

貯法：室温保存

\*\*有効期間：3年  
\*

	低用量	中用量	高用量
承認番号	30200AMX00489000	30200AMX00490000	30200AMX00491000
販売開始	2020年8月	2020年8月	2020年8月

喘息治療配合剤  
インダカテロール酢酸塩／  
モメタゾンフランカルボン酸エステル吸入用カプセル

**アテキュラ<sup>®</sup>** 吸入用カプセル低用量  
**アテキュラ<sup>®</sup>** 吸入用カプセル中用量  
**アテキュラ<sup>®</sup>** 吸入用カプセル高用量  
**ATECTURA<sup>®</sup>** inhalation capsules

処方箋医薬品  
(注意 - 医師等の処方箋により使用すること)

 NOVARTIS

**2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)**

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症の患者 [ステロイドの作用により症状を悪化させるおそれがある。]
- 2.3 デスマプレシン酢酸塩水和物 (男性における夜間多尿による夜間頻尿) を投与中の患者 [10.1参照]



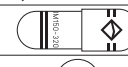
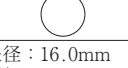
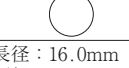

**3. 組成・性状**

**3.1 組成**

販売名	アテキュラ吸入用カプセル低用量	アテキュラ吸入用カプセル中用量	アテキュラ吸入用カプセル高用量
有効成分	1カプセル中インダカテロール酢酸塩173 $\mu$ g (インダカテロールとして150 $\mu$ g)及びモメタゾンフランカルボン酸エステル80 $\mu$ g	1カプセル中インダカテロール酢酸塩173 $\mu$ g (インダカテロールとして150 $\mu$ g)及びモメタゾンフランカルボン酸エステル160 $\mu$ g*	1カプセル中インダカテロール酢酸塩173 $\mu$ g (インダカテロールとして150 $\mu$ g)及びモメタゾンフランカルボン酸エステル320 $\mu$ g*
添加剤	乳糖水和物		

※：モメタゾンフランカルボン酸エステルの配合量は、本剤中用量とエナジア吸入用カプセル中用量で、また本剤高用量とエナジア吸入用カプセル高用量でそれぞれ異なるが、肺に到達し薬効発現が期待されるモメタゾンフランカルボン酸エステルの粒子量は、中用量同士、高用量同士で同程度である。(エナジア吸入用カプセル：インダカテロール酢酸塩、モメタゾンフランカルボン酸エステル及びグリコピロニウム臭化物の配合剤)

**3.2 製剤の性状**

販売名	アテキュラ吸入用カプセル低用量	アテキュラ吸入用カプセル中用量	アテキュラ吸入用カプセル高用量
性状	外観	無色透明の硬カプセル	無色透明の硬カプセル
	内容物	白色の粉末	白色の粉末
識別コード	◇・IM150-80	◇・IM150-160	◇・IM150-320
外形			
			
大きさ (約)	長径：16.0mm 短径：5.8mm 質量：0.073g	長径：16.0mm 短径：5.8mm 質量：0.073g	長径：16.0mm 短径：5.8mm 質量：0.073g

**4. 効能又は効果**

気管支喘息 (吸入ステロイド剤及び長時間作用性吸入 $\beta_2$ 刺激剤の併用が必要な場合)

**5. 効能又は効果に関連する注意**

患者に対し、次の注意を与えること。  
本剤は発現した発作を速やかに軽減する薬剤ではないので、急性の発作に対しては使用しないこと。

**6. 用法及び用量**

通常、成人にはアテキュラ吸入用カプセル低用量1回1カプセル (インダカテロールとして150 $\mu$ g及びモメタゾンフランカルボン酸エステルとして80 $\mu$ g) を1日1回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。

なお、症状に応じて以下用量の1回1カプセルを1日1回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。

- ・アテキュラ吸入用カプセル中用量 (インダカテロールとして150 $\mu$ g及びモメタゾンフランカルボン酸エステルとして160 $\mu$ g)
- ・アテキュラ吸入用カプセル高用量 (インダカテロールとして150 $\mu$ g及びモメタゾンフランカルボン酸エステルとして320 $\mu$ g)

**7. 用法及び用量に関連する注意**

- 7.1 本剤は吸入用カプセルであり、必ず本剤専用の吸入用器具 (ブリーズヘラー<sup>®</sup>) を用いて吸入し、内服しないこと。 [14.1.2参照]
- 7.2 本剤は1日1回、時間を問わず一定の時間帯に吸入すること。吸入できなかった場合は、可能な限り速やかに1回分を吸入すること。ただし1日1回を超えて吸入しないこと。

**8. 重要な基本的注意**

- 8.1 本剤は喘息の急性症状を速やかに軽減する薬剤ではないので、毎日規則正しく使用するよう患者を指導すること。
- 8.2 本剤の投与期間中に発現する気管支喘息の急性の発作に対しては、短時間作用性吸入 $\beta_2$ 刺激剤等の他の適切な薬剤を使用するよう患者に注意を与えること。  
また、その薬剤の使用量が増加したり、あるいは効果が十分でなくなってきた場合には、疾患の管理が十分でないことが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受診し医師の治療を求めよう患者に注意を与えること。  
そのような状態では患者の生命が脅かされる可能性があるため、患者の症状に応じてステロイド療法の強化 (本剤のより高い用量への変更等) を考慮すること。
- 8.3 本剤の投与終了後に症状の悪化があらわれることがあるので、患者自身の判断で本剤の使用を中止することがないように指導すること。また、投与を中止する場合には観察を十分に行うこと。
- 8.4 本剤の投与期間中に喘息に関連した事象及び喘息の悪化があらわれることがある。本剤の投与開始後に喘息症状がコントロール不良であったり、悪化した場合には、患者自身の判断で本剤の吸入を中止せずに、医師に相談するよう指導すること。

8.5 本剤は患者の喘息症状に応じて最適な用量を選択する必要があるため、本剤の投与期間中は患者を定期的に診察すること。

8.6 全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いが、吸入ステロイド剤の投与により全身性の作用（クッシング症候群、クッシング様症状、副腎皮質機能抑制、小児の成長遅延、骨密度の低下、白内障、緑内障を含む）が発現する可能性があるため、吸入ステロイド剤の投与量は患者毎に喘息をコントロールできる最少用量に調節すること。特に長期間、高用量投与の場合には定期的に検査を行い、全身性の作用が認められた場合には患者の喘息症状を観察しながら適切な処置を行うこと。

8.7 本剤の吸入により気管支痙攣が誘発され生命を脅かすおそれがある。気管支痙攣が認められた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8.8 過度に使用を続けた場合、不整脈、場合により心停止を起こすおそれがあるので、用法・用量を超えて使用しないよう注意すること。また、患者に対し、本剤の過度の使用による危険性を理解させ、1日1回を超えて使用しないよう注意を与えること。本剤の気管支拡張作用は通常24時間持続するので、その間は次の投与を行わないこと。[13.1参照]

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 結核性疾患又は感染症（有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症を除く）の患者  
症状を悪化させるおそれがある。

### 9.1.2 甲状腺機能亢進症の患者

症状を悪化させるおそれがある。

9.1.3 心血管障害（冠動脈疾患、急性心筋梗塞、不整脈、高血圧、心不全、QT間隔延長等）の患者又はこれらの既往歴のある患者  
症状を悪化させるおそれがある。

### 9.1.4 糖尿病の患者

血糖値をモニタリングするなど慎重に投与すること。高用量の $\beta_2$ 刺激剤又はステロイド剤を投与すると、血糖値が上昇するおそれがある。

### 9.1.5 てんかん等の痙攣性疾患のある患者

痙攣の症状を悪化させるおそれがある。

### 9.1.6 低酸素血症の患者

血清カリウム値に注意すること。低酸素血症により血清カリウム値の低下の心リズムに及ぼす影響が増強されることがある。[11.1.2参照]

## 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。モメタゾンフランカルボン酸エステルの経皮又は経口投与による動物実験（ラット、ウサギ）で催奇形性作用が報告されている。インダカテロールの動物実験（ウサギ）で骨格変異の発生率増加を伴う生殖発生毒性が報告されている。また、インダカテロールの動物実験（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。インダカテロール及びモメタゾンフランカルボン酸エステルの動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。

## 9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。[17.1.1、17.1.2参照]

## 10. 相互作用

インダカテロールは主に代謝酵素チトクロームP450 3A4 (CYP3A4) で代謝され、またP糖蛋白 (Pgp) の基質である。モメタゾンフランカルボン酸エステルの代謝にはCYP3A4が関与している。[16.4参照]

## 10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デスモプレシン酢酸塩水和物 ミニリンメルト (男性における夜間多尿による夜間頻尿) [2.3参照]	低ナトリウム血症が発現するおそれがある。	機序不明

## 10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4を阻害する薬剤 エリスロマイシン等 [16.7.1、16.7.4、16.7.5参照]	ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。  インダカテロールの血中濃度が上昇するおそれがある。エリスロマイシンとの併用投与によりインダカテロールのCmax及びAUCがそれぞれ1.2倍及び1.4~1.6倍に上昇したとの報告がある。	CYP3A4の活性を阻害することにより、モメタゾンフランカルボン酸エステルの代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある。  CYP3A4の活性を阻害することにより、インダカテロールの代謝が阻害され、血中濃度が上昇すると考えられる。
P糖蛋白を阻害する薬剤 ベラパミル等 [16.7.2参照]	インダカテロールの血中濃度が上昇するおそれがある。ベラパミルとの併用投与によりインダカテロールのCmax及びAUCがそれぞれ1.5倍及び1.4~2.0倍に上昇したとの報告がある。	P糖蛋白の活性を阻害することにより、インダカテロールの排泄が阻害され、血中濃度が上昇すると考えられる。
リトナビル [16.7.3参照]	インダカテロールのAUCが上昇するおそれがある。リトナビルとの併用投与によりインダカテロールのAUCが1.6~1.8倍に上昇したとの報告がある。	CYP3A4及びP糖蛋白の活性を阻害することにより、インダカテロールの代謝及び排泄が阻害されると考えられる。
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 MAO阻害剤 三環系抗うつ剤等	QT間隔が延長され心室性不整脈等のリスクが増大するおそれがある。	いずれもQT間隔を延長させる可能性がある。
交感神経刺激剤	インダカテロールの作用が増強するおそれがある。	交感神経刺激剤との併用により、アドレナリン作動性神経刺激が増大する可能性がある。
キサンチン誘導体利尿剤 サイアザイド系利尿剤 サイアザイド系類似利尿剤 ループ利尿剤 [11.1.2参照]	低カリウム血症による心血管事象（不整脈）を起こすおそれがあるため、血清カリウム値に注意すること。	キサンチン誘導体はアドレナリン作動性神経刺激を増大させるため、血清カリウム値の低下が増強する可能性がある。ステロイド剤及びこれらの利尿剤は尿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。
$\beta$ 遮断剤（点眼剤を含む）	インダカテロールの作用が減弱するおそれがある。やむを得ず併用する場合には、心選択性 $\beta$ 遮断剤が望ましいが、注意すること。	$\beta$ 遮断剤との併用により、インダカテロールの作用が拮抗される可能性がある。

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 アナフィラキシー（頻度不明）

血管浮腫、呼吸困難、舌・口唇・顔面の腫脹、蕁麻疹、皮疹などがあらわれることがある。

#### 11.1.2 重篤な血清カリウム値の低下（頻度不明）

[9.1.6、10.2参照]

#### 11.1.3 心房細動（頻度不明）

### 11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
感染症および寄生虫症	—	カンジダ症	—
免疫系障害	—	—	血管浮腫

	1%以上	1%未満	頻度不明
代謝および栄養障害	—	—	高血糖
神経系障害	—	—	頭痛
心臓障害	—	—	頻脈
呼吸器、胸郭および縦隔障害	発声障害	口腔咽頭痛	—
皮膚および皮下組織障害	—	—	発疹、そう痒症
筋骨格系および結合組織障害	筋痙縮	—	筋骨格痛

### 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）やステロイド剤による副腎皮質系機能抑制が発現するおそれがある。[8.8参照]

#### 13.2 処置

$\beta$ 刺激作用による心血管症状に対する治療剤として心選択性 $\beta$ 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。

### 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<sup>®</sup>）及び使用説明書を渡し、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) 吸入の直前にプリスター（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<sup>®</sup>）を用いて吸入し、内服しないこと。[7.1参照]

##### 14.1.3 吸入後

局所的な副作用（カンジダ症又は発声障害等）を予防するため、本剤吸入後に、うがいを実施するよう患者を指導すること。ただし、うがいが困難な場合には、口腔内をすすぐよう指導すること。また、口に含んだ水を飲み込まないよう指導すること。

### 16. 薬物動態

#### 16.1 血中濃度

日本人健康成人に本剤低用量（150/80 $\mu$ g）又は本剤高用量（150/320 $\mu$ g）を反復吸入投与したとき、投与初日及び投与14日目の血漿中濃度はインダカテロールは15分、モメタゾンフランカルボン酸エステルは1～2時間（中央値）でCmaxに達した。AUC<sub>0-24h</sub>から算出した累積率（Racc、平均値）は、インダカテロールで1.53～1.61、モメタゾンフランカルボン酸エステルで1.61～1.65であった。

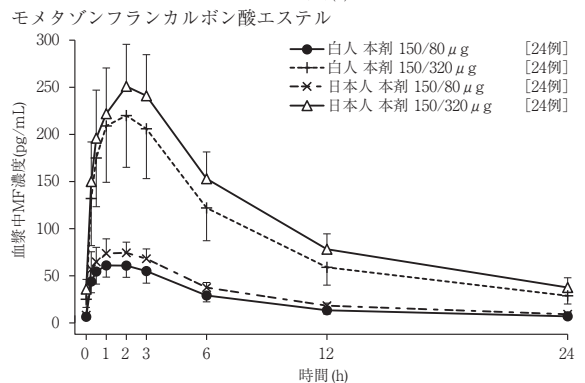
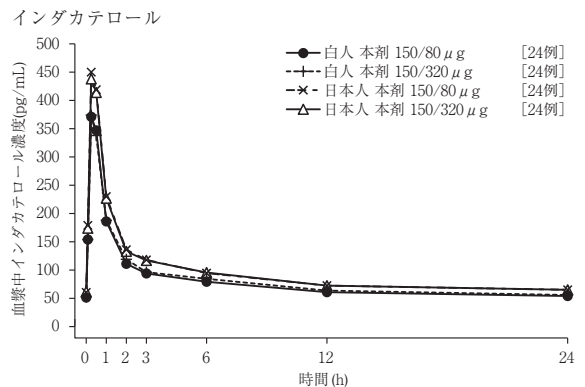
日本人健康成人に本剤150/80又は150/320 $\mu$ gを1日1回14日間反復吸入投与したときのインダカテロール及びモメタゾンフランカルボン酸エステルの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	投与日	インダカテロール	
		150/80 $\mu$ g 24例	150/320 $\mu$ g 24例
Tmax (h)	Day1	0.250 (0.250-0.500)	0.250 (0.250-0.500)
	Day14	0.250 (0.250-0.500)	0.250 (0.250-0.500)
Cmax (pg/mL)	Day1	307 $\pm$ 68.7	282 $\pm$ 76.0
	Day14	456 $\pm$ 74.1	440 $\pm$ 94.5
AUC <sub>0-24h</sub> (h $\cdot$ pg/mL)	Day1	840 $\pm$ 195 <sup>#</sup>	794 $\pm$ 186 <sup>*</sup>
	Day14	2290 $\pm$ 391	2280 $\pm$ 447

薬物動態パラメータ	投与日	モメタゾンフランカルボン酸エステル	
		150/80 $\mu$ g 24例	150/320 $\mu$ g 24例
Tmax (h)	Day1	1.00 (0.250-2.00)	2.00 (0.500-3.00)
	Day14	1.03 (0.250-2.00)	2.00 (2.00-3.00)
Cmax (pg/mL)	Day1	52.5 $\pm$ 8.11	165 $\pm$ 36.7
	Day14	77.4 $\pm$ 14.1	254 $\pm$ 45.7
AUC <sub>0-24h</sub> (h $\cdot$ pg/mL)	Day1	438 $\pm$ 68.5	1640 $\pm$ 316
	Day14	694 $\pm$ 94.0	2630 $\pm$ 482

Tmax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。  
#：23例  
\*：21例

日本人及び白人健康成人に本剤150/80又は150/320 $\mu$ gを1日1回14日間反復吸入投与したときのインダカテロール及びモメタゾンフランカルボン酸エステルの14日目の血漿中濃度推移



MF：モメタゾンフランカルボン酸エステル  
インダカテロールの血漿中濃度は平均値、モメタゾンフランカルボン酸エステルの血漿中濃度は平均値 $\pm$ 標準偏差（日本人）又は平均値-標準偏差（白人）で示した。

本剤を吸入投与したときの定常状態におけるインダカテロール及びモメタゾンフランカルボン酸エステルの血漿中トラフ濃度は、単剤投与時のインダカテロールマレイン酸塩、及びモメタゾンフランカルボン酸エステル（ツイストヘラーによる低用量200 $\mu$ g、中用量400 $\mu$ g及び高用量800 $\mu$ g）と同程度であった。

#### 16.2 吸収

健康成人に本剤を吸入投与したときのインダカテロールの絶対的バイオアベイラビリティは約43%と推定された<sup>1)</sup>（外国人のデータ）。

健康成人にインダカテロールを経口投与<sup>2)</sup>したときの吸入投与時に対する相対的バイオアベイラビリティは46%であり、インダカテロールは消化管からも吸収されることが考えられた<sup>2)</sup>（外国人のデータ）。

#### 16.3 分布

インダカテロールのヒト血清中蛋白結合率は94%～95%、ヒト血漿中蛋白結合率は95%～96%であった<sup>3)</sup>。

健康成人にインダカテロールを静脈内投与したときの分布容積は2,560Lであった<sup>1)</sup>（外国人のデータ）。

モメタゾンフランカルボン酸エステルのヒト血漿蛋白結合率は99.0%～99.5%であった。

#### 16.4 代謝

健康成人男子に<sup>14</sup>Cインダカテロール800 $\mu$ g<sup>3)</sup>を単回経口投与したとき、血清中には主として未変化体が存在し、総放射能の約1/3を

占めた。主な代謝経路は、ベンジル炭素の一水酸化、グルクロン酸抱合、酸化的開裂及びN-脱アルキル化反応と推察された<sup>4)</sup>。

インダカテロールは主としてCYP3A4とUGT1A1で代謝され、Pgpの低親和性の基質であることが示唆された<sup>5,6)</sup>(外国人のデータ)。

モメタゾンフランカルボン酸エステルはヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験では広範な代謝が認められ、生成する複数の代謝物の1つとして6β水酸化体が確認された。6β水酸化体の生成に関与するP450分子種はCYP3A4であることが確認されている。[10.参照]

## 16.5 排泄

日本人健康成人男子にインダカテロールを単回吸入投与したとき、未変化体の尿中排泄量は投与量の1.6%~1.9%であった。また、このときの腎クリアランスは1.2~1.7L/hであった。インダカテロールの全身クリアランス(23L/h)との比較から、腎排泄の寄与は小さいことが示唆された。健康成人男子に<sup>14</sup>C標識したインダカテロール800μgを単回経口投与したとき、投与量の85%が糞中に排泄され、尿中への排泄は9.7%であった。糞中への排泄は未変化体(投与量の54%)及び水酸化代謝物(投与量の24%)が主であった<sup>1,4,7)</sup>(日本人及び外国人のデータ)。

健康成人男性に<sup>3</sup>H-モメタゾンフランカルボン酸エステル約971μg<sup>3)</sup>を単回吸入投与したとき、放射能は主に糞中に排泄され(73.5%)、尿中放射能排泄率は7.57%であった(外国人のデータ)。

## 16.6 特定の背景を有する患者

### 16.6.1 肝機能障害患者におけるインダカテロールの薬物動態

軽度及び中等度の肝機能障害患者にインダカテロールを単回吸入投与したとき、インダカテロールのCmaxは健康成人の0.98倍及び0.77倍、AUCは健康成人の0.87~1.0倍及び0.95~1.1倍であった。肝機能障害による血清中蛋白結合率の変化はみられなかった。重度の肝機能障害患者に対する検討は行っていない<sup>8)</sup>(外国人のデータ)。

### 16.6.2 UGT1A1変異型を有する被験者におけるインダカテロールの薬物動態

活性の低いUGT1A1変異型を有する被験者においてインダカテロールを反復吸入投与したとき、定常状態時のCmax及びAUCはそれぞれ野生型を有する被験者の1.2倍であった<sup>9)</sup>(外国人のデータ)。

## 16.7 薬物相互作用

### 16.7.1 インダカテロールとエリスロマイシン

健康成人男子にエリスロマイシン400mg(経口投与)とインダカテロール300μg(吸入投与)を併用したとき、インダカテロールのCmax及びAUCがそれぞれ1.2倍及び1.4~1.6倍に上昇した<sup>10)</sup>(外国人のデータ)。[10.2参照]

### 16.7.2 インダカテロールとベラパミル

健康成人男子にベラパミル80mg(経口投与)とインダカテロール300μg(吸入投与)を併用したとき、インダカテロールのCmax及びAUCがそれぞれ1.5倍及び1.4~2.0倍に上昇した<sup>11)</sup>(外国人のデータ)。[10.2参照]

### 16.7.3 インダカテロールとリトナビル

健康成人にリトナビル300mg(経口投与)とインダカテロール300μg(吸入投与)を併用したとき、インダカテロールのAUCが1.6~1.8倍に上昇した<sup>12)</sup>(外国人のデータ)。[10.2参照]

### 16.7.4 インダカテロールとケトコナゾール(経口剤は国内未発売)

健康成人男子にケトコナゾール200mg(経口投与)とインダカテロール300μg(吸入投与)を併用したとき、インダカテロールのCmax及びAUCがそれぞれ1.3倍及び1.9倍に上昇した<sup>13)</sup>(外国人のデータ)。[10.2参照]

### 16.7.5 モメタゾンフランカルボン酸エステルとケトコナゾール(経口剤は国内未発売)

健康成人男子にケトコナゾール200mgを1日2回(経口投与)とモメタゾンフランカルボン酸エステル400μgを1日2回(ツイストヘラーによる吸入投与)を併用したとき、血漿中モメタゾンフランカルボン酸エステル濃度の明らかな上昇を示す例が認められた(外国人のデータ)。[10.2参照]

注) 承認されたインダカテロールの用法及び用量は、1日1回150μgの吸入投与である。承認されたモメタゾンフランカルボン酸エステルの最大用量は1日800μgである。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験(2301試験、本剤中用量・高用量を評価した試験)

中用量~高用量ICS又は低用量ICS/LABAでコントロールが不十分な気管支喘息患者(12歳以上75歳以下)2216例(16歳以上75歳以下の日本人患者118例を含む)を対象とした52週間の実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験で、本剤中用量(1日1回150/160μg)、高用量(1日1回150/320μg)、モメタゾンフランカルボン酸エステル(MF)中用量(1日1回400μg)、MF高用量(1日2回400μg)又はサルメテロール/フルチカゾン ディスカス(1日2回50/500μg)を吸入投与した。投与26週後のトラフFEV<sub>1</sub>は下表のとおりであり、本剤中用量とMF中用量、本剤高用量とMF高用量の各対比較において、統計学的に有意な差が認められた。

本剤による副作用は、52週間の治療期間中に本剤高用量群で8.4%(443例中37例)、本剤中用量群で6.4%(437例中28例)に認められた。主な副作用は、本剤高用量群では発声障害1.1%(443例中5例)及び本剤中用量群では発声障害0.9%(437例中4例)であった<sup>14)</sup>。[9.7参照]

投与26週後におけるトラフFEV<sub>1</sub>(L)のベースラインからの変化量(FAS、OC)

投与群		ベースライン	投与26週後	ベースラインからの変化量	本剤群とMF群との差 [95%信頼区間] <sup>#</sup> 調整後p値 <sup>*,**</sup>
中用量群	本剤	2.121±0.564 (437)	2.417±0.725 (389)	0.293±0.394 (389)	0.211 [0.167,0.255] <0.001
	MF	2.084±0.612 (443)	2.187±0.718 (376)	0.077±0.369 (376)	
高用量群	本剤	2.115±0.625 (443)	2.419±0.759 (396)	0.292±0.350 (396)	0.130 [0.086,0.173] <0.001
	MF	2.132±0.592 (440)	2.275±0.726 (373)	0.145±0.362 (373)	
S/F群		2.047±0.600 (444)	2.266±0.706 (391)	0.241±0.350 (391)	

平均値±標準偏差(例数)

MF中用量:モメタゾンフランカルボン酸エステル400μgを1日1回、MF高用量:モメタゾンフランカルボン酸エステル400μgを1日2回、S/F:サルメテロールキシナホ酸塩/フルチカゾンプロピオン酸エステルの配合剤(50/500μg)を1日2回

#:投与群、年齢(17歳以下又は18歳以上)、地域、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン値、ベースラインと評価時点の交互作用、気管支拡張薬吸入前のFEV<sub>1</sub>及び気管支拡張薬吸入後のFEV<sub>1</sub>を固定効果、地域でネスト化した実施医療機関を変量効果としたMMRM、被験者内相関に無構造の分散共分散行列を仮定

\*:有意水準は両側5%、trimmed Simes testに基づき多重性を調整

#### 17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験(2303試験、本剤低用量を評価した試験)

低用量ICSでコントロールが不十分な気管支喘息患者(12歳以上75歳以下)802例(16歳以上75歳以下の日本人患者

52例を含む)を対象とした12週間の実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験で、本剤低用量(150/80 $\mu$ g)又はモメタゾンフランカルボン酸エステル(MF)低用量(200 $\mu$ g)を1日1回吸入投与した。投与12週後のトラフFEV<sub>1</sub>は下表のとおりであり、本剤低用量とMF低用量との対比較において、統計学的に有意な差が認められた。

本剤による副作用は、本剤低用量群で3.8%(396例中15例)に認められた。主な副作用は、発声障害0.8%(396例中3例)及び咳嗽0.8%(396例中3例)であった<sup>15)</sup>。[9.7参照]

投与12週後におけるトラフFEV<sub>1</sub>(L)(FAS、OC)

投与群	ベースライン	投与12週後	本剤群とMF群との差 [95%信頼区間] <sup>#</sup> p値 <sup>*,**</sup>
本剤低用量群	2.329± 0.666 (395)	2.584± 0.765 (377)	0.182 [0.148, 0.217] <0.001
MF低用量群	2.322± 0.640 (399)	2.376± 0.711 (376)	

平均値±標準偏差(例数)

MF低用量：モメタゾンフランカルボン酸エステル200 $\mu$ gを1日1回  
#：投与群、年齢(17歳以下又は18歳以上)、地域、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン値、ベースラインと評価時点の交互作用、気管支拡張薬吸入前のFEV<sub>1</sub>及び気管支拡張薬吸入後のFEV<sub>1</sub>を固定効果、地域でネスト化した実施医療機関を変量効果としたMMRM、被験者内相関に無構造の分散共分散行列を仮定

※：有意水準は両側5%

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

〈インダカテロール〉

長時間作用性の $\beta$ 受容体刺激薬であり、 $\beta_1$ 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す<sup>16)</sup>。

〈モメタゾンフランカルボン酸エステル〉

合成ステロイドであり、グルココルチコイド受容体に親和性を示す<sup>17)</sup>。

### 18.2 気管支拡張作用

〈インダカテロール〉

覚醒下モルモットにおけるセロトニン及び麻酔下アカゲザルにおけるメサコリンによる気管支収縮に対して持続的な抑制作用を示した<sup>18,19)</sup>。

### 18.3 抗炎症作用

〈モメタゾンフランカルボン酸エステル〉

ヒトのヘルパーT細胞からのインターロイキン-4(IL-4)及びIL-5産生を抑制した<sup>20)</sup>(*in vitro*)。能動感作マウスにおいて、抗原惹起による気管支肺胞洗浄液又は肺組織における好酸球等の炎症細胞数増加、肺組織におけるIL-4及びIL-5のmRNA発現に対して、吸入投与により抑制作用を示した<sup>21)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

インダカテロール酢酸塩 (Indacaterol Acetate)

化学名

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

分子式

C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

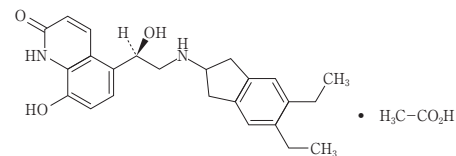
分子量

452.54

性状

白色～黄色又は淡褐色の粉末である。

化学構造式



一般的名称

モメタゾンフランカルボン酸エステル  
(Mometasone Furoate)

化学名

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

分子式

C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>6</sub>

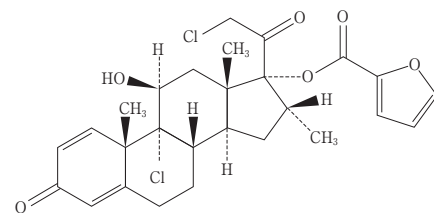
分子量

521.43

性状

白色の粉末である。

化学構造式



## 20. 取扱い上の注意

光及び湿気を避けるため、ブリスター包装のまま保存すること。

## 21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 22. 包装

〈アテキュラ吸入用カプセル 低用量〉

14カプセル (7カプセル×2シート、ブリーズヘラー<sup>®</sup>1個)

〈アテキュラ吸入用カプセル 中用量〉

14カプセル (7カプセル×2シート、ブリーズヘラー<sup>®</sup>1個)

〈アテキュラ吸入用カプセル 高用量〉

14カプセル (7カプセル×2シート、ブリーズヘラー<sup>®</sup>1個)

## 23. 主要文献

- 社内資料：吸入投与時の絶対的バイオアベイラビリティの評価 (オンプレス2011年7月1日承認、CTD2.7.1-2.2.1.1) [20113030]
- 社内資料：吸入投与時と経口投与時のバイオアベイラビリティの比較 (オンプレス2011年7月1日承認、CTD 2.7.1-2.2.1.2) [20113031]
- 社内資料：血漿及び血清中蛋白結合率 (オンプレス2011年7月1日承認、CTD2.6.4-4.1) [20113032]
- 社内資料：吸収、代謝及び排泄の検討 (オンプレス2011年7月1日承認、CTD2.7.2-2.1.2.5) [20113033]
- 社内資料：代謝酵素の同定 (オンプレス2011年7月1日承認、CTD2.6.4-5.2) [20113034]
- 社内資料：Caco-2細胞単層膜を用いた膜透過性試験 (オンプレス2011年7月1日承認、CTD2.6.4-7.2) [20113035]
- 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 (オンプレス2011年7月1日承認、CTD2.7.2-2.1.1.1) [20113036]
- 社内資料：肝機能障害が薬物動態に及ぼす影響 (オンプレス2011年7月1日承認、CTD2.7.2-2.1.2.6) [20113040]

- 9) 社内資料：UGT1A1変異型の薬物動態（オンプレス2011年7月1日承認、CTD2.7.2-2.1.2.7） [20113041]
- 10) 社内資料：エリスロマイシンとの薬物間相互作用（オンプレス2011年7月1日承認、CTD2.7.2-2.1.2.10） [20113039]
- 11) 社内資料：ベラパミルとの薬物間相互作用（オンプレス2011年7月1日承認、CTD2.7.2-2.1.2.9） [20113038]
- 12) 社内資料：リトナビルとの薬物間相互作用 [20134491]
- 13) 社内資料：ケトコナゾールとの薬物間相互作用（オンプレス2011年7月1日承認、CTD2.7.2-2.1.2.8） [20113037]
- 14) 社内資料：気管支喘息患者（日本人を含む）を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（本剤中・高用量）（2020年6月29日承認、CTD2.7.6-4.1.1） [20200195]
- 15) 社内資料：気管支喘息患者（日本人を含む）を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（本剤低用量）（2020年6月29日承認、CTD2.7.6-4.1.2） [20200196]
- 16) 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*In vitro*における選択性及び機能活性（オンプレス2011年7月1日承認、CTD2.4-3.1.1） [20113374]
- 17) Valotis A., et al. : J. Pharm. Sci. 2004;93:1337-1350. [20200198]
- 18) 社内資料：覚醒下モルモットにおけるインダカテロールの作用持続の検討（オンプレス2011年7月1日承認、CTD2.4-3.1.4） [20113370]
- 19) 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（オンプレス2011年7月1日承認、CTD2.4-3.1.4） [20113371]
- 20) Umland SP., et al. : J. Allergy Clin. Immunol. 1997;100:511-519. [20200199]
- 21) Chapman RW., et al. : Arzneimittel-Forsch./Drug Res. 1998;48:384-391. [20200200]

#### 24. 文献請求先及び問い合わせ先

ノバルティスファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト  
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT  
**0120-003-293**  
受付時間：月～金 9:00～17:30  
（祝日及び当社休日を除く）  
[www.novartis.co.jp](http://www.novartis.co.jp)

#### 26. 製造販売業者等

##### 26.1 製造販売（輸入）

**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

(06)