.127L ( 0.094~0.160L ) ( p<0.0001 ) といずれの時期の変化量も統計的に有意な改善が認められた。また、最終評価時点の変化量も0.123L ( 0.101~0.146L ) ( p<0.0001 ) であり、変化量に統計的に有意な改善が認められた。
- CATスコアの変化量の推移 [ 平均値 ( 95%信頼区間 ) ] は、全体では、本剤投与4週後で-4.0点 ( -4.4~-3.5点 ) ( p<0.0001 ) 、本剤投与12週後は-4.7点 ( -5.2~-4.2点 ) ( p<0.0001 ) 、本剤投与26週後は-5.1点 ( -5.7~-4.5点 ) ( p<0.0001 ) 、本剤投与52週後は-5.8点 ( -6.4~-5.1点 ) ( p<0.0001 ) と、本剤投与後早期の本剤投与4週後から統計的に有意な改善傾向がみられ、その傾向は本剤投与52週後まで続いた。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

カテコールアミン群：アドレナリン、ノルアドレナリン等  
 $\beta$  受容体刺激薬：イソプレナリン塩酸塩、サルブタモール硫酸塩、プロカテロール塩酸塩水和物、ツロブテロール塩酸塩、サルメテロールキシナホ酸塩 等

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

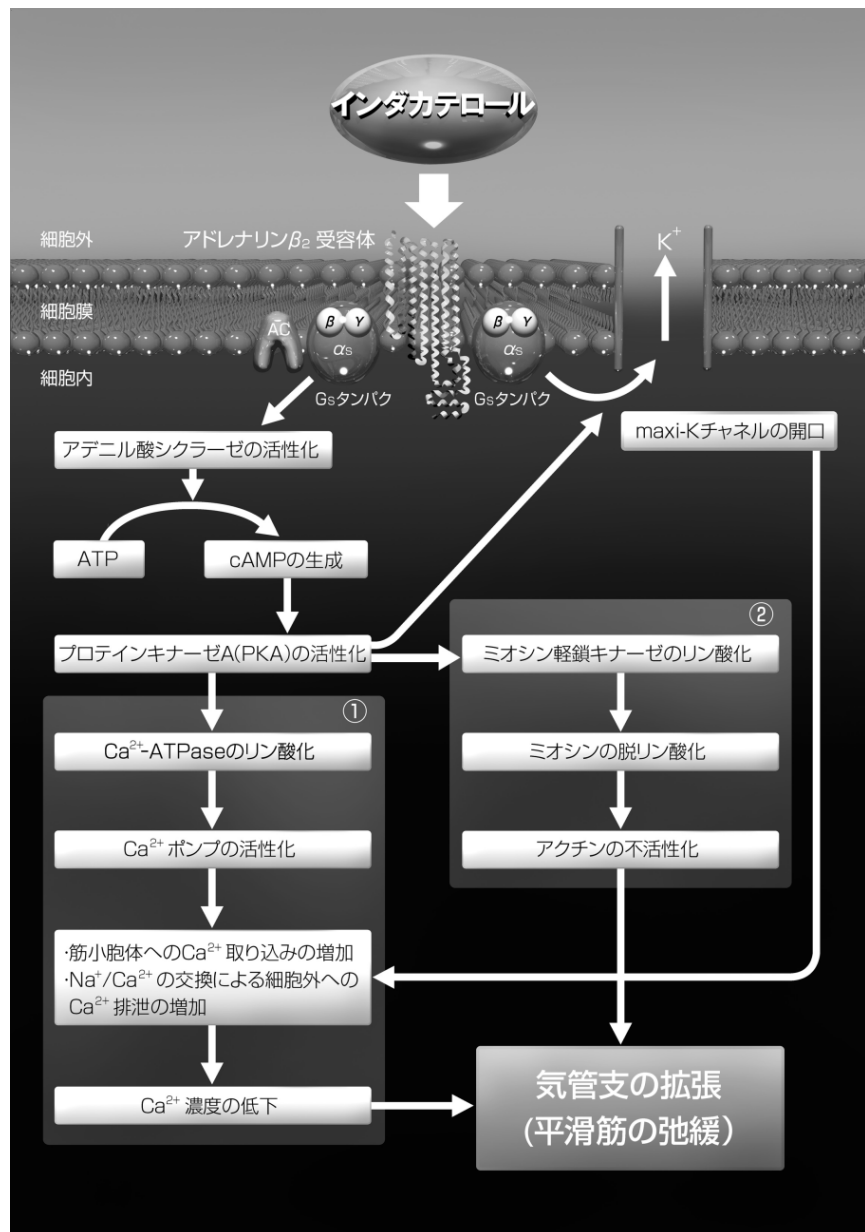
### VI-2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

<基本的な作用機序>

本剤は、中枢気道から末梢気道まで広く分布するアドレナリン  $\beta_2$  受容体を刺激し、細胞内 cAMP の濃度を増加させることによって、気管支平滑筋を弛緩（拡張）させる長時間作用性  $\beta_2$  刺激薬（LABA：Long Acting  $\beta_2$  Agonist）である。

インダカテロールがアドレナリン  $\beta_2$  受容体に結合すると、受容体の Gs 蛋白が活性化し、アデニル酸シクラーゼが活性化して、細胞内 cAMP が生成される。その結果、活性化されたプロテインキナーゼ A (PKA) による種々の蛋白のリン酸化系を介した、細胞内  $Ca^{2+}$ 濃度の低下 ①、アクチンの不活性化によるアクチン-ミオシンの解離 ② などにより、気管支平滑筋が弛緩（拡張）する。



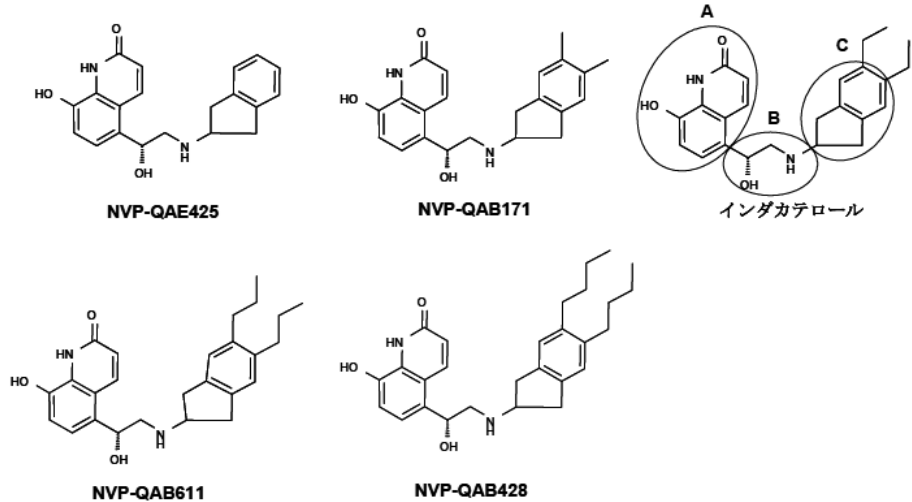
宮本 昭正ほか監修：『喘息治療における  $\beta$  刺激薬』,2002,pp.29-59,メディカルレビュー社より一部改変<sup>17)</sup>

<作用持続性に関する機序> (*in vitro*)<sup>18)</sup>

インダカテロールの活性は、薬物のウォッシュアウト後も残存することがヒト組み換え  $\beta_2$  受容体を発現させた CHO 細胞を用いた実験により示されている。<sup>19)</sup>

そこで、インダカテロールの作用持続性に寄与する部位を検討するため、摘出モルモット気管の電気刺激収縮に対するインダカテロール誘導体の効力 (pEC50)、発現時間及び持続時間を検討した。

#### インダカテロール誘導体の化学構造



上記誘導体は、インダン骨格のアルキル基側鎖の炭素数がそれぞれ異なる。  
A：カルボスチリル骨格部分、B：エタノールアミン部分、C：インダン骨格部分

インダン骨格のアルキル基側鎖の炭素数 0~1 の NVP-QAE425 及び NVP-QAB171 はインダカテロールと同程度の作用発現時間であったが、持続時間は短かった。一方、炭素数 3~4 の NVP-QAB611 および NVP-QAB428 は、インダカテロールに比べて発現時間は有意に遅かったが、持続時間は長かった。以上より、インダカテロール誘導体の作用発現時間及び長期作動性には、アルキル基側鎖の炭素数が重要な役割を果たすことが示された。

#### インダカテロール誘導体の摘出モルモット気管における効力、作用発現時間及び作用持続時間

薬物	効力 (pEC50)	濃度# (nM)	作用発現時間 (分)	作用持続時間 (時間)
NVP-QAE425	9.13±0.15*	1	33.0±2.0	1.23±0.16*
NVP-QAB171	7.25±0.15	30	40.5±0.5	1.42±0.09
インダカテロール	7.99±0.14	10	45.5±8.6	5.45±0.70
NVP-QAB611	7.70±0.03	10	55.2±10.1*	>12
NVP-QAB428	>6	3	227±29*	>12

摘出モルモット気管標本に 1 g の負荷をかけて懸垂し、電気刺激により発生する等尺性張力を測定した。作用発現は電気刺激誘発収縮に対する抑制作用が最大となる時間、作用持続は抑制作用が最大から 50% に低下した時間を指標とした。なお、インダカテロール誘導体は上からアルキル基側鎖が短い順に示した。

効力、作用発現時間及び作用持続時間は平均値±標準誤差で示す (n=3)。

#作用発現及び作用持続は、効力に相当する濃度を使用

\*p<0.05：インダカテロール処置群に対する有意差 (Student の t 検定)

また、細胞膜と性質が類似する SDS ミセルを用いて、インダカテロールのミセルとの結合状態を高分解能 NMR により解析したところ、インダカテロールのカルボスチリル骨格がミセル表面に配向し、アルキル側鎖を含むインダン骨格が脂肪鎖間に入り込んでおり、インダカテロールは細胞膜と相互作用する可能性が考えられた。<sup>20)</sup>

以上から、インダカテロールは細胞膜に取り込まれた後、長く貯留され、徐々に細胞外に遊離する結果、受容体を持続的に刺激し長期持続作用を発揮すると考えられる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) アドレナリン  $\beta$  受容体に対する親和性及び機能活性 (*in vitro*)<sup>21)</sup>

ヒトアドレナリン  $\beta_1$ 、 $\beta_2$  及び  $\beta_3$  受容体に対するインダカテロールの親和性 (pKi) は、類薬のホルモテロール、サルブタモール及びサルメテロールと同様に  $\beta_1$  及び  $\beta_3$  受容体と比較して  $\beta_2$  受容体に対して高い親和性を示した。

インダカテロール、ホルモテロール、サルブタモール及びサルメテロールのアドレナリン  $\beta$  受容体に対する親和性

受容体 サブタイプ	親和性 (pKi)			
	インダカテロール	ホルモテロール	サルブタモール	サルメテロール
$\beta_1$	6.21±0.12	6.12±0.02	5.40±0.06	6.11±0.09
$\beta_2$	7.36±0.06	7.84±0.04	6.12±0.09	9.19±0.11
$\beta_3$	5.48±0.13	5.49±0.08	4.62±0.10	5.58±0.05

ヒト組換えアドレナリン  $\beta_1$ 、 $\beta_2$  及び  $\beta_3$  受容体に対する親和性 (pKi) は、それぞれの受容体を発現させた CHO 細胞の膜画分を用いて、<sup>125</sup>I]シアノピンドロール結合に対する阻害定数 (Ki) から求めた。

親和性は平均値±標準誤差で示す (n=3~5)。

また、細胞内 cAMP 産生量を指標とした  $\beta_1$ 、 $\beta_2$  及び  $\beta_3$  受容体に対するインダカテロールの機能活性 (pEC50) は他の薬物と同様に  $\beta_1$  及び  $\beta_3$  受容体と比較して  $\beta_2$  受容体に対して高かった。

インダカテロール、ホルモテロール、サルブタモール及びサルメテロールのアドレナリン  $\beta$  受容体に対する機能活性

受容体 サブタイプ		インダカテロール	ホルモテロール	サルブタモール	サルメテロール
$\beta_1$	pEC50	6.70±0.16	7.00±0.12	-*	-*
	E <sub>max</sub>	17±3	31±4	-*	-*
$\beta_2$	pEC50	8.08±0.15	8.57±0.06	6.60±0.11	9.16±0.26
	E <sub>max</sub>	73±1	90±3	46±5	36±4
$\beta_3$	pEC50	6.79±0.15	7.57±0.12	5.91±0.06	6.02±0.06
	E <sub>max</sub>	115±8	106±9	85±10	60±3

試験はヒト組換えアドレナリン  $\beta_1$ 、 $\beta_2$  及び  $\beta_3$  受容体をそれぞれ発現させた CHO 細胞を用いて実施した。

各薬物の E<sub>max</sub> は、アドレナリン  $\beta$  受容体刺激薬であるイソプレナリンの E<sub>max</sub> に対する割合 (%) で示す。

効力 (pEC50) 及び最大薬理効果 (E<sub>max</sub>) は平均値 ± 標準誤差で示す (n=4~5)。

\*逆刺激薬として作用

2) 気管支拡張作用

① 摘出モルモット気管 (*in vitro*)<sup>22)</sup>

摘出モルモット気管の電気刺激誘発収縮に対するインダカテロールの抑制作用の発現時間及び持続時間を検討し、ホルモテロール、サルブタモール及びサルメテロールと比較した。インダカテロールの作用発現時間は 36.3 分で、ホルモテロール (31.7 分) 及びサルブタモール (27.6 分) と同程度であり、サルメテロール (146.2 分) より短かった。また、インダカテロールの作用持続時間は 529.0 分であり、サルメテロール (614.2 分) と同程度であった。

インダカテロール、ホルモテロール、サルブタモール及びサルメテロールの摘出モルモット気管における作用発現時間及び作用持続時間

薬物	作用発現時間 (分)	作用持続時間 (分)
インダカテロール	36.3±3.0	529.0±99.0
ホルモテロール	31.7±1.2	158.0±30.4
サルブタモール	27.6±2.7	21.6±9.3
サルメテロール	146.2±35.5	614.2±70.0

摘出モルモット気管標本に 1 g の負荷をかけて懸垂し、電気刺激により発生する等尺性張力を測定した。作用発現は電気刺激誘発収縮に対する抑制作用が最大となる時間、作用持続は抑制作用が最大から 50%に低下した時間をそれぞれ指標とした。

作用発現時間及び作用持続時間は平均値±標準誤差で示す (n=3~6)。

### ②摘出ヒト気管支 (*in vitro*)<sup>23)</sup>

摘出ヒト気管支の電気刺激誘発収縮に対するインダカテロールによる抑制作用の効力 (pEC50)、発現時間及び持続時間を検討し、ホルモテロール、サルブタモール及びサルメテロールと比較した。インダカテロールの効力は 6.96 であり、サルメテロールの 7.18 と同程度であった。また、インダカテロールの作用発現時間は 7.8 分で、ホルモテロールの 5.8 分及びサルブタモールの 11 分と同程度であり、サルメテロールの 19.4 分より有意に短かった。インダカテロールの作用持続時間はサルメテロールと同じく評価上限値である 720 分以上であった。以上から、インダカテロールはホルモテロール及びサルブタモールと同様に作用発現時間が早いことが明らかになった。

### インダカテロール、ホルモテロール、サルブタモール及びサルメテロールの摘出ヒト気管支における効力、作用発現時間及び作用持続時間

薬物	効力 (pEC50)	作用発現時間 (分)	作用持続時間 (分)
インダカテロール	6.96±0.13	7.8±0.7	>720
ホルモテロール	8.96±0.18	5.8±0.7	35.3±8.8
サルブタモール	6.39±0.26	11.0±4.0	14.6±3.7
サルメテロール	7.18±0.34	19.4±4.3*	>720

摘出ヒト気管支標本に 2~4 g の負荷をかけて懸垂し、電気刺激により発生する等尺性張力を測定した。作用発現は電気刺激誘発収縮に対する抑制作用が最大の 50%に到達した時間、作用持続は抑制作用が最大から 50%に低下した時間を指標とした。

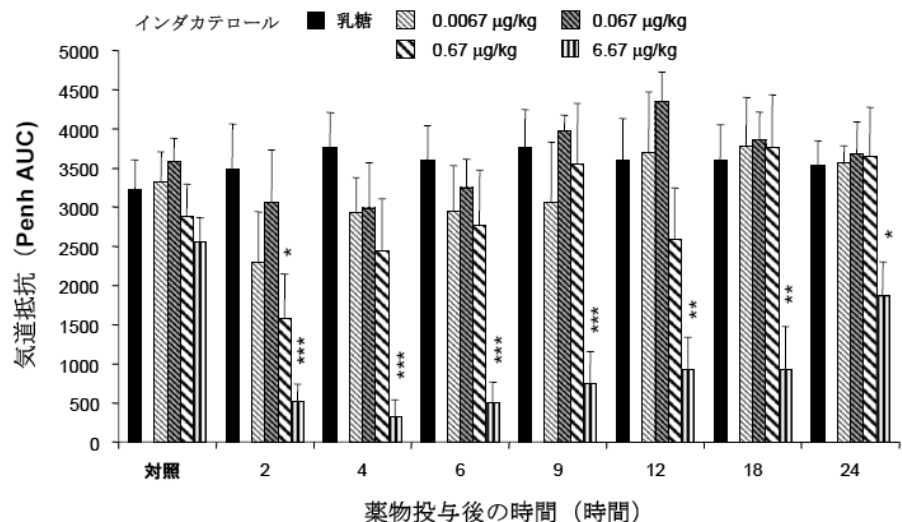
効力、作用発現時間及び作用持続時間は平均値±標準誤差で示す (n=3~5)。

\*p<0.05: インダカテロール処置群に対する有意差 (一元配置分散分析後 Student の t 検定)

### ③覚醒下モルモット (*in vivo*)<sup>24)</sup>

覚醒下モルモットのセロトニン誘発気道収縮に対してインダカテロールを気管内投与した結果、0.67 µg/kg 以上の投与群において有意な抑制作用が認められた。さらに、最高用量 (6.67 µg/kg) を投与した群では投与 24 時間後まで有意な抑制作用を示した。

### インダカテロールの覚醒下モルモットにおける気道収縮抑制作用の用量反応性及び経時変化



各薬物又は乳糖を気管内投与後 2、4、6、9、12、18、24 時間にセロトニンエアロゾルを 1 分間噴霧した。セロトニンエアロゾル噴霧終了後の気道抵抗を全身プレステチモグラフィにより 15 分間測定し、その曲線下面積

(AUC) を求めた。

平均値±標準誤差で示す (n=8)。

\*p≤0.05、\*\*p≤0.01、\*\*\*p≤0.001：各測定時間における乳糖投与群に対する有意差（一元配置分析後 Dunnett の多重比較検定）

#### ④麻酔下アカゲザル (*in vivo*)<sup>25)</sup>

麻酔下アカゲザルのメサコリン誘発気道収縮に対するインダカテロールの抑制作用をエアロゾル吸入投与により検討した。インダカテロールは、メサコリンによる気道収縮に対して投与終了 5 分後には約 70~80%の有意な抑制作用を示し、投与終了 275 分後まで有意な抑制作用を示した。メサコリン誘発気道収縮に対する抑制作用を等効果用量で比較すると、サルブタモール、ホルモテロール及びサルメテロールより長く、持続的であった。

### (3) 作用発現時間・持続時間

#### 1) 作用発現時間

インダカテロール 150 μg の気管支拡張作用に対する効果は、臨床試験において投与後 5 分から発現することが示されている。<sup>8~10)</sup>

#### 初回投与後 5 分の FEV<sub>1</sub> のプラセボ群との群間差<sup>\*1</sup>

B1202 試験 <sup>*2</sup>	B1302 試験 <sup>*3</sup>
0.11L (p<0.001、ANCOVA)	0.12L (p<0.001、混合効果モデル)

#### 2) 作用持続時間

インダカテロール 150 μg の気管支拡張効果は、臨床試験において 24 時間持続することが示されている。<sup>2、9)</sup>

#### トラフ FEV<sub>1</sub> のプラセボ群との群間差<sup>\*1</sup>

B1202 試験 <sup>*2</sup>	B1302 試験 <sup>*3</sup>
0.13L (p<0.001、ANCOVA)	0.17L (p<0.001、混合効果モデル)

B1202 試験は単回投与後、B1302 試験は投与 12 週後の結果を示した

\*1：FEV<sub>1</sub> の臨床的に意味のある最小の差は 0.1L が推奨されている<sup>1)</sup> が、本剤の臨床試験では 0.12L と設定した。

\*2：日本人 COPD 患者を対象とした用量設定試験<sup>8、9)</sup>

\*3：COPD 患者（日本を含むアジア地域）を対象とした二重盲検比較試験<sup>10)</sup>

## VII. 薬物動態に関する項目

### VII-1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な  
血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認され  
た血中濃度

1) 日本人 COPD 患者を対象とした用量設定試験<sup>8)</sup>

中等症から重症の日本人慢性閉塞性肺疾患患者にインダカテロール 150  $\mu$ g、300  $\mu$ g<sup>注</sup>及び 600  $\mu$ g<sup>注</sup>を単回吸入投与したとき、血清中濃度は 20 分で最高値に達した。C<sub>max</sub>は用量比例をわずかに上回ったが、AUCは用量に比例して増加した。

慢性閉塞性肺疾患患者にインダカテロールを単回吸入投与したときの薬物動態パラメータ

用量 ( $\mu$ g)	例数	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (pg/mL)	AUC <sub>0-24h</sub> (pg·h/mL)
150	48	0.33 (0.17~1.13)	157±61.6	1,140±503
300	47	0.33 (0.20~1.10)	361±136	2,540±1,070
600	48	0.33 (0.15~1.17)	740±285	5,150±2,100

T<sub>max</sub>は中央値(最小値~最大値)を、それ以外は平均値±標準偏差を示す

また、65歳以上及び65歳未満に層別した薬物動態パラメータを下表に示す。

慢性閉塞性肺疾患患者にインダカテロールを単回吸入投与したときの薬物動態パラメータ

用量 ( $\mu$ g)	65歳未満			65歳以上		
	例数	C <sub>max</sub> (pg/mL)	AUC <sub>0-24h</sub> (pg·h/mL)	例数	C <sub>max</sub> (pg/mL)	AUC <sub>0-24h</sub> (pg·h/mL)
150	13	124±36.2	823±294	35	170±64.7	1,260±515
300	13	282±81.3	1,960±748	34	392±142	2,760±1,100
600	13	582±133	3,770±1,040	35	799±305	5,660±2,170

平均値±標準偏差を示す

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には 1 回 1 カプセル (インダカテロールとして 150  $\mu$ g) を 1 日 1 回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。」である。



2) 外国人健康成人を対象とした反復投与試験<sup>6, 7)</sup>

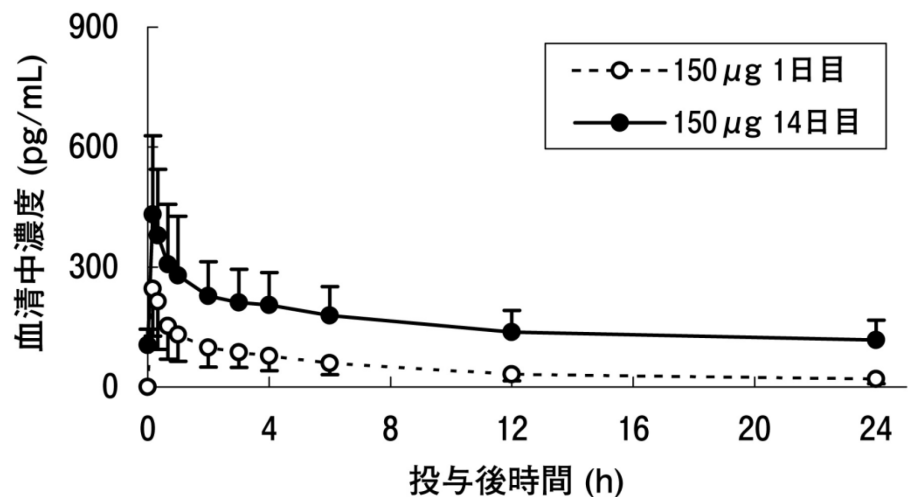
外国人の健康成人に、インダカテロール 150 $\mu$ g、300 $\mu$ g<sup>注</sup>及び 600 $\mu$ g<sup>注</sup>を 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したとき、C<sub>max</sub> 及び AUC は用量に比例して増加した。また、投与開始 14 日目までに定常状態に到達し、定常状態時の血清中暴露量は単回投与時に比べ 2.9~3.5 倍であった。

外国人の健康成人にインダカテロールを反復吸入投与したときの薬物動態パラメータ

Day	用量 ( $\mu$ g)	例数	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (pg/mL)	AUC <sub>0-24h</sub> (pg $\cdot$ h/mL)	半減期 (h)
1 日目	150	72	0.25 (0.25~0.48)	253 $\pm$ 121	1,200 $\pm$ 554	—
	300	73	0.25 (0.22~1.08)	537 $\pm$ 224	2,640 $\pm$ 862	—
	600	37	0.25 (0.25~0.75)	1,040 $\pm$ 286	5,280 $\pm$ 1,160	—
14 日目	150	70	0.25 (0.22~3.08)	439 $\pm$ 196	3,880 $\pm$ 1,550	49.1 $\pm$ 17.3
	300	68	0.25 (0.17~1.08)	859 $\pm$ 264	8,140 $\pm$ 2,390	44.7 $\pm$ 12.4
	600	37	0.25 (0.25~0.42)	1,660 $\pm$ 541	15,100 $\pm$ 3,430	39.8 $\pm$ 12.1

T<sub>max</sub> は中央値（最小値~最大値）を、それ以外は平均値 $\pm$ 標準偏差を示す

外国人の健康成人にインダカテロールを反復吸入投与したときの血清中濃度



推移  
平均値 $\pm$ 標準偏差

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には 1 回 1 カプセル (インダカテロールとして 150 $\mu$ g) を 1 日 1 回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。」である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

<食事の影響>  
該当資料なし

<併用薬の影響>  
「VIII-7.相互作用」の項参照

VII-2. 薬物速度論的パラメータ	
(1) 解析方法	該当資料なし
(2) 吸収速度定数	該当資料なし
(3) 消失速度定数	該当資料なし
(4) クリアランス	外国人の健康成人にインダカテロールを単回静脈内投与 (400 $\mu\text{g}$ <sup>注</sup> ) 及び単回吸入投与 (300 $\mu\text{g}$ <sup>注</sup> ) したときのクリアランスは、それぞれ 23.3 L/h、45.3L/h であった。 <sup>2)</sup>
(5) 分布容積	外国人の健康成人にインダカテロール 400 $\mu\text{g}$ <sup>注</sup> を単回静脈内投与したときの分布容積は 2,560L であった。 <sup>2)</sup>
(6) その他	該当しない
VII-3. 母集団 (ポピュレーション) 解析	
(1) 解析方法	吸収相を省略した 2 コンパートメントモデル
(2) パラメータ変動要因	民族、性別、体重、及び年齢が PK に及ぼす影響を検討した結果、いずれも PK への影響は小さかった。
VII-4. 吸収	
1) 吸収部位	インダカテロール吸入投与時の吸収経路は、気道粘膜又は肺胞を介する全身循環への移行が推定される。また、嚥下された一部が消化管からも吸収されると考えられる。インダカテロールを吸入投与した時の肺吸収及び消化管吸収の比率はそれぞれ 34%及び 11%と考えられる。 <sup>26)</sup>
2) 吸収率	該当資料なし
3) 腸肝循環	該当資料なし
4) 絶対的バイオアベイラビリティ <sup>2)</sup>	43.2%
	外国人の健康成人 4 例に、インダカテロール 400 $\mu\text{g}$ <sup>注</sup> を単回静脈内投与及びインダカテロール 300 $\mu\text{g}$ <sup>注</sup> を単回吸入投与し、得られた血清中暴露量より絶対的バイオアベイラビリティを求めた。
5) 朝投与と夜投与のバイオアベイラビリティの比較 <sup>27)</sup>	外国人の中等症から重症の慢性閉塞性肺疾患患者に、朝及び夜にインダカテロール 300 $\mu\text{g}$ <sup>注</sup> を 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの投与後 30 分の血清中濃度は類似しており、インダカテロールのバイオアベイラビリティは投与時期に影響を受けないことが示唆された。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には 1 回 1 カプセル (インダカテロールとして 150  $\mu\text{g}$ ) を 1 日 1 回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。」である。

慢性閉塞性肺疾患患者を対象に朝及び夜にインダカテロール 300  $\mu\text{g}$  注を 14 日間反復投与したときの投与後 30 分の血清中濃度

	朝投与	夜投与
例数	57	55
血清中濃度 (pg/mL)	465 $\pm$ 247	463 $\pm$ 246

平均値 $\pm$ 標準偏差を示す

6) 吸入投与時に対する経口投与時の相対的バイオアベイラビリティ <sup>28)</sup>  
45.8%

外国人の健康成人 4 例に、インダカテロール 800  $\mu\text{g}$  注を単回経口投与及び単回吸入投与し、得られた血清中暴露量より相対的バイオアベイラビリティを求めた。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には 1 回 1 カプセル (インダカテロールとして 150  $\mu\text{g}$ ) を 1 日 1 回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。」である。

## VII-5. 分布

### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>動物データ (ラット <sup>29)</sup>)

雄性アルビノラットに <sup>3</sup>H インダカテロール 0.5mg/kg を単回静脈内投与したとき、脳、脊髄における放射能濃度は血中濃度に比べて低かった。

### (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>動物データ (ラット <sup>30)</sup>)

妊娠 12 日目及び 17 日目のラットに <sup>14</sup>C インダカテロール 2mg/kg を皮下投与したとき、胎児への移行が認められた。投与後 24 時間の胎児中放射能の母体血中放射能に対する比は 0.4～2.1 の範囲であった。

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>動物データ (ラット <sup>31)</sup>)

授乳ラットに <sup>3</sup>H インダカテロール 0.5mg を単回皮下投与したとき、AUC<sub>0-24h</sub> より算出した総放射能の乳汁/血漿中濃度比は 1.3 であった。乳汁中には主に未変化体が移行し、確認された代謝物はグルクロン酸抱合体であった。

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>動物データ (ラット <sup>29)</sup>)

雄性アルビノラットに <sup>3</sup>H インダカテロール 0.5mg/kg を単回静脈内投与したとき、静脈内投与後 5 分で全身に広く分布した。全身性オートラジオグラフィを検討した結果、血中放射能濃度に比べて高い放射能が認められた組織は、副腎、骨髄、褐色脂肪、結腸壁、心臓、腎臓、肝臓、肺、筋肉、膵臓、唾液腺、小腸壁、脾臓、腺胃、甲状腺、胸腺及びびどう膜であった。一方、精巣における放射能濃度は血中濃度に比べて低かった。

### (6) 血漿蛋白結合率

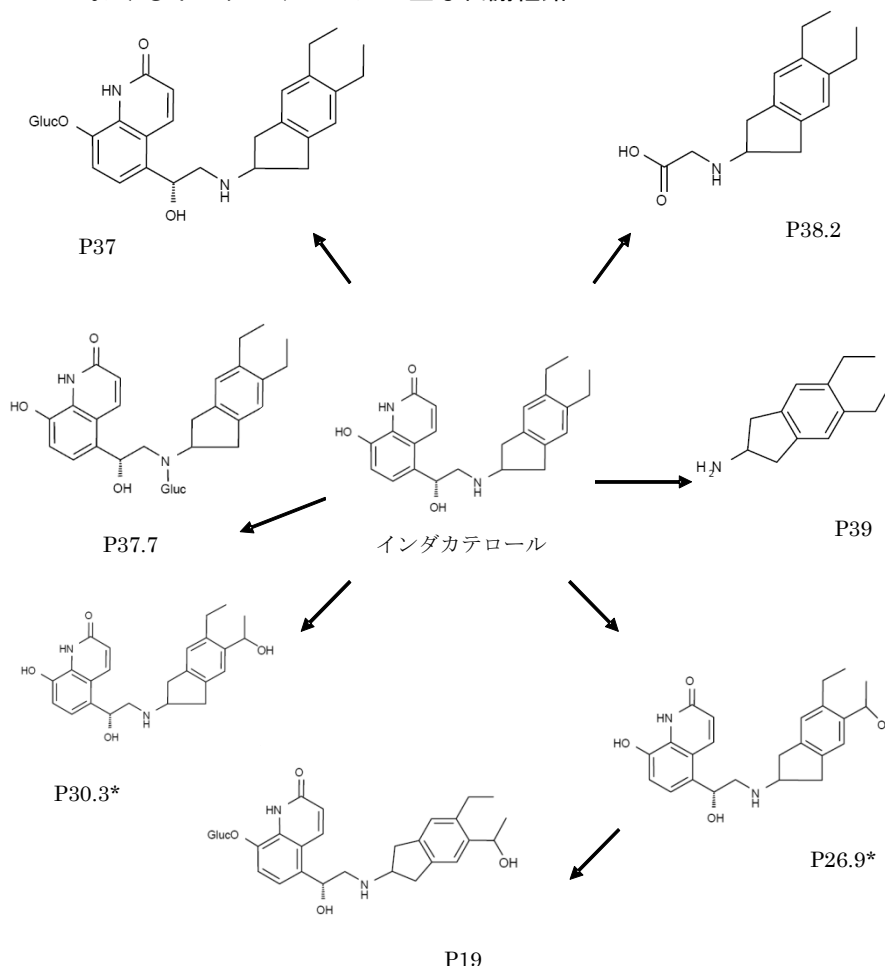
インダカテロールのヒト血漿中蛋白結合率は 95.1～96.2%、ヒト血清中蛋白結合率は 94.1～95.3%であった。 (*in vitro*) <sup>32)</sup>

VII-6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

外国人健康成人男子に  $^{14}\text{C}$  インダカテロール  $800\ \mu\text{g}$  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 1/3 を占めた。インダカテロールは主に肝臓で代謝され、主な代謝経路は、1) ベンジル炭素の一水酸化 (P26.9 及び P30.3)、2) グルクロン酸抱合 (P19、P37 及び P37.7)、3) 酸化的開裂 (P38.2) 及び 4) N-脱アルキル化反応 (P39) と推察された。<sup>33)</sup>

ヒトにおけるインダカテロールの主な代謝経路



Gluc : グルクロン酸抱合体

\* : P26.9 及び P30.3 は互いにジアステレオマー

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

主に CYP3A4 により代謝され、グルクロン酸抱合体の生成には主に UGT1A1 が関与している。<sup>34)</sup> また、Pgp の低親和性の基質であることが示唆されている。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

ヒトにおけるインダカテロールの主代謝物として、2 種類の水酸化代謝物 (P26.9 及び P30.3) が認められている。これらはジアステレオマーであることから、水酸化代謝物として推定される 4 種類の水酸化化合物 (NVP-QBA088、NVP-QBA089、NVP-QBA090 及び NVPQBA091) を合成し、 $\beta_2$  受容体に対する親和性 (pKi)、細胞内 cAMP 産生量を指標とした効力 (pEC50) と最大薬理効果 ( $E_{\text{max}}$ ) を検討したところ、4 種類の水酸化化合物もインダカテロールと同様に  $\beta_2$  受容体に対して活性を示した。

インダカテロール水酸化化合物のアドレナリンβ<sub>2</sub>受容体に対する親和性及び機能活性

薬物	親和性 (pKi)	効力 (pEC50)	最大薬理効果 (E <sub>max</sub> )
インダカテロール	7.72±0.04	7.59±0.11	67±6
NVP-QBA088	7.03±0.05	6.81±0.14	63±4
NVP-QBA089	7.05±0.13	7.17±0.10	64±2
NVP-QBA090	6.89±0.10	7.29±0.14	52±11
NVP-QBA091	7.43±0.09	7.81±0.11	74±6

実験はヒト組換えアドレナリン β<sub>2</sub> 受容体を発現させた CHO 細胞を用いて実施した。

各薬物の E<sub>max</sub> はイソプレナリンの E<sub>max</sub> に対する割合 (%) で示す。

親和性 (pKi)、効力 (pEC50) 及び最大薬理効果 (E<sub>max</sub>) は平均値±平均誤差で示す (n=3~7)。

外国人の健康成人に、インダカテロール 600 μg<sup>注</sup>を 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの水酸化代謝物の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24h</sub> は未変化体のそれぞれ 6.54% 及び 11.2% であった。<sup>6)</sup>

VII-7. 排泄

1) 排泄部位及び経路

主に糞中に排泄されると考えられる。

2) 排泄率

外国人健康成人男子に <sup>14</sup>C インダカテロール 800 μg<sup>注</sup>を単回投与したとき、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。<sup>33)</sup>

日本人の健康成人男子にインダカテロール 400~2,000 μg<sup>注</sup>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。<sup>4)</sup>

3) 排泄速度

日本人の健康成人男子にインダカテロール 400~2,000 μg<sup>注</sup>を単回吸入投与したとき、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。<sup>4)</sup>

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には 1 回 1 カプセル (インダカテロールとして 150 μg) を 1 日 1 回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。」である。

VII-8. トランスポーターに関する情報

Caco-2 細胞単層膜を用いて検討した結果、インダカテロールは P-gp の基質であるが、MRP の基質ではないことが示唆されている。また、T8 細胞、MDA435 T0.3 細胞、及び MDCKII 細胞を用いて BCRP、P-gp、及び MRP2 に対する阻害作用を検討した結果、インダカテロールは 50 μmol/L の濃度までこれらのトランスポーターを阻害しないことが示唆された。ヒト初代培養肝細胞を用いてヒト P-gp 及び MRP2 に対する誘導作用を検討した結果、インダカテロールは誘導作用を示さなかった。

VII-9. 透析等による除去率

該当資料なし

VII-10. 特定の背景を有する患者

1) 肝機能障害患者<sup>5)</sup>

外国人の軽度及び中等度の肝機能障害患者、並びにその対照の外国人健康成人にインダカテロール 600 μg<sup>注</sup>を単回吸入投与したときの薬物動態パラメータを下表に示す。軽度及び中等度肝機能障害患者のインダカテロールの C<sub>max</sub> は健康成人の 0.98 倍及び 0.77 倍、AUC は 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。

外国人の肝機能障害患者及び健康成人にインダカテロール 600  $\mu\text{g}$  <sup>注</sup>を単回吸入投与したときの薬物動態パラメータ

対象		例数	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (pg/mL)	AUC <sub>0-24h</sub> (pg · h/mL)
肝軽度 機能 障害	健康成人 a)	8	0.25 (0.25~0.25)	808±323	3,930±1,940
	肝機能障害患者	8	0.25 (0.25~0.5)	790±286	3,808±1,270
肝中等度 機能 障害	健康成人 b)	8	0.25 (0.25~0.5)	731±272	3,370±1,120
	肝機能障害患者	8	0.25 (0.25~2.0)	630±384	3,460±2,160

T<sub>max</sub> は中央値（最小値～最大値）を、それ以外は平均値±標準偏差を示す

a) 軽度肝機能障害患者対照

b) 中等度肝機能障害患者対照

2) UGT1A1 変異型を有する被験者 <sup>35)</sup>

外国人の UGT1A1 の変異型（5'プロモーター領域の TATA ボックスに TA の反復配列が 7 回のホモ接合体）を有する被験者 12 名（以下、変異型の被験者とする）及びその対照の野生型（5'プロモーター領域の TATA ボックスに TA の反復配列が 6 回のホモ接合体）を有する被験者（以下、野生型の被験者とする）に、インダカテロール 200  $\mu\text{g}$  <sup>注</sup>を 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの薬物動態パラメータを下表に示す。変異型の反復投与後の C<sub>max</sub> 及び AUC は、野生型の 1.2 倍であった。

UGT1A1 の変異型及び野生型の被験者にインダカテロール 200  $\mu\text{g}$  <sup>注</sup>を 14 日間反復吸入投与したときの 1 日目並びに 14 日目の薬物動態パラメータ

対象	Day	例数	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng · h/mL)
野生型の 被験者	1 日目	12	0.25 (0.25~0.50)	0.346±0.076	1.42±0.34
	14 日目	12	0.25 (0.25~0.25)	0.553±0.084	4.26±0.67
変異型の 被験者	1 日目	12	0.25 (0.25~0.50)	0.311±0.067	1.44±0.43
	14 日目	12	0.25 (0.25~0.50)	0.660±0.194	5.11±1.41

T<sub>max</sub> は中央値（最小値～最大値）を、それ以外は平均値±標準偏差を示す

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には 1 回 1 カプセル（インダカテロールとして 150  $\mu\text{g}$ ）を 1 日 1 回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。」である。

VII-11. その他

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

VIII-1.	警告内容とその理由	設定されていない
VIII-2.	禁忌内容とその理由	<div style="border: 1px solid red; padding: 5px;"> <p><b>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</b>  <b>2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</b></p> </div> <p>（解説）          本剤の成分（インダカテロールマレイン酸塩、乳糖水和物）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。本剤の投与に際しては、問診を十分に行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴が判明した場合には、投与を避けること。</p>
VIII-3.	効能又は効果に関連する注意とその理由	「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。
VIII-4.	用法及び用量に関連する注意とその理由	「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。
VIII-5.	重要な基本的注意とその理由	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p><b>8. 重要な基本的注意</b></p> <p>8.1 用法・用量どおり正しく使用しても効果が認められない場合には、本剤が適当ではないと考えられるので、漫然と投与を継続せず中止すること。</p> <p>8.2 吸入薬の場合、薬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。</p> <p>8.3 本剤の交感神経刺激作用により脈拍増加、血圧上昇等の心血管系症状があらわれるおそれがあるため、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。</p> <p>8.4 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ため、使用が過度になら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]</p> </div> <p>（解説）</p> <p>8.1 本剤は急性増悪時に頓用する薬剤ではなく、慢性閉塞性肺疾患に基づく症状を安定させるため、継続して投与する薬剤である。ただし、用法・用量どおり正しく使用して継続投与を行っても効果が認められない場合には、漫然と投与を継続しないこと。</p> <p>8.2 吸入薬の一般的な注意として記載した。本剤吸入の際、気管支が刺激され、一時的に気管支痙攣が生じるおそれがある。場合によっては生命を脅かすおそれもあるため、気管支痙攣が認められた場合は、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>8.3 <math>\beta_2</math> 刺激剤の一般的な注意として記載した。本剤の交感神経刺激作用により、脈拍増加、血圧上昇等の心血管系症状があらわれるおそれがあるため、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。</p> <p>8.4 本剤を過度に使用し続けた場合、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を発現する危険性がある。したがって、本剤を1日1回150<math>\mu</math>gを超えて使用しないよう注意すること。</p>

VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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 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。
- 9.1.2 心血管障害（冠動脈疾患、急性心筋梗塞、不整脈、高血圧、QT 間隔延長等）のある患者  
交感神経刺激作用等により症状を悪化させるおそれがある。
- 9.1.3 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  $\beta_2$  刺激剤を投与すると、血糖値が上昇するおそれがある。
- 9.1.4 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。
- 9.1.5 気管支喘息を合併した患者  
気管支喘息の管理が十分行われるよう注意すること。
- 9.1.6 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。 [11.1.1 参照]

(解説)

- 9.1.1 甲状腺ホルモンは  $\beta$  受容体の数と親和性を増大させるため、甲状腺機能亢進症患者では  $\beta$  受容体を介するシステムの感受性が高まっており、 $\beta$  受容体刺激作用を持つ本剤に過剰反応する可能性がある。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。
- 9.1.2 本剤の交感神経刺激作用等により、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。冠動脈疾患、急性心筋梗塞、不整脈、高血圧、QT 間隔延長などの心血管障害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。
- 9.1.3 本剤の  $\beta_2$  受容体刺激作用により、肝臓におけるグリコーゲン分解が促進され、血糖値が上昇する可能性がある。
- 9.1.4 てんかん等の痙攣性疾患のある患者では、本剤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。
- 9.1.5 他の  $\beta_2$  刺激剤と異なり本剤に気管支喘息の適応はなく、気管支喘息に対する有効性、安全性は確立していない。したがって、本剤を気管支喘息に対する治療には使用しないこと。気管支喘息を合併した慢性閉塞性肺疾患患者に本剤を使用する場合には、気管支喘息の管理を十分に行った上で使用すること。
- 9.1.6 低酸素血症により、血清カリウム値低下が心リズムに及ぼす作用を増強することがある。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こと。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない



(5) 妊婦

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。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、動物実験（ラット）で、胎盤通過性が報告されている。

(解説)

妊婦を対象とする臨床試験は実施しておらず、妊婦における安全性は確立していない。非臨床試験では、本剤の投与による催奇形性は認められていないが、ウサギを用いた胚・胎児発生への影響に関する試験（0.1mg/kg/日、1mg/kg/日及び3mg/kg/日）において、骨格変異である完全過剰肋骨の増加が3mg/kg/日群で認められた。また、ラットで胎盤通過性が報告されており、本剤の胎児への暴露が示唆された。<sup>30)</sup> したがって、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。

(6) 授乳婦

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。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。

(解説)

授乳中の女性への投与に関する試験成績は得られていないが、インダカテロール及びその代謝物がラットの乳汁中に移行したとの報告がある<sup>31)</sup>そのため、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。

(7) 小児等

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。

(解説)

小児等（低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児）の慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性は確立していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

用量調節の必要はないが、患者の状態を観察しながら注意して投与すること。臨床試験において、年齢とともに最高血中濃度及び全身暴露量が増加することが示唆されている。[16.1.1 参照]

(解説)

本剤の臨床試験における部分集団での検討結果から、高齢者（65歳以上）、非高齢者（65歳未満）で呼吸機能（トラフ FEV<sub>1</sub>）の改善効果及び有害事象の発現率に大きな違いはみられておらず、本剤は高齢者に対して用量調節の必要はないが、程度は小さいながらも年齢とともに最高血中濃度及び全身暴露量が増加することが臨床試験で示唆されているため、高齢者に対しては患者の状態を観察しながら注意して投与すること。

VIII-7. 相互作用

10. 相互作用

本剤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。

(解説)

本剤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) の基質であることが確認されている。<sup>34) 36)</sup> そのため、本剤の薬物動態は CYP3A4 又は Pgp を阻害する薬剤により影響を受けるおそれがある。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

## (2) 併用注意とその理由

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 <sup>37)</sup> [16.7.1 参照]	本剤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本剤の C <sub>max</sub> 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、本剤の代謝が阻害され、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]	本剤の 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本剤の 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、本剤の代謝及び排泄が阻害されると考えられる。
P 糖蛋白を阻害する薬剤 ベラパミル等 <sup>38)</sup> [16.7.2 参照]	本剤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本剤の C <sub>max</sub> 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、本剤の排泄が阻害され、血中濃度が上昇すると考えられる。
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	本剤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 [11.1.1 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。
β 遮断剤 (点眼剤を含む)	本剤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、本剤の作用が拮抗される可能性がある。

## (解説)

## &lt;CYP3A4 を阻害する薬剤&gt;

本剤と CYP3A4 を阻害する薬剤を併用すると、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇するおそれがある。

## ・エリスロマイシン（CYP3A4 の阻害剤）

外国人の健康成人を対象とした試験において、エリスロマイシン 400mg（経口投与）を反復投与した後に、インダカテロール 300 μg<sup>注</sup>（吸入投与）を単回投与したところ、インダカテロール単回投与時と比較してインダカテロールの C<sub>max</sub> 及び AUC はそれぞれ 1.2 倍、1.4～1.6 倍に上昇した。<sup>37)</sup>

#### <リトナビル>

本剤と CYP3A4 及び Pgp を阻害する薬剤を併用すると、本剤の排泄が阻害され、本剤の AUC が上昇するおそれがある。

外国人の健康成人を対象とした試験において、リトナビル 300mg（経口投与）を 1 日 2 回 7.5 日間反復投与し、2 日目の朝のリトナビル投与後にインダカテロール 300  $\mu$ g（吸入投与）を単回投与したとき、インダカテロールの AUC は 1.6～1.8 倍に上昇した。<sup>39)</sup>

#### <Pgp を阻害する薬剤>

本剤と Pgp を阻害する薬剤を併用すると、本剤の排泄が阻害され、血中濃度が上昇するおそれがある。

##### ・ベラパミル (Pgp の阻害剤)

外国人の健康成人を対象とした試験において、ベラパミル 80mg（経口投与）を反復投与した後にインダカテロール 300  $\mu$ g<sup>注</sup>（吸入投与）を単回投与したところ、インダカテロール単独投与時と比較してインダカテロールの C<sub>max</sub> 及び AUC はそれぞれ 1.5 倍、1.4～2.0 倍に上昇した。<sup>38)</sup>

#### <QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤>

$\beta_2$  刺激剤の一般的な注意として記載した。

$\beta_2$  刺激剤は細胞内へのカリウム取り込みを促進させるため、QT 間隔を延長させる可能性がある。そのため、MAO 阻害剤、三環系抗うつ剤等の QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤と本剤を併用すると、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。

#### <交感神経刺激剤>

$\beta_2$  刺激剤の一般的な注意として記載した。交感神経刺激剤である本剤と他の交感神経刺激剤を併用すると、アドレナリン作動性神経刺激作用が増大するおそれがある。

#### <キサラン誘導体、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）>

$\beta_2$  刺激剤の一般的な注意として記載した。

$\beta_2$  刺激剤は細胞内へのカリウム取り込みを促進させるため、血清カリウム値を低下させる可能性がある。

テオフィリンなどのキサラン誘導体は、ホスホジエステラーゼ活性を抑制することにより、cyclic AMP が増加し Na/K ポンプの活性化をきたし、血清カリウム値を低下させる可能性がある。

ステロイド剤及び上記の利尿剤は、腎の尿細管でのカリウム排泄促進作用を有するため、血清カリウム値を低下させる可能性がある。

したがって、本剤とキサラン誘導体、ステロイド剤、上記の利尿剤を併用すると、血清カリウム値の低下が増強される可能性がある。また、重篤な低カリウム血症は不整脈等の心血管事象を引き起こすおそれがあるため、これらの薬剤と併用する際は血清カリウム値に注意すること。

#### < $\beta$ 遮断剤（点眼剤を含む）>

$\beta_2$  刺激剤の一般的な注意として記載した。

$\beta$  遮断剤は  $\beta$  受容体に結合することにより作用を発揮する。そのため、本剤と併用した場合、 $\beta$  受容体において本剤と競合的に拮抗し、本剤の作用を減弱する可能性がある。

#### <参考>

##### ケトコナゾール (CYP3A4 及び Pgp の阻害剤)

外国人の健康成人を対象とした試験において、ケトコナゾール 200mg（経口投与）\*を反復投与した後にインダカテロール 300  $\mu$ g<sup>注</sup>（吸入投与）を単回投与したところ、インダカテロール単独投与時と比較してインダカテロールの C<sub>max</sub> 及び AUC はそれぞれ 1.3 倍及び 1.9 倍に上昇した。<sup>40)</sup>

\* 経口剤は国内では未発売

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には 1 回 1 カプセル（インダカテロールとして 150  $\mu$ g）を 1 日 1 回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。」である。

VIII-8. 副作用

(1) 重大な副作用と初期症状

**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 重篤な血清カリウム値の低下**（頻度不明）  
[9.1.6、10.2 参照]

**(解説)**  
β<sub>2</sub>刺激剤の一般的な注意として記載した。  
承認時までに実施された国内外の臨床試験では、重篤な血清カリウム値の低下は認められていないが、一般的に β<sub>2</sub>刺激剤は細胞内へのカリウム取り込みを促進させるため、血清カリウム値を低下させる可能性がある。血清カリウム値の低下はキサンチン誘導体、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）の併用により増強されることがある。また、低酸素血症により、血清カリウム値低下が心リズムに及ぼす作用を増強することがある。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こと。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5%以上	5%未満	頻度不明
感染症	—	鼻咽頭炎	上気道感染、副鼻腔炎
代謝及び栄養障害	—	—	糖尿病・高血糖
神経系障害	—	頭痛	めまい、錯感覚
心血管障害	—	心房細動、動悸	虚血性心疾患、頻脈
呼吸器障害	咳嗽	口腔咽頭痛	鼻漏、気管支痙攣
過敏症	—	蕁麻疹	血管浮腫、そう痒症、発疹
筋骨格系障害	—	筋痙縮	筋肉痛、筋骨格痛
その他	—	末梢性浮腫	胸痛、胸部不快感、口渇

慢性閉塞性肺疾患を対象とした第Ⅲ相臨床試験（B1302 試験、B1303 試験）の日本人投与例で認められた副作用及び CCDS（企業中核データシート）\*に記載されている副作用に基づいて記載した。

\* CCDS（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）  
各国の添付文書を作成する際に基準となる製品情報文書であり、本剤の CCDS はスイス ノバルティスファーマ社で作成されている。安全性情報、効能又は効果、用法及び用量、薬理学的情報及び製品に関するその他の情報が記載されており、世界中から集められた安全性情報が評価され、最新の情報が反映されるよう逐次改訂がおこなわれている。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

<第Ⅲ相臨床試験の日本人投与例で認められた副作用一覧\*1>  
 国際共同第Ⅲ相臨床試験（B1302 試験）及び国内長期投与試験（B1303 試験）  
 の本剤投与例の集計

		国際共同臨床試験 (B1302) <日本人>		国内長期投与 試験 (B1303)	合計
		150 μg	300 μg <sup>注</sup>	300 μg <sup>注</sup>	
		例数(%)	例数(%)	例数(%)	
解析症例		50	52	125	227
副作用発現症例		7(14.0)	13(25.0)	27(21.6)	47(20.7)
血液および リンパ系障 害	血小板減少症	—	1(1.9)	—	1(0.4)
心臓障害	不整脈	—	—	1(0.8)	1(0.4)
	心房細動	—	—	1(0.8)	1(0.4)
	第一度房室 ブロック	—	—	1(0.8)	1(0.4)
	右脚ブロック	—	—	1(0.8)	1(0.4)
	動悸	—	1(1.9)	1(0.8)	2(0.9)
	心室性期外 収縮	—	—	3(2.4)	3(1.3)
胃腸障害	便秘	1(2.0)	—	—	1(0.4)
	腹痛	—	—	1(0.8)	1(0.4)
	胃潰瘍	—	1(1.9)	—	1(0.4)
	口内炎	—	1(1.9)	—	1(0.4)
一般・全身 障害および 投与部位の 状態	末梢性浮腫	—	—	1(0.8)	1(0.4)
	突然死	—	—	1(0.8)	1(0.4)
感染症およ び寄生虫症	慢性中耳炎	1(2.0)	—	—	1(0.4)
	気管支炎	—	—	1(0.8)	1(0.4)
	喉頭炎	—	1(1.9)	—	1(0.4)
	鼻咽頭炎	—	—	1(0.8)	1(0.4)
	肺炎	—	1(1.9)	—	1(0.4)
臨床検査	血中コレステ ロール増加	1(2.0)	—	—	1(0.4)
	血中乳酸脱水 素酵素増加	1(2.0)	—	—	1(0.4)
	γ-グルタミル トランスフェ ラーゼ増加	1(2.0)	—	—	1(0.4)
	心電図 QT 延長	—	—	1(0.8)	1(0.4)
代謝および 栄養障害	脱水	—	—	1(0.8)	1(0.4)
筋骨格系お よび結合組 織障害	筋痙縮	1(2.0)	—	3(2.4)	4(1.8)
	筋骨格硬直	—	—	1(0.8)	1(0.4)
良性、悪性 および詳細 不明の新生 物（嚢胞お よびポリ プを含む）	前立腺癌	—	—	1(0.8)	1(0.4)
神経系障害	頭痛	1(2.0)	—	—	1(0.4)

腎および 尿路障害	排尿困難	—	1(1.9)	—	1(0.4)
呼吸器、 胸郭および 縦隔障害	咳嗽	2(4.0)	7(13.5)	11(8.8)	20(8.8)
	慢性閉塞性肺 疾患	1(2.0)	1(1.9)	1(0.8)	3(1.3)
	口腔咽頭不快 感	—	—	1(0.8)	1(0.4)
	口腔咽頭痛	—	1(1.9)	—	1(0.4)
皮膚および 皮下組織 障害	多汗症	—	—	1(0.8)	1(0.4)
	蕁麻疹	—	2(3.8)	—	2(0.9)

\*1：ICH 国際医薬用語集日本語版第 13.1 版(MedDRA/J version 13.1)の基本語を使用し表示した。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には 1 回 1 カプセル (インダカテロールとして 150  $\mu$ g) を 1 日 1 回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。」である。

VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

VIII-10. 過量投与

### 13. 過量投与

#### 13.1 症状

$\beta_2$  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) が過度にあらわれるおそれがある。外国において、慢性閉塞性肺疾患患者に対する 3,000  $\mu$ g の単回投与で、中等度の脈拍増加、収縮期血圧上昇及び QT 間隔延長が認められた。また、本剤 1 日 1 回 600  $\mu$ g を 1 年間投与した場合に認められた副作用は、推奨用量を投与した場合と全般的に類似していたが、更に振戦と貧血が認められた。  
[8.4 参照]

#### 13.2 処置

治療剤として心選択性  $\beta$  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。

#### (解説)

過量投与時には支持療法、対象療法を行い、症状が重篤な場合には入院させる等適切な処置を行うこと。治療剤としては心選択性  $\beta$  遮断剤 (アテノロール、メトプロロール、ベタキソロール、セリプロロール等) があるが、これらの薬剤の投与により気管支痙攣が発現する可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には 1 回 1 カプセル (インダカテロールとして 150  $\mu$ g) を 1 日 1 回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。」である。

## VIII-11. 適用上の注意

### 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]

#### （解説）

本剤専用の吸入用器具（ブリーズヘラー®）以外を用いて吸入した場合の有効性及び安全性は確立していないため、必ず専用の吸入用器具（ブリーズヘラー®）を用いて吸入すること。また、吸入にあたっては、本剤が正しく吸入されるよう、吸入用器具の使用方法及び吸入の仕方等を患者に十分に説明すること。呼吸状態の改善が認められない場合には本剤を内服していないか確認すること。

## VIII-12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

### 15. その他の注意

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において、本剤吸入直後の散発的な咳嗽（多くは15秒以内に発現し、持続時間は10秒程度）が平均11.3%~23.1%観察され、227例中1例（300 $\mu$ g<sup>注</sup>投与例）が咳嗽のため投与中止した。これらの咳嗽と気管支痙攣の発現や慢性閉塞性肺疾患の増悪、本剤の有効性低下との関連性は認められなかったと報告されている。

注）本剤の承認された用法及び用量は、1日1回150 $\mu$ gの吸入投与である。

#### （解説）

本剤の第Ⅱ相臨床試験で吸入直後に咳嗽を呈する患者が認められたことから、第Ⅲ相臨床試験（国際共同試験/B1320試験及び国内長期投与試験/B1303試験）では、有害事象とは別に吸入直後の咳嗽について、頻度、発現までの時間及び持続時間を来院毎に集計し、さらに有効性及び安全性評価に与える影響を詳細に検討した。その結果、散発的な咳嗽（多くは吸入後15秒以内に発現し、持続時間は10秒程度）が観察され、日本人227例中1例（300 $\mu$ g<sup>注</sup>投与例）が咳嗽のため投与中止したが、これらの咳嗽と気管支痙攣の発現や慢性閉塞性肺疾患の増悪、本剤の有効性低下との関連性は認められなかった。しかし、この吸入直後の咳嗽の発現率は、国際共同試験（B1302試験）の日本人102例において、本剤150 $\mu$ g投与群で11.3%、300 $\mu$ g<sup>注</sup>投与群で18.6%、また国内長期投与試験（B1303試験）125例において、300 $\mu$ g<sup>注</sup>投与群で23.1%に観察されていることから、その他の注意として設定した。

注）本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には1回1カプセル（インダカテロールとして150 $\mu$ g）を1日1回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。」である。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## IX. 非臨床試験に関する項目

### IX-1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI.薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

＜中枢神経系及び呼吸器系に関する安全性薬理試験＞

マウスにインダカテロール 2,000mg/kg を単回経口投与したとき、インダカテロール投与に関連した一般及び神経行動学的活動性並びに体温を含む中枢神経系機能への影響は認められなかった。また、ラットに 0.496mg/kg/日で吸入投与した試験において、インダカテロール投与に関連した中枢神経系又は呼吸器系への影響は認められなかった。

＜心血管系に関する安全性薬理試験＞

心血管系に対するインダカテロールの影響について *in vitro* 及び *in vivo* の系を用いて検討を行った。hERG チャネルアッセイにおける IC<sub>50</sub> 値は 1.6 µg/mL であった。

イヌを用いた吸入投与試験では、0.349mg/kg/日の投与量で一過性の心拍数増加及び QTc 値の短縮が認められた。

#### (3) その他の薬理試験

＜各種受容体に対する作用＞

アドレナリン B 受容体を含む 82 種類の受容体及びイオンチャンネルに対する作用を検討した。インダカテロールは B 受容体以外にもアドレナリン α<sub>1A</sub> (K<sub>i</sub>: 454 nM) 及び α<sub>1D</sub> (K<sub>i</sub>: 201 nM) 受容体に対して弱い親和性を示したが、それ以外の受容体及びイオンチャンネルに対して明らかな親和性を示さなかった。さらに、アドレナリン B 受容体遮断薬であるプロプラノロールで処理した *in vitro* ラット大動脈標本を用いてフェニレフリン誘発収縮に対する作用を測定したところ、インダカテロールが抑制作用を示したことから (EC<sub>50</sub> 値: 320 nM)、インダカテロールはアドレナリン α<sub>1D</sub> 受容体に対して拮抗作用を有するものと考えられた。

### IX-2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

＜単回経口投与：ラット、マウス、イヌ＞

インダカテロールを 1,600mg/kg の投与量でラット及びマウスに単回経口投与したところ、死亡は認められず忍容性は良好であった。概略の致死量は 1,600mg/kg 超であった。

インダカテロールを 100mg/kg の投与量でイヌに単回経口投与したところ、全例が早期切迫殺となった。10mg/kg では死亡例がみられなかったことから概略の致死量は 10 mg/kg 超、100mg/kg 未満と考えられた。

＜皮下投与：ラット、マウス＞

皮下投与ではマウス及びラット共に死亡がみられ、概略の致死量はマウスの雄で 50 mg/kg、マウスの雌及びラットの雌雄で 200mg/kg であった。

#### (2) 反復投与毒性試験

＜ラットを用いた反復吸入投与毒性試験＞

13 週間吸入投与毒性試験では、1 群雌雄各 10 例の Han Wistar 系ラットにインダカテロールを 0、0.30、1.01 及び 3.09mg/kg/日の投与量で吸入投与した。3.09mg/kg/日群で投与 2 日の投与中に一過性の努力性呼吸がみられた。体重増加量、摂餌量、眼科学的検査、血液生化学的検査、器官重量及び剖検においてインダカテロールの投与に起因する変化はなかった。血液学的検査では、3.09mg/kg/日群の投与 13 週で血小板数の低下が認められた。より高用量のインダカテロールを用いて実施した吸入投与毒性試験において、血小板に対する影響はみられなかったことから、この変化の毒性学的意義は低いと考えられた。病理組織学的検査では、3.09mg/kg/日群で鼻腔背側壁における嗅上皮の変性及びその結果生じる嗅上皮の再生性の過形成、1.01 及び 3.09mg/kg/日群で喉頭の扁平上皮化生及び扁平上皮の過形成が認められた。以上のことから、本試験の無毒性量は 0.30mg/kg/日と考えられた。



26 週間吸入投与毒性試験では、インダカテロールを 0、0.31、1.02 及び 3.14 mg/kg/日の投与量で吸入投与した。さらに、回復性試験動物として雌雄各 10 例のラットを対照群及び高用量群に割り当てた。本試験期間中に早期死亡が 4 例みられたが、その発現時期、死因及び病理組織学的な結果からインダカテロールの投与に起因しないと考えられた。一般状態の変化としてインダカテロール投与全群で筋量の増加がみられた。3.14mg/kg/日群では休業により筋量の減少がみられたが、回復には至らなかった。インダカテロール投与群の雄、並びに 1.02 及び 3.14mg/kg/日群の雌で摂餌量及び体重の増加がみられた。飲水量及び眼科学的検査において、インダカテロールの投与に起因する変化はなかった。血液学的検査では、3.14mg/kg/日群の投与 14 週の雌雄及び 25 週の雄、並びに 1.02mg/kg/日群では投与 25 週の雄で好中球及びリンパ球の増加を主因とする総白血球数の有意な増加がみられたが、休業期間後の測定値に統計学的な有意差はみられなかった。血液生化学的検査では、インダカテロール投与全群で血中グルコースの低下が投与 14 週に、さらに 3.14mg/kg/日群の雄で投与 25 週にみられた。インダカテロール投与全群で AST が上昇したが、休業期間後には回復した。

1.02mg/kg/日以上投与群の雄で精巣上体重量の有意な低下がみられ、また 3.14 mg/kg/日群では肝重量の有意な低下が認められた。これらの変化は軽微であり、病理組織学的変化を伴わなかったことから、毒性学的意義は低いと考えられた。

剖検ではインダカテロール投与全群で骨格筋量の増加がみられ、この変化は高用量群でより顕著に認められた。病理組織学的検査では、3.14mg/kg/日群の雄 4 例で喉頭腹側に扁平上皮化生がみられた。回復性試験動物では上皮における変化は認められなかった。

以上のことから、本試験における無毒性量は 1.02mg/kg/日と考えられた。

#### <イヌを用いた反復吸入投与毒性試験>

13 週間吸入投与毒性試験では、1 群雌雄各 3 例のイヌにインダカテロールを 0、0.02、0.12 及び 1.10mg/kg/日の投与量（推定平均投与量）で吸入投与した。試験期間中に死亡例は認められず、摂餌量、眼科学的検査、血液学的検査及び尿検査において、インダカテロール投与に関連した変化は認められなかった。0.12mg/kg/日以上投与群の雄で体重増加量の増加傾向がみられた。一般状態の変化として、1.10mg/kg/日群の雌雄で投与開始から 1 週間の期間の主に投与中及び直後～2 時間後に心拍数の増加が認められた。また、拍動の増加が投与開始後最初の数週間に 1.10mg/kg/日群で認められた。本所見はときに高度の頸動脈波を伴って発現した。血管拡張（耳、歯肉及び腹部の発赤）がインダカテロール投与全群で認められた。

心電図検査の結果、顕著な変化はみられなかった。血液生化学的検査では、0.12 mg/kg/日群及び 1.10mg/kg/日群でカリウムの上昇がみられ、1.10mg/kg/日群でクレアチンキナーゼの上昇が認められた。インダカテロール投与群で心重量の低下傾向が認められたが、これはインダカテロールの投与による体重増加に起因すると考えられた。血中トロポニン濃度の軽度な上昇がインダカテロール投与群で散見された。しかし、同様の変化は投与開始前にもみられており、インダカテロール投与に関連する傾向はみられなかったことから、偶発的变化であると考えられた。

剖検で、インダカテロール投与全群にわたり口腔粘膜の発赤が認められ、一般状態観察でみられた歯肉の発赤に一致していた。病理組織学的検査では、肝臓の門脈周囲に軽微から中等度のグリコーゲン沈着による肝細胞の空胞化が認められた。本所見は雄では 0.12mg/kg/日群の 3 例、1.10mg/kg/日群の 2 例に、雌では 0.02mg/kg/日群の 2 例及び 0.12mg/kg/日以上の投与群の全例にみられた。1.10mg/kg/日群の雌雄各 1 例に軽微から中等度の心筋線維化が認められた。

以上のことから、無毒性量は 0.12mg/kg/日であると考えられた。

39 週間吸入投与毒性試験では、1 群雌雄各 4 例のイヌにインダカテロールを 0、0.03、0.10 及び 0.31mg/kg/日の投与量で吸入投与した。さらに、回復性試験動物として雌雄各 2 例のイヌを対照群及び高用量群に割り当てた。

投与期間中に死亡は認められず、一般状態、摂餌量、眼科学的検査、血液学的検査、尿検査、器官重量及び剖検においてインダカテロール投与に関連する変化はみられなかった。

0.31mg/kg/日群の体重増加量は対照群と比較し増加したが、休業後には明らかな違いは認められなかった。心電図検査では、0.31mg/kg/日群の心拍数が

投与 13 週の投与 0.5 から 8 時間後及び投与 39 週の投与 0.5 から 1 時間後に増加し、QTe 値 (Bazett 及び Fridericia の式で補正) のわずかな延長が認められた。血液生化学的検査では、0.31mg/kg/日群でクレアチニンの上昇が認められ、この変化は 4 週間の休薬後にも持続していた。病理組織学的検査において、0.03mg/kg/日群の雌雄各 3 例、0.10 mg/kg/日群の雄 4 例及び雌 2 例、並びに 0.31mg/kg/日群の雌雄全例において、門脈周囲の肝細胞に軽微から軽度の空胞化がみられた。この肝細胞における変化は休薬期間後では認められなかったことから、可逆的変化と考えられた。  
以上のことから、無毒性量は 0.31mg/kg/日と考えられた。

(3) 遺伝毒性試験

復帰突然変異試験 (ネズミチフス菌)、染色体異常試験 (チャイニーズハムスター V79 細胞) 及び小核試験 (ラット) において、インダカテロールの遺伝毒性を示唆する結果は得られなかった。

(4) がん原性試験

がん原性は、トランスジェニック (CB6F1-rasH2) マウスに 26 週間経口投与又は Han Wistar 系ラットに 104 週間吸入投与して評価し、非発がん量はトランスジェニックマウスを用いた試験では 600mg/kg/日、ラットを用いた試験では雄で 2.09mg/kg/日、雌で 0.62mg/kg/日であった。

(5) 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>

インダカテロールをラットに 0、0.2、0.6 及び 2mg/kg/日の用量で、1 日 2 回皮下投与したところ、0.2mg/kg/日以上以上の雄で体重及び摂餌量の増加、並びに雌で交配前及び妊娠中の平均体重及び摂餌量の増加が認められた。受胎能及び初期胚発生に対する明らかな影響は認められなかった。受胎能及び初期胚発生に対する無毒性量は雌雄ともに 2mg/kg/日と考えられた。

<胚・胎児発生に関する試験>

ラットを用いた皮下投与による胚・胎児発生に関する試験 (0、0.1、0.3 及び 1mg/kg/日) では、1mg/kg/日以上以上の群で局所毒性、0.1mg/kg/日以上以上の群で体重増加、0.3mg/kg/日以上以上の群で摂餌量の増加がみられた。本試験では催奇形性は認められなかった。母動物の一般毒性に対する無毒性量は 0.1mg/kg/日未満、母動物の生殖発生毒性及び胎児に対する無毒性量は 1mg/kg/日と考えられた。また、吸入投与による胚・胎児発生に関する試験においても 2.7mg/kg/日の投与で催奇形性は認められなかった。

ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験 (0、0.1、1 及び 3mg/kg/日) では、インダカテロールを妊娠ウサギに皮下投与したところ 3mg/kg/日群で外傷、切傷、搔創、痂皮及び脱毛の発現率が増加した。また、投与期間中に摂餌量が減少した。3 mg/kg/日群で完全過剰肋骨の発現頻度は増加したが、催奇形性は認められなかった。母動物の一般毒性及び胎児に対する無毒性量は 1mg/kg/日であり、母動物の生殖発生毒性に対する無作用量は 3mg/kg/日と考えられた。

<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>

ラットを用いた皮下投与による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 (0、0.1、0.3 及び 1mg/kg/日) では、妊娠及び授乳期間中の雌ラットにインダカテロールを投与しても母動物に死亡及び一般状態の変化は認められなかった。0.3 mg/kg/日以上以上の群で体重パラメータの増加及び投与部位の変色が見られ、1mg/kg/日群で摂餌量の一過性の増加が認められた。出生児 (F1) では 0.3mg/kg/日以上以上の群で体重パラメータの可逆的な低下がみられた。1mg/kg/日群の雄で獲得/学習の基準到達動物数の低下がみられた。また、1mg/kg/日群で妊娠動物数の減少に伴う受胎能及び授胎能への影響が認められたが、交配能には影響はみられなかった。以上のことから、母動物の一般毒性及び F1 出生児に対する無毒性量は 0.1mg/kg/日であり、母動物の生殖発生毒性に対する無毒性量は 1mg/kg/日と考えられた。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

<免疫毒性試験>

マウスを用いた局所リンパ節試験及びモルモットを用いた皮膚感作性試験を実施し、インダカテロールの感作性能について評価した。その結果、マウスを用いた試験において軽度に感作性を示唆する結果が得られたが、モルモットを用いた試験ではインダカテロールによる皮膚感作性は認められなかった。

<光毒性>

*in vitro* 光毒性試験の結果、インダカテロールは光毒性を有する可能性が示された。

## X. 管理的事項に関する項目

X-1.	規制区分	製剤：オンブレス吸入用カプセル 150 $\mu$ g 処方箋医薬品 <sup>注)</sup> 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること 有効成分：インダカテロールマレイン酸塩 劇薬												
X-2.	有効期間	3年												
X-3.	包装状態での貯法	室温保存												
X-4.	取扱い上の注意	該当資料なし												
X-5.	患者向け資材	患者向医薬品ガイド：有り くすりのしおり：有り その他の患者指導箋： 「オンブレス®を吸入される患者様へ オンブレス®ブリーズヘラー®の使い方」 「XIII・2. その他の関連資料」の項参照												
X-6.	同一成分・同効薬	同一成分：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（ウルテ イブロ吸入用カプセル） 同効薬：サルメテロールキシナホ酸塩、ホルモテロールフマル酸塩												
X-7.	国際誕生年月日	2009年11月30日												
X-8.	製造販売承認年月日 及び承認番号、薬価 基準記載年月日、販 売開始年月日	製造販売承認年月日：2011年7月1日 承認番号：22300AMX00603000 薬価基準記載年月日：2011年9月12日 販売開始年月日：2011年9月20日												
X-9.	効能又は効果追加、 用法及び用量変更追 加等の年月日及びそ の内容	該当しない												
X-10.	再審査結果、再評価 結果公表年月日及び その内容	再審査結果：2020年12月24日付（厚生労働省発薬生1224第1号） 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条 第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。												
X-11.	再審査期間	2011年7月1日～2019年6月30日（終了）												
X-12.	投薬期間制限医薬品 に関する情報	投与期間に上限が設けられている製品に該当しない。												
X-13.	各種コード	オンブレス吸入用カプセル 150 $\mu$ g <table border="1"> <thead> <tr> <th>包装</th> <th>厚生労働省薬価基 準記載医薬品コー ド</th> <th>個別医薬品 コード (YJコード)</th> <th>HOT (13桁) 番号</th> <th>レセプト 電算処理 システム用 コード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>14カプセル ブリーズ ヘラー®</td> <td rowspan="2">2259710G1020</td> <td rowspan="2">2259710G1020</td> <td>1209648010201</td> <td rowspan="2">622096401</td> </tr> <tr> <td>28カプセル ブリーズ ヘラー®</td> <td>1209648010202</td> </tr> </tbody> </table>	包装	厚生労働省薬価基 準記載医薬品コー ド	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT (13桁) 番号	レセプト 電算処理 システム用 コード	14カプセル ブリーズ ヘラー®	2259710G1020	2259710G1020	1209648010201	622096401	28カプセル ブリーズ ヘラー®	1209648010202
包装	厚生労働省薬価基 準記載医薬品コー ド	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT (13桁) 番号	レセプト 電算処理 システム用 コード										
14カプセル ブリーズ ヘラー®	2259710G1020	2259710G1020	1209648010201	622096401										
28カプセル ブリーズ ヘラー®			1209648010202											
X-14.	保険給付上の注意	該当しない												

## XI. 文献

### XI-1. 引用文献

- |   | 社内文献 No.   |
|---|------------|
| 1) Donohue J.F. : COPD.2005; 2(1): 111-124 (PMID : 17136971)                                      | [20112473] |
| 2) 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 (2011年7月1日承認、CTD2.7.1-2.2.1.1)                                    | [20113030] |
| 3) 社内資料：日本人健康成人を対象とした反復投与試験   | [20113045] |
| 4) 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] |
| 5) 社内資料：肝機能障害が薬物動態に及ぼす影響 (2011年7月1日承認、CTD2.7.2-2.1.2.6)   | [20113040] |
| 6) 社内資料：外国人健康成人を対象とした反復投与試験   | [20113029] |
| 7) Khindri S. et al. : BMC Pulm Med. 2011; 11: 31 (PMID : 21615886)                               | [20123563] |
| 8) 社内資料：日本人 COPD 患者を対象とした用量設定試験 (2011年7月1日承認、CTD2.7.2-2.2.1.1)                                    | [20113201] |
| 9) Kato M. et al. : Allergol Int. 2010; 59(3): 285-293 (PMID:20567133)                            | [20112467] |
| 10) 社内資料：COPD 患者 (日本を含むアジア地域) を対象とした二重盲検比較試験 (2011年7月1日承認、CTD2.7.6-5.1.2)                         | [20113202] |
| 11) Kinoshita M. et al. : Respirology. 2012; 17(2): 379-389 (PMID: 22122202)                      | [20120751] |
| 12) 社内資料：COPD 患者 (海外) を対象としたプラセボ及びチオトロピウム対照比較試験 (ステージ2) (2011年7月1日承認、CTD)                         | [20113204] |
| 13) Donohue J.F. et al. : Am J Respir Crit Care Med. 2010; 182(2): 155-162 (PMID : 20463178)      | [20112712] |
| 14) 社内資料：COPD 患者 (海外) を対象としたプラセボ及びサルメテロール対照比較試験   | [20113205] |
| 15) Kornmann O. et al. : Eur Respir J. 2011; 37(2): 273-279 (PMID:20693243)                       | [20112468] |
| 16) 社内資料：COPD 患者 (日本) を対象とした長期投与試験 (2011年7月1日承認、CTD2.7.6-5.2.1)                                   | [20113203] |
| 17) 宮本 昭正ほか監修：『喘息治療における $\beta$ 刺激薬』, 2002: 29-59,メディカルレビュー社.                                     | [20113056] |
| 18) 社内資料：インダカテロール及びその誘導体の作用発現及び作用持続時間の検討 (摘出モルモット気管)  | [20113372] |
| 19) Summerhill S. et al. : J. Pharmacol Toxicol Methods. 2008; 58(3): 189-197 (PMID:18652905)     | [20113053] |
| 20) 社内資料：SDS ミセルを用いた細胞膜との相互作用の検討  | [20113375] |
| 21) 社内資料：アドレナリン $\beta$ 受容体に対するインダカテロールの <i>in vitro</i> における選択性及び機能活性 (2011年7月1日承認、CTD2.4-3.1.1) | [20113374] |
| 22) 社内資料：気管収縮作用に対する作用発現時間、持続時間 (摘出モルモット気管)  | [20113373] |
| 23) Naline E. et al. : Eur. Respir J. 2007; 29(3): 575-581 (PMID:17135231)                        | [20112470] |
| 24) 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 (2011年7月1日承認、CTD2.4-3.1.4)                                  | [20113370] |
| 25) 社内資料：アカゲザルを用いた $\beta$ 刺激剤のメサコリン誘発気道収縮に対する抑制作用 (2011年7月1日承認、CTD2.4-3.1.4)                     | [20113371] |
| 26) 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  | [20134492] |
| 27) Magnussen H. et al. : Respir Med. 2010; 104(12): 1869-1876 (PMID:20850959)                    | [20113206] |

- 28) 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 (2011 年 7 月 1 日承認、CTD2.7.1-2.2.1.2) [20113031]
- 29) 社内資料：臓器及び組織への分布 [20113044]
- 30) 社内資料：胎盤通過性 [20113042]
- 31) 社内資料：乳汁中代謝物 [20113043]
- 32) 社内資料：血漿及び血清中蛋白結合率 (2011 年 7 月 1 日承認、CTD2.6.4-4.1) [20113032]
- 33) 社内資料：吸収、代謝及び排泄の検討 (2011 年 7 月 1 日承認、CTD2.7.2-2.1.2.5) [20113033]
- 34) 社内資料：代謝酵素の同定 (2011 年 7 月 1 日承認、CTD2.6.4-5.2) [20113034]
- 35) 社内資料：UGT1A1 変異型の薬物動態 (2011 年 7 月 1 日承認、CTD2.7.2-2.1.2.7) [20113041]
- 36) 社内資料：Caco-2 細胞単層膜を用いた膜透過性試験 (2011 年 7 月 1 日承認、CTD2.6.4-7.2) [20113035]
- 37) 社内資料：エリスロマイシンとの薬物間相互作用 (2011 年 7 月 1 日承認、CTD2.7.2-2.1.2.10) [20113039]
- 38) 社内資料：リトナビルとの薬物間相互作用 (2011 年 7 月 1 日承認、CTD) [20134491]
- 39) 社内資料：ベラパミルとの薬物間相互作用 (2011 年 7 月 1 日承認、CTD2.7.2-2.1.2.9) [20113038]
- 40) 社内資料：ケトコナゾールとの薬物間相互作用 (2011 年 7 月 1 日承認、CTD2.7.2-2.1.2.8) [20113037]

XI-2. その他の参考文献

日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第 6 版作成委員会編集：『COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン 2022 第 6 版』,2018,メディカルレビュー社

## XII. 参考資料

### X II-1. 主な外国での発売状況

2022年9月現在、イギリス、オーストラリア、欧州など90カ国以上で承認されている。  
本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

#### 4. 効能又は効果

慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解

#### 6. 用法及び用量

通常、成人には1回1カプセル（インダカテロールとして150 $\mu$ g）を1日1回本剤専用の吸入器具を用いて吸入する。

海外の承認内容については、各国の最新の添付文書を確認すること。

主要国における承認状況（2023年12月時点）

国名	EU
販売名	Onbrez <sup>®</sup> Breezhaler <sup>®</sup> 、Osliff <sup>®</sup> Breezhaler <sup>®</sup> 、Hirobriz <sup>®</sup> Breezhaler <sup>®</sup>
販売会社	Novartis
剤型・規格	吸入粉末硬カプセル・150 $\mu$ g、300 $\mu$ g
承認年月日	2009年11月30日
効能又は効果	慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者における気道閉塞性障害の気管支拡張維持療法
用法及び用量	承認用量は、1日1回150 $\mu$ gカプセルを専用吸入器を用いて吸入投与すること。医師の判断のみで用量を増量すること。1日1回300 $\mu$ gカプセルの吸入投与については、息切れに関して、特に重症の患者で臨床的な追加のベネフィットが認められた。最大投与量は1日1回300 $\mu$ gである。

（2021年9月改訂）

### X II-2. 海外における臨床支援情報

#### 1) 妊娠に関する海外情報

本邦における本剤の「生殖能を有する者、妊婦、授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、EU添付文書や豪ADEC分類とは異なる。

#### 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。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、動物実験（ラット）で、胎盤通過性が報告されている。

#### 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。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。

出展	記載内容
欧州の添付文書 (2021年9月改訂)	<b>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</b>  <u>Pregnancy</u> There are no data from the use of indacaterol in pregnant women available. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity at clinically relevant exposures (see section

	<p>5.3). Like other beta2-adrenergic agonists, indacaterol may inhibit labour due to a relaxant effect on uterine smooth muscle. Onbrez Breezhaler should only be used during pregnancy if the expected benefits outweigh the potential risks.</p> <p><u>Breast-feeding</u> It is not known whether indacaterol/metabolites are excreted in human milk. Available pharmacokinetic/toxicological data in animals have shown excretion of indacaterol/metabolites in milk (see section 5.3). A risk to the breast-fed child cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from Onbrez Breezhaler therapy, taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.</p> <p><u>Fertility</u> A decreased pregnancy rate has been observed in rats. Nevertheless, it is considered unlikely that indacaterol will affect reproductive or fertility performance in humans following inhalation of the maximum recommended dose (see section 5.3).</p> <p><b>5.3 Preclinical safety data</b> Although indacaterol did not affect general reproductive performance in a rat fertility study, a decrease in the number of pregnant F1 offspring was observed in the peri- and post-developmental rat study at an exposure 14-fold higher than in humans treated with Onbrez Breezhaler. Indacaterol was not embryotoxic or teratogenic in rats or rabbits.</p>
--	--

オーストラリアでの分類

<p>オーストラリアの分類： (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)</p>	<p><b>B3</b> (2020年12月改訂)</p>
--	-----------------------------------

<参考>

分類の概要

オーストラリアの分類：An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy

Category B3

Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

2) 小児に関する海外情報

本邦における本剤の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、EU共通の添付文書とは異なる。



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。

出典	記載内容
欧州の添付文書 (2021年9月)	<b>4.2 Posology and method of administration</b> <i>Paediatric population</i> There is no relevant use of Onbrez Breezhaler in the paediatric population (under 18 years).

# XIII. 備考

## XIII-1. 調剤・服薬支援に際して臨牀的判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし（吸入剤のため）

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし（吸入剤のため）


## XIII-2. その他の関連資料

製品同梱の使用説明書

最新の資料については、弊社ホームページの医療関係者向けサイト (<https://www.drs-net.novartis.co.jp>) を確認すること

### オンブレスを吸入される患者様へ

本剤は吸入薬であって、**飲み薬ではありません**ので決して内服しないでください。




本剤を吸入している間は、**ウルティプロ®を吸入しないでください**（同じ薬が含まれています）

オンブレス プリーズヘラー®の使い方 **オンブレス**


**吸入器（プリーズヘラー®）の使い方：用意するもの**

「吸入器（プリーズヘラー®）」と薬剤カプセルが入った「アルミシート」を用意してください。

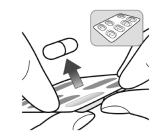
●吸入器（プリーズヘラー®）



●アルミシート



カプセルは、1枚のアルミシートに3カプセルと4カプセルの2列で合計7カプセル入っています。



※押し出すようにしてカプセルを取り出してください。  
※内服はしないでください。

**吸入器（プリーズヘラー®）のお手入れ方法**

- 週に一度を目安にお手入れします。乾いた清潔な布などでマウスピース（吸入口）の内側と外側を拭き取り、残っている薬（粉末）を取り除いてください。**水洗いはしないでください。**
- 30日を目安に新しい吸入器（プリーズヘラー®）に交換することをお勧めします。交換時期がきたら、医療従事者に相談ください。

吸入器（プリーズヘラー®）の使い方：吸入方法

- 1 吸入器（プリーズヘラー®）にカプセルを1つだけ充填します。
- 2 青色のボタンをしっかりと押し、離します。
- 3 息を吹き出してから正面を向いたまま、できるだけ深く吸入します。

吸入が終わったら…

空になっていることを確認し、カプセルを捨てます。

※カプセル内に薬（粉末）が残っている場合は、マウスピース（吸入口）を閉じてもう一度ステップ3を行ってください。

吸入器（プリーズヘラー®）のキャップを外し、マウスピース（吸入口）を開け、アルミシートから取り出したカプセル1つをカプセル充填部（穴）に入れます。



マウスピース（吸入口）を、「カチッ」と音がするまでしっかりと閉じます。



マウスピース（吸入口）にカプセルを直接入れて吸入することはできません。



両側の青色のボタンを1度だけ、しっかりと最後まで押します。  
（ボタンを押すことで、カプセルから薬剤が出るように穴をあけています）



最後まで押したら青色のボタンを離します。  
（ボタンを押したままでは吸入できません）



吸入する前に、必ず息を吹き出します。



吸入が終わったら、苦しならない程度に息を止め、マウスピース（吸入口）を口から離し、息を吹き出します。



息を吸い込むとカプセル充填部（穴）の中でカプセルが回転し、薬剤が放出されます。息を吸い込んでもカプセルの回転する音が聞こえない場合は、カプセルがカプセル充填部に詰まっている可能性があります。吸入器（プリーズヘラー®）の底部を軽くたたき、慎重にカプセルの詰まりをゆるめてください。このとき、両側の青色のボタンは押さず、ステップ3を行ってください。

薬（粉末）が残っている。空



本体を横に倒して空のカプセルを捨て、マウスピース（吸入口）を閉じてキャップを元に戻します。



**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

ONB00012ZG0003