

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

COPD治療配合剤

ビレーズトリ[®] エアロスフィア[®] 56吸入
エアロスフィア[®] 120吸入

ブデソニド/グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールフマル酸塩水和物製剤

BREZTRI[®] AEROSPHERE[®] 56・120inhalations

剤 形	吸入エアゾール剤
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回噴霧量 (送達量) 中ブデソニド160 µg、グリコピロニウム臭化物9.0 µg (グリコピロニウムとして7.2 µg)、ホルモテロールフマル酸塩水和物5.0 µg (ホルモテロールフマル酸塩として4.8 µg) を含有する。
一 般 名	和名:ブデソニド (JAN) /グリコピロニウム臭化物 (JAN) / ホルモテロールフマル酸塩水和物 (JAN) (日局) 洋名: Budesonide (JAN) /Glycopyrronium Bromide (JAN) / Formoterol Fumarate Hydrate (JAN) (日局)
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬 価 基 準 収 載 ・ 販 売 開 始 年 月 日	[ビレーズトリエアロスフィア56吸入] 製造販売承認年月日:2019年6月18日 薬価基準収載年月日:2019年9月4日 販売開始年月日:2019年9月4日 [ビレーズトリエアロスフィア120吸入] 製造販売承認年月日:2019年6月18日 薬価基準収載年月日:2022年5月25日 販売開始年月日:2022年6月6日
製 造 販 売 (輸 入) ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元:アストラゼネカ株式会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター Tel 0120-189-115 医療関係者向けホームページ (MediChannel) https://med.astrazeneca.co.jp/

本 IF は 2022 年 3 月 改 訂 (第 4 版) の 電 子 添 文 の 記 載 に 基 づ き 改 訂 し た。
最新の情報には、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。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

(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、IF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IFの位置付け、IF記載様式、IF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IF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IF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IFが速やかに提供されることとなった。最新版のIF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IF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IFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF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. IFとは

IF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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF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IF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IF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。

IF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. IFの利用にあたって

電子媒体のIF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IFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF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、IF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、IF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、IF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「XII. 参考資料」、「XIII. 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

IF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。IF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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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IF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、IF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	10. 容器・包装	13
1. 開発の経緯.....	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	
2. 製品の治療学的特性.....	2	(2) 包装	
3. 製品の製剤学的特性.....	2	(3) 予備容量	
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	2	(4) 容器の材質	
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2	11. 別途提供される資材類.....	14
(1) 承認条件		12. その他.....	14
(2) 流通・使用上の制限事項			
6. RMP の概要.....	3		
II. 名称に関する項目	4	V. 治療に関する項目	15
1. 販売名.....	4	1. 効能又は効果.....	15
(1) 和名		2. 効能又は効果に関連する注意.....	15
(2) 洋名		3. 用法及び用量.....	15
(3) 名称の由来		(1) 用法及び用量の解説	
2. 一般名.....	4	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	
(1) 和名 (命名法)		4. 用法及び用量に関連する注意.....	17
(2) 洋名 (命名法)		5. 臨床成績.....	17
(3) ステム		(1) 臨床データパッケージ	
3. 構造式又は示性式.....	5	(2) 臨床薬理試験	
4. 分子式及び分子量.....	5	(3) 用量反応探索試験	
5. 化学名 (命名法) 又は本質.....	5	(4) 検証的試験	
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	5	(5) 患者・病態別試験	
		(6) 治療的使用	
		(7) その他	
III. 有効成分に関する項目	6	VI. 薬効薬理に関する項目	47
1. 物理化学的性質.....	6	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....	47
(1) 外観・性状		2. 薬理作用.....	47
(2) 溶解性		(1) 作用部位・作用機序	
(3) 吸湿性		(2) 薬効を裏付ける試験成績	
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点		(3) 作用発現時間・持続時間	
(5) 酸塩基解離定数			
(6) 分配係数		VII. 薬物動態に関する項目	51
(7) その他の主な示性値		1. 血中濃度の推移.....	51
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	8	(1) 治療上有効な血中濃度	
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	8	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	
		(3) 中毒域	
		(4) 食事・併用薬の影響	
IV. 製剤に関する項目	9	2. 薬物速度論的パラメータ.....	53
1. 剤形.....	9	(1) 解析方法	
(1) 剤形の区別		(2) 吸収速度定数	
(2) 製剤の外観及び性状		(3) 消失速度定数	
(3) 識別コード		(4) クリアランス	
(4) 製剤の物性		(5) 分布容積	
(5) その他		(6) その他	
2. 製剤の組成.....	10	3. 母集団 (ポピュレーション) 解析.....	53
(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤		(1) 解析方法	
(2) 電解質等の濃度		(2) パラメータ変動要因	
(3) 熱量		4. 吸収.....	54
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	10	5. 分布.....	54
4. 力価.....	10	(1) 血液－脳関門通過性	
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	10	(2) 血液－胎盤関門通過性	
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	11	(3) 乳汁への移行性	
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	13	(4) 髄液への移行性	
8. 他剤との配合変化 (物理化学的変化).....	13		
9. 溶出性.....	13		

(5) その他の組織への移行性	
(6) 血漿蛋白結合率	
6. 代謝	57
(1) 代謝部位及び代謝経路	
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率	
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	
7. 排泄	60
8. トランスポーターに関する情報	61
9. 透析等による除去率	61
10. 特定の背景を有する患者	61
11. その他	61
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	62
1. 警告内容とその理由	62
2. 禁忌内容とその理由	62
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	63
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	63
5. 重要な基本的注意とその理由	63
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	64
(1) 合併症・既往歴等のある患者	
(2) 腎機能障害患者	
(3) 肝機能障害患者	
(4) 生殖能を有する者	
(5) 妊婦	
(6) 授乳婦	
(7) 小児等	
(8) 高齢者	
7. 相互作用	67
(1) 併用禁忌とその理由	
(2) 併用注意とその理由	
8. 副作用	69
(1) 重大な副作用と初期症状	
(2) その他の副作用	
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	72
10. 過量投与	72
11. 適用上の注意	72
12. その他の注意	73
(1) 臨床使用に基づく情報	
(2) 非臨床試験に基づく情報	

IX. 非臨床試験に関する項目	74
1. 薬理試験	74
(1) 薬効薬理試験	
(2) 安全性薬理試験	
(3) その他の薬理試験	
2. 毒性試験	75
(1) 単回投与毒性試験	
(2) 反復投与毒性試験	
(3) 遺伝毒性試験	
(4) がん原性試験	
(5) 生殖発生毒性試験	
(6) 局所刺激性試験	
(7) その他の特殊毒性	
X. 管理的事項に関する項目	79
1. 規制区分	79
2. 有効期間	79
3. 包装状態での貯法	79
4. 取扱い上の注意	79
5. 患者向け資材	79
6. 同一成分・同効薬	79
7. 国際誕生年月日	80
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	80
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	80
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	80
11. 再審査期間	80
12. 投薬期間制限に関する情報	80
13. 各種コード	80
14. 保険給付上の注意	80
XI. 文献	81
1. 引用文献	81
2. その他の参考文献	84
XII. 参考資料	86
1. 主な外国での発売状況	86
2. 海外における臨床支援情報	88
XIII. 備考	91
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての 参考情報	91
(1) 粉碎	
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	
2. その他の関連資料	92

略語集

略語及び専門用語	用語の説明
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC ₀₋₁₂	投与後 0 時間から 12 時間までの AUC
BALF	気管支肺胞洗浄液
BCRP	乳がん耐性蛋白質
BMD	骨密度
BMI	Body Mass Index
cAMP	環状アデノシンーリン酸
CAT	COPD アセスメントテスト
CD-1	cluster of differentiation-1
CL/F	見かけの全身クリアランス
C _{max}	最高血漿中濃度
C _{min}	最低血漿中濃度
COPD	慢性閉塞性肺疾患
CYP	シトクロム P450
DPI	乾燥粉末吸入剤
eGFR	推算糸球体濾過量
F ₀	母動物世代
F ₁	第一世代
F ₂	第二世代
FEV ₁	1 秒量
FEV ₁ AUC _{x-y}	投与後 x 時間から y 時間までの FEV ₁ 曲線下面積
FVC	努力肺活量
GM-CSF	顆粒球マクロファージコロニー刺激因子
IAR	即時型喘息反応
IC ₅₀	50%阻害濃度
ICS	吸入ステロイド薬
ITT	Intent-to-treat

略語及び専門用語	用語の説明
LABA	長時間作用性吸入 β ₂ 刺激薬
LAMA	長時間作用性吸入抗コリン薬
LAR	遅発型喘息反応
LOCS III	Lens Opacities Classification System III
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein
MDI	定量噴霧式吸入剤
mITT	修正 ITT
NCA	ノンコンパートメント解析
NOAEL	無毒性量
OAT	Organic anion transporter
OATP	Organic anion transporting polypeptide
OCT	Organic cation transporter
P-gp	P-糖蛋白質
pMDI	加圧式定量噴霧吸入剤
PPK	母集団薬物動態
QOL	生活の質
QTc	心拍数で補正した QT 間隔
QTcI	被験者毎に補正した QT 間隔
RH	相対湿度
SD	Sprague Dawley
SGRQ	聖ジョージ病院の呼吸障害に関する質問票
t _{1/2}	終末相消失半減期
TBH	タービュヘイラー
TDI	Transition Dyspnea Index
T _{max}	最高血漿中濃度到達時間
V _{ss} /F	見かけの定常状態分布容積

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

慢性閉塞性肺疾患 (慢性気管支炎、肺気腫) (以下、COPD) は世界的に死亡者数が多く、死亡要因の第3位となっており (2019年時点)、日本でも男性の死亡要因の第10位となっている (2020年時点)。COPDの治療は気管支拡張薬の吸入が主だが、日本のCOPD患者の平均年齢は72歳りと高齢であることが報告されており、高齢者は吸気流量が低下しているため、吸入が容易ではないCOPD患者が多く存在している。また、吸入ステロイド薬 (ICS)、長時間作用性吸入 β_2 刺激薬 (LABA)、長時間作用性吸入抗コリン薬 (LAMA) を併用する場合、2種類以上の吸入器を使用するCOPD患者も多く、それぞれの吸入手技を習得する必要があった。

ビレーズトリ®エアロスフィア® (以下、ビレーズトリ) は、米国Pearl Therapeutics社で開発された加圧式吸入エアゾール剤であり、1吸入当たりICSであるブデソニド160 μg 、LABAであるホルモテロールフマル酸塩水和物5.0 μg (ホルモテロールフマル酸塩として4.8 μg)、LAMAであるグリコピロニウム臭化物9.0 μg (グリコピロニウムとして7.2 μg) を配合した加圧式定量噴霧吸入器 (pMDI) による吸入薬である。pMDIは、努力呼吸を必要としないため、吸気流量の低いCOPD患者でも吸入しやすいとされている吸入器である²⁾。第III相国際共同臨床試験 (PT010006試験) において、ビレーズトリは、グリコピロニウム/ホルモテロールpMDI、ブデソニド/ホルモテロールpMDIに比べ、主要評価項目である投与12~24週のトラフFEV₁値のベースラインからの変化量を有意に増加させた³⁾。

ビレーズトリは、3つの薬剤を多孔性粒子である担体に接着させ、肺の中枢から末梢の気道まで送達することを目指して開発された、世界初の薬剤送達技術を有している。この薬剤を含む担体は、肺の中枢から末梢の気道まで到達するのに適していると考えられている粒子径であること⁴⁾、多孔性で薬剤結晶と比較して比重が軽いこと⁵⁾ から、薬剤を肺の末梢の気道まで送達することが期待できる⁶⁾。また、多孔性粒子は、肺サーファクタントと同様のリン脂質で構成されているため、肺や気道の表面に沈着しやすいと考えられる。さらに、多孔性粒子は共懸濁液としても機能し、薬剤結晶を沈降しにくくする。

ビレーズトリに含まれるブデソニドとホルモテロールの配合剤は、シムビコート®タービュヘイラー®として、気管支喘息及びCOPD治療薬*として、2022年9月現在、120カ国以上で承認されている。

ビレーズトリは、COPD治療薬***として2018年9月に承認申請を行い、有効性と安全性が評価され、2019年6月に承認を取得、2019年9月に発売し、2022年9月現在、米国、EU諸国、中国及び日本を含む40カ国以上の国と地域において承認されている。また、2022年3月には、吸入デバイスの変更を目的とした製造販売承認事項一部変更承認を取得し、2022年9月現在、新しい吸入デバイスは、米国、EU諸国、オーストラリア及び日本を含む30カ国以上の国と地域にて承認されている。

注) ブデソニド/ホルモテロールpMDIは国内未承認

* 気管支喘息 (吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合)

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

***慢性閉塞性肺疾患 (慢性気管支炎、肺気腫) の諸症状の緩解 (吸入ステロイド剤、長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合)

2. 製品の治療学的特性

(1) 有効性

効果発現時間

- ビレーズトリエアロスは中等症から最重症のCOPD患者において、吸入5分後に、ベースラインからFEV₁が175mL増加した。

※FEV₁のベースラインからの変化量が100mLを超えた時点効果を効果発現時とした基準での検討

呼吸機能改善効果

- ビレーズトリエアロスは中等症から最重症のCOPD患者の12～24週のトラフFEV₁を改善した。

増悪に対する効果

- ビレーズトリエアロスは中等症から最重症のCOPD患者において、中等度から重度のCOPD増悪率を減少させた。

(「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験⑥ PT010006:KRONOS試験」、「V. 5. (7) その他」の項参照)

(2) 安全性

重大な副作用として、心房細動 (0.2%)、重篤な血清カリウム値の低下 (頻度不明) が報告されている。

主な副作用 (1%以上) として、口腔カンジダ、発声障害、筋痙縮が報告されている。

電子添文の副作用の項及び臨床成績の項の安全性の結果を参照すること。

(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

複数の成分を、肺の中樞から末梢の気道まで送達することを目指して開発された、世界初の薬剤送達技術を有するpMDI。

(「I. 1. 開発の経緯」の項参照)

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料、最適使用推進ガイドライン等	有無
医薬品リスク管理計画 (RMP)	(「I. 6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	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

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。(「I. 6. RMPの概要」の項参照)

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画 (RMP) の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> ・心血管系事象 ・重篤な血清カリウム値の低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・肺炎 ・副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (副腎皮質機能抑制、骨障害、眼障害等) ・喘息に関連した死亡、入院及び挿管 	該当事項なし
有効性に関する検討事項		
該当事項なし		

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動 ・副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討 (及び実行)
追加の医薬品安全性監視活動 ・製造販売後データベース調査〔心血管系事象〕
有効性に関する調査・試験の計画
該当事項なし

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動 ・電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動 該当事項なし

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。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ビレーズトリ®エアロスフィア® 56吸入

ビレーズトリ®エアロスフィア® 120吸入

(2) 洋名

Breztri® Aerosphere® 56 inhalations

Breztri® Aerosphere® 120 inhalations

(3) 名称の由来

Breztri: 「Breeze (そよ風)」と「Breathe (呼吸)」の「Brez」と3薬効成分による治療であることから「triple」の「tri」をとって「Breztri」と名付けられた。

Aerosphere: 薬剤結晶と比べて比重の軽い担体がキャリアとなって薬剤を送達させる技術を用いたことから、空気のように軽い「Aero」と担体の「sphere」をとって「Aerosphere」と名付けられた。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ブデソニド (JAN)

グリコピロニウム臭化物 (JAN)

ホルモテロールフマル酸塩水和物 (JAN) (日局)

(2) 洋名 (命名法)

Budesonide (JAN, INN)

Glycopyrronium Bromide (JAN, INN)

Formoterol Fumarate Hydrate (JAN) (日局)、Formoterol (INN)

(3) ステム

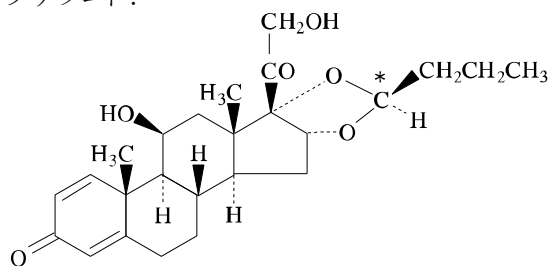
アセタール誘導体の局所使用ステロイド: -onide

第4級アンモニウム化合物: -ium

フェネチルアミン誘導体の気管支拡張剤: -terol

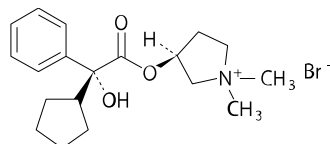
3. 構造式又は示性式

ブデソニド:



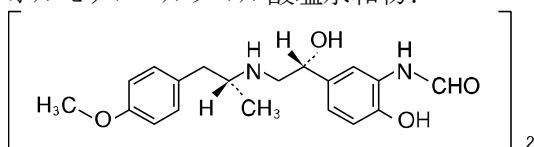
*:本品は22位の不斉炭素原子におけるエピマーの混合物である。

グリコピロニウム臭化物:



及び鏡像異性体

ホルモテロールフマル酸塩水和物:



・HO₂C-CH=CH-CO₂H・2H₂O 及び鏡像異性体

4. 分子式及び分子量

	分子式	分子量
ブデソニド	C ₂₅ H ₃₄ O ₆	430.53
グリコピロニウム臭化物	C ₁₉ H ₂₈ BrNO ₃	398.33
ホルモテロールフマル酸塩水和物	(C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₄) ₂ ・C ₄ H ₄ O ₄ ・2H ₂ O	840.91

5. 化学名 (命名法) 又は本質

ブデソニド:

(+)-[(*RS*)-16 α ,17 α -butyridenedioxy-11 β ,21-dihydroxy-1,4-pregnadiene-3,20-dione]

グリコピロニウム臭化物:

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

ホルモテロールフマル酸塩水和物:

N-(2-Hydroxy-5-{(1*RS*)-1-hydroxy-2-[(1*RS*)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethylamino]ethyl}phenyl)formamide hemifumarate monohydrate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験薬コード:PT010

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

ブデソニド:

本品は白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

グリコピロニウム臭化物:

本品は白色の結晶性の粉末である。

ホルモテロールフマル酸塩水和物:

本品は白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

1) 各種溶媒における溶解度

ブデソニド:

溶 媒	溶解性	
	1 gを溶かすに要する溶媒量 (mL)	日本薬局方の溶解度表記
クロロホルム	3.1	溶けやすい
メタノール	29	やや溶けやすい
アセトニトリル	66	やや溶けにくい
エタノール (95)	31	やや溶けにくい
アセトン	36	やや溶けにくい
エタノール (99.5)	41	やや溶けにくい
ジエチルエーテル	910	溶けにくい
水	10000以上	ほとんど溶けない

グリコピロニウム臭化物:

溶 媒	溶解性	
	1 gを溶かすに要する溶媒量 (mL)	日本薬局方の溶解度表記
水	10以上30未満	やや溶けやすい
アルコール	10以上30未満	やや溶けやすい
クロロホルム	10000以上	ほとんど溶けない
エーテル	10000以上	ほとんど溶けない

ホルモテロールフマル酸塩水和物:

溶 媒	溶解性	
	1 gを溶かすに要する溶媒量 (mL)	日本薬局方の溶解度表記
酢酸 (100)	4	溶けやすい
メタノール	11	やや溶けやすい
水	6000	極めて溶けにくい
エタノール (95)	7000	極めて溶けにくい
ジエチルエーテル	10000以上	ほとんど溶けない

2) 各種pH溶媒に対する溶解度

該当しない

(3) 吸湿性

ブデソニド:

本品はRH93%以下の条件下では吸湿性を示さない。

グリコピロニウム臭化物:

吸湿性を示さない。

ホルモテロールフマル酸塩水和物:

わずかに吸湿性を示す。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点:

ブデソニド: 約240°C (分解)

グリコピロニウム臭化物: 193.2~194.5°C

ホルモテロールフマル酸塩水和物: 約138°C (分解)

(5) 酸塩基解離定数

ブデソニド:

pKa: 化学構造上解離基がなく、また、水にほとんど溶けないため、測定していない。

グリコピロニウム臭化物:

pKa (強酸) : 約11.53、pKa (強塩基) : 約-4.3

ホルモテロールフマル酸塩水和物:

pKa1: 7.9、pKa2: 9.2

(6) 分配係数

ブデソニド:

(n-オクタノール/水系)

濃 度	分配係数
0.1 w/v%	5.4×10^2
1.0 w/v%	6.2×10^2

グリコピロニウム臭化物:

n-オクタノール/水での分配係数 Log Pow: -0.99

ホルモテロールフマル酸塩水和物:

n-オクタノール/リン酸緩衝液 (pH7.4) での分配係数 (25°C) : 2.6 (イオン強度0.2)

(7) その他の主な示性値

ブデソニド:

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: 102~+109° (0.25 g、クロロホルム、25 mL、100 mm)

グリコピロニウム臭化物:

旋光性は示さない。

ホルモテロールフマル酸塩水和物:

本品のメタノール溶液 (1→100) は旋光性を示さない。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) ブデソニド：長期保存及び加速試験

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25°C	60%RH	—	アルミ容器	12カ月	規格内
加速試験	40°C	75%RH	—		6カ月	規格内

試験項目：外観、乾燥減量、含量、有機不純物、粒度分布、微生物限度試験

(2) グリコピロニウム臭化物：長期保存及び加速試験

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25°C	60%RH	—	高密度ポリエチレン容器 /アルミ袋 (乾燥剤入り)	48カ月	規格内
加速試験	40°C	75%RH	—		6カ月	規格内

試験項目：性状、含量、有機不純物、粒度分布、微生物限度試験

(3) ホルモテロールフマル酸塩水和物：長期保存及び加速試験

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25°C	60%RH	—	高密度ポリエチレン容器 /低密度ポリエチレン袋	60カ月	規格内
加速試験	40°C	75%RH	—		6カ月	規格内

試験項目：外観、水分、含量、類縁物質

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

ブデソニド：

局外規「ブデソニド」による。

グリコピロニウム臭化物：

赤外吸収スペクトル測定法 (ATR法)

ホルモテロールフマル酸塩水和物：

日局「ホルモテロールフマル酸塩水和物」による。

定量法：

ブデソニド：

液体クロマトグラフィー

グリコピロニウム臭化物：

液体クロマトグラフィー

ホルモテロールフマル酸塩水和物：

日局「ホルモテロールフマル酸塩水和物」による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別



用時作動により一定量の薬液が噴霧される吸入エアゾール剤である。

(2) 製剤の外観及び性状

<タイプ1>

販売名	ビレーズトリ®エアロスフィア® 56吸入
外観	
性状	本剤の内容物は白色の懸濁液である。

<タイプ2>

販売名	ビレーズトリ®エアロスフィア®	
	56吸入	120吸入
外観		
性状	本剤の内容物は白色の懸濁液である。	

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

有効成分(ブデソニド、グリコピロニウム臭化物及びホルモテロールフマル酸塩水和物)と多孔性粒子を液状の噴射剤中で懸濁させた液が缶に加圧充填されている。

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤

販売名	ビレーズトリ®エアロスフィア®	
	56吸入	120吸入
有効成分	1回噴霧量 (送達量) : ブデソニド160 µg グリコピロニウム臭化物9.0 µg (グリコピロニウムとして7.2 µg) ホルモテロールフマル酸塩水和物5.0 µg (ホルモテロールフマル酸塩として4.8 µg)	
添加剤	多孔性粒子 (1,2-ジステアロイル- <i>sn</i> -グリセロ-3-ホスホコリン及び塩化カルシウム水和物から成る)、1,1,1,2-テトラフルオロエタン	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. カ価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

合成過程上混入する可能性のある類縁物質及び分解物は次のとおりである。

ブデソニド由来の不純物

名称	由来
16 α ,17-[(1 <i>RS</i>)-butylidenebis(oxy)]-21-hydroxypregna-1,4-diene-3,11,20-trione	合成不純物 分解生成物
11 β -hydroxy-3,17-dioxoandrost-1,4-diene-16-yl butanoate	分解生成物
16 α ,17 α -[(1 <i>RS</i>)-butylidenebis(oxy)]-11 β -hydroxy-3-oxoandrosta-1,4-dien-17-carboxylic acid	分解生成物

グリコピロニウム臭化物由来の不純物

名称	由来
2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetic acid	合成不純物 分解生成物

ホルモテロールフマル酸塩由来の不純物

名称	由来
1-(3-Amino-4-hydroxyphenyl)-2-[[2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethanol	合成不純物 分解生成物
<i>N</i> -[2-Hydroxy-5-[1-[[2-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]phenyl]amino]-2-[[2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]phenyl]formamide	合成不純物 分解生成物
(2 <i>RS</i>)-1-(4-Methoxyphenyl)propan-2-amine	合成不純物 分解生成物
<i>N</i> -(5-Formyl-2-hydroxyphenyl)formamide	合成不純物 分解生成物
<i>N</i> -{3-bromo-2-hydroxy-5-[(1 <i>R</i>)-1-hydroxy-2-[(2 <i>R</i>)-1-(4-methoxyphenyl)propan-2-yl]amino}ethyl]phenyl}formamide (and enantiomer)	分解生成物

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 個包装での安定性

<タイプ1>

ビレーズトリエアロスフィア56吸入及び120吸入は、缶の充填量のみが異なるため、ICHガイドラインに従ってビレーズトリエアロスフィア28吸入及び120吸入の試験を実施し、56吸入の安定性試験を省略した。なお、120吸入製剤（タイプ1）は現在発売していない。また、本邦では28吸入製剤の製造販売承認は取得していない。

28吸入：

試験	保存条件		保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度			
長期保存試験	25°C	60%RH	アルミ袋包装 (乾燥剤入り) バルブ上向き・下向き	24カ月	規格内
中間的試験	30°C	75%RH		12カ月	規格内
加速試験	40°C	75%RH		6カ月	6カ月時点でホルモテロールフマル酸塩由来の分解生成物が増加した。

試験項目：性状、1缶当たりの含量、分解生成物、水分、送達量均一性、空気力学的粒度
ただし、中間的試験は、1缶当たりの含量、分解生成物、送達量均一性

120吸入:

試験	保存条件		保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度			
長期保存試験	25°C	60%RH	アルミ袋包装 (乾燥剤入り) バルブ上向き・下向き	24カ月	規格内
中間的試験	30°C	75%RH		12カ月	規格内
加速試験	40°C	75%RH		6カ月	3カ月時点で送達量均一性が規格外となった。

試験項目:性状、1缶当たりの含量、分解生成物、水分、送達量均一性、空気力学的粒度

ただし、中間的試験は、1缶当たりの含量、分解生成物、送達量均一性

<タイプ2>

56吸入:

試験	保存条件		保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度			
長期保存試験	25°C	60%RH	アルミ袋包装 (乾燥剤入り) バルブ下向き	24カ月	規格内
加速試験	40°C	75%RH		6カ月	6カ月時点でホルモテロールフマル酸塩由来の分解生成物が増加した。

試験項目:性状、1缶当たりの含量、分解生成物、水分、送達量均一性、空気力学的粒度

120吸入:

試験	保存条件		保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度			
長期保存試験	25°C	60%RH	アルミ袋包装 (乾燥剤入り) バルブ下向き	24カ月	規格内
加速試験	40°C	75%RH		6カ月	6カ月時点でホルモテロールフマル酸塩由来の分解生成物が増加した。

試験項目:性状、1缶当たりの含量、分解生成物、水分、送達量均一性、空気力学的粒度

(2) 個包装から取り出した状態での安定性

<タイプ1>

アルミ袋から取り出した後、25°C/75%RHで保存した際の安定性を検討した結果、28吸入製剤は3週間、120吸入製剤は3カ月間安定であることが確認された。また、容れ目 (缶の充填量) のみが異なる56吸入製剤も28吸入製剤と同様に3週間安定であると推察された。

検体	保存条件		保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度			
28吸入	25°C	75%RH	アルミ袋から 取り出した状態 バルブ水平向き	6週	3週までは変化しなかったが6週時点でホルモテロールフマル酸塩由来の分解生成物が増加した。
120吸入				3カ月	規格内

試験項目:性状、1缶当たりの含量、分解生成物、水分、送達量均一性、空気力学的粒度

<タイプ2>

検体	保存条件		保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度			
56吸入	25°C	75%RH	アルミ袋から 取り出した状態 バルブ水平向き	6週	規格内
120吸入				3カ月	規格内

試験項目:性状、1缶当たりの含量、分解生成物、水分、送達量均一性、空気力学的粒度

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性

該当しない

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

未使用の吸入器をはじめて使用するときは、吸入準備操作 (振る→空噴霧) を、56吸入製剤は合計で4度、120吸入製剤は合計で2度行うこと。

アクチュエーターを週1回洗浄すること。

吸入準備操作、洗浄方法は「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照。

(2) 包装

〈ビレーズトリエアロスフィア 56吸入〉

1本 [1本 (アルミ袋、乾燥剤入り) ×1]

〈ビレーズトリエアロスフィア 120吸入〉

1本 [1本 (アルミ袋、乾燥剤入り) ×1]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

<タイプ1>

構成部品	材質
用量インジケーター	アセタール樹脂、ポリカーボネート
缶	アルミニウム
アクチュエーター	ポリプロピレン
キャップ	ポリプロピレン

<タイプ2>

構成部品	材質
用量インジケーター	ポリプロピレン、ポリブチレンテレフタレート、ステンレス
缶	アルミニウム
アクチュエーター	ポリプロピレン
キャップ	ポリプロピレン

製品仕様 (構成と各部の名称) は、「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照。

廃棄については、缶は空になっても壊したり、穴を開けたり火中に投じないこと。地方自治体により定められた廃棄処理法に従うこと。

11. 別途提供される資材類

缶を押しやすくするための補助器具「プッシュサポーター」を用意している。

注意:「プッシュサポーター」は本剤専用であり、医薬品ではない。

請求先:弊社MR

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の諸症状の緩解（吸入ステロイド剤、長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）

<解説>

中等症から最重症の日本人及び外国人のCOPD患者を対象とした本剤の第III相試験（PT010006：KRONOS試験）において、本剤のCOPDに対する維持療法としての有効性が確認された。有効性主要評価項目である第12～24週の朝の投与前トラフFEV₁において、本剤は対照群であるブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物の配合吸入剤（ブデソニド/ホルモテロールMDI）、並びにグリコピロニウム臭化物/ホルモテロールフマル酸塩水和物の配合吸入剤（ビベスピ®エアロスフィア®：以下、ビベスピ）と比較してそれぞれ統計学的に有意な改善を示した。この結果から、本剤投与による肺機能の改善にはブデソニドとグリコピロニウム臭化物がそれぞれ寄与していることが示された。さらに、本剤群における中等度又は重度のCOPD増悪率は、ビベスピ群と比較して低く、本剤のCOPD増悪に対する効果にブデソニドが寄与していることが確認された。

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 本剤はCOPDに対する長期管理薬として使用する薬剤であり、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ことから設定した。COPD増悪時における急性期治療に関しては、ガイドライン等を参照のうえ、患者の状態に応じた適切な治療を行うこと。
- 5.2 本剤は気管支喘息治療薬として承認されていないことから設定した。本剤の気管支喘息患者に対する有効性・安全性については確認されていない。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人には、1回2吸入（ブデソニドとして320 μ g、グリコピロニウムとして14.4 μ g、ホルモテロールフマル酸塩として9.6 μ g）を1日2回吸入投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

1) ブデソニドの用量設定

中等症から重症のCOPD患者及び軽症から中等症の持続型喘息成人患者を対象とした探索的試験により、本剤及びブデソニド/ホルモテロールMDIのCOPD患者を対象とした第III相試験で検討するブデソニドの用法・用量は、320 µg 1日2回が最適であることが示された。

(「V. 5. (3) 用量反応探索試験」、「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

2) グリコピロニウム臭化物及びビベスピの用量設定

本剤のCOPD治療におけるグリコピロニウム臭化物の用量は、ビベスピの臨床開発プログラムの一環として評価した。グリコピロニウム臭化物の用量は、同剤の定量噴霧式吸入剤 (グリコピロニウムMDI: 有効成分としてグリコピロニウム臭化物を使用したことを除き、本剤と同じ処方 of 吸入デバイスを使用) の用量反応を検討した試験、並びにビベスピの用量反応性を検討した試験の結果に基づいて決定した。なおグリコピロニウムMDI及びビベスピの用量反応性を検討する試験は並行して計画及び実施した。上記したグリコピロニウムMDI及びビベスピの探索的試験から得られたデータを総合すると、グリコピロニウム14.4 µg 1日2回投与が本剤及びビベスピの第III相試験でさらに検討すべき用法・用量として最適と考えられた。

また、ホルモテロールMDI、グリコピロニウムMDI並びにビベスピの探索的試験のデータを総合すると、ビベスピの第III相試験で検討すべき配合剤としての用法・用量は、14.4/9.6 µg (グリコピロニウム/ホルモテロールフマル酸塩) 1日2回投与が最も適切と考えられた。

(「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照)

3) ホルモテロールフマル酸塩水和物の用量設定

COPD患者を対象としたホルモテロールフマル酸塩水和物の定量噴霧式吸入剤 (ホルモテロールMDI: 有効成分としてホルモテロールフマル酸塩水和物を使用したことを除き、本剤と同じ処方 of 吸入デバイスを使用) の探索的試験の結果、本剤及びビベスピの第III相試験で検討するホルモテロールフマル酸塩水和物の用法・用量は、ホルモテロールフマル酸塩として9.6 µg 1日2回投与が最適と考えられた。

(「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照)

4) ビレーズトリの用量設定を裏付ける検証的試験の要約

中等症から最重症の日本人及び外国人のCOPD患者を対象とした本剤の第III相国際共同試験として、KRONOS試験が実施された。同試験では本剤の用法・用量として320/14.4/9.6 µg (ブデソニド/グリコピロニウム/ホルモテロールフマル酸塩) 1日2回投与が選択された。また対照群として、本剤と同じ投与量の有効成分を含有するブデソニド/ホルモテロールMDIあるいはビベスピを投与する群、並びにCOPDの承認用量にてシムビコート®タービュヘイラー®を投与する群を設定した。投与期間は24週間であった。当試験における有効性及び安全性の結果に基づき、本剤320/14.4/9.6 µg 1日2回投与の臨床的有用性が示された。

さらに、KRONOS試験の継続試験として実施されたPT010007試験及びPT010008試験において本剤の長期投与時の安全性が確認されており、有効性評価においても本剤の効果は投与期間を通して継続することが確認された。

(「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」及び「V. 5 (4) 2) 安全性試験」の項参照)

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

本剤は1日2回、できるだけ同じ時間帯に吸入すること。

<解説>

本剤はCOPDに対する長期管理薬として使用する薬剤であり、COPDの症状の軽減・消失及び呼吸機能の維持を図るためには、症状のないときでも毎日規則正しく使用することが重要であることから設定した。また、本剤の過度の使用により、不整脈や場合によっては心停止に至るなどの重篤な副作用が発現する危険性がある。そのため、患者に所定の用法・用量を遵守させるために設定した。

(「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.6」及び「VIII. 10. 過量投与」の項参照)

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

ビレーズトリ申請時臨床データパッケージ

	海外試験	国内試験			
COPD患者を対象とした第III相試験	BGF (BD/GP/FF) 有効性検証試験	24週間投与試験: PT010006			
	BGF長期投与試験	52週間投与試験: PT010008 (PT010006の試験期間を含む)	52週間投与試験: PT010007 (PT010006の試験期間を含む)		
	GFF (GP/FF) 有効性検証試験	24週間投与試験: PT003006*、PT003007*	24週間投与試験: PT003014*		
喘息又はCOPD患者を対象とした第I/II相試験	BD単剤用量設定試験 PT008001 **	BFF (BD/FF) 用量設定試験 PT009001			
	GFF用量設定試験 PT0031002	PT003003	PT003004	PT003005	
	GP単剤用量設定試験	PT0010801	PT001002	PT001003	PT001004
	FF単剤用量設定試験	PT0050801	PT005003		
	健康成人又はCOPD患者を対象とした第I相試験	BGF安全性/PK試験		PT010003***	
	BGF安全性/PK試験 PT010001***	PT010002 ***	PT010011***	PT010018	
	GFF安全性/PK試験 PT003009***		PT003010***		

BD: ブデソニド、BFF: ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩、BGF: ブデソニド/グリコピロニウム/ホルモテロールフマル酸塩、COPD: 慢性閉塞性肺疾患、

FF: ホルモテロールフマル酸塩、GFF: グリコピロニウム/ホルモテロールフマル酸塩、GP: グリコピロニウム、PK: 薬物動態

*: GFF MDI は日本では未承認であることから、PT010006 試験で対照群として設定したGFF MDI 群の妥当性を評価する目的でPT003006 試験、PT003007 試験及びPT003014 試験を参考資料とした。

** : 喘息患者を対象とした。

*** : 健康成人を対象とした。

 : 評価資料 : 参考資料

評価資料

相	試験番号 実施国	主要目的	試験デザイン	対象	用法・用量、投与期間
健康成人を対象とした第 I 相試験					
第 I 相	PT010003 米国	安全性	単施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 クロスオーバー	日本人 健康成人 20 例	BGF MDI 160/14.4/9.6 µg BID BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID プラセボ MDI BID 7 日 ^a
グリコピロニウム MDI の用量選択のための第 I/II 相試験					
第 I 相/ 前期 第 II 相	PT0010801 米国	有効性	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 実薬対照 クロスオーバー	軽症から 中等症の COPD 患者 33 例	GP MDI 18 µg GP MDI 36 µg GP MDI 72 µg GP MDI 144 µg プラセボ MDI チオトロピウム DPI 18 µg ^b 単回投与
後期 第 II 相	PT001002 米国	有効性	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 実薬対照 クロスオーバー	中等症から 重症の COPD 患者 103 例	GP MDI 4.6 µg BID GP MDI 9 µg BID GP MDI 18 µg BID GP MDI 36 µg BID プラセボ MDI BID イプラトロピウム MDI 34 µg QID ^b 7 日
後期 第 II 相	PT001003 米国	有効性	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 実薬対照 クロスオーバー	中等症から 重症の COPD 患者 140 例	GP MDI 0.6 µg BID GP MDI 1.2 µg BID GP MDI 2.4 µg BID GP MDI 4.6 µg BID GP MDI 9 µg BID GP MDI 18 µg BID プラセボ MDI BID チオトロピウム DPI 18 µg QD ^b 14 日
後期 第 II 相	PT001004 日本	有効性	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 実薬対照 クロスオーバー	中等症から 重症の 日本人 COPD 患者 66 例	GP MDI 7.2 µg BID GP MDI 14.4 µg BID GP MDI 28.8 µg BID プラセボ MDI BID 7 日
ホルモテロール MDI の用量選択のための第 I/II 相試験					
第 I 相/ 前期 第 II 相	PT0050801 オーストラリア 及びニュージー ランド	有効性	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 実薬対照 クロスオーバー	中等症から 重症の COPD 患者 34 例	FF MDI 2.4 µg FF MDI 4.8 µg FF MDI 9.6 µg プラセボ MDI FF DPI 12 µg ^b 単回投与

評価資料 (続き)

相	試験番号 実施国	主要目的	試験デザイン	対象	用法・用量、投与期間
ホルモテロール MDI の用量選択のための第 I/II 相試験					
後期 第 II 相	PT005003 米国	有効性	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 実薬対照 クロスオーバー	中等症から 重症の COPD 患者 50 例	FF MDI 7.2 µg FF MDI 9.6 µg FF MDI 19.2 µg プラセボ MDI FF DPI 12 µg ^b FF DPI 24 µg ^b 単回投与
ブデソニド MDI の用量選択のための第 II 相試験					
後期 第 II 相	PT008001 米国	有効性	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 クロスオーバー	軽症から 中等症の 持続型喘 息患者 147 例	BD MDI 40 µg BID BD MDI 80 µg BID BD MDI 160 µg BID BD MDI 320 µg BID プラセボ MDI BID 4 週
ブデソニド/ホルモテロール MDI の用量選択のための第 II 相試験					
後期 第 II 相	PT009001 米国	有効性	多施設共同 無作為化 二重盲検 クロスオーバー	中等症から 重症の COPD 患者 180 例	BFF MDI 80/9.6 µg BID BFF MDI 160/9.6 µg BID BFF MDI 320/9.6 µg BID BD MDI 320 µg BID FF MDI 9.6 µg BID 28 日
グリコピロニウム/ホルモテロール MDI の用量選択のための第 II 相試験					
後期 第 II 相	PT0031002 ^c オーストラリア、ニュージーランド及び 米国	有効性	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 実薬対照 クロスオーバー	中等症から 最重症の COPD 患者 パート A 合計 68 例 パート B 合計 50 例	GFF MDI 36/9.6 µg BID GFF MDI 72/9.6 µg BID FF MDI 7.2 µg BID FF MDI 9.6 µg BID GP MDI 36 µg BID プラセボ MDI BID FF DPI 12 µg BID ^b チオトロピウム DPI 18 µg QD ^b 7 日
後期 第 II 相	PT003003 オーストラリア、ニュージーランド及び 米国	安全性	多施設共同 無作為化 二重盲検 実薬対照 並行群間	中等症から 重症の COPD 患者 237 例	GFF MDI 36/9.6 µg BID FF MDI 9.6 µg BID GP MDI 36 µg BID FF DPI 12 µg BID ^b 14 日
後期 第 II 相	PT003004 米国	有効性	多施設共同 無作為化 二重盲検 クロスオーバー	中等症から 重症の COPD 患者 185 例	GFF MDI 9/9.6 µg BID GFF MDI 18/9.6 µg BID GFF MDI 36/7.2 µg BID GFF MDI 36/9.6 µg BID FF MDI 9.6 µg BID GP MDI 36 µg BID 7 日

評価資料 (続き)

相	試験番号 実施国	主要目的	試験デザイン	対象	用法・用量、投与期間
グリコピロニウム/ホルモテロール MDI の用量選択のための第 II 相試験					
後期 第 II 相	PT003005 米国	有効性	多施設共同 無作為化 二重盲検 実薬対照 クロスオーバー	中等症から 重症の COPD 患者 159 例	GFF MDI 1.2/9.6 µg BID GFF MDI 2.4/9.6 µg BID GFF MDI 4.6/9.6 µg BID GFF MDI 9/9.6 µg BID GFF MDI 18/9.6 µg BID FF MDI 9.6 µg BID GP MDI 18 µg BID チオトロピウム DPI 18 µg QD ^b 7 日
ビレーズトリの有効性及び安全性を評価するための第 III 相試験					
第 III 相	PT010006 (KRONOS 試験) 日本を含む 4 カ国	有効性	多施設共同 無作為化 二重盲検 実薬対照 並行群間	中等症から 最重症の COPD 患者 1899 例 (日 本人患者 416 例含 む)	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID GFF MDI 14.4/9.6 µg BID BFF MDI 320/9.6 µg BID シムビコート ^d TBH 400/12 µg ^e BID ^b 24 週
第 III 相	PT010007 日本	長期投与 時の安全 性	多施設共同 無作為化 二重盲検 実薬対照 並行群間	中等症から 最重症の 日本人 COPD 患者 416 例	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID GFF MDI 14.4/9.6 µg BID BFF MDI 320/9.6 µg BID シムビコート ^d TBH 400/12 µg ^e BID ^b 52 週 (PT010006 の試験期間を含む)
第 III 相	PT010008 米国	長期投与 時の安全 性	多施設共同 無作為化 二重盲検 並行群間	中等症から 最重症の COPD 患者 456 例	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID GFF MDI 14.4/9.6 µg BID BFF MDI 320/9.6 µg BID 52 週 (PT010006 の試験期間を含む)

BD: ブデソニド、FF: ホルモテロールフマル酸塩水和物、GP: グリコピロニウム臭化物

BFF: ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物、GFF: グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールフマル酸塩水和物

BGF: ブデソニド/グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールフマル酸塩水和物

BFF MDI、GFF MDI、BGF MDI、GP MDI、FF MDI、イプラトロピウム MDI、シムビコート、プラセボ MDI は 1 回あたり 2 吸入行う。したがって各試験における 1 吸入あたりの吸入量は、記載用量の半分となる。

BID: 1 日 2 回投与、QD: 1 日 1 回投与、QID: 1 日 4 回投与

MDI: 定量噴霧式吸入剤、DPI: 乾燥粉末吸入剤、TBH: Turbuhaler

COPD: 慢性閉塞性肺疾患

a: 投与 1 日目のみ単回投与、b: 非盲検、c: グリコピロニウム及びホルモテロールの両成分についての用量設定のための試験

d: ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物、e: delivered dose (吸入器から放出される薬剤量) の 320/9 µg に相当する。

PT0010801 試験、PT001002 試験、PT001003 試験、PT0031002 試験、PT003003 試験、PT003004 試験及び PT003005 試験では、グリコピロニウム臭化物の質量に基づく力価/用量表記が用いられた (グリコピロニウム臭化物の 0.6、1.2、2.4、4.6、9、18、36、72 及び 144 µg はそれぞれグリコピロニウムの 0.48、0.96、1.92、3.68、7.2、14.4、28.8、57.6 及び 115.2 µg に相当)。

参考資料

相	試験番号 実施国	主要目的	試験デザイン	対象	用法・用量、投与期間
ビレーズトリを含む第 I 相試験					
第 I 相	PT010011 米国	薬物動態	単施設 無作為化 非盲検 クロスオーバー	健康成人 56 例	BGF MDI 320/28.8/9.6 µg 単回投与
第 I 相	PT010001 米国	薬物動態	単施設 無作為化 二重盲検 実薬対照 クロスオーバー	健康成人 84 例	BGF MDI 80/14.4/9.6 µg BGF MDI 160/14.4/9.6 µg BGF MDI 320/14.4/9.6 µg GFF MDI 14.4/9.6 µg シムビコート ^a MDI 160/9 µg ^b シムビコート ^a MDI 320/9 µg ^b 単回投与
第 I 相	PT010002 米国	薬物動態	単施設 無作為化 二重盲検 実薬対照 クロスオーバー	健康成人 72 例	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BFF MDI 320/9.6 µg シムビコート ^a TBH 400/12 µg ^{b,c} 単回投与
第 I 相	PT010018 米国	薬物動態	単施設 非盲検	中等症から 重症の COPD 患者 30 例	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID 7 日 ^d
ビベスピを含む第 I 相試験					
第 I 相	PT003009 米国	安全性 (QT/QTc 評価試験)	単施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 クロスオーバー	健康成人 69 例	GFF MDI 14.4/9.6 µg GFF MDI 115.2/38.4 µg GP MDI 115.2 µg プラセボ MDI モキシフロキサシン 400 mg ^{b,c} 単回投与
第 I 相	PT003010 米国	薬物動態	単施設 無作為化 二重盲検 クロスオーバー	日本人 健康成人 24 例	GFF MDI 14.4/9.6 µg GFF MDI 28.8/9.6 µg GP MDI 14.4 µg GP MDI 28.8 µg 単回投与
ビベスピの有効性及び安全性を評価するための第 III 相試験					
第 III 相	PT003006 (PINNACLE1 試験) オーストラリア、ニュージーランド及び米国	有効性	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 実薬対照 並行群間	中等症から 最重症の COPD 患者 2103 例	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID FF MDI 9.6 µg BID GP MDI 14.4 µg BID プラセボ MDI BID チオトロピウム DPI 18 µg QD ^b 24 週

参考資料 (続き)

相	試験番号 実施国	主要目的	試験デザイン	対象	用法・用量、投与期間
ビベスピの有効性及び安全性を評価するための第III相試験					
第III相	PT003007 (PINNACLE2 試験) 米国	有効性	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	中等症から 最重症の COPD患者 1615例	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID FF MDI 9.6 µg BID GP MDI 14.4 µg BID プラセボ MDI BID 24週
第III相	PT003014 (PINNACLE4 試験) 日本を含む 11カ国	有効性	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	中等症から 最重症の COPD患者 1756例(日 本人患者 150例含 む)	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID FF MDI 9.6 µg BID GP MDI 14.4 µg BID プラセボ MDI BID 24週

FF:ホルモテロールフマル酸塩水和物、GP:グリコピロニウム臭化物

BFF:ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物、GFF:グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールフマル酸塩水和物

BGF:ブデソニド/グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールフマル酸塩水和物

BFF MDI、GFF MDI、BGF MDI、GP MDI、FF MDI、シムビコート、プラセボ MDI は1回あたり2吸入行う。したがって各試験における1吸入あたりの吸入量は、記載用量の半分となる。

BID:1日2回投与、QD:1日1回投与

MDI:定量噴霧式吸入剤、TBH:Turbuhaler

COPD:慢性閉塞性肺疾患

a:ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物、b:非盲検、c:delivered dose (吸入器から放出される薬剤量) の320/9 µgに相当する。

d:投与1日目のみ単回投与、e:陽性対照

注) 本剤の国内での承認内容

効能又は効果:慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎、肺気腫)の諸症状の緩解(吸入ステロイド剤、長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入β₂刺激剤の併用が必要な場合)

用法及び用量:通常、成人には、1回2吸入(ブデソニドとして320 µg、グリコピロニウムとして14.4 µg、ホルモテロールフマル酸塩として9.6 µg)を1日2回吸入投与する。

注) ブデソニド MDI、グリコピロニウム MDI、ホルモテロール MDI、ブデソニド/グリコピロニウム/ホルモテロール MDI 80/14.4/9.6 及び 160/14.4/9.6 µg、ブデソニド/ホルモテロール MDI、グリコピロニウム/ホルモテロール MDI 1.2/9.6 µg、2.4/9.6 µg、9/9.6 µg、28.8/9.6 µg、36/9.6 µg 及び 72/9.6 µg、シムビコート MDI は国内未承認。

注) 本試験で使用されているホルモテロール DPI は国内未承認。

(2) 臨床薬理試験

1) ビレーズトリ: 第I相単回・反復投与試験 (PT010003試験)^{7)、参1)}

日本人健康成人20例を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照用量漸増2期クロスオーバー試験で、本剤、ブデソニド/グリコピロニウム/ホルモテロールMDI 160/14.4/9.6 µg又はプラセボMDIを単回投与及び1日2回7日間反復投与したときの安全性及び忍容性を検討した。

治験薬と関連ありと判断された有害事象は、本剤群2/15例 (13.3%) (低カリウム血症)、ブデソニド/グリコピロニウム/ホルモテロールMDI 160/14.4/9.6 µg群1/16例 (6.3%) (アフタ性口内炎) 及びプラセボMDI群1/8例 (12.5%) (歯肉膿瘍、歯痛)であった。死亡、重篤な有害事象の報告はなく、いずれの投与群においても、臨床検査値、心電図及びバイタルサインには臨床的に重要な傾向は認められなかった。

注) ブデソニド/グリコピロニウム/ホルモテロールMDI 160/14.4/9.6 µgは国内未承認。

2) ビベスピ: 海外第I相単回投与QT/QTc評価試験 (PT003009試験) (外国人のデータ)^{8)、参2)}

健康成人69例を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照5期クロスオーバー試験で、ビベスピ、グリコピロニウム/ホルモテロールMDI 115.2/38.4 µg、グリコピロニウムMDI 115.2 µg及びプラセボMDIを単回経口吸入投与したときの心血管系への影響を検討した。なお、陽性対照として非盲検のモキシフロキサシン400 mgを単回経口投与した。

ビベスピ群及びグリコピロニウムMDI群では、投与後にみられた $\Delta\Delta QTcI$ (被験者毎に補正したQT間隔 (QTcI) のベースラインとの差のプラセボとの差) の90%信頼区間の上限は全ての時点で5 msec未満であり、この値は非劣性マージンとした10 msec未満であった。グリコピロニウム/ホルモテロールMDI 115.2/38.4 µg群では、一部の点推定値が5 msecを超えていた。しかし、90%信頼区間の上限はいずれも10 msec未満であり、QT/QTc評価試験の結果は陰性であった。

治験薬と因果関係ありと判断された有害事象は、ビベスピ群3/66例 (4.5%)、グリコピロニウム/ホルモテロールMDI 115.2/38.4 µg群4/66例 (6.1%)、グリコピロニウムMDI群2/66例 (3.0%)、プラセボMDI群4/63例 (6.3%) 及びモキシフロキサシン群4/67例 (6.0%) に発現した。いずれの治験薬投与時においても、死亡及び重篤な有害事象の報告はなく、臨床検査値及びバイタルサインにも明らかな影響はみられなかった。

注) グリコピロニウムMDI及びグリコピロニウム/ホルモテロールMDI 115.2/38.4 µgは国内未承認。

(3) 用量反応探索試験

1) ブデソニド：海外後期第II相試験 (PT008001試験) (外国人のデータ)⁹⁾、^{参3)}

軽症から中等症の持続型喘息患者147例を対象とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照5群4期不完全ブロッククロスオーバー試験で、ブデソニドMDI 320、160、80及び40 µgを1日2回、4週間投与したときの有効性及び安全性について、プラセボMDI 1日2回投与と比較検討した。

主要評価項目である投与29日目における朝の投与前のトラフFEV₁のベースラインからの変化量は、いずれの用量のブデソニドMDI群においてもプラセボMDI群と比較して、有意な増加が認められた [320 µg群:114 mL (p<0.0001)、160 µg群:115 mL (p<0.0001)、80 µg群:83 mL (p=0.0039)、40 µg群:85 mL (p=0.0029)]。

治験薬と関連ありと判断された有害事象は、ブデソニドMDI 320 µg群、160 µg群、80 µg群、40 µg群及びプラセボMDI群でそれぞれ3/124例 (2.4%)、3/132例 (2.3%)、0/64例、0/63例及び4/127例 (3.1%) に発現した。死亡例の報告はなかった。重篤な有害事象はブデソニドMDI 80 µg群に大腸炎1例 (1.6%) が発現したが、治験薬と関連なしと判断された。臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び身体所見には一様な傾向や用量依存性の傾向は認められなかった。

注) ブデソニドMDIは国内未承認。

2) グリコピロニウム: 海外後期第II相試験 (PT001002試験) (外国人のデータ)¹⁰⁾・^{参4)}

中等症から重症のCOPD患者103例を対象とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ及び実薬対照6群3期不完全ブロッククロスオーバー試験で、グリコピロニウム臭化物MDI 4.6、9、18又は36 µgを1日2回、7日間投与したときの有効性及び安全性について、プラセボMDI 1日2回投与又は非盲検のイプラトロピウム吸入剤34 µg 1日4回投与と比較検討した。

主要評価項目であるベースラインと比較した投与7日目のFEV₁ AUC₀₋₁₂は、いずれの用量のグリコピロニウム臭化物MDI群においてもプラセボMDI群と比較して、統計学的に有意で、かつ、臨床的に意義のあるFEV₁ AUC₀₋₁₂の増加が認められた。mITT集団におけるFEV₁ AUC₀₋₁₂のプラセボMDI群との群間差は、グリコピロニウム臭化物MDI 36 µg群、18 µg群、9 µg群及び4.6 µg群のそれぞれで155 mL、174 mL、121 mL及び191 mLであり、イプラトロピウム吸入剤群とプラセボMDI群との群間差は142 mLであった (いずれもp<0.0001)。

いずれの用量のグリコピロニウム臭化物MDI群においてもイプラトロピウム吸入剤群と比較して、投与7日目における気管支拡張作用は統計学的に非劣性であることが確認された。FEV₁ AUC₀₋₁₂のイプラトロピウム吸入剤群との群間差 (95%信頼区間) は、グリコピロニウム臭化物MDI 36 µg群、18 µg群、9 µg群及び4.6 µg群でそれぞれ13 mL (-42, 67 mL)、32 mL (-23, 87 mL)、-21 mL (-77, 34 mL) 及び50 mL (-7, 106 mL) であった。なお、非劣性検証における非劣性マージンは100 mLとした。

治験薬と関連ありと判断された有害事象は、グリコピロニウム臭化物MDI 36 µg群、18 µg群、9 µg群、4.6 µg群、プラセボMDI群及びイプラトロピウム吸入剤群でそれぞれ3/49例 (6.1%)、4/49例 (8.2%)、7/49例 (14.3%)、6/45例 (13.3%)、3/48例 (6.3%) 及び7/48例 (14.6%) に発現した。比較的発現頻度が高かった治験薬と関連ありと判断された有害事象は、口内乾燥 [それぞれ1例 (2.0%)、2例 (4.1%)、4例 (8.2%)、4例 (8.9%)、1例 (2.1%) 及び3例 (6.3%)] 及び咳嗽 [それぞれ1例 (2.0%)、2例 (4.1%)、1例 (2.0%)、0例、0例及び2例 (4.2%)] であった。口内乾燥を除き、いずれの有害事象の発現についても、臨床的に問題となる治療間の差は認められなかった。死亡例の報告はなかった。重篤な有害事象はグリコピロニウム臭化物MDI 4.6 µg群に慢性閉塞性肺疾患1例 (2.2%) 及びイプラトロピウム吸入剤群に深部静脈血栓症1例 (2.1%) が発現したが、治験薬と関連がある重篤な有害事象は認められず、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図のベースラインからの変化について、治療間で重要な傾向は認められなかった。

注) グリコピロニウム臭化物MDIは国内未承認。

3) ホルモテロール: 海外第I相/前期第II相試験 (PT0050801試験) (外国人のデータ)¹¹⁾、^{参5)}

中等症から重症のCOPD患者34例を対象とした多施設共同無作為化二重盲検プラセボ及び実薬対照5期クロスオーバー試験で、3用量のホルモテロールMDI 2.4 µg、4.8 µg及び9.6 µgを単回投与したときの気管支拡張作用をプラセボMDI又は非盲検のホルモテロールDPI 12 µg 1回1カプセルの単回投与と比較検討した。

有効性の主要評価項目であるFEV₁ AUC₀₋₁₂は、プラセボMDI群と比較して、群間差がホルモテロールMDI 2.4 µg群で81.5 mL、4.8 µg群で103.4 mL及び9.6 µg群で175.9 mLであり、いずれの用量のホルモテロールMDI群においても統計学的に有意な増加が認められた (いずれもp<0.001)。ホルモテロールMDI 9.6 µg群は、ホルモテロールDPI群と比較して、FEV₁のベースラインからの改善において、いずれの評価時点でも事前に設定した非劣性マージン100 mLに基づいて統計学的に非劣性であることが示された。さらなる解析から、非劣性マージンが約45 mLであったとしても非劣性であることが示され、ホルモテロールMDI 9.6 µg群はホルモテロールDPI群とほぼ同様の有効性を有することが確認された。なお、ホルモテロールMDI 2.4 µg群及び4.8 µg群では、ほぼすべての評価時点においてホルモテロールDPI群に劣る結果であった。

治験薬と関連ありと判断された有害事象は、ホルモテロールMDI 2.4 µg群1/34例、4.8 µg群1/32例、9.6 µg群2/29例、プラセボMDI群4/33例及びホルモテロールDPI群1/32例に発現した。本試験で特に注目すべき有害事象とした振戦は、ホルモテロールMDI 9.6 µg群に1例報告され、治験薬とおそらく関連ありと判断された。死亡例の報告はなかった。重篤な有害事象は、2例 (小腸閉塞及びCOPD増悪) で報告されたが、両事象とも治験薬との関連なしと判断された。臨床検査値、心電図所見及びバイタルサインは、ホルモテロールMDI群とプラセボMDI群又はホルモテロールDPI群で重要な差は認められなかった。

注) ホルモテロールMDIは国内未承認。

注) 本試験で使用されているホルモテロールDPIは国内未承認。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① グリコピロニウム：海外後期第II相試験 (PT001003試験) (外国人のデータ)^{12)、13)}

目 的	<p>主要目的： 中等症から重症のCOPD患者を対象に、6用量のグリコピロニウム臭化物MDIの有効性をプラセボMDIと比較検討する。</p> <p>副次的目的： グリコピロニウム臭化物MDIの用量反応曲線を検討し、無効な用量を特定する。</p> <p>安全性： 6用量のグリコピロニウム臭化物MDIの安全性をプラセボMDI及び非盲検のチオトロピウムDPIと比較検討する。</p>
試 験 デ ザ イン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、8群4期不完全ブロック、クロスオーバー試験
対 象	中等症から重症のCOPD患者140例
主 要 選 択 基 準	<ul style="list-style-type: none"> －スクリーニング時点の年齢が40歳以上80歳以下である患者 －完全に回復することがない気流閉塞を有するCOPDと臨床的に診断された患者 －10 pack-years以上の喫煙歴を有する現喫煙者又は元喫煙者 －以下の基準を満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> －スクリーニング時点のイプラトロピウム吸入剤投与後のFEV₁/FVCが0.70未満であること －スクリーニング時点のイプラトロピウム吸入剤投与後のFEV₁が正常予測値の30%以上80%未満であり、実測値が750 mL以上であること －ベースライン時点のイプラトロピウム吸入剤投与前のFEV₁が正常予測値の80%未満であること
主 要 除 外 基 準	<ul style="list-style-type: none"> －喘息と診断されている患者 －COPDの原因であるα1抗トリプシン欠損症の患者 －活動期のその他の肺疾患 [活動性結核、肺癌、気管支拡張症、サルコイドーシス、肺線維症、本態性肺高血圧症、間質性肺疾患及び睡眠時無呼吸(アレルギー性鼻炎は除外しない)] 患者 －スクリーニングの前3カ月以内にコントロール不良のCOPDで入院した患者 －スクリーニングの前6週間以内又はスクリーニング期間中に、コントロール不良のCOPDで経ロステロイド薬又は抗生物質による治療を必要とした患者
治 験 方 法	<p>患者を以下の8種類の治験薬のうち4種類を投与する投与順序に無作為に割り付けた。各治療期の間には、1週間以上3週間以内の休薬期間を設けた。</p> <ul style="list-style-type: none"> －グリコピロニウム臭化物MDI 0.6 µg群：1噴霧0.3 µgを1回2吸入、1日2回投与 －グリコピロニウム臭化物MDI 1.2 µg群：1噴霧0.6 µgを1回2吸入、1日2回投与 －グリコピロニウム臭化物MDI 2.4 µg群：1噴霧1.2 µgを1回2吸入、1日2回投与 －グリコピロニウム臭化物MDI 4.6 µg群：1噴霧2.3 µgを1回2吸入、1日2回投与 －グリコピロニウム臭化物MDI 9 µg群：1噴霧4.5 µgを1回2吸入、1日2回投与 －グリコピロニウム臭化物MDI 18 µg群：1噴霧9 µgを1回2吸入、1日2回投与 －プラセボMDI群：1回2吸入、1日2回投与 －チオトロピウムDPI 18 µg群 (非盲検)：1回1カプセル、1日1回投与 <p>治療期間：14日間</p>
評 価 項 目	<p><u>有効性</u></p> <p>主要評価項目：ベースラインと比較した14日間投与終了時点のFEV₁ AUC₀₋₁₂</p> <p>副次的評価項目：投与1、7、14日目のピークFEV₁のベースラインからの変化量、投与14日目の朝の投与前のトラフFEV₁のベースラインからの変化量 等</p> <p><u>安全性</u></p> <p>有害事象、重篤な有害事象 等</p>

解析方法	<p>主要評価項目の解析は、FEV₁ AUC₀₋₁₂を反応変数、ベースラインのFEV₁、スクリーニング時の気道可逆性、治療期及び治療を要因とし、患者を変量効果として含めた線形混合効果モデルを用いた。</p>
結 果	<p>患者背景 患者の平均年齢は61歳（範囲43～78歳）であり、男女の割合は男性54%、女性46%であった。患者の92%は白人であり、BMIの平均値は28 kg/m²（範囲18～46 kg/m²）であった。スクリーニング時に評価したCOPDの重症度はmITT集団のうち63%が中等症、38%が重症であった。mITT集団の全患者におけるスクリーニング時のFEV₁平均値は、イプラトロピウム吸入剤投与前では1.4 L（予測値の45.9%）、イプラトロピウム吸入剤投与後では1.6 L（予測値の53.6%）であった。</p> <p>有効性 主要評価項目： いずれの用量のグリコピロニウム臭化物MDI群においてもプラセボMDI群と比較して、投与14日目において統計学的に有意なFEV₁ AUC₀₋₁₂の増加が認められた。FEV₁ AUC₀₋₁₂のプラセボMDI群との群間差は、グリコピロニウム臭化物MDI 18 µg群、9 µg群、4.6 µg群、2.4 µg群、1.2 µg群及び0.6 µg群のそれぞれで158 mL、126 mL、141 mL、126 mL、95 mL及び63 mLであり、チオトロピウムDPI群とプラセボMDI群との群間差は224 mLであった（いずれもp<0.0160）。</p> <p>いずれの用量のグリコピロニウム臭化物MDI群においても、チオトロピウムDPI群と比較して、投与14日目におけるFEV₁ AUC₀₋₁₂に対する統計学的な非劣性は確認できなかった。FEV₁ AUC₀₋₁₂のチオトロピウムDPI群との群間差（95%信頼区間）は、グリコピロニウム臭化物MDI 18 µg群、9 µg群、4.6 µg群、2.4 µg群、1.2 µg群及び0.6 µg群でそれぞれ-66 mL (-116, -17 mL)、-98 mL (-148, -48 mL)、-83 mL (-132, -34 mL)、-98 mL (-147, -50 mL)、-129 mL (-179, -78 mL) 及び-161 mL (-212, -110 mL) であった。なお、非劣性の検定における非劣性マージンは100 mLとした。</p> <p>副次的評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 投与1、7、14日目のピークFEV₁のベースラインからの変化量について、グリコピロニウム臭化物MDI 18 µg群は、プラセボMDI群との群間差が所定の閾値である100 mLを超えていた。グリコピロニウム臭化物MDI 18 µg群及び9 µg群の投与1日目のピークFEV₁のベースラインからの変化量では、チオトロピウムDPI群に対して非劣性を示したが、投与7、14日目には示さなかった。 • 投与14日目の朝の投与前のトラフFEV₁のベースラインからの変化量について、グリコピロニウム臭化物MDI 18 µg群及び9 µg群ではチオトロピウムDPI群に対して非劣性を示した（非劣性マージン：100 mL）。 <p>安全性 治験薬と関連ありと判断された有害事象は、グリコピロニウム臭化物MDI 18 µg群、9 µg群、4.6 µg群、2.4 µg群、1.2 µg群、0.6 µg群、プラセボMDI群及びチオトロピウムDPI群に、それぞれ5/64例（7.8%）、4/64例（6.3%）、4/62例（6.5%）、6/64例（9.4%）、4/57例（7.0%）、2/59例（3.4%）、5/62例（8.1%）及び3/62例（4.8%）発現した。このうち比較的発現頻度が高かったのは口内乾燥で、それぞれ2例（3.1%）、3例（4.7%）、1例（1.6%）、5例（7.8%）、3例（5.3%）、1例（1.7%）、3例（4.8%）及び3例（4.8%）に発現した。死亡は認められなかった。重篤な有害事象はグリコピロニウム臭化物MDI 9 µg群、2.4 µg群、0.6 µg群、プラセボMDI群及びチオトロピウムDPI群の各1例に発現したが、いずれも治験薬との関連は否定された。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図のベースラインからの変化について、治療間で重要な傾向は認められなかった。</p>

注) グリコピロニウム臭化物MDIは国内未承認。

② グリコピロニウム：国内後期第II相試験 (PT001004試験)¹⁴⁾、^{参6)}

目 的	<p>主要目的： 中等症から重症の日本人COPD患者を対象に、3用量のグリコピロニウムMDIの有効性を肺機能の評価に基づいてプラセボMDIと比較検討する。</p> <p>副次的目的： グリコピロニウムMDIの用量反応関係を検討する。</p> <p>安全性： 3用量のグリコピロニウムMDIの安全性をプラセボMDIと比較検討する。</p>
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群4期クロスオーバー試験
対 象	中等症から重症の日本人COPD患者66例
主 要 選 択 基 準	<ul style="list-style-type: none"> －Visit 1 (スクリーニング時) の年齢が40歳以上80歳以下である患者 －COPDと臨床的に診断され、FEV₁/FVCが0.70未満である患者 －10 pack-years以上の喫煙歴を有する現喫煙者又は元喫煙者 －以下に定義する中等症から重症のCOPDを有する患者 <ul style="list-style-type: none"> －Visit 1 (スクリーニング時) のFEV₁/FVCが0.70未満であり、かつ、気管支拡張薬投与後のFEV₁が正常予測値の30%以上80%未満であること －Visit 2 (無作為割付け時) のFEV₁/FVCが0.70未満であり、かつ、気管支拡張薬投与後のFEV₁が正常予測値の80%未満であること
主 要 除 外 基 準	<ul style="list-style-type: none"> －喘息と診断されている患者 －肺癌やα1抗トリプシン欠損症等の呼吸器疾患を併存している患者 －腎疾患、肝疾患、内分泌疾患、心疾患又は患者へのリスクを増大させる可能性があるその他の疾患に罹患している患者
治 験 方 法	<p>患者を以下の4種類の治験薬を投与する4通りの投与順序のいずれか1つに1:1:1:1の比率で無作為に割り付けた。各治療期の間には、5日以上 (最長で21日間) の休薬期間を設けた。</p> <ul style="list-style-type: none"> －グリコピロニウム臭化物MDI 28.8 µg群：1噴霧14.4 µgを1回2吸入、1日2回投与 －グリコピロニウム臭化物MDI 14.4 µg群：1噴霧7.2 µgを1回2吸入、1日2回投与 －グリコピロニウム臭化物MDI 7.2 µg群：1噴霧3.6 µgを1回2吸入、1日2回投与 －プラセボMDI群：1回2吸入、1日2回投与 <p>治療期間：7日間</p>
評 価 項 目	<p><u>有効性</u></p> <p>主要評価項目：投与8日目における朝の投与前のトラフFEV₁のベースラインからの変化量 副次的評価項目：投与1、8日目のFEV₁ AUC₀₋₂ 等</p> <p><u>安全性</u></p> <p>有害事象、重篤な有害事象 等</p>
解 析 方 法	主要評価項目の解析は、ベースラインのFEV ₁ 、治療期及び治療 (治験薬投与) を共変量とし、患者を変量効果とした混合モデルを用いた。
結 果	<p><u>患者背景</u></p> <p>患者の平均年齢は68歳 (範囲47～79歳) であり、男女の割合は男性95%、女性5%であった。BMIの平均値は23 kg/m² (範囲16～29 kg/m²) であった。</p>

<p>結 果 (続 き)</p>	<p><u>有効性</u></p> <p>主要評価項目： 投与8日目における朝の投与前のトラフFEV₁について、グリコピロニウムMDI 28.8 µg群、14.4 µg群及び7.2 µg群におけるプラセボMDI群との群間差は、それぞれ131 mL、129 mL及び108 mLであり、いずれの用量のグリコピロニウムMDI群においてもプラセボMDI群と比較して、統計学的に有意な改善が認められた (いずれもp<0.0001)。グリコピロニウムMDI 28.8 µg群、14.4 µg群及び7.2 µg群における朝の投与前のトラフFEV₁のベースラインからの平均増加量は、それぞれ101 mL、98 mL及び77 mLで、グリコピロニウムMDIの用量間の差は認められなかった。</p> <p>副次的評価項目： グリコピロニウムMDI群のいずれの用量においても、プラセボMDI群と比較して投与8日目におけるFEV₁ AUC₀₋₂に統計学的に有意な改善が認められた (グリコピロニウムMDI 28.8 µg群、14.4 µg群及び7.2 µg群のプラセボMDI群との群間差は、それぞれ175 mL、181 mL及び151 mL、いずれもp<0.0001)。また、投与1日目においても、プラセボMDI群と比較して統計学的に有意な増加が認められた (グリコピロニウムMDI 28.8 µg群、14.4 µg群及び7.2 µg群のプラセボMDI群との群間差は、それぞれ133 mL、97 mL及び84 mL、いずれもp<0.0001)。</p> <p><u>安全性</u></p> <p>治験薬と関連ありと判断された有害事象は、高カリウム血症 [グリコピロニウムMDI 14.4 µg群1/63例 (1.6%)]、徐脈 [グリコピロニウムMDI 7.2 µg群1/62例 (1.6%)]、発熱、肺炎、筋力低下、COPD、咳嗽及び喀痰増加 [以上、いずれもプラセボMDI群の1/65例 (1.5%) のみ] であった。グリコピロニウムMDI 28.8 µg群では治験薬と関連ありと判断された有害事象はみられなかった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象の報告は1例 (プラセボMDI群) であり、その内容は肺炎及び慢性閉塞性肺疾患であった。これらの事象はいずれも治験薬と関連ありと判断され、治験薬投与中止に至った。臨床検査値、心電図所見及びバイタルサインのベースラインからの変化は、いずれの治療でも概ね同程度であった。</p>
------------------------	---

注) グリコピロニウムMDIは国内未承認。

③ ホルモテロール：海外後期第II相試験 (PT005003試験) (外国人のデータ)^{15)、参7)}

目 的	<p>主要目的： 中等症から重症のCOPD患者を対象に、3用量のホルモテロールMDIの有効性をプラセボMDIと比較検討する。</p> <p>副次的目的： ホルモテロールMDIの用量反応曲線を明らかにする。本試験で検討したホルモテロールMDIの各用量を非盲検のホルモテロールDPI 12 µgと比較して非劣性の検討を行う。また、今後の第III相試験で検討すべきホルモテロールMDIの用量を選択する。</p> <p>安全性： 3用量のホルモテロールMDIの安全性をプラセボMDI及び2用量のホルモテロールDPIと比較検討する。</p>
試 験 デ ザ イン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、6群6期クロスオーバー試験
対 象	中等症から重症のCOPD患者50例
主 要 選 択 基 準	<ul style="list-style-type: none"> －スクリーニング時の年齢が40歳以上80歳以下である患者 －COPDと臨床的に診断された患者 －10 pack-years以上の喫煙歴を有する現喫煙者又は元喫煙者 －以下の基準を満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> －スクリーニング時点の気管支拡張薬投与後のFEV₁/FVCが0.70未満であること －スクリーニング時点の気管支拡張薬投与後のFEV₁が正常予測値の30%以上80%未満であること －ベースライン時点の気管支拡張薬投与後のFEV₁が正常予測値の80%未満であること －サルブタモール吸入剤の吸入投与により気道可逆性が認められること (サルブタモール吸入剤4吸入投与の30分後にベースラインのFEV₁に12%超かつ150 mL超の改善が認められる又はサルブタモール吸入剤2吸入投与の30分後にベースラインのFEV₁に200 mL超の改善が認められる)
主 要 除 外 基 準	<ul style="list-style-type: none"> －喘息と診断されている患者 －COPDの原因であるα1抗トリプシン欠損症の患者 －活動期のその他の肺疾患 (結核、肺癌、気管支拡張症、サルコイドーシス、肺線維症、本態性肺高血圧症、間質性肺疾患及びコントロール不良の睡眠時無呼吸) 患者 －スクリーニングの前6週間以内に下気道感染症で抗生物質による治療を必要とした患者 －スクリーニングの前3カ月以内にコントロール不良のCOPDで入院した患者 －スクリーニングの前6週間以内又はスクリーニング時点とベースライン時点の間にコントロール不良のCOPDで抗生物質又は経口ステロイド薬による治療を必要とした患者
治 験 方 法	<p>患者を以下の6種類の治験薬を投与する36通りの投与順序のうちの1つに無作為に割り付けた。各投与の間には、3日以上10日以内の休薬期間を設けた。</p> <ul style="list-style-type: none"> －ホルモテロールMDI 7.2 µg群：1噴霧3.6 µgを1回2吸入、単回投与 －ホルモテロールMDI 9.6 µg群：1噴霧4.8 µgを1回2吸入、単回投与 －ホルモテロールMDI 19.2 µg群：1噴霧9.6 µgを1回2吸入、単回投与 －プラセボMDI群：1回2吸入、単回投与 －ホルモテロールDPI 12 µg群 (非盲検)：1回1カプセル、単回投与 －ホルモテロールDPI 24 µg群 (非盲検)：1回2カプセル、単回投与 <p>治療期間：7日間</p>
評 価 項 目	<p><u>有効性</u> 主要評価項目：ベースラインと比較したFEV₁ AUC₀₋₁₂ 副次的評価項目：ピークFEV₁のベースラインからの変化量、投与12時間後のトラフFEV₁のベースラインからの変化量 等</p> <p><u>安全性</u> 有害事象、重篤な有害事象 等</p>

解析方法	有効性の主要解析は、主要評価項目であるベースラインと比較したFEV ₁ AUC ₀₋₁₂ の治療間比較を目的とした線形混合効果モデルに基づいて実施した。このモデルは、FEV ₁ AUC ₀₋₁₂ を反応変数とし、ベースラインのFEV ₁ (共変量)、患者 (投与順序) (変量効果)、治療期 (固定効果)、治療 (固定効果) 及び投与順序 (固定効果) を要因として含めた。
結 果	<p>患者背景 患者の平均年齢は63.0歳 (範囲46~77歳) であり、男女の割合は男性52.0%、女性48.0%であった。患者の96.0%は白人であった。全患者におけるスクリーニング時のFEV₁平均値は、気管支拡張薬投与前では1.26 L、気管支拡張薬投与後では1.54 Lであった。</p> <p>有効性 主要評価項目： ベースラインと比較したFEV₁ AUC₀₋₁₂では、いずれの用量のホルモテロールMDI群においても、プラセボMDI群と比較して有意な増加が認められた (いずれも$p<0.0001$)。ホルモテロールMDIの各用量間には用量反応性がみられ、プラセボMDI群と比較した群間差はホルモテロールMDI 19.2 µg群で211 mL、9.6 µg群で169 mL、7.2 µg群で164 mLであった。FEV₁ AUC₀₋₁₂において、ホルモテロールMDI 9.6 µg群及び7.2 µg群はホルモテロールDPI 12 µg群と比較して、群間差 (95%信頼区間) がそれぞれ-39 mL (-72, -5 mL) 及び-44 mL (-77, -11 mL) であり、事前に定めた非劣性マージン (100 mL) に基づき統計学的に非劣性であることが示された。ホルモテロールMDI 19.2 µg群はホルモテロールDPI 24 µg群と比較して、群間差 (95%信頼区間) が-48 mL (-81, -15 mL) であり、統計学的に非劣性であることが示された。</p> <p>副次的評価項目： <ul style="list-style-type: none"> ピークFEV₁のベースラインからの変化量におけるホルモテロールMDI群とホルモテロールDPI 12 µg群の群間差 (95%信頼区間) は、ホルモテロールMDI 9.6 µg群及びホルモテロールMDI 7.2 µg群でそれぞれ-16 mL (-54, 21 mL) 及び-29 mL (-66, 8 mL) であり、事前に定めた非劣性マージン (100 mL) に基づき統計学的に非劣性であった。ホルモテロールMDI 19.2 µg群はホルモテロールDPI 24 µg群と比較して、群間差 (95%信頼区間) が-31 mL (-67, 6 mL) であり、統計学的に非劣性であることが示された。治験薬投与日のベースラインと比較したピークFEV₁の変化量において、全用量のホルモテロールMDI群及び2用量のホルモテロールDPI群はプラセボMDI群に対して優越性を示した ($p<0.0001$)。なお、ピークFEV₁の変化量においてホルモテロールMDI群各用量間に用量反応性が認められた。 投与12時間後のトラフFEV₁のベースラインからの変化量におけるホルモテロールMDI群とホルモテロールDPI 12 µg群の群間差 (95%信頼区間) は、ホルモテロールMDI 9.6 µg群及びホルモテロールMDI 7.2 µg群でそれぞれ-34 mL (-73, 6 mL) 及び-29 mL (-68, 10 mL) であり、事前に定めた非劣性マージン (100 mL) に基づき統計学的に非劣性であった。ホルモテロールMDI 19.2 µg群はホルモテロールDPI 24 µg群と比較して、群間差 (95%信頼区間) が-56 mL (-95, -16 mL) であり、統計学的に非劣性であることが示された。投与12時間後のトラフFEV₁の変化量において、全用量のホルモテロールMDI群及び2用量のホルモテロールDPI群はプラセボMDI群に対して優越性を示した ($p<0.0001$)。 <p>安全性 治験薬と関連ありと判断された有害事象は、ホルモテロールDPI 12 µg群の振戦2/46例 (4.3%) のみであり、その他の有害事象はいずれも治験薬と関連なしと判断された。死亡、重篤な有害事象は認められず、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見の変化について、治療間で重要な傾向は認められなかった。</p> </p>

注) ホルモテロールMDIは国内未承認。

注) 本試験で使用されているホルモテロールDPIは国内未承認。

④ ブデソニド/ホルモテロール：海外後期第II相試験 (PT009001試験) (外国人のデータ)¹⁶⁾、^{参8)}

目 的	<p>全体的な目的： 中等症から重症のCOPD患者を対象に、3用量のブデソニド/ホルモテロールMDI 320/9.6 µg、160/9.6 µg及び80/9.6 µgを1日2回、28日間投与したときの有効性及び安全性をブデソニドMDI 320 µg 1日2回及びホルモテロールMDI 9.6 µg 1日2回投与時と比較検討する。</p> <p>主要目的： ブデソニド/ホルモテロールMDI 320/9.6 µgの肺機能に対する改善効果をブデソニドMDI 320 µg単独投与時と比較検討する。</p> <p>副次的目的： ブデソニド/ホルモテロールMDI 320/9.6 µgの肺機能に対する改善効果をホルモテロールMDI 9.6 µg単独投与時と比較検討する。</p> <p>ブデソニド/ホルモテロールMDI (320/9.6 µg、160/9.6 µg及び80/9.6 µg) を用い、ホルモテロールが固定用量 (9.6 µg) の場合のブデソニドの用量反応を評価する。</p> <p>安全性： ブデソニド/ホルモテロールMDI、ブデソニドMDI及びホルモテロールMDIの安全性を評価する。</p>
試 験 デ ザ イ ン	多施設共同、無作為化、二重盲検、5群4期不完全ブロック、クロスオーバー試験
対 象	中等症から重症のCOPD患者180例
主 要 選 択 基 準	<ul style="list-style-type: none"> －Visit 1a (スクリーニング時点) の年齢が40歳以上80歳以下である患者 －10 pack-years以上の喫煙歴を有する現喫煙者又は元喫煙者 －COPDと臨床的に診断され、以下に定義する重症度に該当する患者 <ul style="list-style-type: none"> －Visit 1a/b (スクリーニング時点) のFEV₁/FVCが0.70未満であること －Visit 2 (無作為割付け時点) の気管支拡張薬投与前のFEV₁/FVCが0.70未満であること －Visit 1a/b (スクリーニング時点) の気管支拡張薬投与後のFEV₁が正常予測値の80%未満であり、実測値が正常予測値の30%以上であること －Visit 2 (無作為割付け時点) における治験薬投与60分前と30分前に測定したFEV₁の平均値が正常予測値の80%未満であること －妊娠可能な女性の場合：Visit 1a (スクリーニング時点) における血清妊娠検査が陰性で、かつ、治験で規定された避妊法を全治験期間にわたり使用することに同意するもの
主 要 除 外 基 準	<ul style="list-style-type: none"> －COPD以外に重大な疾患 (喘息の一次診断を含む) に罹患している患者 －妊娠中若しくは授乳中の女性又は許容可能な避妊法を使用しない妊娠可能な女性 －Visit 1a (スクリーニング時点) の前6週間以内又はVisit 1aからVisit 2まで (スクリーニング期間中) に抗生物質の投与を必要とする下気道感染を発症した患者 －問題となる心電図異常が認められた患者 －MDIの操作と呼吸をうまく合わせることができないために吸入補助器具としてスパーサーを使用している患者 －Visit 1a (スクリーニング時点) の前3カ月以内又はVisit 1aからVisit 2まで (スクリーニング期間中) にコントロール不良のCOPDで入院した患者 －Visit 1a (スクリーニング時点) の前6週間以内又はVisit 1aからVisit 2まで (スクリーニング期間中) にコントロール不良のCOPD (経口ステロイド薬又は抗生物質による治療を必要とするCOPDの急性増悪と定義) が生じた患者
治 験 方 法	<p>患者を以下の5種類の治験薬のうち4種類を投与する投与順序に無作為に割り付けた。各治療期の間には14日間の休薬期間を設けた。</p> <ul style="list-style-type: none"> －ブデソニド/ホルモテロールMDI 320/9.6 µg群：1噴霧160/4.8 µgを1回2吸入、1日2回投与 －ブデソニド/ホルモテロールMDI 160/9.6 µg群：1噴霧80/4.8 µgを1回2吸入、1日2回投与 －ブデソニド/ホルモテロールMDI 80/9.6 µg群：1噴霧40/4.8 µgを1回2吸入、1日2回投与 －ブデソニドMDI 320 µg群：1噴霧160 µgを1回2吸入、1日2回投与 －ホルモテロールMDI 9.6 µg群：1噴霧4.8 µgを1回2吸入、1日2回投与 <p>治療期間：28日間</p>

評価項目	<p><u>有効性</u> 主要評価項目:投与29日目におけるFEV₁ AUC₀₋₁₂ 副次的評価項目:全28日間における朝の投与前のトラフFEV₁のベースラインからの変化量 等</p> <p><u>安全性</u> 有害事象、重篤な有害事象 等</p>
解析方法	<p>有効性の主要評価項目であるFEV₁ AUC₀₋₁₂の解析は、治療、ベースライン、治療期及びスクリーニング時における気道可逆性の割合 (%) を共変量とする反復測定混合効果モデルを用いて実施した。また、同モデルに変量効果として患者を加えることにより、個体内相関を考慮したモデルを構築した。</p>
結 果	<p><u>患者背景</u> ITT集団における平均年齢は62.2歳であり、半数以上の患者は65歳未満 (56.7%) であった。男女の割合はほぼ半数ずつ (男性46.7%、女性53.3%) であり、人種に関しては多くが白人 (90.0%) であった。BMIの平均値は28.3 kg/m²であった。mITT集団における人口統計学的データの特性は、ITT集団とほぼ同様であった。</p> <p><u>有効性</u> 主要評価項目: 投与29日目におけるFEV₁ AUC₀₋₁₂において、ブデソニド/ホルモテロールMDI 320/9.6 µg群、160/9.6 µg群及び80/9.6 µg群ではブデソニドMDI群と比較して、いずれも統計学的に有意な増加が認められた (いずれもp<0.0001)。ブデソニドMDI群と比較したFEV₁ AUC₀₋₁₂の増加量は、ブデソニド/ホルモテロールMDI 320/9.6 µg群で221 mL、160/9.6 µg群で186 mL及び80/9.6 µg群で194 mLであった。 FEV₁ AUC₀₋₁₂のベースラインからの増加量は、ブデソニド/ホルモテロールMDI 320/9.6 µg群で231 mL、160/9.6 µg群で197 mL及び80/9.6 µg群で205 mLであった。 ホルモテロールMDI群と比較して統計学的に有意な増加が認められたのはブデソニド/ホルモテロールMDI 320/9.6 µg群のみであった (56 mL、p=0.0013)。</p> <p>副次的評価項目: 全28日間における朝の投与前のトラフFEV₁のベースラインからの変化量において、ブデソニド/ホルモテロールMDI 320/9.6 µg群及び160/9.6 µg群ではホルモテロールMDI群と比較して、増加量の差がそれぞれ55 mL及び38 mLであり、統計学的に有意な増加が認められた (それぞれp=0.0004及びp=0.0332)。また、ブデソニドMDI群との比較では、増加量の差はブデソニド/ホルモテロールMDI 320/9.6 µg群で115 mL、160/9.6 µg群で99 mL及び80/9.6 µg群で88 mLであり、いずれの用量のブデソニド/ホルモテロールMDI群においても用量依存的で統計学的に有意な増加が認められた (いずれもp<0.0001)。</p> <p><u>安全性</u> 治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現率は、ブデソニド/ホルモテロールMDI 320/9.6 µg群、160/9.6 µg群、80/9.6 µg群、ブデソニドMDI群及びホルモテロールMDI群でそれぞれ5/155例 (3.2%)、3/106例 (2.8%)、4/103例 (3.9%)、6/108例 (5.6%) 及び3/157例 (1.9%) であった。本試験において治験薬投与後に報告された死亡例はなかった。重篤な有害事象は、それぞれ2例 (1.3%)、0例、3例 (2.9%)、3例 (2.8%) 及び1例 (0.6%) 報告され、これらのうちブデソニド/ホルモテロールMDI 80/9.6 µg群の2例 (1.9%) で報告された急性心筋梗塞及び狭心症はいずれも治験薬と関連ありと判断された。 ブデソニド/ホルモテロールMDI 80/9.6 µg群において、QTcFが477 msecとなり、ベースラインから40 msecの延長が認められた患者が1例報告された。当該事象は治験薬投与中止後3日以内に消失した。本事象以外、バイタルサイン及び心電図検査所見に臨床的に問題となる変化は認められなかった。</p>

注) ブデソニドMDI、ホルモテロールMDI及びブデソニド/ホルモテロールMDIは国内未承認。

⑤ グリコピロニウム/ホルモテロール: 海外後期第II相試験 (PT003005試験) (外国人のデータ)^{17)、18)}

目的	<p>主要目的: 中等症から重症のCOPD患者における5用量のグリコピロニウム臭化物/ホルモテロールMDIの有効性を、その成分であるグリコピロニウム臭化物MDI及びホルモテロールMDIと比較検討する。</p> <p>副次的目的: グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールMDIの用量反応曲線を明らかにする。</p> <p>安全性: 5用量のグリコピロニウム臭化物/ホルモテロールMDIの安全性をグリコピロニウム臭化物MDI、ホルモテロールMDI及びチオトロピウムDPIと比較検討する。</p>
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、8群4期不完全ブロック、クロスオーバー試験
対象	中等症から重症のCOPD患者159例
主要選択基準	<ul style="list-style-type: none"> - スクリーニング時点の年齢が40歳以上80歳以下の患者 - 完全に回復することがない気流閉塞を有するCOPDと臨床的に診断された患者 - 10 pack-years以上の喫煙歴を有する現喫煙者又は元喫煙者 - 以下の基準を満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> - スクリーニング時点のサルブタモール吸入剤投与前及び投与後のFEV₁/FVCが0.70未満であること - スクリーニング時点のサルブタモール吸入剤投与後のFEV₁が正常予測値の30%以上80%未満であり、実測値が750 mL以上であること - ベースライン時点のサルブタモール吸入剤投与前のFEV₁が正常予測値の80%未満であること
主要除外基準	<ul style="list-style-type: none"> - 喘息と診断されている患者 - COPDの原因であるα1抗トリプシン欠損症の患者 - 活動期のその他の肺疾患 [活動性結核、肺癌、気管支拡張症、サルコイドーシス、肺線維症、本態性肺高血圧症、間質性肺疾患及び睡眠時無呼吸(アレルギー性鼻炎は除外しない)] 患者 - スクリーニングの前3カ月以内にコントロール不良のCOPDで入院した患者 - スクリーニングの前6週間以内又はスクリーニング期間中に、コントロール不良のCOPDで抗生物質又は経口ステロイド薬による治療を必要とした患者 - スクリーニングの前6週間以内に下気道感染症で抗生物質による治療を必要とした患者
治験方法	<p>患者を以下の8種類のうち4種類の治験薬を含む投与順序のうちの1つに無作為に割り付けた。各治療期の間には、1週間以上3週間以内の休薬期間を設けた。</p> <ul style="list-style-type: none"> - グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールMDI 18/9.6 μg群: 1噴霧9/4.8 μgを1回2吸入、1日2回投与 - グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールMDI 9/9.6 μg群: 1噴霧4.5/4.8 μgを1回2吸入、1日2回投与 - グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールMDI 4.6/9.6 μg群: 1噴霧2.3/4.8 μgを1回2吸入、1日2回投与 - グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールMDI 2.4/9.6 μg群: 1噴霧1.2/4.8 μgを1回2吸入、1日2回投与 - グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールMDI 1.2/9.6 μg群: 1噴霧0.6/4.8 μgを1回2吸入、1日2回投与 - グリコピロニウム臭化物MDI 18 μg群: 1噴霧9 μgを1回2吸入、1日2回投与 - ホルモテロールMDI 9.6 μg群: 1噴霧4.8 μgを1回2吸入、1日2回投与 - チオトロピウムDPI 18 μg群 (非盲検): 1回1カプセル、1日1回投与 <p>治療期間: 7日間</p>
評価項目	<p>有効性</p> <p>主要評価項目: ベースラインと比較した7日間投与終了時点のFEV₁ AUC₀₋₁₂</p> <p>副次的評価項目:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 投与1日目: 投与後2時間以内のピークFEV₁のベースラインからの変化量 等 - 投与7日目: 朝の投与前のトラフFEV₁のベースラインからの変化量 等 <p>安全性</p> <p>有害事象、12誘導心電図 等</p>

解析方法	<p>主要評価項目の解析は、線形混合効果モデルで行った。このモデルはFEV₁ AUC₀₋₁₂を反応変数とし、ベースラインのFEV₁、スクリーニング時の気道可逆性の割合、投与順序、治療期及び治療を要因として含めた。また、患者も変量効果としてモデルに含めた。</p>
結 果	<p>患者背景 患者の平均年齢は62.8歳（範囲42～80歳）であり、男女の割合は男性52.2%、女性47.8%であった。患者の95.6%は白人であった。BMIの平均値は28.4 kg/m²（範囲17.0～51.9 kg/m²）であった。mITT集団におけるスクリーニング時に評価したCOPDの重症度は、中等症が56.8%で、重症が42.4%であった。全患者におけるスクリーニング時のFEV₁の平均値はサルブタモール吸入剤投与前では1.446 L（予測値の49.6%）で、サルブタモール吸入剤投与後では1.602 L（予測値の54.9%）であった。</p> <p>有効性 主要評価項目： 投与7日目におけるFEV₁ AUC₀₋₁₂について、グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールMDI 18/9.6 µg群、9/9.6 µg群、4.6/9.6 µg群及び2.4/9.6 µg群とグリコピロニウム臭化物MDI群の群間差は139 mL、95 mL、87 mL及び87 mLであり、統計学的に有意な増加が認められた（いずれもp<0.0001）。また、ホルモテロールMDI群と比較して、群間差がそれぞれ124 mL、79 mL、71 mL及び71 mLであり、統計学的に有意な増加が認められた（p≤0.0011）。</p> <p>1.2/9.6 µgを除くいずれの用量のグリコピロニウム臭化物/ホルモテロールMDI群においても、チオトロピウムDPI群と比較して名目上の有意差が認められた（p<0.05）が、100 mLを超えるFEV₁ AUC₀₋₁₂の増加が認められたのはグリコピロニウム臭化物/ホルモテロールMDI 18/9.6 µg群のみであった。</p> <p>副次的評価項目： －投与1日目： 投与後2時間以内のピークFEV₁のベースラインからの変化量は、グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールMDI群の用量に依存せず、いずれの用量においても300 mL以上増加した。グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールMDI群のいずれの用量においても、グリコピロニウム臭化物MDI群及びチオトロピウムDPI群と比較して、統計学的に有意な改善が認められたが（いずれもp<0.001）、ホルモテロールMDI群との比較では有意差は認められなかった。</p> <p>－投与7日目： 朝の投与前のトラフFEV₁のベースラインからの変化量は、いずれの投与群も100 mL以上の増加を示し、グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールMDI 18/9.6 µg群において最も高い増加が認められた（変化量：183 mL、95%信頼区間：151, 216 mL）。グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールMDI 18/9.6及び2.4/9.6 µg群のみが、グリコピロニウム臭化物MDI群及びチオトロピウムDPI群と比較して有意な改善が認められた（いずれもp<0.05）、1.2/9.6 µg群を除くグリコピロニウム臭化物/ホルモテロールMDI群のいずれの用量においても、ホルモテロールMDI群に比べて有意な改善が認められた（p<0.05又はp≤0.001）。</p> <p>安全性 治験薬と関連ありと判断された有害事象は、グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールMDI 18/9.6 µg群、9/9.6 µg群、4.6/9.6 µg群、2.4/9.6 µg群、1.2/9.6 µg群、ホルモテロールMDI群、グリコピロニウム臭化物MDI群及びチオトロピウムDPI群でそれぞれ8/71例（11.3%）、13/70例（18.6%）、7/67例（10.4%）、10/71例（14.1%）、5/68例（7.4%）、7/73例（9.6%）、11/66例（16.7%）及び7/71例（9.9%）に発現した。比較的発現頻度の高かった治験薬と関連ありと判断された有害事象は口内乾燥 [それぞれ2例（2.8%）、3例（4.3%）、3例（4.5%）、4例（5.6%）、1例（1.5%）、4例（5.5%）、6例（9.1%）及び4例（5.6%）] 及び振戦 [それぞれ0例、5例（7.1%）、1例（1.5%）、4例（5.6%）、1例（1.5%）、2例（2.7%）、0例及び0例] であった。本試験において死亡例はグリコピロニウム臭化物/ホルモテロールMDI 1.2/9.6 µg群及びホルモテロールMDI群各1例であった。死亡例以外の重篤な有害事象はグリコピロニウム臭化物/ホルモテロールMDI 1.2/9.6 µg群、2.4/9.6 µg群、18/9.6 µg群及びグリコピロニウム臭化物MDI群の各1例であった。治験薬と関連ありと判断された死亡例及び重篤な有害事象は発現しなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見のベースラインからの変化について、治療間で重要な傾向は認められなかった。</p>

注) グリコピロニウム臭化物MDI、ホルモテロールMDI、グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールMDI 1.2/9.6 µg、2.4/9.6 µg、4.6/9.6 µg及び9/9.6 µgは国内未承認。

⑥ ビベスピ及びビレーズトリ:第III相国際共同試験 (PT010006:KRONOS試験)

(外国人のデータを含む)³⁾、^{参9)}

目 的	<p>主要目的: 中等症から最重症のCOPD患者を対象に、肺機能に対する本剤、ビベスピ、ブデソニド/ホルモテロールMDI及びシムビコートタービューヘイラー(ブデソニド/ホルモテロール、以下シムビコートTBH)の有効性を評価する。</p> <p>副次的目的: - 肺機能、呼吸困難、QOL、COPDの症状に対する本剤、ビベスピ、ブデソニド/ホルモテロールMDI及びシムビコートTBHの有効性を評価する。 - 本剤、ビベスピ、ブデソニド/ホルモテロールMDI及びシムビコートTBHの効果発現までの時間を推定する。</p> <p>安全性: 本剤、ビベスピ、ブデソニド/ホルモテロールMDI及びシムビコートTBHの安全性を評価する。</p>
試 験 デ ザ イン	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験
対 象	中等症から最重症のCOPD患者1899例(日本人患者416例を含む)
主 要 選 択 基 準	<ul style="list-style-type: none"> - 年齢が40歳以上80歳以下の患者 - COPDの既往歴が臨床的に確認された患者 - Visit 1(スクリーニング時)のFEV₁/FVCが0.70未満であり、かつ、FEV₁が正常予測値の80%未満の患者 - 10 pack-years以上の喫煙歴を有する現喫煙者又は元喫煙者 - 2剤以上の吸入維持療法で引き続き症状がみられる(CAT≥10)患者
主 要 除 外 基 準	<ul style="list-style-type: none"> - 喘息と診断されている患者 - 肺癌やα1抗トリプシン欠損症等の呼吸器疾患を併存している患者 - COPDコントロール不良の患者 - 神経疾患、腎疾患、肝疾患、内分泌疾患又は患者へのリスクを増大させる可能性があるその他の疾患に罹患している患者
治 験 方 法	<p>患者を以下の4投与群に2:2:1:1の比率で無作為に割り付けた。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 本剤群:1噴霧160/7.2/4.8 µgを1回2吸入、1日2回投与 - ビベスピ 14.4/9.6 µg群:1噴霧7.2/4.8 µgを1回2吸入、1日2回投与 - ブデソニド/ホルモテロールMDI 320/9.6 µg群:1噴霧160/4.8 µgを1回2吸入、1日2回投与 - シムビコートTBH 400/12 µg群(非盲検):1吸入200/6 µg(delivered doseの160/4.5 µgに相当)を1回2吸入、1日2回投与 <p>治療期間:24週間</p>
評 価 項 目	<p><u>有効性</u></p> <p>主要評価項目:第12~24週の朝の投与前トラフFEV₁のベースラインからの変化量 副次的評価項目:全24週間の朝の投与前トラフFEV₁のベースラインからの変化量、第12~24週のFEV₁ AUC₀₋₄、第12~24週の投与後4時間以内のピークFEV₁のベースラインからの変化量、第12~24週のTDI focalスコア、第12~24週のSGRQ総スコアのベースラインからの変化量、投与1日目における効果発現までの時間(FEV₁のベースラインからの変化量が投与後に初めて100 mLを超えた時点までの時間)等 その他の評価項目:中等度又は重度のCOPD増悪率</p> <p>サブグループ解析として気道可逆性の有無別及びベースラインの血中好酸球数区分別部分集団解析を実施した。</p> <p><u>安全性</u></p> <p>有害事象、12誘導心電図 等</p>

解析方法	<p>主要評価項目は、下記の3つの対比較を実施した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・「本剤 対 ブデソニド/ホルモテロールMDI」及び「本剤 対 ビベスピ」(優越性)の比較 ・「ブデソニド/ホルモテロールMDI 対 シムビコートTBH」(非劣性)の比較 <p>非劣性の検証においては、ブデソニド/ホルモテロールMDIの有効性に関する治療間差の95%信頼区間の下限值が非劣性マージンである50 mLを上回っている場合に、非劣性が検証されたとみなした。</p> <p>主要評価項目は投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、スクリーニング時のICS使用の有無、ベースライン値、ベースライン時の好酸球数、気管支拡張薬投与後のFEV₁改善率を共変量とし、無構造分散共分散行例を仮定した反復測定線形モデルを用いて解析した。</p>																														
結 果	<p>患者背景</p> <p>mITT集団の大部分の患者は男性であり(71.2%)、また、ヒスパニック又はラテン系以外であった(97.6%)。全患者において白人は50.1%、アジア人は44.9%であった。人口統計学的特性は、概して全ての投与群で同様であった。患者の大部分は、元喫煙者(60.4%)又は現喫煙者(39.6%)であり、平均喫煙指数は51.7 pack-yearsであった。全患者におけるベースライン時のCAT総スコアの平均値は18.3であり、いずれの投与群でもほぼ同様であった。大部分の患者のCOPD重症度は、中等症(49.1%)又は重症(42.9%)であり、COPD増悪の病歴のない患者が多かった(74.4%)。また、GOLD分類では、患者の大部分がカテゴリーBであった(87.8%)。</p> <p>有効性</p> <p>主要評価項目:</p> <p>全体集団</p> <p>本剤群の第12～24週の朝の投与前トラフFEV₁のベースラインからの変化量は135 mLであり、ビベスピ群及びブデソニド/ホルモテロールMDI群と比較して統計学的に有意な改善を示した [群間差:ビベスピ群 20 mL (p=0.0424)、ブデソニド/ホルモテロールMDI群77 mL (p<0.0001)]。また、ブデソニド/ホルモテロールMDI群はシムビコートTBH群に対して非劣性を示すことが確認された [群間差:-11 mL (95%信頼区間:-39, 17 mL)、非劣性マージン:-50 mL]。</p> <p>本剤を1回2吸入1日2回24週間投与した時の第12～24週の朝の投与前トラフFEV₁値 (mL) は下表のとおりであった。</p> <p>第12～24週の朝の投与前トラフFEV₁値 (mL) (修正ITT集団)</p> <table border="1" data-bbox="368 1229 1417 1644"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>本剤群</th> <th>ビベスピ群</th> <th>ブデソニド/ ホルモテロール MDI群</th> <th>シムビコート TBH^a群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ベースライン^b</td> <td>1,183±451 (638)</td> <td>1,167±434 (625)</td> <td>1,174±428 (314)</td> <td>1,195±454 (318)</td> </tr> <tr> <td>第12～24週^c</td> <td>1,319±474 (593)</td> <td>1,285±455 (561)</td> <td>1,226±444 (278)</td> <td>1,259±456 (289)</td> </tr> <tr> <td>ベースラインからの 変化量</td> <td>135±175 (592)</td> <td>113±175 (561)</td> <td>57±174 (278)</td> <td>72±150 (289)</td> </tr> <tr> <td>本剤群と対照群の差^d [95%信頼区間] p値^{d, e}</td> <td>—</td> <td>20 [1, 39] 0.0424</td> <td>77 [53, 100] <0.0001</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>ブデソニド/ホルモテ ロール群とシムビコート TBH群の差^d [95%信頼区間]</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>-11^f [-39, 17]^g</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値±標準偏差 (例数)</p> <p>a 慢性閉塞性肺疾患における承認用法・用量 (ブデソニド160 µg/ホルモテロールフマル酸塩水和物4.5 µgの1回2吸入1日2回)を投与</p> <p>b 初回投与60分前及び30分前の測定値の平均値</p> <p>c 第12、16、20及び24週の平均値</p> <p>d 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、スクリーニング時のICS使用の有無、ベースライン値、ベースライン時の好酸球数、気管支拡張薬投与後のFEV₁改善率を共変量とし、無構造分散共分散行例を仮定した反復測定線形モデル</p> <p>e 有意水準は両側5%。検定の多重性は逐次的検定手順により調整された (本剤群とブデソニド/ホルモテロールMDI群の比較→本剤群とビベスピ群の比較→ブデソニド/ホルモテロールMDI群とシムビコートTBH群の比較)</p> <p>f ブデソニド/ホルモテロールMDI群とシムビコートTBH群の比較はPer Protocol集団を対象に実施された</p> <p>g 非劣性マージンは-50 mLと設定された</p>	投与群	本剤群	ビベスピ群	ブデソニド/ ホルモテロール MDI群	シムビコート TBH ^a 群	ベースライン ^b	1,183±451 (638)	1,167±434 (625)	1,174±428 (314)	1,195±454 (318)	第12～24週 ^c	1,319±474 (593)	1,285±455 (561)	1,226±444 (278)	1,259±456 (289)	ベースラインからの 変化量	135±175 (592)	113±175 (561)	57±174 (278)	72±150 (289)	本剤群と対照群の差 ^d [95%信頼区間] p値 ^{d, e}	—	20 [1, 39] 0.0424	77 [53, 100] <0.0001	—	ブデソニド/ホルモテ ロール群とシムビコート TBH群の差 ^d [95%信頼区間]	—	—	—	-11 ^f [-39, 17] ^g
投与群	本剤群	ビベスピ群	ブデソニド/ ホルモテロール MDI群	シムビコート TBH ^a 群																											
ベースライン ^b	1,183±451 (638)	1,167±434 (625)	1,174±428 (314)	1,195±454 (318)																											
第12～24週 ^c	1,319±474 (593)	1,285±455 (561)	1,226±444 (278)	1,259±456 (289)																											
ベースラインからの 変化量	135±175 (592)	113±175 (561)	57±174 (278)	72±150 (289)																											
本剤群と対照群の差 ^d [95%信頼区間] p値 ^{d, e}	—	20 [1, 39] 0.0424	77 [53, 100] <0.0001	—																											
ブデソニド/ホルモテ ロール群とシムビコート TBH群の差 ^d [95%信頼区間]	—	—	—	-11 ^f [-39, 17] ^g																											

<p>結 果 (続 き)</p>	<p><u>日本人部分集団</u> 本剤群のベースラインからの変化量は123 mLであり、ビバスピ群 (群間差:37 mL、$p=0.0337$) 及びブデソニド/ホルモテロールMDI群 (群間差:67 mL、$p=0.0020$) と比較して名目上有意な改善を示した。ブデソニド/ホルモテロールMDI群のシムビコートTBH群に対する正式な非劣性の検証は計画されていなかった。</p> <p>副次的評価項目: <u>全体集団</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •本剤群の全24週間の朝の投与前トラフFEV₁のベースラインからの変化量は147 mLであった。ブデソニド/ホルモテロールMDI群との比較では、群間差が74 mLで統計学的に有意であり ($p<0.0001$)、ビバスピ群との比較では、群間差が22 mL ($p=0.0139$) で名目上有意であった。 •本剤群の第12～24週のFEV₁ AUC₀₋₄は301 mLであり、ブデソニド/ホルモテロールMDI群と比較して、群間差は117 mL ($p<0.0001$) で統計学的に有意に増加した。 •本剤群の第12～24週の投与後4時間以内のピークFEV₁のベースラインからの変化量は377 mLであり、ブデソニド/ホルモテロールMDI群と比較して、群間差は120 mL ($p<0.0001$) で統計学的に有意であった。 •本剤群の第12～24週のTDI focalスコアは1.206であり、ビバスピ群及びブデソニド/ホルモテロールMDI群と比較して、群間差がそれぞれ0.074及び0.151であった。 •本剤群の第12～24週のSGRQ総スコアのベースラインからの変化量は-7.9であり、ビバスピ群及びブデソニド/ホルモテロールMDI群と比較して、群間差がそれぞれ-1.10及び-0.52であった。 •投与1日目における効果発現までの時間は、いずれの投与群においても5分であった。投与5分後におけるFEV₁のベースラインからの変化量は、本剤群で175 mL、ビバスピ群で180 mL、ブデソニド/ホルモテロールMDI群で160 mL及びシムビコートTBH群で164 mLであった。 •副次的評価項目 (全24週間の朝の投与前トラフFEV₁のベースラインからの変化量、第12～24週のFEV₁ AUC₀₋₄及び第12～24週の投与後4時間以内のピークFEV₁のベースラインからの変化量、第12～24週のSGRQ総スコアのベースラインからの変化量及び第12～24週のTDI focalスコア) の検討において、ブデソニド/ホルモテロールMDI群は、シムビコートTBH群に対して非劣性を示した。なお、非劣性マージンは、朝の投与前トラフFEV₁のベースラインからの変化量を-50 mL、FEV₁ AUC₀₋₄を-75 mL、ピークFEV₁のベースラインからの変化量を-75 mL、SGRQ総スコアのベースラインからの変化量を3、TDI focalスコアを-0.75とした。 <p><u>日本人部分集団</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •本剤群の全24週間の朝の投与前トラフFEV₁のベースラインからの変化量は130 mLであり、ビバスピ群 (群間差:34 mL、$p=0.0368$) 及びブデソニド/ホルモテロールMDI群 (群間差:62 mL、$p=0.0020$) と比較して名目上有意であった。 •本剤群の第12～24週のFEV₁ AUC₀₋₄、第12～24週の投与後4時間以内のピークFEV₁のベースラインからの変化量及び投与1日目における効果発現までの時間に関するデータは得られていない。 •本剤群の第12～24週のTDI focalスコアは0.416であり、ビバスピ群及びブデソニド/ホルモテロールMDI群と比較して、群間差がそれぞれ0.165及び0.223であった。 •本剤群の第12～24週のSGRQ総スコアのベースラインからの変化量は-4.1であり、ビバスピ群及びブデソニド/ホルモテロールMDI群と比較して、群間差がそれぞれ-1.52及び0.20であった。 <p>その他の評価項目: <u>全体集団</u></p> <p>中等度又は重度のCOPD増悪率は下表のとおりであった。なお、COPD増悪の重症度は、COPD増悪により全身性ステロイド又は抗菌薬を3日以上投与した場合を中等度、入院又は死亡した場合を重度と定義した。</p>
------------------------	---

結果
(続き)

全24週間における中等度又は重度のCOPD増悪 (修正ITT集団)

	本剤群 (639例)	ビベスピ群 (625例)	ブデソニド/ ホルモテロール MDI群(314例)	シムビコート TBH群 ^a (318例)
総観察期間 ^b (人・年)	272.16	256.08	129.45	133.57
増悪例数	108	157	65	61
増悪発現件数 ^c (回)	132	228	74	77
増悪率 ^d (回/人・年)	0.49	0.89	0.57	0.58
調整した増悪率 ^e (回/人・年) [95%信頼区間]	0.46 [0.37, 0.57]	0.95 [0.79, 1.14]	0.56 [0.42, 0.74]	0.55 [0.41, 0.73]
本剤群の各2剤配 合剤に対する比 ^e [95%信頼区間]	—	0.48 [0.37, 0.64]	0.82 [0.58, 1.17]	0.83 [0.59, 1.18]

- a 慢性閉塞性肺疾患における承認用法・用量 (ブデソニド160 µg/ホルモテロールフマル酸塩水和物4.5 µgの1回2吸入1日2回)を投与
- b 増悪発現中の期間及び増悪発現後7日間は、曝露期間の計算に含めなかった
- c 先の増悪の消失日から7日以上経過してから次の増悪が発現した場合、両事象を別事象とみなした
- d 増悪の総発現回数/当該治療を受けた全患者での合計曝露年数。増悪発現中の期間及び増悪発現後7日間は、曝露期間の計算に含めなかった
- e 気管支拡張薬吸入後のFEV₁の予測値に対する割合、好酸球数、COPD増悪歴 (0回・1回・2回以上)、国及びICS使用の有無を共変量とし、観察期間をオフセット変数とした負の二項回帰モデル

<サブグループ解析>
気道可逆性の有無別部分集団解析
評価項目及び例数:

気道可逆性	本剤群	ビベスピ群	ブデソニド/ ホルモテロール MDI群	シムビコート TBH群
第12～24週の朝の投与前トラフFEV ₁ のベースラインからの変化量 (例数)				
有 ^a	277	245	119	127
無 ^b	315	314	159	161
中等度又は重度のCOPD増悪率 (例数)				
有 ^a	286	266	130	140
無 ^b	353	357	184	177

- a サルブタモール吸入剤に対し可逆性を示した患者
- b サルブタモール吸入剤に対し可逆性を示さなかった患者

・本剤群における第12～24週の朝の投与前トラフFEV₁のベースラインからの変化量は、サルブタモール吸入剤に対し可逆性を示した患者では189 mL、可逆性を示さなかった患者では97 mLであった。本剤群とブデソニド/ホルモテロールMDI群との差は、サルブタモール吸入剤に対し可逆性を示した患者が81 mL、可逆性を示さなかった患者が72 mLで、いずれも名目上有意であった (いずれもp<0.0001)。本剤群とビベスピ群との差においては、サルブタモール吸入剤に対し可逆性を示した患者が42 mL (p=0.0065) で名目上有意であり、示さなかった患者が3 mLであった。

結 果
(続 き)

・本剤群における中等度又は重度のCOPD増悪率はそれぞれ0.44回/年及び0.47回/年であり、ビベスピ群 (それぞれ0.96回/年及び0.91回/年) と比較して増悪率比がそれぞれ0.45及び0.52であり、名目上有意に低かった (いずれも $p=0.0003$)。また、ブデソニド/ホルモテロールMDI群では、それぞれ0.58回/年及び0.53回/年で、本剤群はブデソニド/ホルモテロールMDI群と比較して増悪率比はそれぞれ0.75及び0.89であった。

ベースラインの血中好酸球数区分別部分集団解析

評価項目及び例数:

血中好酸球数	本剤群	ビベスピ群	ブデソニド/ ホルモテロール MDI群	シムビコート TBH群
第12～24週の朝の投与前トラフFEV ₁ のベースラインからの変化量 (例数)				
300/mm ³ 未満 ^a	524	458	242	255
300/mm ³ 以上 ^b	68	74	36	33
中等度又は重度のCOPD増悪率 (例数)				
300/mm ³ 未満 ^a	567	540	274	280
300/mm ³ 以上 ^b	72	85	40	38

a ベースラインの血中好酸球数が300/mm³未満の患者

b ベースラインの血中好酸球数が300/mm³以上の患者

・第12～24週の朝の投与前トラフFEV₁のベースラインからの変化量の本剤群とビベスピ群との差は、ベースラインの血中好酸球数が300/mm³未満の患者では5 mL ($p=0.6446$) であり、300/mm³以上の患者では123 mL ($p=0.0006$) で名目上有意であった。また、本剤群とブデソニド/ホルモテロールMDI群の比較においては、300/mm³未満の患者では78 mL ($p<0.0001$) で名目上有意に低く、300/mm³以上の患者では68 mLであった。

・ベースラインの血中好酸球数が300/mm³未満の患者における本剤投与時の中等度又は重度のCOPD増悪率は0.45回/年であり、ビベスピ群 (0.80回/年) と比較して増悪率比が0.55で名目上有意に低く ($p<0.0001$)、ブデソニド/ホルモテロールMDI群 (0.58回/年) と比較して増悪率比が0.77であった。ベースラインの血中好酸球数が300/mm³以上の患者における本剤投与時の中等度又は重度のCOPD増悪率 (0.53回/年) は、ビベスピ群 (2.35回/年) と比較して増悪率比が0.23で名目上有意に低く ($p=0.0021$)、ブデソニド/ホルモテロールMDI群 (0.34回/年) と比較して増悪率比が1.53であった。

安全性

全体集団

治験薬と関連ありと判断された有害事象は、本剤群、ビベスピ群、ブデソニド/ホルモテロールMDI群及びシムビコートTBH群でそれぞれ112/639例 (17.5%)、91/625例 (14.6%)、48/314例 (15.3%) 及び40/318例 (12.6%) に発現した。比較的発現頻度の高かった治験薬と関連ありと判断された有害事象は、発声障害 [それぞれ19例 (3.0%)、3例 (0.5%)、13例 (4.1%) 及び5例 (1.6%)]、筋痙縮 [それぞれ9例 (1.4%)、2例 (0.3%)、5例 (1.6%) 及び3例 (0.9%)]、口腔カンジダ症 [それぞれ8例 (1.3%)、4例 (0.6%)、4例 (1.3%) 及び3例 (0.9%)] であった。治験薬投与中の死亡例は12例であり、その内訳は、それぞれ6例 (0.9%)、3例 (0.5%)、2例 (0.6%) 及び1例 (0.3%) であった。これらのうち、3例は呼吸器系の原因による死亡 (ビベスピ群2例及びシムビコートTBH群1例)、3例は心血管系の原因による死亡 (本剤群2例及びビベスピ群1例) であった。死亡例の12例のうち、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された事象はビベスピ群2例の2件であり、いずれも呼吸器系の原因による死亡であった。重篤な有害事象は、それぞれ55例 (8.6%)、68例 (10.9%)、21例 (6.7%) 及び29例 (9.1%) に報告された。このうち治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象は、それぞれ7例、12例、3例及び6例に発現した。肺炎と判断された事象はそれぞれ12例 (1.9%)、10例 (1.6%)、6例 (1.9%) 及び4例 (1.3%) に発現した。このうち本剤群とビベスピ群の各1例は、治験薬との関連があるかもしれないと判断された。いずれの投与群においても、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見に、臨床的に意義のある傾向は認められなかった。

結果
(続 き)

本剤を1回2吸入1日2回24週間投与した時の副作用発現頻度及び主な副作用は下表のとおりであった。
本剤群における主な副作用^a (安全性評価集団)

	本剤群	ビベスピ群	ブデソニド /ホルモテロール MDI群	シムビコート TBH ^b 群
例数	639	625	314	318
副作用 発現頻度	112 (17.5%)	91 (14.6%)	48 (15.3%)	40 (12.6%)
発声障害	19 (3.0%)	3 (0.5%)	13 (4.1%)	5 (1.6%)
筋痙縮	9 (1.4%)	2 (0.3%)	5 (1.6%)	3 (0.9%)
口腔カンジダ症	8 (1.3%)	4 (0.6%)	4 (1.3%)	3 (0.9%)
上気道感染	8 (1.3%)	2 (0.3%)	3 (1.0%)	3 (0.9%)
呼吸困難	5 (0.8%)	3 (0.5%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)
慢性閉塞性 肺疾患	4 (0.6%)	7 (1.1%)	3 (1.0%)	4 (1.3%)
気管支炎	4 (0.6%)	3 (0.5%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)
口内乾燥	4 (0.6%)	5 (0.8%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)

^a 本剤群で発現率 0.5%以上の副作用

^b 慢性閉塞性肺疾患における承認用法・用量(ブデソニド 160 µg/ホルモテロールフマル酸塩水和物 4.5 µg の 1 回 2 吸入 1 日 2 回)を投与

日本人部分集団

日本人患者における治験薬と関連ありと判断された有害事象は、本剤群、ビベスピ群、ブデソニド/ホルモテロールMDI群及びシムビコートTBH群でそれぞれ29/139例 (20.9%)、11/138例 (8.0%)、12/70例 (17.1%) 及び4/69例 (5.8%) に発現した。比較的発現頻度の高かった治験薬と関連ありと判断された有害事象は発声障害 [それぞれ8例 (5.8%)、0例、7例 (10.0%) 及び3例 (4.3%)]、口腔カンジダ症 [それぞれ3例 (2.2%)、0例、1例 (1.4%) 及び1例 (1.4%)]、筋痙縮 [それぞれ3例 (2.2%)、1例 (0.7%)、1例 (1.4%) 及び0例] 及び食道カンジダ症 [それぞれ3例 (2.2%)、0例、0例及び0例] であった。治験薬投与中に死亡した日本人患者数は2例であった(ビベスピ群1例、ブデソニド/ホルモテロールMDI群1例)。これらは治験責任医師等により治験薬と関連なしと判断された。本剤群において、死亡の報告はなかった。重篤な有害事象は、それぞれ11例 (7.9%)、14例 (10.1%)、7例 (10.0%) 及び6例 (8.7%) に認められた。5例 (1.2%) の日本人患者において4種類の治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象が報告された(本剤群:細菌性肺炎1例、ビベスピ群:慢性閉塞性肺疾患2例、不安定狭心症及び冠動脈疾患各1例)。肺炎と判断された事象の発現率は本剤群7例 (5.0%)、ビベスピ群1例 (0.7%)、ブデソニド/ホルモテロールMDI群0例、シムビコートTBH群0例であった。肺炎と判断された本剤群の7例のうち、治験薬と関連ありと判断されたのは1例のみであった。

注) ブデソニド/ホルモテロールMDIは国内未承認。

2) 安全性試験

① ビレーズトリ: 国内第Ⅲ相52週間長期投与試験 (PT010007試験) ¹⁹⁾、^{参10)}

目 的	<p>主要目的: 中等症から最重症の日本人COPD患者を対象に、本剤、ビベスピ、ブデソニド/ホルモテロールMDI及びシムビコートTBHの長期的な安全性及び忍容性を評価する。</p> <p>その他の目的: 肺機能、COPD増悪及び症状に対する本剤、ビベスピ、ブデソニド/ホルモテロールMDI及びシムビコートTBHの効果を評価する。</p>
試 験 デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較継続試験
対 象	KRONOS試験を終了した中等症から最重症の日本人COPD患者416例
主 要 選択基準	KRONOS試験に参加し、引き続き適格性基準を満たすことが確認され、かつ、PT010007試験で定められたいかなる手順を実施する前に同意説明文書に署名した患者
主 要 除外基準	<ul style="list-style-type: none"> － 治験実施計画書で規定された禁止薬による治療を受けていた患者 － KRONOS試験で治療を中止した患者
治験方法	<p>先行するKRONOS試験で割り付けられた治療を継続した。</p> <ul style="list-style-type: none"> － 本剤群: 1噴霧160/7.2/4.8 µgを1回2吸入、1日2回投与 － ビベスピ14.4/9.6 µg群: 1噴霧7.2/4.8 µgを1回2吸入、1日2回投与 － ブデソニド/ホルモテロールMDI 320/9.6 µg群: 1噴霧160/4.8 µgを1回2吸入、1日2回投与 － シムビコートTBH 400/12 µg群 (非盲検) : 1吸入200/6 µg (delivered doseの160/4.5 µgに相当) を1回2吸入、1日2回投与 <p>治療期間: 28週間 (先行試験と合わせて52週間)</p>
評価項目	<p><u>安全性</u> 有害事象、12誘導心電図 等</p> <p><u>有効性</u> 全52週間における朝の投与前のトラフFEV₁のベースラインからの変化量、中等度から重度のCOPD増悪率 等</p>
結 果	<p><u>安全性</u> 治験薬と関連ありと判断された有害事象は、本剤群、ビベスピ群、ブデソニド/ホルモテロールMDI群及びシムビコートTBH群でそれぞれ34/139例 (24.5%)、16/138例 (11.6%)、16/70例 (22.9%) 及び9/69例 (13.0%) に発現した。比較的発現頻度の高かった治験薬と関連ありと判断された有害事象は発声障害であり、それぞれ9例 (6.5%)、0例、8例 (11.4%) 及び3例 (4.3%) に発現した。試験期間中に死亡に至った有害事象は6例に7件報告され、その内訳はそれぞれ3例 (2.2%)、1例 (0.7%)、1例 (1.4%) 及び1例 (1.4%) であった。死亡に至った有害事象は、いずれも治験薬投与中に報告され、いずれも治験薬との関連なしと判断された。死亡例のうち2例 (本剤群及びビベスピ群各1例) は、心血管系の原因による死亡であることが確認された。呼吸器系の原因による死亡の報告はなかった。重篤な有害事象は、それぞれ21例 (15.1%)、30例 (21.7%)、11例 (15.7%) 及び14例 (20.3%) に発現した。治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象は、それぞれ3例 (2.2%)、7例 (5.1%)、2例 (2.9%) 及び3例 (4.3%) に発現した。肺炎と判断された事象の発現率は、それぞれ13例 (9.4%)、5例 (3.6%)、4例 (5.7%) 及び2例 (2.9%) であった。本剤群において肺炎と判断された13例のうち、治験薬と関連ありと判断された事象は2例のみであった。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図所見においては、いずれの投与群でも臨床的に重要な傾向はみられなかった。</p>

<p>結 果 (続 き)</p>	<p><u>有効性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・全52週間における朝の投与前トラフFEV₁のベースラインからの変化量は、本剤群、ビバスピ群、ブデソニド/ホルモテロールMDI群及びシムビコートTBH群で、それぞれ117 mL、85 mL、54 mL及び81 mLであった。 ・全52週間で中等度又は重度のCOPD増悪が認められた患者の割合は、本剤群、ビバスピ群、ブデソニド/ホルモテロールMDI群及びシムビコートTBH群で、それぞれ25.2%、31.9%、20.0%及び20.3%であった。 ・全52週間における中等度又は重度のCOPD増悪率は、本剤群、ビバスピ群、ブデソニド/ホルモテロールMDI群及びシムビコートTBH群で、それぞれ0.37回/年、0.81回/年、0.26回/年及び0.31回/年であった。
------------------------	--

注) ブデソニド/ホルモテロールMDIは国内未承認。

② ビレーズトリ:海外第 III 相 52 週間長期投与試験 (PT010008 試験) (外国人のデータ)²⁰⁾、^{参11)}

目 的	<p>主要目的: 中等症から最重症のCOPD患者を対象に、全52週間における本剤、ビベスピ及びブデソニド/ホルモテロールMDI投与が骨密度 (BMD) 及び眼に及ぼす影響を評価する。</p> <p>副次的目的: 全52週間における本剤、ビベスピ及びブデソニド/ホルモテロールMDI投与の安全性及び忍容性を評価する。</p>
試 験 デ ザ イン	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験
対 象	KRONOS試験を終了した中等症から最重症のCOPD患者456例
主 要 選 択 基 準	KRONOS試験に参加し、PT010008試験の同意説明文書に署名し、PT010008試験のベースラインの来院 (Visit 10b) 時に、引き続き適格性基準を満たす患者
主 要 除 外 基 準	<p><u>BMD評価</u></p> <ul style="list-style-type: none"> －重度の骨粗鬆症の患者 －ベースラインでT-Score<-2.5の患者 －機器の制限により測定不可能な患者 (体重が136 kg以上等) <p><u>眼の評価</u></p> <ul style="list-style-type: none"> －瞳孔が6 mm以上拡張できない患者 － (3つの測定値のうち最も低い) 眼圧が21 mmHg以上の患者 －人工眼内レンズの患者 (白内障手術を受けた患者又は受ける予定の患者)
治 験 方 法	<p>先行するKRONOS試験で割り付けられた治療を継続した。</p> <ul style="list-style-type: none"> －本剤群:1噴霧160/7.2/4.8 µgを1回2吸入、1日2回投与 －ビベスピ14.4/9.6 µg群: 1噴霧7.2/4.8 µgを1回2吸入、1日2回投与 －ブデソニド/ホルモテロールMDI 320/9.6 µg群:1噴霧160/4.8 µgを1回2吸入、1日2回投与 <p>治療期間:28週間 (先行試験と合わせて52週間)</p>
評 価 項 目	<p><u>安全性</u></p> <p><u>BMD評価</u></p> <p>主要評価項目:第52週の腰椎BMDのベースラインからの変化率</p> <p><u>眼の評価</u></p> <p>主要評価項目:第52週におけるLOCS III後囊下白内障 (P) スコアのベースラインからの変化率</p> <p><u>全般的安全性</u></p> <p>有害事象 等</p> <p><u>有効性</u></p> <p>中等度又は重度のCOPD増悪率及び重度のCOPD増悪率 等</p>
結 果	<p><u>安全性</u></p> <p><u>BMD評価</u></p> <p>主要評価項目: 第52週の腰椎BMDのベースラインからの変化率は本剤群-0.1%、ビベスピ群0.4%及びブデソニド/ホルモテロールMDI群-0.1%であった。第52週の腰椎BMDのベースラインからの変化率について、本剤群及びブデソニド/ホルモテロールMDI群はいずれもビベスピ群に対して非劣性を示すことが確認された [本剤群とビベスピ群の群間差:-0.5% (95%信頼区間:-1.4, 0.5%)、ビベスピ群とブデソニド/ホルモテロールMDI群の群間差:0.5% (95%信頼区間:-0.7, 1.7%)] (非劣性マージン:-2%)。</p>

<p>結 果 (続 き)</p>	<p><u>眼の評価</u> 主要評価項目： 第52週におけるLOCS III Pスコアのベースラインからの変化率は本剤群0.2%、ビベスピ群0.0%及びブデソニド/ホルモテロールMDI群0.0%であった。LOCS III Pスコアのベースラインからの変化率について、本剤群及びブデソニド/ホルモテロールMDI群はいずれもビベスピ群に対して非劣性を示すことが確認された [本剤群とビベスピ群の群間差:0.1% (95%信頼区間:0.0, 0.2%)、ビベスピ群とブデソニド/ホルモテロールMDI群の群間差:0.0% (95%信頼区間:-0.1, 0.1%)] (非劣性マージン:0.5%)。</p> <p><u>全般的安全性</u> 治験薬と関連ありと判断された有害事象は、本剤群、ビベスピ群及びブデソニド/ホルモテロールMDI群で、それぞれ35/194例 (18.0%)、29/174例 (16.7%) 及び17/88例 (19.3%) に発現した。比較的発現頻度が高かった治験薬と関連ありと判断された有害事象は、発声障害 [それぞれ4例 (2.1%)、1例 (0.6%) 及び5例 (5.7%)]、筋痙縮 [それぞれ3例 (1.5%)、1例 (0.6%) 及び4例 (4.5%)] 及び口腔カンジダ症 [それぞれ3例 (1.5%)、2例 (1.1%) 及び2例 (2.3%)] であった。死亡例は合計4例報告された [本剤群3例 (1.5%) 及びビベスピ群1例 (0.6%)]。これらのうちの3例は、試験開始24週以内の死亡例であり、他の1例は試験開始24週以降の死亡例であった。死亡例のうち2例 (本剤群及びビベスピ群各1例) は、心血管系の原因 (脳梗塞及び心筋虚血) による死亡であることが確認された。呼吸器系の原因による死亡の報告はなかった。治験薬と関連ありと判断された死亡に至った有害事象の報告はなかった。重篤な有害事象は、本剤群、ビベスピ群及びブデソニド/ホルモテロールMDI群でそれぞれ33例 (17.0%)、22例 (12.6%) 及び7例 (8.0%) に発現した。治験薬と関連のある重篤な有害事象はそれぞれ2例 (1.0%)、2例 (1.1%) 及び0例であった。</p> <p><u>有効性</u> ・全52週間において中等度又は重度のCOPD増悪が1回以上発現した患者の割合は、本剤群、ビベスピ群及びブデソニド/ホルモテロールMDI群で、それぞれ33.0%、38.5%及び34.1%であった。 ・全52週間における中等度又は重度のCOPD増悪の年間発現率は、本剤群、ビベスピ群及びブデソニド/ホルモテロールMDI群で、それぞれ0.6回/年、0.8回/年及び0.7回/年であった。</p>
------------------------	---

注) ブデソニド/ホルモテロール MDI は国内未承認。

(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

製造販売後データベース調査[心血管系事象]を実施予定

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

該当資料なし

(7) その他

第III相国際共同試験 (PT010005:ETHOS試験)²¹⁾

前年増悪歴を有する中等症から最重症のCOPD患者8509例を対象に、本剤と本剤に含まれるブデソニドを半量にしたブデソニド/グリコピロニウム/ホルモテロールMDI、ビベスピ、ブデソニド/ホルモテロールMDIのいずれかを1回2吸入1日2回52週間投与し、COPD増悪抑制効果等について検討した。

本剤群はビベスピ群及びブデソニド/ホルモテロールMDI群と比較して、中等度又は重度の増悪率 (主要評価項目) の有意な低下が認められた (対ビベスピ群:24%低下:率比0.76;95%信頼区間0.69-0.83;p<0.001、対ブデソニド/ホルモテロールMDI群:13%低下:率比0.87;95%信頼区間0.79- 0.95;p=0.003)。

注) 本剤に含まれるブデソニドを半量にしたブデソニド/グリコピロニウム/ホルモテロールMDI (結果未記載) 及びブデソニド/ホルモテロールMDIは国内未承認。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ブデソニド:

グルココルチコイド

一般名:フルチカゾンフランカルボン酸エステル、フルチカゾンプロピオン酸エステル 等

グリコピロニウム臭化物:

抗コリン薬

一般名:チオトロピウム臭化物水和物、アクリジニウム臭化物、ウメクリジニウム臭化物、アトロピン硫酸塩水和物 等

ホルモテロールフマル酸塩水和物:

β_2 受容体刺激薬

一般名:ピランテロールトリフェニル酢酸塩、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、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位:肺・気道

1) ブデソニドの作用機序²²⁾、²³⁾

ブデソニドは、特有の動態学的特性を示す糖質コルチコイドである。吸入ブデソニドは、主に気道組織内で可逆的脂肪酸エステル化を受けるが、この特性はブデソニドの持続的な局所組織結合及び抗炎症作用に寄与すると考えられる。

2) グリコピロニウムの作用機序²⁴⁾

グリコピロニウムは長時間作用性のムスカリン受容体拮抗薬であり、アセチルコリンの M_3 受容体結合を阻害することにより気管支収縮抑制作用を示す。

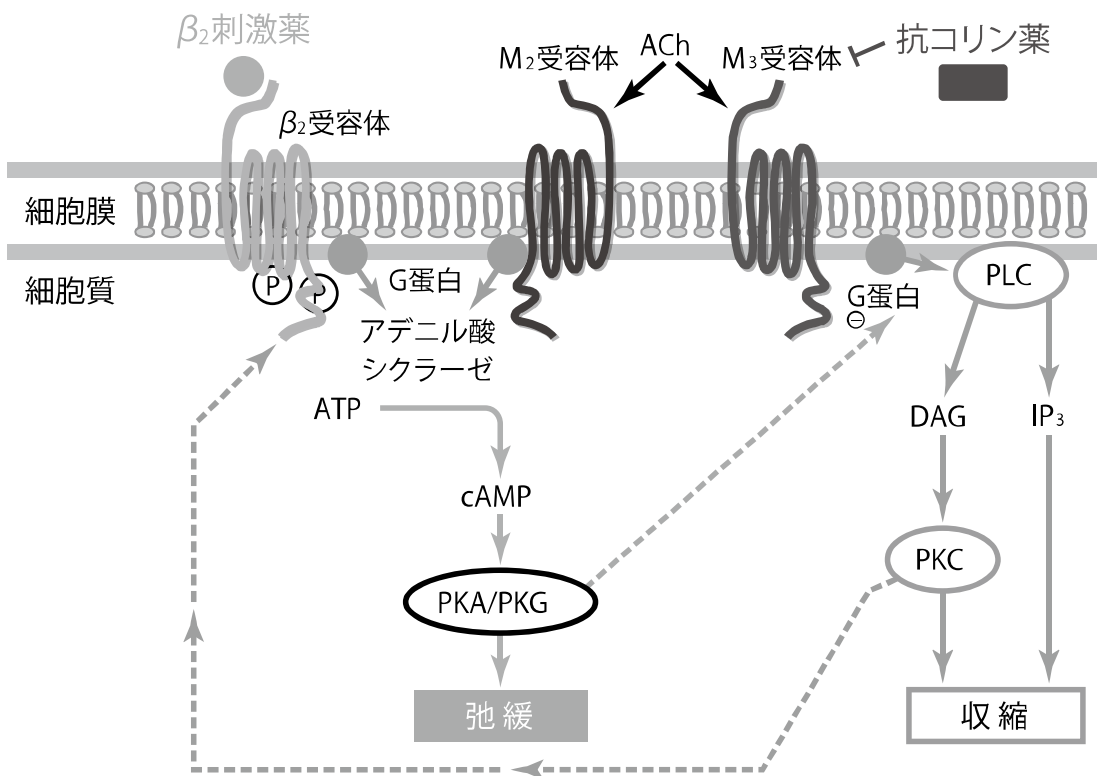
3) ホルモテロールの作用機序²⁵⁾

ホルモテロールは長時間作用性の β_2 受容体刺激薬であり、細胞内環状アデノシン一リン酸 (cAMP) 濃度を増加させることにより、気道平滑筋を弛緩させ、気管支拡張作用を示す。

4) ブデソニド/ホルモテロール/グリコピロニウムとの相加的作用

① グリコピロニウム/ホルモテロール²⁶⁾

抗コリン薬と β_2 刺激薬の間では、抗コリン薬により M_3 受容体を介したシグナル経路を抑制することで β_2 受容体の活性を増強し、 β_2 刺激薬により β_2 受容体の活性を増強することで M_3 受容体のシグナル経路に対し抑制的に作用することが推定されている。

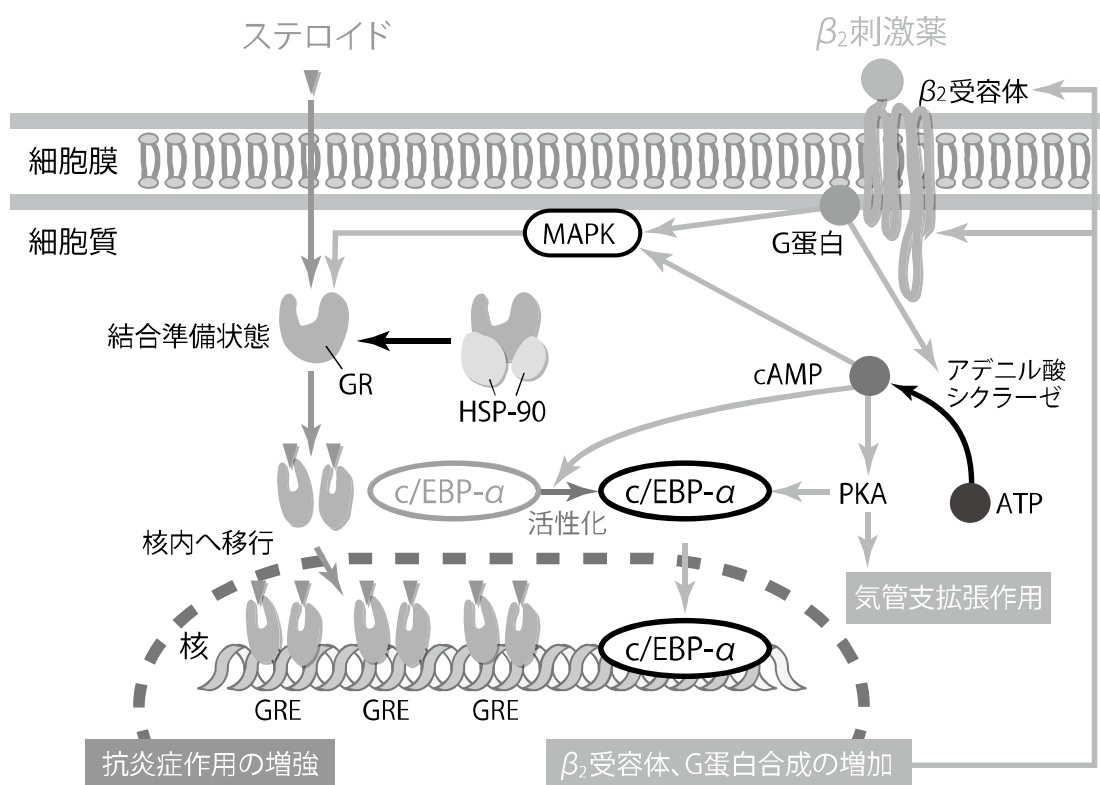


PKA: プロテインキナーゼA DAG: ジアシルグリセロール
 PKG: プロテインキナーゼG PKC: プロテインキナーゼC
 PLC: ホスホリパーゼC IP₃: イノシトール三リン酸

グリコピロニウムとホルモテロールの相加的作用

② ブデソニド/ホルモテロール²⁷⁾

ステロイドと β_2 刺激薬の間では、ステロイドによる β_2 受容体の発現が促進すること及び β_2 刺激薬によるステロイド・受容体複合体の核内移行が促進することが推定されている。



GR: ステロイド受容体
HSP-90: ヒートショック蛋白-90
PKA: プロテインキナーゼA

c/EBP- α : CCAAT-エンハンサー結合蛋白質- α
MAPK: マイトジェン活性化プロテインキナーゼ
GRE: グルココルチコイド応答配列

ブデソニドとホルモテロールの相加的作用

③ ブデソニド/グリコピロニウム²⁸⁾

ステロイドと抗コリン薬の間では、cAMP濃度上昇に関連した相加効果を示すことが推定されている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ブデソニドの抗炎症作用

① 炎症性メディエーター及びサイトカインの産生及び遊離に対する作用²⁹⁾

ブデソニドはヒト単球及び肺胞マクロファージからの顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) の分泌を抑制した (*in vitro*試験)。

② 気道内好酸球数増加に対する作用^{30)、31)}

ブデソニドは、感作イヌ喘息モデルへの吸入投与で、気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中の好酸球数を減少させた。ラットへの吸入投与では、抗原投与後にみられるBALF中の好酸球数増加を抑制した。

③ 血管透過性亢進に対する作用³²⁾

ブデソニドは、ハムスターのチークポーチ (頬袋) への局所投与で、ブラジキニン又はヒスタミン誘発によるチークポーチ (頬袋) 内の微小血管透過性亢進を抑制した。

④ 肺浮腫に対する作用³³⁾

ブデソニドは、ラットへの吸入又は気管内投与により、Sephadex誘発炎症性肺浮腫の形成を抑制した。一方、このモデルにおける本薬の全身作用 (副腎重量減少作用) は弱かった。

⑤ 気管粘液纖毛輸送能に対する作用³⁴⁾

ブデソニドは、感作ヒツジに抗原を投与したときにみられる気道粘液纖毛輸送能の低下を有意に抑制 (15.5%) した。

2) ブデソニドの喘息抑制作用

① 喘息モデルにおける肺抵抗増加に対する作用³⁵⁾

ブデソニドは、感作ヒツジの喘息モデルへの吸入投与で、抗原誘発による即時型喘息反応 (IAR) 又は遅発型喘息反応 (LAR) 時の肺抵抗増加を抑制した。

② 喘息モデルにおける気道過敏反応に対する作用^{30)、31)}

ブデソニドは、各種動物喘息モデルへの吸入投与で、抗原投与後のアセチルコリン (感作イヌ) 又はセロトニン (感作ラット) 吸入刺激による気道過敏反応を抑制した。

3) グリコピロニウムのムスカリン受容体サブタイプに対する選択^{24)、36)}

ヒトムスカリン受容体を発現させたチャイニーズ・ハムスター卵巣細胞を用いた競合結合データから、グリコピロニウム臭化物のM₃受容体及びM₁受容体に対する親和性はM₂受容体に対する親和性よりもわずかに高いことが示唆された。

4) グリコピロニウムの気道収縮抑制作用³⁷⁾

ムスカリン作動薬であるメサコリン静脈内投与の1時間前又は6時間前に、麻酔下ラットにグリコピロニウム及びチオトロピウムをそれぞれ気管内投与してメサコリン誘発気管支収縮に対する作用を評価した。グリコピロニウム及びチオトロピウムはいずれも気管内投与によりメサコリン誘発気管支収縮を用量依存的に抑制した。

5) ホルモテロールの気管支拡張作用^{25)、38)}

モルモット摘出気管及び気管支において、ホルモテロールは、カルバコール誘発収縮に対してサルブタモール及びサルメテロールと比較して強力な弛緩作用を示した。ホルモテロールは、作用発現がサルメテロールよりも速やかにみられ、気管支拡張に関連したこれらの作用の持続時間がサルブタモールよりも長かった。モルモット喘息モデルにおいて、ホルモテロールを吸入投与すると、経口投与よりも低用量で気管支拡張作用がみられた。一部の喘息モデルにおいて、ホルモテロールは、投与経路を問わず、サルブタモールより強力な気管支拡張作用を示し、その持続時間もサルブタモールより長かった。

(3) 作用発現時間・持続時間

中等症から最重症のCOPD患者を対象に、本剤を1回2吸入1日2回投与したとき、本剤の初回投与5分後に作用発現*が認められ、投与5分後におけるFEV₁のベースラインからの変化量は175 mLであった。第24週の投与後12時間にわたるFEV₁のベースラインからの調整済み平均変化量に速やかな改善が認められ、その効果は投与2時間後に最大となり、2~12時間後で徐々に低下した³⁾。

* FEV₁のベースラインからの変化量が投与後に初めて100 mLを超えた時点

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

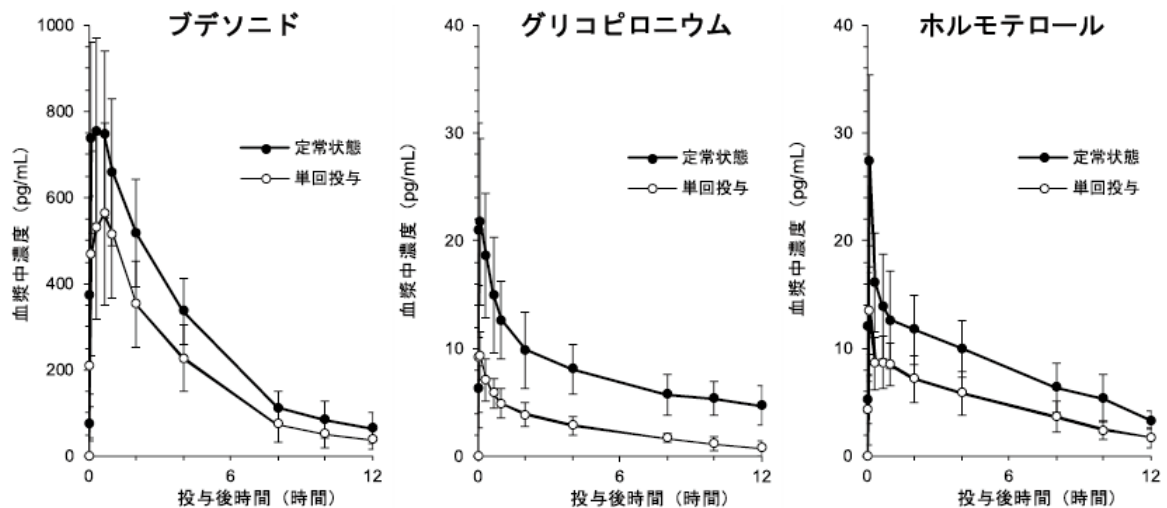
(1) 治療上有効な血中濃度

吸入による局所投与のため、該当しない

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人

健康成人 (日本人15例) に本剤2吸入 (ブデソニドとして320 μg 、グリコピロニウムとして14.4 μg 、ホルモテロールフマル酸塩として9.6 μg) を単回投与したとき、ブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールの血漿中濃度はいずれも速やかに最高濃度に到達した。終末相の半減期 (幾何平均値) は、ブデソニドで4.55時間、グリコピロニウムで8.41時間、ホルモテロールで4.49時間であった。本剤2吸入を1日2回7日間反復投与したとき、ブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールはいずれも3日以内に定常状態に到達し、 AUC_{0-12} に基づく累積係数はそれぞれ1.48、3.02及び1.74であった⁷⁾。



単回及び反復吸入投与後の血漿中濃度 (15例: 平均値 \pm 標準偏差)

単回及び反復吸入投与後の薬物動態パラメータ (15例:幾何平均値及び幾何変動係数%)

測定対象		T _{max} ^a (h)	C _{max} (pg/mL)	AUC ₀₋₁₂ (pg・h/mL)	t _{1/2} (h)
ブデソニド	単回	0.33 [0.03-1.00]	640 (34)	2166 (29)	4.55 (13)
	反復 ^b	0.33 [0.10-1.00]	833 (24)	3198 (23)	NC ^c
グリコピロニウム	単回	0.10 [0.03-0.10]	11.2 (45)	29.5 (28)	8.41 (108)
	反復 ^b	0.10 [0.03-0.33]	22.5 (46)	87.0 (32)	NC ^c
ホルモテロール	単回	0.10 [0.10-0.67]	13.2 (32)	56.3 (26)	4.49 (45)
	反復 ^b	0.10 [0.10-0.67]	26.3 (33)	98.0 (30)	NC ^c

a 中央値及び範囲、b 1日2回7日間、c 算出せず

2) COPD患者

中等症から重症のCOPD患者 (30例) に本剤2吸入を1日2回8日間反復投与したとき、AUC₀₋₁₂に基づく累積係数はブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールについてそれぞれ1.3、1.8及び1.4であった (外国人のデータ)³⁹⁾。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

吸入による局所投与のため、該当しない

2) 併用薬の影響

健康成人にブデソニド3 mg (カプセル剤) とケトコナゾール200 mgを併用経口投与したとき、ブデソニドの平均AUCは、ブデソニド単剤投与時に比べて6.8倍上昇した⁴⁰⁾。また、ブデソニド1000 µg (pMDI) を吸入時にイトラコナゾール200 mgを経口投与したとき、ブデソニドのAUCはブデソニド単剤投与時に比べて4.2倍上昇した⁴¹⁾。

(「VIII. 7. 相互作用」の項参照)

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

以下の薬物速度論的パラメータの推定には、PPK解析を用いた⁴²⁾。

(「VII. 3. 母集団 (ポピュレーション) 解析」の項参照)

(2) 吸収速度定数

ブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールの吸収速度定数 (k_a) は、それぞれ 2.91 h^{-1} 、 38.7 h^{-1} 及び 9.71 h^{-1} と推定された⁴²⁾。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

ブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールの見かけの全身クリアランス (CL/F) は、それぞれ 122 L/h 、 166 L/h 及び 124 L/h と推定された⁴²⁾。

(5) 分布容積

ブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールの定常状態における見かけの分布容積 (V_{ss}/F) は、それぞれ 1200 L 、 5500 L 及び 2400 L と推定された⁴²⁾。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

非線形混合効果モデル

ブデソニドの最終モデルには、一次吸収を伴う3-コンパートメントモデルが選択された。グリコピロニウム及びホルモテロールの最終モデルには、一次吸収を伴う2-コンパートメントモデルが選択された⁴²⁾。

(2) パラメータ変動要因

PPK解析に使用したブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールのデータセットは、PT0010801試験、PT0031002試験、PT003006試験、PT003013試験、PT0050801試験、PT005003試験、PT009001試験、PT010006試験及びPT010018試験から作成した。PPK解析により、ブデソニドの薬物動態については、体重及び年齢による影響が示唆された。グリコピロニウムの薬物動態については、体重、腎機能 (「VII. 10. (1) 腎機能障害の影響」の項参照)、喫煙による影響が示唆された。ホルモテロールの薬物動態については、体重、喫煙及びCOPDの重症度による影響が示唆された。これらの変動要因による薬物動態への影響は、いずれも臨床的に意義のあるものではなかった⁴²⁾。

4. 吸収

ブデソニド:

MDIとして吸入投与後、ブデソニドは速やかに全身循環に吸収され、短時間の分布相を伴って、末梢コンパートメントへと分布する。臨床推奨用量 (320 µg) を単回及び反復投与した際のNCA法に基づくブデソニドの見かけの消失半減期は、複数の試験間で類似していた (2.9~6.2時間)⁴³⁾。

グリコピロニウム:

MDIとして吸入投与後、グリコピロニウムは速やかに全身循環に吸収され、短時間の分布相を伴って、末梢コンパートメントへと分布する。臨床推奨用量 (14.4 µg) を単回及び反復投与した際のNCA法に基づくグリコピロニウムの見かけの消失半減期は、複数の試験間で類似していた (2.5~8.5時間)⁴³⁾。

ホルモテロール:

MDIとして吸入投与後、ホルモテロールは速やかに全身循環に吸収され、短時間の分布相を伴って、末梢コンパートメントへと分布する。臨床推奨用量 (9.6 µg) を単回及び反復投与した際のホルモテロールの見かけの消失半減期は、複数の試験間で類似していた (4.5~6.8時間)⁴³⁾。

肺沈着率:「VII. 5. (5) その他の組織への移行性」の項参照

絶対的バイオアベイラビリティ:該当資料なし

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

ブデソニド:

雄ラットに³H-ブデソニド100 µg/kgを気管内投与したとき、中枢神経系での放射能濃度は低く、投与30分後の血液中及び脳内の放射能濃度はそれぞれ9.8 ng eq./mL、3.6 ng eq./gであった⁴⁴⁾。

グリコピロニウム:

雄ラットに¹⁴C-グリコピロニウム4 mg/kgを静脈内投与したとき、中枢神経系での放射能濃度は低かった。投与15分後の血液中及び脳内の放射能濃度はそれぞれ853 ng eq./g、169 ng eq./gであった⁴⁵⁾。

ホルモテロール:

雄ラットに³H-ホルモテロール50 µg/kgを単回気管内投与したとき、中枢神経系での放射能濃度は低かった。投与5分後の血液中及び脳内の放射能濃度はそれぞれ36.7 ng eq./mL、4.3 ng eq./g、投与15分後ではそれぞれ35.5 ng eq./mL、3.1 ng eq./gであった⁴⁶⁾。

(2) 血液-胎盤関門通過性

ブデソニド:

妊娠ラットに³H-ブデソニド100 µg/kgを皮下投与したとき、妊娠10日目の胎児には母体血清の2~6倍、妊娠17日目の胎児には母体血清とほぼ同程度の濃度が認められた⁴⁷⁾。

グリコピロニウム:

ヒト (妊婦) にグリコピロニウムを単回筋肉内投与した試験で、グリコピロニウムの極めて低い羊水中への移行が報告されている⁴⁸⁾。

ホルモテロール:

妊娠15日目のラットに³H-ホルモテロール50 µg/kgを単回経口投与したとき、胎児及び胎盤での放射能濃度は投与後6及び1時間に最高値を示し、それぞれ母体最高血漿中濃度の35%、38%であった⁴⁹⁾。

(3) 乳汁への移行性

ブデソニド:

臨床薬理試験では吸入投与したブデソニドが乳汁中に移行することが示されている。ブデソニド200 µg及び400 µgを1日2回、3カ月以上継続吸入した授乳中の喘息患者8例(26~34歳)において、ブデソニド吸入後、乳汁中のブデソニド濃度を測定したところ、乳汁中AUCは血漿中AUCのそれぞれ0.43倍及び0.50倍であった。また、乳汁中濃度は常に血漿中濃度を下回った。乳児の血液中にブデソニドは検出されなかった。薬物動態パラメータに基づくと、乳児におけるブデソニドの血漿中濃度は母親の血漿中濃度の0.17%未満と推定される。したがって、授乳中の母親が治療量のビレーズトリの投与を受けている場合、その乳児にブデソニドに起因する影響が生じることはないと予測される⁵⁰⁾。

グリコピロニウム:

0(溶媒対照)、0.1、1及び10 mg/kg/日の用量で、母ラットに妊娠6日から分娩まで及び離乳(出生後21日目)までの授乳期間を通して皮下注射による投与を行った。

母体血漿中のグリコピロニウム測定結果は、投与後0.5時間で T_{max} を示し、低、中及び高用量群の C_{max} はそれぞれ、11.3、158及び1610 ng/mLであった。一方、新生児から採取した血液サンプル(同腹児の新生児からのプールしたサンプル)における T_{max} は、低用量群及び高用量群では1時間、中用量群では0.5時間であり、 C_{max} は低、中及び高用量群でそれぞれ、2.5、12.1及び96.0 ng/mLであった。新生児血漿中のグリコピロニウム濃度は、母体の濃度よりもはるかに低いことから、授乳期間中に乳汁を介した制限された曝露であることを示唆している。グリコピロニウムを投与した母体及び新生児のいずれにおいても、グリコピロニウムの全身曝露とその用量依存性が確認された(新生児でみられた低い曝露量は乳汁を介した制限された曝露)⁵¹⁾。

ホルモテロール:

ホルモテロールを0.2、3.0及び15 mg/kg/日の用量で経口投与した。同様に溶媒対照群として、0.5% (w/w) ヒドロキシプロピルメチルセルロース、0.08% (w/w) クエン酸及び0.2% (w/w) リン酸水素二ナトリウムを組成とする溶媒を投与する群を設けた。雄ラットは交配前9週間及び交配期間中、雌ラットは交配前2週間及び交配期間中投与した。その後、雌ラットは妊娠19日まで投与をした後、妊娠20日に安楽死させ子宮内容を調べる群と、自然分娩させ出生児が離乳するまで投与を継続する群を設けた。出生児は、胎児期の子宮内曝露と出生後の乳汁を介した曝露以外に直接投与はしなかった。

妊娠中及び授乳期間中における C_{max} 及びAUC値は交配前のそれらに比べると低いか又はほぼ同程度であった。低用量(0.2 mg/kg/日)及び中用量群(3 mg/kg/日)の血漿中濃度は、雄雌共に用量比例的に増加したが、高用量群(15 mg/kg/日)では予想値の3~8倍であった。乳汁を介した出生児へのホルモテロールのわずかな移行がみられた⁵²⁾。

(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

肺沈着率:

本剤と同じ吸入デバイスを用い、健康成人男性(10例)に放射能(^{99m}Tc)で標識したエアロゾル(噴霧量としてブデソニド320 μg /グリコピロニウム14.4 μg /ホルモテロールフマル酸塩9.6 μg)を単回吸入投与したとき、投与放射能の約37.7%が肺内に沈着した(外国人のデータ)⁵³⁾。

【参考】

本剤と同じ吸入デバイスを用い、健康成人男性(10例)に放射能(^{99m}Tc)で標識したエアロゾル(噴霧量としてグリコピロニウム14.4 μg /ホルモテロールフマル酸塩9.6 μg)を単回吸入投与したとき、投与放射能の約38%が肺内に沈着した(外国人のデータ)⁵⁴⁾。

ブデソニド:

雄ラットに ^3H -ブデソニドを気管内投与したとき、投与部位である気管及び肺に持続的で高い放射能分布が認められた。放射能濃度は胃、腸管、甲状腺、下垂体、肝臓、副腎、腎臓及び膀胱で比較的高く、中枢神経系では低かった⁴⁴⁾。

グリコピロニウム:

有色ラットに ^{14}C -グリコピロニウムを静脈内投与したとき、放射能は大部分の組織で投与後4時間まで検出可能であり、投与後168時間以内にブドウ膜、褐色脂肪及び肝臓を除く全組織で定量下限未満又は検出不能となった。大部分の組織は投与後0.25時間に最高放射能濃度を示し、肝臓、腎臓、小腸の順に高かった。ブドウ膜、肝臓及び有色皮膚で長い半減期を示した。眼球の放射能濃度は有色ラットの方が白色ラットより高く、限定的ではあるが、メラニン含有組織への放射能の結合が示された⁴⁵⁾。

ホルモテロール:

雄ラットに ^3H -ホルモテロール50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回気管内投与後5分では、投与部位である肺及び気管に最も高い放射能濃度が認められ、放射能濃度は甲状腺、心臓、下垂体及び腎臓で高く、白色脂肪及び精巣で低かった。投与後15分では、腎臓、心臓、下垂体及び副腎に高い放射能濃度が認められた。投与部位である肺及び気管での放射能濃度は時間の経過とともに低下し、投与後16時間では、肺での放射能濃度は最高濃度の1%未満(投与量の0.3%)となった。放射能が特異的に残留するような組織は認められなかった⁴⁶⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

ブデソニドの血漿蛋白結合率は約90%であった(*in vitro*試験)⁵⁵⁾。グリコピロニウム及びホルモテロールの血漿蛋白結合率はいずれも約50%であった(*in vitro*試験)⁵⁶⁾、⁵⁷⁾。

6. 代謝

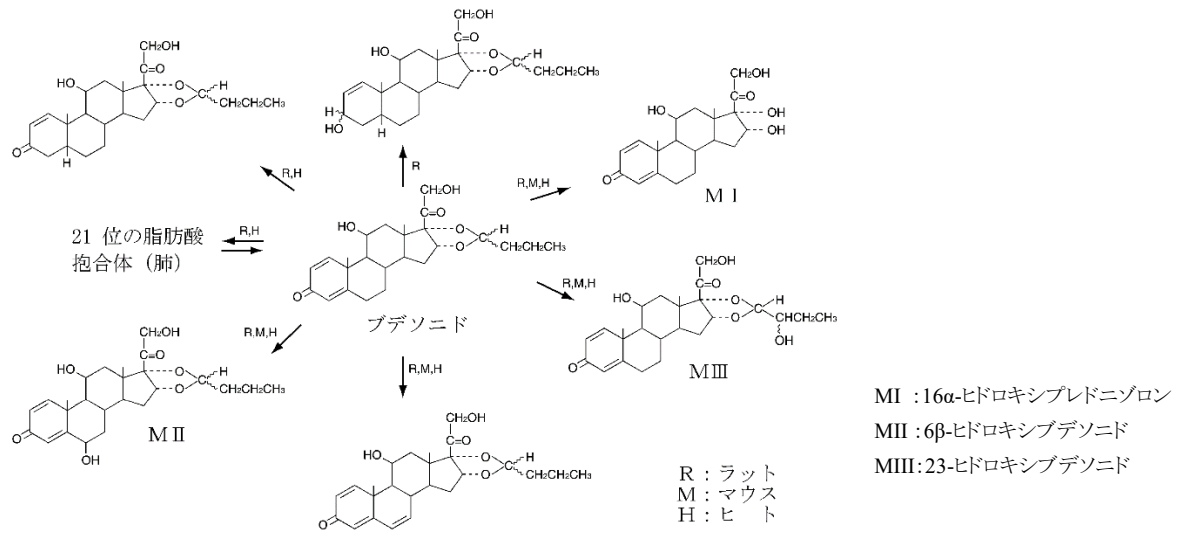
(1) 代謝部位及び代謝経路

ブデソニド:

ブデソニドは肝臓での広範な初回通過効果により16 α -ヒドロキシプレドニゾロン及び6 β -ヒドロキシブデソニドへと代謝される⁵⁸⁾。

健康成人に³H-ブデソニド100 μ gを静脈内投与したときの血漿及び尿中の主要代謝物は、16 α -ヒドロキシプレドニゾロン及び6 β -ヒドロキシブデソニドであり、これらは尿中に排泄された放射能のうち、各々24%と5%を占めた(外国人のデータ)⁵⁹⁾。

なお、ラット、マウス、ヒト肝臓における代謝経路(*in vitro*試験)は、次の様に推定されている⁶⁰⁾。

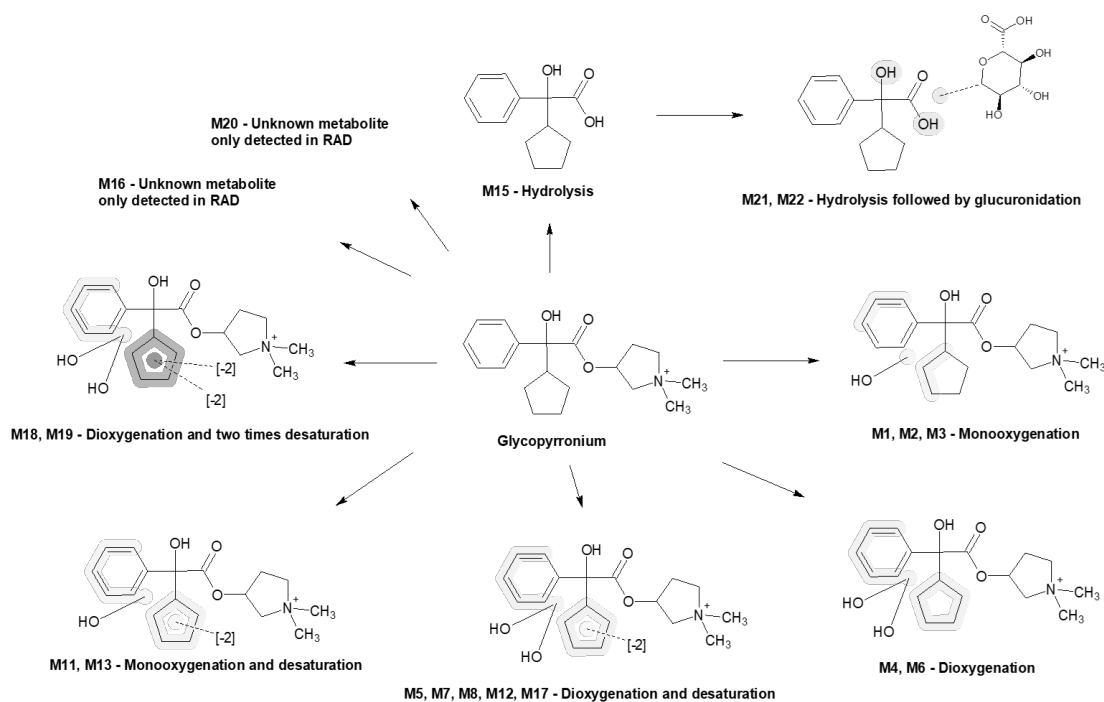


ブデソニドの推定代謝経路

グリコピロニウム:

^{14}C -グリコピロニウムをヒト肝細胞とインキュベート後240分における未変化体残存率は、94.3%であり、グリコピロニウムの消失に占める代謝の寄与はわずかである。また、グリコピロニウムの主代謝物は、一水酸化体及び二水酸化体、並びに不飽和化を伴う一水酸化体であった (*in vitro*試験)⁶¹⁾。

なお、ラット尿中及び血漿中代謝物より推定した代謝経路 (*in vitro*試験) は、次の様に推定されている⁶¹⁾。

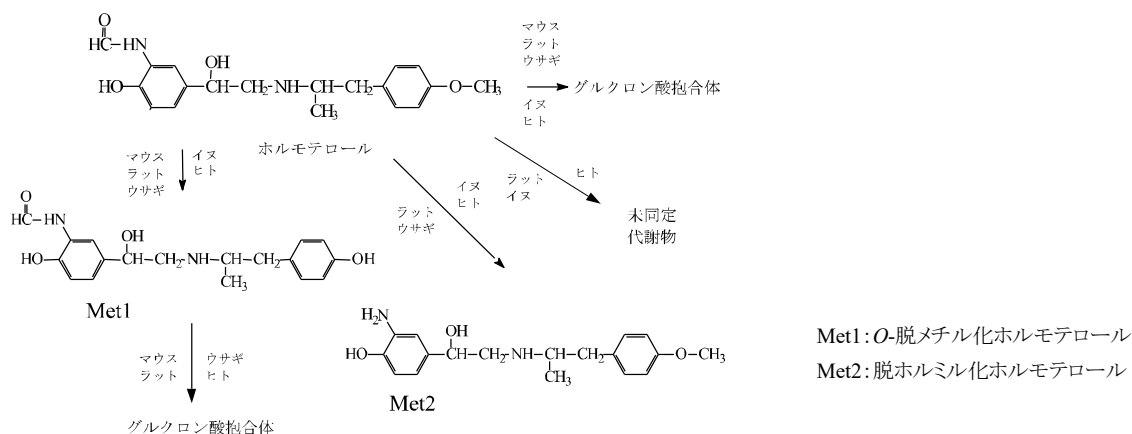


グリコピロニウムの推定代謝経路

ホルモテロール:

健康成人に³H-ホルモテロール37 µgを経口投与後直ちに³H-ホルモテロール16 µgを静脈内持続注入(30分)したとき、血漿及び尿中の主代謝物はホルモテロールのグルクロン酸抱合体であった。尿中にはO-脱メチル化体のグルクロン酸抱合体も認められた(外国人のデータ)⁶²⁾。

なお、ラット、マウス、ウサギ、イヌ、ヒトにおける代謝経路(静脈内及び気管内投与、*in vitro*試験)は、次のように推定されている⁶²⁾。



ホルモテロールの推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

ブデソニド:

主にCYP3A4が関与する(*in vitro*試験)⁶³⁾。ヒトにおける主要なCYP分子種(CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6及び3A)を阻害せず、CYP1A2、2B6及び3A4を誘導しない(*in vitro*試験)⁶⁴⁾。

グリコピロニウム:

主にCYP2D6が関与する(*in vitro*試験)⁶⁵⁾。ヒトにおける主要なCYP分子種(CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4/5)を阻害せず、臨床での曝露量の範囲においてCYP1A2、2B6及び3A4を誘導しない(*in vitro*試験)⁶⁶⁾。

ホルモテロール:

O-脱メチル化反応には主としてCYP2D6及びCYP2C分子種が関与する(*in vitro*試験)⁶⁷⁾。臨床での曝露量の範囲においてCYP分子種を阻害しない(*in vitro*試験)⁶⁷⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

ブデソニド:

初回通過効果:有

経口投与時のバイオアベイラビリティは約13% (外国人のデータ)⁶⁸⁾。

グリコピロニウム:

初回通過効果:有

ラットに¹⁴C-グリコピロニウムを単回経口投与したとき、血漿中放射能濃度に占める未変化体の割合は3.6%であり、主に消化管及び肝の初回通過効果によることが示唆された⁶¹⁾。

ホルモテロール:

初回通過効果:有

ラット及びイヌに³H-ホルモテロールを単回経口投与したとき、血漿中放射能濃度に占める未変化体の割合はラットで1~3%程度であり、初回通過効果を大きく受けることが示唆された。イヌでは、放射能濃度に占める未変化体の割合は投与後15分で64%、0.5~12時間で29~21%と、ラットに比べ高かった⁶⁹⁾。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

ブデソニド:

ラットを用いた検討において、ヒトにおける主要代謝物である16 α -ヒドロキシプレドニゾン及び6 β -ヒドロキシブデソニドは、いずれも抗炎症作用 (耳浮腫抑制作用) 及び全身作用 (胸腺萎縮作用) をほとんど示さなかった (未変化体の1%以下)⁵⁸⁾。

グリコピロニウム:

該当資料なし

ホルモテロール:

ヒト血漿中の微量代謝物O-脱メチル体 (Met1) は、モルモット摘出気管のカルバコール誘発収縮に対して、ホルモテロール (*R,R*)-体*と同程度の抑制作用を示した⁷⁰⁾。

(*ホルモテロールの気管支拡張作用は主に (*R,R*)-体によるもので、ホルモテロールの (*S,S*)-体には気管支拡張作用がほとんどない)

7. 排泄

ブデソニド:

放射能標識したブデソニド100 μ gを単回静脈内投与したとき、投与放射能の57%が尿中に、34%が糞中に排泄され、尿中に未変化体は検出されなかった (外国人のデータ)⁵⁹⁾。

グリコピロニウム:

放射能標識したグリコピロニウム0.2 mgを単回静脈内投与したとき、投与放射能の80%超が未変化体として尿及び胆汁中に排泄され、5%~15%がアルカリ性の加水分解物として回収された。また、総放射能の85%が投与後48時間までに尿中に排泄された (外国人のデータ)⁷¹⁾。

ホルモテロール:

放射能標識したホルモテロール37 μ gを経口投与後直ちに放射能標識したホルモテロール16 μ gを静脈内持続注入 (30分) したとき、投与後168時間までに投与放射能の62%が尿中に排泄され、24%が糞中に排泄された (外国人のデータ)⁶²⁾。

8. トランスポーターに関する情報

ブデソニド:

ブデソニドはP-糖蛋白質 (P-gp) の基質であるが、P-gpに対する阻害作用は認められなかった。他のトランスポーター (BCRP、OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1及びOATP1B3) の基質ではなく、これらトランスポーターに対する阻害作用も認められなかった (*in vitro*試験)⁶⁴⁾。

グリコピロニウム:

各種トランスポーター発現細胞を用い、グリコピロニウムのトランスポーター阻害作用及び基質である可能性を検討した結果、グリコピロニウムはOCT1、OCT2、OATP1B1、MATE1及びMATE2-Kを阻害したが、これらトランスポーターに対する50%阻害濃度 (IC₅₀) と臨床用量における血漿中濃度の比較から、相互作用は生じないと考えられた (IC₅₀>100 µM又は測定不能)。グリコピロニウムのP-gp、BCRP、OAT1、OAT3及びOATP1B3に対する阻害作用は認められなかった。また、グリコピロニウムはOCT1、OCT2、MATE1、MATE2-K、OATP1B1及びOATP1B3の基質であったが、OAT1、OAT3、P-gp及びBCRPの基質ではなかった (*in vitro*試験)⁷²⁾。

ホルモテロール:

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害の影響

PPKモデルによるシミュレーションの結果、eGFRが63.7 mL/minの患者におけるグリコピロニウムのC_{max}、C_{min}及びAUCは、解析対象集団のeGFRの中央値90.0 mL/minを有する患者と比べて、それぞれ12%、41%及び29%高いことが予測された。さらに、eGFRが45.0 mL/minの患者についてPPKモデルに基づく外挿を行った結果では、eGFRが90 mL/minの患者と比べて、C_{max}、C_{min}及びAUCがそれぞれ28%、95%及び68%高くなることが予測され、腎機能低下に伴うグリコピロニウムの曝露量の増加が示唆された。ブデソニド及びホルモテロールの曝露量に及ぼす腎機能障害の影響は認められなかった⁴²⁾。

(2) 肝機能障害の影響

肝機能障害患者を対象とした試験は実施していない。グリコピロニウムは主に腎排泄によって体内から消失するため、肝機能障害による影響を受けにくいと考えられる。ブデソニド及びホルモテロールは主に肝代謝によって体内から消失するため、重度肝機能障害を有する患者では、曝露量の増加が予測される⁴²⁾。

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

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

2.1 閉塞隅角緑内障の患者

[抗コリン作用により、眼圧が上昇し症状を増悪させるおそれがある。]

2.2 前立腺肥大等による排尿障害がある患者

[抗コリン作用により、尿閉を誘発するおそれがある。]

2.3 有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症の患者

[ステロイドの作用により症状を増悪するおそれがある。]

2.4 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

2.1 本剤の配合成分であるグリコピロニウムの抗コリン作用により、眼圧が上昇し、急性緑内障発作を誘発する可能性があるため、閉塞隅角緑内障の患者には本剤を投与しないこと。

2.2 本剤の配合成分であるグリコピロニウムの抗コリン作用により、膀胱括約筋の収縮と排尿筋が弛緩し、尿閉を誘発する可能性があるため、前立腺肥大等による排尿障害がある患者には本剤を投与しないこと。

2.3 本剤の配合成分であるブデソニドはステロイド剤であり、グルコルチコステロイドがもつ免疫抑制作用によって、生体の感染防御機能を抑制し日和見感染等の感染症を誘発したり、抗炎症作用によって感染の非顕性化を招き、感染症の悪化を見逃してしまうおそれもある。

感染症の中には、適切な治療を行わないと生命を脅かす経過をたどるものも多く、このような感染症患者にグルコルチコステロイドを投与した場合、症状を更に増悪させる危険性があることから、感染症の重症度・発現部位に応じた注意事項を設定している。結核性疾患又は感染症の患者に対する注意事項については、「VIII. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1」の項を参照すること。

➤ 有効な抗菌剤の存在しない感染症:MRSA (メチシリン耐性黄色ブドウ球菌) 等の多種の抗菌剤に耐性を示す感染症 等

➤ 深在性真菌症:アスペルギルス症*、カンジダ症 (皮膚カンジダ症、口腔内カンジダ症を除く)、クリプトコッカス症、ムコール症 等

*アレルギー性気管支肺アスペルギルス症ではステロイド治療は禁忌ではない。

肺及び全身の重症感染につながるおそれがあるこれらの感染症では、本剤のグルコルチコステロイド作用により致命的な経過をたどるおそれがあるため、本剤を投与しないこと。

2.4 医薬品の一般的注意事項として設定している。

本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者に本剤を投与した場合、重篤な過敏症が発現する可能性が考えられる。本剤には以下の成分が含まれているため、本剤の投与に際しては、問診等を行い、これらの成分に対し過敏症の既往歴のある患者には、本剤を投与しないこと。

主成分:ブデソニド、グリコピロニウム臭化物、ホルモテロールフマル酸塩水和物

添加剤:多孔性粒子 (1,2-ジステアロイル-*sn*-グリセロ-3-ホスホコリン及び塩化カルシウム水和物から成る)、1,1,1,2-テトラフルオロエタン

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。

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。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の投与期間中に発現する慢性閉塞性肺疾患の急性増悪に対しては、短時間作用性吸入 β_2 刺激剤等の他の適切な薬剤を使用するよう患者に注意を与えること。また、その薬剤の使用量が増加したり、あるいは効果が十分でなくなってきた場合には、疾患の管理が十分でないことが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受診し医師の治療を求めるよう患者に注意を与えること。
- 8.2 全身性ステロイド剤と比較して可能性は低いが、吸入ステロイド剤を長期間投与する場合には、全身作用(クッシング症候群、クッシング様症状、副腎皮質機能抑制、骨密度の低下、白内障、緑内障を含む)が発現することがあるので、定期的に検査を行うことが望ましい。また、異常が認められた場合には、患者の症状を観察しながら適切な処置を行うこと。
- 8.3 気管支痙攣が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。他の吸入薬と同様、本剤の吸入後に気管支痙攣が誘発されるおそれがある。
- 8.4 本剤の投与中止により症状が悪化するおそれがあるので、患者自身の判断で本剤の使用を中止することがないよう指導すること。また、投与を中止する場合には、観察を十分に行うこと。
- 8.5 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。
- 8.6 過度に本剤の使用を続けた場合、不整脈、場合により心停止を起こすおそれがあるので、用法・用量を超えて投与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について理解させ、用法・用量を超えて使用しないよう注意を与えること。[13.参照]

<解説>

- 8.1 COPDの増悪時には、速やかな重症度判断とそれに応じた対処が必要となる。本剤は既に発現している発作を速やかに軽減させる薬剤ではないので、本剤投与中に発現した急性の発作に対しては、短時間作用性吸入 β_2 刺激剤(例えば吸入用サルブタモール硫酸塩)等のレスキュー薬を使用するよう患者に注意を与えること。また、短時間作用性吸入 β_2 刺激剤等のレスキュー薬の使用量が増加したり、レスキュー薬の効果が不十分と感じられた場合は、疾患の管理が十分でないことによる疾患の悪化の徴候である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適切な治療を受けるよう患者に注意喚起すること。
- 8.2 本剤の配合成分であるブデソニドはステロイド剤であり、一般的にステロイド剤の長期投与は全身性の副作用(副腎機能抑制、骨密度の低下、白内障、緑内障等)をきたすことが知られている。ブデソニドは局所における抗炎症作用に比べて全身性作用は弱く、またブデソニドの国内外における臨床試験成績、市販後の使用経験等から本剤の承認された用法用量では副腎機能抑制等が引き起こされる可能性は低いと考えられている。しかし、長期にわたり本剤の投与を行う場合には、本剤の血中濃度が上昇し、全身作用が生じるおそれがあるので、定期的に検査を行うことが望ましいと考えられる。異常が認められた場合には、患者の症状を観察しながら適切な処置を行うこと。
- 8.3 吸入薬使用時の気管支への刺激を考慮し、吸入薬の一般的な注意喚起として記載した。

- 8.4 本剤はCOPDに対する長期管理薬として使用する薬剤であり、COPDの症状の軽減・消失及び呼吸機能の維持を図るためには、症状のないときでも本剤を毎日規則正しく使用することが重要である。本剤の投与を突然中止すると、症状が急激に悪化するおそれがあるので、本剤を中止する場合には、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、患者を指導すること。
- 8.5 本剤はCOPDに対する長期管理薬として使用する薬剤であり、COPDの症状の軽減・消失及び呼吸機能の維持を図るためには、症状のないときでも本剤を毎日規則正しく使用することが重要である。そのため、本剤を用法・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、本剤による治療が適当ではないと考えられるので、漫然と投与を継続しないこと。
- 8.6 本剤の配合成分であるホルモテロールは、 β_2 受容体刺激による気管支拡張作用を有しており、本剤は気道閉塞に対し、気管支拡張作用を発揮する。ホルモテロールは β_2 受容体に高い選択性があるが⁷³⁾、⁷⁴⁾、 β_1 受容体にもわずかに結合するため、過度に使用した場合には β_1 受容体刺激作用による不整脈や心停止などの重大な心疾患の発現に至る可能性がある。したがって、用法用量を超えて使用しないように十分注意すること。
(「VIII. 10. 過量投与」の項参照)

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

9.1 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の患者(有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症を除く)
ステロイドの作用により症状を増悪させるおそれがある。

9.1.2 心血管障害(虚血性心疾患、不整脈、心不全等)及びQT間隔延長のある患者
 β_1 作用により、症状を増悪させるおそれがある。

9.1.3 前立腺肥大症の患者(排尿障害がある場合を除く)
排尿障害が発現するおそれがある。

9.1.4 甲状腺機能亢進症の患者

甲状腺機能亢進症の症状を増悪させるおそれがある。

9.1.5 高血圧の患者

血圧を上昇させるおそれがある。

9.1.6 糖尿病の患者

グリコーゲン分解作用及びステロイドの作用により症状を増悪させるおそれがある。

9.1.7 低カリウム血症の患者

Na^+/K^+ ATPaseを活性化し細胞外カリウムを細胞内へ移動させることにより低カリウム血症を増悪させるおそれがある。

9.1.8 気管支喘息の患者

気管支喘息の管理が十分行われるよう注意すること。

<解説>

- 9.1.1 本剤の配合成分であるブデソニドは吸入ステロイド剤であり、吸入ステロイド剤は気道局所に適用されることから、特に結核性疾患の患者に投与した場合、症状を増悪させるおそれがある。また、局所投与である吸入ステロイド剤は、全身投与に比べ感染防御機能の抑制は少ないと考えられるが、感染症の症状を増悪させるおそれがある。

- 9.1.2 本剤の配合成分であるホルモテロールは β_2 受容体に高い選択性があるが⁷³⁾、⁷⁴⁾、 β_1 受容体にもわずかに結合するため、過度に使用した場合には β_1 受容体刺激作用による心拍数の増大、収縮期血圧の上昇、不整脈等を起こすことがある。したがって、心血管障害及びQT間隔延長のある患者では、症状が悪化する可能性がある。
- 9.1.3 本剤の配合成分であるグリコピロニウムは抗コリン作用による膀胱括約筋の収縮と排尿筋の弛緩により、排尿障害を誘発する可能性がある。
- 9.1.4 甲状腺機能亢進症の患者では様々な組織で β アドレナリン受容体数が増加しており、アドレナリンに対する感受性が高いことから、本剤を含むアドレナリン- β 刺激剤の作用により、甲状腺機能亢進症の症状が悪化する可能性がある。
- 9.1.5 本剤の配合成分であるホルモテロールは β_2 受容体に高い選択性があるが⁷³⁾、⁷⁴⁾、 β_1 受容体にもわずかに結合するため、過度に使用した場合には β_1 受容体刺激作用による心拍数の増大、収縮期血圧の上昇、不整脈等を起こすことがある。したがって、高血圧の患者では血圧を上昇させるおそれがある。
- 9.1.6 本剤の配合成分であるホルモテロールの β_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る結果、血糖値が上昇する可能性がある。また、ステロイド剤であるブデソニドの作用により、血糖値が上昇する可能性がある。
- 9.1.7 本剤の配合成分であるホルモテロールの β_2 受容体刺激作用により、細胞内のcAMP濃度を上昇させる。このcAMPが Na^+/K^+ ATPase活性を亢進させ、血中カリウムの細胞内への取り込みが促進され⁷⁵⁾、その結果、血中のカリウムが減少する可能性がある。
- 9.1.8 本剤に気管支喘息の適応はなく、気管支喘息患者に対する有効性・安全性は確認されていない。気管支喘息を合併したCOPD患者に本剤を使用する場合は、気管支喘息の管理が十分行われるよう注意すること。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者(eGFR が 30 mL/分/1.73 m² 未満の患者)又は透析を必要とする末期腎不全の患者

グリコピロニウムは主に腎排泄されるため血中濃度が上昇する可能性がある。[16.6.1参照]

<解説>

腎機能障害患者を対象とした本剤の薬物動態試験は実施していないが、母集団薬物動態解析の結果、腎機能低下に伴うグリコピロニウムの曝露量の増加が示唆された(「VII. 10. (1) 腎機能障害の影響」の項参照)。グリコピロニウムは主に腎排泄されるため、重度の腎機能障害患者又は透析を必要とする末期腎不全患者では血中濃度が上昇する可能性がある。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

ブデソニド及びホルモテロールは主に肝臓で代謝されるため血中濃度が上昇する可能性がある。

<解説>

肝機能障害患者を対象とした本剤の薬物動態試験は実施していないが、ブデソニド及びホルモテロールはいずれも主に肝代謝によって体内から消失するため、重度の肝機能障害患者では血中濃度が上昇する可能性がある（「VII. 10. (2) 肝機能障害の影響」の項参照）。

(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。

ヒトに対する単回投与試験で、グリコピロニウム⁴⁸⁾の極めて低い胎盤通過性が報告されている。ラット及びウサギにグリコピロニウム10 mg/kg/日を皮下投与したとき、胎児体重の減少がみられ⁵¹⁾、1 mg/kg/日を皮下投与したとき離乳前新生児の体重増加抑制がみられた⁵¹⁾。また、ラットを用いた器官形成期毒性試験では、ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物として12/0.66 µg/kg以上を吸入投与したときに、着床後胚損失率の増加、及び催奇形性作用が認められている⁷⁶⁾。

<解説>

妊婦を対象とした臨床試験は実施しておらず、妊娠中の投与に関する安全性は確立していないことから設定した。

ヒトでの単回投与試験（筋注）において、ごく少量のグリコピロニウムが胎盤関門を通過することが確認された（「VII. 5. (2) 血液－胎盤関門通過性」の項参照）。グリコピロニウムの生殖試験では催奇形効果は認められなかったが、ラット及びウサギの胎児重量の減少がみられ、またグリコピロニウムをヒトにおける最大曝露量を超える高用量で投与した場合に、離乳前のラット子孫の低体重もみられた（「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）。また、ラットを用いた器官形成期毒性試験では、ブデソニド/ホルモテロールとして12/0.66 µg/kg以上を吸入投与したときに、着床後胚損失率の増加及び催奇形性作用が認められている。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。ブデソニドはヒト乳汁に移行するが、乳児の血液中には検出されないことが報告されている⁵⁰⁾。グリコピロニウム及びホルモテロールのヒト乳汁への移行は不明であるが、動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている^{51)、52)}。

<解説>

授乳中の女性を対象とした臨床試験は実施しておらず、授乳中の投与に関する安全性は確立していないことから設定した。

臨床薬理試験では吸入投与したブデソニドが乳汁中に移行することが示されているが、乳児の血液中にブデソニドは検出されなかった。また、グリコピロニウム又はホルモテロールのヒト乳汁への移行の有無は不明だが、ラットでは、乳汁中に移行することが報告されている(「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」及び「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照)。

したがって、授乳婦への本剤の投与については、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮のうえ、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>

小児等を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

10. 相互作用

ブデソニドは主として肝代謝酵素CYP3A4で代謝される。

<解説>

本剤の配合成分であるブデソニドは肝臓で代謝され、代謝にはチトクロームP450のCYP3A4が関与することが報告されている。

(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 阻害剤 イトラコナゾール等 [16.7 参照]	副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。	CYP3A4 による代謝が阻害されることにより、ブデソニドの血中濃度が上昇する可能性がある。
カテコールアミン アドレナリン イソプレナリン等	不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがあるので、副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。	併用により、アドレナリン作動性神経刺激の増大が起きる。そのため、不整脈を起こすことがある。
キサンチン誘導体 テオフィリン アミノフィリン等 [11.1.2 参照]	低カリウム血症による不整脈を起こすおそれがある。血清カリウム値のモニターを行うことが望ましい。	キサンチン誘導体はアドレナリン作動性神経刺激を増大させるため、血清カリウム値の低下を増強することがある。
全身性ステロイド剤 プレドニゾン ベタメタゾン等 [11.1.2 参照]		全身性ステロイド剤及び利尿剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用があるため、血清カリウム値の低下が増強することが考えられる。
利尿剤 フロセミド等 [11.1.2 参照]		
β 遮断剤 アテノロール等	ホルモテロールの作用を減弱する可能性がある。	β 受容体において競合的に拮抗する。
QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 抗不整脈剤 キニジン プロカインアミド ジソピラミド等 三環系抗うつ剤等 イミプラミン等	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。

<解説>

- CYP3A4阻害剤
ブデソニドの代謝には主としてCYP3A4が関与している。CYP3A4阻害剤(イトラコナゾール、ケトコナゾール、HIVプロテアーゼ阻害薬、コビスタット含有製剤等)と併用投与した場合、全身性副作用の発現リスクが増大するおそれがある(「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照)。
- カテコールアミン
β₂刺激剤の一般的注意事項として記載している。
アドレナリンやイソプレナリン等のカテコールアミンを併用した場合、これら薬剤もβ受容体刺激作用を有するため、β₁受容体刺激作用による不整脈、場合によっては心停止を引き起こすおそれがあるので、これらの事象の発現に注意し、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

- キサンチン誘導体、全身性ステロイド剤、利尿剤

β_2 刺激剤の一般的注意事項として記載している。

β_2 刺激剤は、 β_2 受容体刺激作用により細胞内のcAMP濃度を上昇させる。このcAMPが Na^+/K^+ ATPase活性を亢進させ、血中カリウムの細胞内への取り込みが促進され⁷⁵⁾、その結果、血中のカリウムが減少する可能性がある。

テオフィリン等のキサンチン誘導体は、ホスホジエステラーゼ活性を抑制することにより、cAMP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。ステロイド剤及びチアジド系（ヒドロクロチアジド、トリクロルメチアジド等）、ループ系（フロセミド等）等の利尿剤は、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⁷⁵⁾。

したがって、本剤とキサンチン誘導体、全身性ステロイド剤あるいは利尿剤との併用により、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疾患を引き起こすおそれがあるので、これらの薬剤との併用時には、必要に応じ血清カリウム値をモニターすることが推奨される。

(VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

- β 遮断剤

β 遮断剤は β 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、 β 受容体において本剤の配合成分であるホルモテロールと競合的に拮抗し、本剤の作用を減弱する可能性がある。

- QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤

β_2 刺激剤の一般的注意事項として記載している。

β_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、抗不整脈剤、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。

8. 副作用

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。

<解説>

本剤の有効性及び安全性の検討を目的とした、本剤承認の根拠となった主要な第III相試験 (KRONOS試験、PT010007試験及びPT010008試験) の併合成績において、本剤が投与された639例のうち126例 (19.7%) において認められた副作用 (治験責任医師等が本剤との因果関係が否定できないと判断した事象) を副作用頻度一覧表に示す。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 心房細動(0.2%)

11.1.2 重篤な血清カリウム値の低下(頻度不明)[10.2参照]

<解説>

11.1.1 前述の第 III 相臨床試験の併合成績において、本剤群で因果関係の否定できない重篤な心房細動が 1 例報告された。

一般的に抗コリン薬の吸入投与は心血管系イベントによる死亡等のリスクを高めるとの報告もある。頻脈、動悸、胸痛、めまい等の心房細動が疑われる症状が発現した場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.2 前述の第 III 相試験の併合成績において、本剤群で因果関係の否定できない低カリウム血症が 2 例報告されているが、重篤な副作用としての報告はなかった。そのため、本項の発現頻度は「頻度不明」としている。

本剤の配合成分であるホルモテロールの β_2 受容体刺激作用により、血中カリウムの細胞内への取り込みが促進され、その結果、血清カリウム値の低下があらわれるおそれがある。本剤による治療開始後は血清カリウム値に留意し、血清カリウム値の低下を認めた場合は、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(「VIII. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照)

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
口腔・呼吸器	口腔カンジダ、発声障害	肺炎、咳嗽、咽喉刺激感	気管支痙攣
消化器	—	悪心、口内乾燥	—
精神神経系	—	不眠症、うつ病、神経過敏、頭痛、振戦、浮動性めまい	不安、激越、落ち着きのなさ、異常行動
循環器	—	狭心症、頻脈	動悸、上室性頻脈、期外収縮
筋・骨格系	筋痙縮	胸痛	—
内分泌	—	高血糖	—
泌尿器	—	—	尿閉、尿路感染
一般的全身障害	—	—	過敏症、挫傷

<解説>

本剤のCCDS(企業中核データシート)に記載されている事象をもとに、「その他の副作用」の項を設定した。CCDSには、臨床試験の結果を考慮したうえで本剤と合理的な因果関係があると考えられる事象が記載されている。なお、各事象の発現頻度は、前述の併合成績において治験責任医師等が本剤との因果関係が否定できないと判断した事象(副作用)の集計結果に基づき算出しており、これらの臨床試験で報告がなかった副作用は「頻度不明」と記載している。

◆副作用頻度一覧表

KRONOS試験、PT010007試験及びPT010008試験の併合成績における副作用の発現例数・頻度(%)一覧

	例数 (%)
感染症および寄生虫症	
気管支炎	5 (0.8)
爪の皮膚糸状菌症	1 (0.2)
耳感染	1 (0.2)
歯肉炎	1 (0.2)
インフルエンザ	2 (0.3)
下気道感染	1 (0.2)
肺膿瘍	1 (0.2)
上咽頭炎	1 (0.2)
食道カンジダ症	4 (0.6)
口腔カンジダ症	9 (1.4)
中耳炎	1 (0.2)
咽頭炎	1 (0.2)
肺炎	2 (0.3)
鼻炎	1 (0.2)
上気道感染	8 (1.3)
細菌性肺炎	1 (0.2)
気道感染	1 (0.2)
真菌性咽頭炎	1 (0.2)
血液およびリンパ系障害	
大赤血球症	1 (0.2)
免疫系障害	
季節性アレルギー	1 (0.2)
代謝および栄養障害	
低カリウム血症	2 (0.3)
精神障害	
うつ病	1 (0.2)
幻覚	1 (0.2)
不眠症	1 (0.2)
神経系障害	
浮動性めまい	2 (0.3)
味覚異常	1 (0.2)
頭痛	1 (0.2)
感覚鈍麻	1 (0.2)
ミオクローヌス	1 (0.2)
痙攣発作	1 (0.2)
振戦	3 (0.5)
脳血管不全	1 (0.2)
眼障害	
白内障	4 (0.6)
皮質白内障	1 (0.2)
緑内障	1 (0.2)
散瞳	1 (0.2)
耳および迷路障害	
聴力低下	1 (0.2)
心臓障害	
狭心症	1 (0.2)
不整脈	2 (0.3)
心房細動	1 (0.2)
慢性肺性心	1 (0.2)
発作性頻脈	1 (0.2)
心室性期外収縮	1 (0.2)
血管障害	
高血圧	4 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
慢性閉塞性肺疾患	4 (0.6)
咳嗽	2 (0.3)
発声障害	20 (3.1)

	例数 (%)
呼吸困難	5 (0.8)
鼻閉	1 (0.2)
咽喉刺激感	1 (0.2)
気道うっ血	3 (0.5)
口腔咽頭不快感	1 (0.2)
口腔咽頭痛	3 (0.5)
胃腸障害	
腹痛	1 (0.2)
便秘	1 (0.2)
クローン病	1 (0.2)
齲歯	1 (0.2)
口内乾燥	4 (0.6)
消化不良	1 (0.2)
悪心	2 (0.3)
舌変色	1 (0.2)
歯痛	1 (0.2)
嘔吐	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	
円形脱毛症	1 (0.2)
痒疹	1 (0.2)
発疹	1 (0.2)
そう痒性皮膚	1 (0.2)
蕁麻疹	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	
筋痙縮	9 (1.4)
筋攣縮	1 (0.2)
骨粗鬆症	2 (0.3)
腎および尿路障害	
頻尿	1 (0.2)
排尿躊躇	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	
無力症	1 (0.2)
胸部不快感	1 (0.2)
びくびく感	1 (0.2)
インフルエンザ様疾患	2 (0.3)
発熱	1 (0.2)
臨床検査	
アラニンアミノトランスフェラーゼ	1 (0.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.3)
血中コリンエステラーゼ増加	1 (0.2)
血中クレアチニン増加	1 (0.2)
血中ブドウ糖増加	1 (0.2)
血圧上昇	1 (0.2)
血中尿素増加	1 (0.2)
心電図 QT 延長	1 (0.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常	1 (0.2)
心拍数増加	2 (0.3)
眼圧上昇	1 (0.2)
血小板数減少	1 (0.2)
体重増加	1 (0.2)
尿中蛋白陽性	3 (0.5)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.2)
尿中ケトン体陽性	1 (0.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.2)
眼圧検査異常	1 (0.2)

MedDRA/J version 21.1

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

本剤の過量投与により、抗コリン剤の薬理学的作用による症状(霧視、口内乾燥、悪心等)並びに β_2 刺激剤の薬理学的作用による症状(筋痙縮、振戦、頭痛、動悸、収縮期高血圧等)があらわれるおそれがある。また、ブデソニドの慢性的な過量投与により、グルココルチコイドによる全身性の作用があらわれるおそれがある。[8.6参照]

<解説>

本剤の過量投与に関するデータは限られており、本剤を過量に投与した場合には、抗コリン剤の薬理学的作用による症状(霧視、口内乾燥、悪心等)並びに β_2 刺激剤の薬理学的作用による症状(筋痙縮、振戦、頭痛、動悸、収縮期高血圧等)が発現する可能性がある。なお、ブデソニドの短期間の過量投与は、過剰な用量の投与であっても、臨床的に問題になることはないと予測されるが、ブデソニドを過剰な用量で長期にわたり使用すると、グルココルチコイドによる全身作用が生じるおそれがある。

本剤が過量に投与された場合には、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は対症療法を行うこと。

(「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.6」の項参照)

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)患者に本剤を交付する際には、使用説明書を渡し、使用方法を指導するとともに、使用説明書をよく読むよう指導すること。
- (2)本剤は防湿のためアルミ包装されているので、使用開始直前にアルミ袋を開封するよう指導すること。
- (3)エアゾール剤の噴霧と吸入の同調が難しいと考えられる患者にはスプレー(吸入用補助器)を使用させることが望ましい。

14.1.2 吸入時

- (1)本剤は口腔内への吸入投与のみに使用すること。
- (2)よく振ってから使用すること。

14.1.3 吸入後

口腔カンジダ症又は発声障害の予防のため、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、うがいが困難な患者には、うがいではなく口腔内をすすぐよう指導すること。

14.1.4 保管時

- (1)アルミ袋開封後は湿気を避けて保存すること。
- (2)アクチュエーターを週1回洗浄すること。

<解説>

- 14.1.1、14.1.2、14.1.4 本剤の吸入及び保管にあたって留意すべき注意喚起として記載した。詳細な使用方法については、使用説明書を参照すること(「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照)。
- 14.1.3 本剤の吸入後にうがい又は口をすすぐことにより、口腔内に付着したブデソニドによる局所副作用(口腔カンジダ、発声障害、咽頭刺激感等)の発現率を減少させることが期待されるので、患者にも十分注意・指導すること(「VIII. 8. (2) その他の副作用」の項参照)。
- 14.1.4 アクチュエーターは噴霧を良好に保つため、週に1回、ぬるま湯で洗い流し、十分に乾燥し清潔に保管すること(洗浄・乾燥が不十分だと噴霧不良の原因となる)。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(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

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

ラット又はイヌを用いたブデソニドMDI、ホルモテロールフマル酸塩水和物MDI、グリコピロニウム臭化物MDI及びブデソニド/グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールフマル酸塩水和物MDIに関する反復吸入投与毒性試験において、中枢神経系(行動の一般状態観察)、心血管系(心電図)及び呼吸器系(呼吸数)の安全性薬理的評価を実施した⁷⁾。

薬剤	動物種	投与期間	試験項目	試験結果
ブデソニドMDI	ラット	14日間	中枢神経系	影響なし
	イヌ	14日間	中枢神経系、心血管系、呼吸器系	
3カ月間				
ホルモテロールフマル酸塩水和物MDI	ラット	14日間	中枢神経系	影響なし
	イヌ	14日間	中枢神経系、心血管系、呼吸器系	
3カ月間				
グリコピロニウム臭化物MDI	ラット	14日間	中枢神経系	影響なし
		6カ月間		
	イヌ	14日間	中枢神経系、心血管系、呼吸器系	
3カ月間				
6カ月間				
ブデソニド/グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールフマル酸塩水和物MDI	ラット	14日間	中枢神経系	影響なし
	イヌ	14日間	中枢神経系、心血管系、呼吸器系	
3カ月間				

(3) その他の薬理試験

該当しない

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁷⁸⁾

動物種	投与経路	性	投与量* ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	最大 非致死量* ($\mu\text{g}/\text{kg}$)
ラット	吸入投与	雄、雌	2730/293/167、2010/375/199	2010/375/199
イヌ		雄、雌	220/14/8.0、474/26/14	474/26/14

*ブデソニド/グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールフマル酸塩水和物MDI

(2) 反復投与毒性試験⁷⁹⁾

動物種	投与経路	性	投与量* ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)	無毒性量* ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)	主な所見
イヌ	3カ月間 反復吸入 投与	雄、雌	3.3/0.21/0.11、 17/1.1/0.62、60/3.5/2.0	決定できず	体重増加抑制、アルブミン上昇、副腎及び胸腺重量の減少及び胸腺萎縮

*ブデソニド/グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールフマル酸塩水和物MDI

(3) 遺伝毒性試験

ブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールの個々の活性成分について遺伝毒性が検討されているため、これら3剤の配合剤を用いた遺伝毒性試験は実施していない。

一連の遺伝毒性試験において個別に検討した結果、ブデソニド、ホルモテロール及びグリコピロニウムはいずれも遺伝毒性を示さないと判断された⁸⁰⁾。

(4) がん原性試験

ブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールの個々の活性成分についてマウス及びラットを用いたがん原性試験が行われているため、これら3剤の配合剤を用いたがん原性試験は実施していない。

1) ブデソニドのがん原性試験⁸¹⁾

CD-1系マウスでの91週間、SD系ラットでの104週間、Fischer系ラットでの104週間の経口投与によるがん原性試験で、脳における星状神経膠腫の発生率の増加がSD系ラットの雄に認められたが、他の試験では観察されなかった。また肝細胞腫の発生率の増加がSD系ラットの雄に認められたが、累積対照データの変動範囲内であった。以上のことから、ブデソニドに問題となるようながん原性はないものと推察された。

2) グリコピロニウムのがん原性試験⁸¹⁾

グリコピロニウムMDIの吸入投与によるマウスがん原性試験を実施し、本試験の条件下でマウスにグリコピロニウムを長期投与したところ、いずれの用量においてもがん原性は認められなかった。被験物質の投与に関連した臨床所見はみられなかったが、すべての用量において統計学的に有意な体重増加量の減少が認められた。病理組織学的検査では、被験物質投与により、鼻部において限定的な非腫瘍性変化が認められた。投与に関連した増殖性（過形成性、前腫瘍性又は腫瘍性）変化は認められなかった。結論として、鼻部における影響は、吸入による非特異的な影響であり、グリコピロニウム投与に関連したものではなく、外因性物質の吸入による高い負荷により生じた物理的作用によるものと考えられた。

グリコピロニウムMDIの吸入投与によるラットがん原性試験を実施し、本試験の条件下でラットにグリコピロニウムを長期投与したところ、いずれの用量においてもがん原性は認められなかった。被験物質の投与に関連した臨床所見はみられなかったが、すべての用量において統計学的に有意な体重増加量の減少が認められた。病理組織学的検査では、被験物質投与により、喉頭内及び鼻部において限定的な非腫瘍性変化が認められた。投与に関連した増殖性（過形成性、前腫瘍性又は腫瘍性）変化は認められなかった。結論として、鼻部及び喉頭における影響は、吸入による非特異的な影響であり、グリコピロニウム投与に関連したものではなく、外因性物質の吸入による高い負荷により生じた物理的作用によるものと考えられた。

3) ホルモテロールのがん原性試験⁸¹⁾

マウス及びラットを用いたがん原性試験の結論として、投与に関連して子宮平滑筋腫あるいは卵巣間膜平滑筋腫の増加がそれぞれ認められたが、げっ歯類における β_2 刺激薬のよく知られている薬理作用に起因するものであり臨床的関連はないとされる。その他に、ホルモテロールに起因する発がん性は検出されなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

ブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールの個々の活性成分について生殖発生毒性が検討されているため、これら3剤の配合剤を用いた生殖発生毒性試験は実施していない。

1) ブデソニドの生殖発生毒性試験⁵¹⁾

ブデソニドのラットを用いた吸入投与による胎児の器官形成期投与試験では、用量依存的な母動物の体重増加抑制及び胸腺重量低下、高用量での胎児重量の低下が認められたが、胎児発達に及ぼす影響は認められなかった。ブデソニドの皮下投与によるラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験では、雄雌親動物の摂餌量の減少、体重増加の抑制、死亡胚・胎児数の増加、骨化遅延等がみられた。胎児の器官形成期投与試験では、母体の摂餌量の減少、体重増加の抑制、胸腺、脾臓、副腎及び子宮重量の低下、妊娠日数の延長、胎児体重、生存胎児数及び出生時生存児体重の減少、胎児の胸骨の骨化遅延、出生児の体重増加抑制等が認められた。皮下投与によるラットの周産期及び授乳期投与試験では、母体の摂餌量の減少、体重増加抑制、母体の胸腺の退縮・重量低下、出生児の眼瞼開裂日齢の促進が認められた。また、ウサギの皮下投与による胎児の器官形成期投与試験では、母体の体重増加抑制、体重減少、胎児体重の低下、発育遅延による骨格異常の増加が認められた。

2) グリコピロニウムの生殖発生毒性試験⁵¹⁾

① 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

雄ラットには交配前4週間、交配期間、及びその後剖検まで、雌ラットには交配前2週間以上、交配期間及びその後妊娠6日（すなわち、着床）まで皮下注射による投与を行った。雄における投与期間は52日間以上であった。生殖器系への影響として、卵巣、精巣上体及び精巣の絶対及び/又は相対器官重量の変化がみられたが、これらの変化は著しい体重減少に起因するものと考えられた。生殖能力には投与による影響が認められなかったことから、生殖機能に対するグリコピロニウムの無毒性量（NOAEL）は雄雌ともに10 mg/kg/日であった。しかし、投与期間中に観察された体重及び体重増加量の変化に基づくと、雄雌親動物に対するNOAELは1 mg/kg/日未満であった。

② 胚・胎児発生に関する試験

妊娠6～17日の器官形成期にあるラットに皮下投与した結果、10 mg/kg/日の投与で母体及び胎児の体重に影響がみられたことから、グリコピロニウムの母体毒性及び胚・胎児発生に対するNOAELは1 mg/kg/日であった。

妊娠6～18日の器官形成期にあるウサギに皮下投与した結果、最高用量の10 mg/kg/日群で胎児体重のわずかな減少がみられたが、胚・胎児の生存又は発生に対する影響は認められなかった。1 mg/kg/日群では、胚・胎児発育への影響は認められなかった。母体毒性に対するNOAELは、母動物の体重/体重増加量に変化が認められなかったことに基づいて0.1 mg/kg/日とされたが、胚・胎児発生に対するNOAELは10 mg/kg/日群の胎児体重の減少に基づいて1 mg/kg/日とされた。

③ 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

F₀ラットに、妊娠6日（着床）から分娩後21日目（離乳）まで皮下投与を行った。一部のF₁出生児を選択し、離乳後から性成熟期まで、交配試験及び離乳までのF₂出生児の哺育を含めて、評価を行った。1及び10 mg/kg/日群のF₁世代における新生児では、離乳前の期間に体重減少がみられたが、これら新生児に身体的、機能的及び行動の発達に影響は認められなかった。F₀世代の全身毒性に対するNOAELは、高用量で、摂餌量、体重及び体重増加の減少が認められたことから、0.1 mg/kg/日であった。F₀世代の生殖毒性に対するNOAELは受胎能、分娩及び母体に対する影響が認められなかったことから10 mg/kg/日であった。F₁世代の雄及び雌の生殖毒性に対するNOAELは、交配率、受胎能及び母体に対する影響が認められなかったことから、10 mg/kg/日であった。一方、F₁世代の出生児の生後発達に対するNOAELは、10 mg/kg/日で一貫した出生児の体重減少（F₁世代の離乳前体重）が認められたため、1 mg/kg/日であった。

3) ホルモテロールの生殖発生毒性試験⁵¹⁾

ホルモテロールのラット妊娠前及び妊娠中・授乳期経口投与試験では、15 mg/kg/日群において、雄ラットの授胎能の低下、受精率及び胎児の形態異常が軽度に見られた。一方、3 mg/kg/日を投与した母動物では、胎児及び同腹児重量の減少が認められた。

ラット胚・胎児発生に関する試験では、最高1.2 mg/kg/日までホルモテロールを吸入投与したが、ラットの胎児発生に影響は認められなかった。

ウサギ胚・胎児発生に関する経口投与試験では、3.5 mg/kg/日群では胎児発生に影響は認められなかったが、60 mg/kg/日群では肝臓被膜下嚢胞を伴う胎児の出現率の増加及び骨格変異を呈する胎児数の増加がみられた。

ラット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では、ホルモテロールを高用量（3.4 mg/kg/日）経口投与しても出生児の発育、生殖機能あるいは受胎能力に影響は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験

ブデソニド:

ブテゾニドMDIを用いたラット14日間、イヌ14日間及びイヌ3カ月反復吸入投与毒性試験を実施したが、気道に局所刺激性や病理組織学的変化は認められなかった⁸²⁾。

グリコピロニウム:

グリコピロニウムMDIを用いたマウス及びラット14日間、イヌ3カ月間、ラット及びイヌ6カ月間反復吸入投与毒性試験並びに吸入投与によるマウス及びラットがん原性試験を実施したが、気道に局所刺激性や病理組織学的変化は認められなかった⁸²⁾。

ホルモテロール:

ホルモテロールMDIを用いたラット14日間、イヌ14日間及びイヌ3カ月間反復吸入投与毒性試験を実施したが、気道に局所刺激性や病理組織学的変化は認められなかった⁸²⁾。

ブデソニド/グリコピロニウム/ホルモテロール:

ブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールの配合剤MDIのラット及びイヌ14日間並びにイヌ3カ月間反復吸入投与毒性試験を実施したが、気道に局所刺激性や病理組織学的変化は認められなかった⁸²⁾。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤:

ビレーズトリエアロスフィア56吸入、ビレーズトリエアロスフィア120吸入:処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分:

ブデソニド:劇薬

グリコピロニウム臭化物:劇薬

ホルモテロールフマル酸塩水和物:劇薬

2. 有効期間

有効期間:24箇月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 缶は空になっても壊したり、穴を開けたり火中に投じないこと。炎や火気の近くで使用したり保管しないこと。

20.2 地方自治体により定められた廃棄処理法に従うこと。

「適用上の注意」は「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照。

使用説明書は「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド:あり(「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照)

くすりのしおり:あり

その他の患者向け資材:使用説明書(「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照)

6. 同一成分・同効薬

同一成分:

ブデソニド:パルミコートタービュヘイラー、パルミコート吸入液

グリコピロニウム臭化物:シーブリ吸入用カプセル

ホルモテロールフマル酸塩水和物:オーキシスタービュヘイラー

同効薬:テリルジーエリプタ 等

7. 国際誕生年月日

2019年6月18日 (日本)

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

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ビレーズトリ® エアロスフィア® 56吸入	2019年6月18日	30100AMX00002	2019年9月4日	2019年9月4日
ビレーズトリ® エアロスフィア® 120吸入	2019年6月18日	30100AMX00003	2022年5月25日	2022年6月6日

ビレーズトリ® エアロスフィア® 56吸入、120吸入

製造販売承認事項一部変更承認年月日:2022年3月30日

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

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

6年間:2019年6月18日～2025年6月17日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理システム用コード
ビレーズトリ® エアロスフィア® 56吸入	2290805G1027	2290805G1027	126870601	622687001
ビレーズトリ® エアロスフィア® 120吸入	2290805G2023	2290805G2023	126871301	622687101

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 【ML-2698-JP-0065】 Oishi K, et al. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018; 13: 3901-7. (PMID: 30584291)
- 2) 【ML-2698-JP-0075】 新実彰男. *アレルギー.* 2016; 65: 757-63.
- 3) 【ML-3045-JP-0001】 社内資料 (中等症から最重症の慢性閉塞性肺疾患患者を対象としたブデソニド／グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩の第III相国際共同臨床試験 (KRONOS試験; PT010006)) (2019年6月18日承認、CTD2.7.6.2)
- 4) 【ML-3005-JP-0001】 *Aerosol Consensus Statement: Chest.* 1991; 100 (4) : 1106-9. (PMID: 1914568)
- 5) 【ML-3043-JP-0001】 Vehring R, et al. *Langmuir.* 2012; 28 (42) : 15015-23. (PMID: 22985189)
- 6) 【ML-9949-JP-0009】 Israel S, et al. *Eur J Pharm Sci.* 2020; 153: 105472. (PMID: 32682074)
- 7) 【ML-3045-JP-0004】 社内資料 (日本人におけるブデソニド／グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩の単回及び反復投与薬物動態試験 (PT010003)) (2019年6月18日承認、CTD2.7.2.2、2.7.6.2)
- 8) 【ML-2698-JP-0005】 社内資料 (グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩及びグリコピロニウムの心血管系への影響を検討する安全性試験 (PT003009)) (2019年6月18日承認、CTD2.7.2.2、2.7.6.2)
- 9) 【ML-3045-JP-0002】 社内資料 (軽症から中等症の持続型喘息成人患者を対象としたブデソニドの後期第II相臨床試験 (PT008001)) (2019年6月18日承認、CTD2.7.6.2)
- 10) 【ML-2698-JP-0034】 社内資料 (中等症から重症の慢性閉塞性肺疾患患者を対象としたグリコピロニウムの後期第II相臨床試験 (PT001002)) (2019年6月18日承認、CTD2.7.6.2)
- 11) 【ML-2698-JP-0037】 社内資料 (ホルモテロールフマル酸塩の単回投与試験 (PT0050801)) (2019年6月18日承認、CTD2.7.6.2)
- 12) 【ML-2698-JP-0035】 社内資料 (中等症から重症の慢性閉塞性肺疾患患者を対象としたグリコピロニウムの後期第II相臨床試験 (PT001003)) (2019年6月18日承認、CTD2.7.6.2)
- 13) 【ML-2698-JP-0048】 Fabbri LM, et al. *Respir Res.* 2016; 17 (1) : 109. (PMID: 27586537)
- 14) 【ML-2698-JP-0036】 社内資料 (中等症から重症の慢性閉塞性肺疾患患者を対象としたグリコピロニウムの後期第II相臨床試験 (PT001004)) (2019年6月18日承認、CTD2.7.6.2)
- 15) 【ML-2698-JP-0039】 社内資料 (ホルモテロールフマル酸塩の単回投与試験 (PT005003)) (2019年6月18日承認、CTD2.7.6.2)
- 16) 【ML-3045-JP-0003】 社内資料 (中等症から重症の慢性閉塞性肺疾患患者を対象としたブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩の後期第II相臨床試験 (PT009001)) (2019年6月18日承認、CTD2.7.6.2)
- 17) 【ML-2698-JP-0004】 社内資料 (中等症から重症の慢性閉塞性肺疾患患者を対象としたグリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩の後期第II相臨床試験 (PT003005)) (2019年6月18日承認、CTD2.7.6.2)
- 18) 【ML-2698-JP-0050】 Tashkin DP, et al. *Respir Med.* 2016; 120: 16-24. (PMID: 27817811)
- 19) 【ML-3045-JP-0030】 社内資料 (中等症から最重症の慢性閉塞性肺疾患患者を対象としたブデソニド／グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩の国内第III相臨床試験 (PT010007)) (2019年6月18日承認、CTD2.7.6.2)

- 20) 【ML-3045-JP-0031】社内資料 (中等症から最重症の慢性閉塞性肺疾患患者を対象としたブデソニド／グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩の海外第III相臨床試験 (PT010008)) (2019年6月18日承認、CTD2.7.6.2)
- 21) 【ML-3043-JP-0007】 Rabe KF, et al. N Engl J Med. 2020; 383 (1) : 35-48. (PMID:32579807)
- 22) 【ML-3005-JP-0220】 Brattsand R, et al. Clin Ther. 2003; 25 (Suppl C) , C28-41. (PMID:14642802)
- 23) 【ML-3001-JP-0671】 Edsbäcker S, et al. Ann Allergy Asthma Immunol. 2002; 88 (6) : 609-16. (PMID:12086369)
- 24) 【ML-2698-JP-0051】 Sykes DA, et al. J Pharmacol Exp Ther. 2012; 343 (2) : 520-8. (PMID:22854200)
- 25) 【ML-3001-JP-0252】 Ullman A, et al. Allergy. 1992; 47: 384-7. (PMID:1360770)
- 26) 【ML-2698-JP-0071】 Roux E, et al. Gen Pharmacol. 1998; 31 (3) : 349-56. (PMID:9703200)
- 27) 【ML-3010-JP-0013】 Barnes PJ. Eur Respir J. 2002, 19 (1) : 182-91. (PMID:11843317)
- 28) 【ML-3045-JP-0027】 Cazzola M, et al. Pulm Pharmacol Ther. 2016; 36: 1-9. (PMID:26656790)
- 29) 【ML-3001-JP-0652】 Linden M, et al. Pulm Pharmacol. 1994; 7 (1) : 43-7. (PMID:8003851)
- 30) 【ML-3001-JP-0599】 Woolley MJ, et al. J Appl Physiol. 1994; 77 (3) : 1303-8. (PMID:7836134)
- 31) 【ML-3045-JP-0029】社内資料 (呼吸困難症SD系ラットにおける卵白アルブミン誘発気道肺過敏反応及び炎症細胞に対する作用)
- 32) 【ML-3005-JP-0199】 Svensjö E, et al. Prog Resp Res. 1985; 19: 173-80.
- 33) 【ML-3045-JP-0019】社内資料 (ブデソニドの肺浮腫に対する作用)
- 34) 【ML-3010-JP-0547】 O'Riordan TG, et al. J Appl Physiol. 1998;85(3):1086-91 (PMID:9729587)
- 35) 【ML-3001-JP-0598】 Abraham WM, et al. Bull Eur Physiopathol Respir. 1986; 22 (4) : 387-92. (PMID:3768572)
- 36) 【ML-2698-JP-0047】社内資料 (ヒトムスカリン受容体サブタイプ (M₁、M₂及びM₃) に対するグリコピロニウムの阻害活性) (2019年6月18日承認、CTD2.6.2.2)
- 37) 【ML-2698-JP-0052】 Trifilieff A, et al. Toxicol Appl Pharmacol. 2015; 287 (1) : 9-16. (PMID:26026369)
- 38) 【ML-3001-JP-0476】 Ida H. Arzneimittelforschung. 1976; 26 (7) : 1337-40. (PMID:12766)
- 39) 【ML-3045-JP-0007】社内資料 (中等症から重症の慢性閉塞性肺疾患患者におけるブデソニド／グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩の反復投与薬物動態試験 (PT010018)) (2019年6月18日承認、CTD2.7.2.2、2.7.6.2)
- 40) 【ML-3001-JP-0715】 Seidegård J. Clin Pharmacol Ther. 2000; 68 (1) : 13-7. (PMID:10945311)
- 41) 【ML-3005-JP-0245】 Raaska K, et al. Clin Pharmacol Ther. 2002; 72 (4) : 362-9. (PMID:12386638)
- 42) 【ML-3045-JP-0009】社内資料 (ブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールフマル酸塩の母集団薬物動態解析報告書) (2019年6月18日承認、CTD2.7.2.3)
- 43) 【ML-3045-JP-0010】社内資料 (ブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールフマル酸塩の臨床薬理試験及び薬物動態パラメーター一覧) (2019年6月18日承認、CTD2.7.2.3、2.7.2.5)
- 44) 【ML-3045-JP-0032】社内資料 (ラットにおけるブデソニドの組織内分布)
- 45) 【ML-2698-JP-0046】社内資料 (ラットにおける定量的オートラジオグラフィ：グリコピロニウム) (2019年6月18日承認、CTD2.6.4.4)
- 46) 【ML-2698-JP-0076】社内資料 (ラットにおけるホルモテロールの組織内分布)
- 47) 【ML-3010-JP-0421】野口英世ら. 基礎と臨床. 1985; 19 (5) : 2503-14.
- 48) 【ML-2698-JP-0053】 Ali-Melkkilä T, et al. Anaesthesia. 1990; 45 (8) : 634-7. (PMID:2400072)

- 49) 【ML-3001-JP-0466】佐々木弘三ら. 応用薬理. 1983; 25: 981-91.
- 50) 【ML-3005-JP-0227】Fält A, et al. J Allergy Clin Immunol. 2007; 120 (4) : 798-802. (PMID:17825891)
- 51) 【ML-2698-JP-0032】社内資料 (ブデソニド、グリコピロニウム、ホルモテロールフマル酸塩及びブデソニド/グリコピロニウム/ホルモテロールフマル酸塩の生殖発生毒性試験) (2019年6月18日承認、CTD2.6.6.6)
- 52) 【ML-2698-JP-0072】社内資料 (ホルモテロールの妊娠前及び妊娠中・授乳期投与試験) (2009年10月16日承認、CTD2.6.6.6)
- 53) 【ML-3045-JP-0020】社内資料 (ブデソニド/グリコピロニウム/ホルモテロールフマル酸塩定量噴霧式吸入剤の肺への沈着 (D5980C00007)) (2019年6月18日承認)
- 54) 【ML-2698-JP-0007】社内資料 (グリコピロニウム/ホルモテロールフマル酸塩定量噴霧式吸入剤の肺への沈着 (PT003020)) (2019年6月18日承認、CTD2.7.2.2、2.7.6.2)
- 55) 【ML-3045-JP-0033】社内資料 (ブデソニドの*in vitro*血漿蛋白結合、1995)
- 56) 【ML-2698-JP-0041】社内資料 (グリコピロニウムの*in vitro*血漿蛋白結合) (2019年6月18日承認、CTD2.6.4.4、2.7.2.1)
- 57) 【ML-2698-JP-0073】社内資料 (ホルモテロールの*in vitro*血漿蛋白結合 (843-RD-0354)) (2009年10月16日承認、CTD2.7.2.2)
- 58) 【ML-3001-JP-0600】Dahlberg E, et al. Mol Pharmacol. 1984; 25 (1) : 70-8. (PMID:6708937)
- 59) 【ML-3045-JP-0034】社内資料 (ブデソニドのヒトにおける代謝排泄、1984)
- 60) 【ML-3001-JP-0643】Edsbäcker S, et al. Drug Metab Dispos. 1987; 15 (3) : 403-11. (PMID:2886319)
- 61) 【ML-2698-JP-0042】社内資料 (グリコピロニウムの*in vitro*代謝) (2019年6月18日承認、CTD2.6.4.5、2.7.2.1)
- 62) 【ML-4006-JP-0039】Rösenborg J, et al. Drug Metab Dispos. 1999; 27 (10) : 1104-16. (PMID:10497135)
- 63) 【ML-3001-JP-0619】Jönsson G, et al. Drug Metab Dispos. 1995; 23 (1) : 137-42. (PMID:7720517)
- 64) 【ML-3045-JP-0026】Chen N, et al. Xenobiotica. 2018; 48 (6) : 637-46. (PMID:28730856)
- 65) 【ML-2698-JP-0043】社内資料 (グリコピロニウムの代謝に関するシトクロムP450の検討) (2019年6月18日承認、CTD2.6.4.5、2.7.2.1)
- 66) 【ML-2698-JP-0044】社内資料 (グリコピロニウムのシトクロムP450阻害及び誘導作用の検討) (2019年6月18日承認、CTD2.6.4.7、2.6.5.12)
- 67) 【ML-2698-JP-0074】社内資料 (ホルモテロールのシトクロムP450阻害作用の検討 (843-RD-0395)) (2009年10月16日承認、CTD2.7.2.2)
- 68) 【ML-3001-JP-0703】Thorsson L, et al. Eur Respir J. 1994; 7: 1839-44. (PMID:7828694)
- 69) 【ML-3001-JP-0473】Sasaki H, et al. Xenobiotica. 1982; 12 (12) : 803-12. (PMID:7170790)
- 70) 【ML-2698-JP-0077】社内資料 (ホルモテロールの代謝物の薬理作用)
- 71) 【ML-2698-JP-0054】Kaltiala E, et al. J Pharm Pharmacol. 1974; 26 (5) : 352-4. (PMID:4153115)
- 72) 【ML-2698-JP-0045】社内資料 (グリコピロニウムのトランスポーター阻害作用及び基質の検討) (2019年6月18日承認、CTD2.6.4.7)
- 73) 【ML-3001-JP-0329】Roux FJ, et al. Am J Respir Crit Care Med. 1996; 153 (5) : 1489-95. (PMID:8630591)
- 74) 【ML-3001-JP-0465】Decker N, et al. J Pharm Pharmacol. 1982; 34 (2) : 107-12. (PMID:6121868)
- 75) 【ML-3001-JP-0502】Gennari FJ. N Engl J Med. 1998; 339 (7) : 451-8. (PMID:9700180)

- 76) 【ML-3045-JP-0028】社内資料 (pMDIを用いた胚・胎児発生に関する試験) (2009年10月16日承認、CTD2.6.6.6)
- 77) 【ML-3045-JP-0011】社内資料 (ブデソニド、グリコピロニウム、ホルモテロールフマル酸塩、グリコピロニウム/ホルモテロールフマル酸塩及びブデソニド/グリコピロニウム/ホルモテロールフマル酸塩の安全性薬理試験) (2019年6月18日承認、CTD2.6.2.4)
- 78) 【ML-3045-JP-0012】社内資料 (単剤 (ブデソニド、グリコピロニウム、ホルモテロールフマル酸塩)、2剤配合 (ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩、ブデソニド/グリコピロニウム、グリコピロニウム/ホルモテロールフマル酸塩) 及び3剤配合 (ブデソニド/グリコピロニウム/ホルモテロールフマル酸塩) の単回吸入投与毒性試験) (2019年6月18日承認、CTD2.6.6.2)
- 79) 【ML-3045-JP-0013】社内資料 (単剤 (ブデソニド、グリコピロニウム、ホルモテロールフマル酸塩)、2剤配合 (ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩、ブデソニド/グリコピロニウム、グリコピロニウム/ホルモテロールフマル酸塩) 及び3剤配合 (ブデソニド/グリコピロニウム/ホルモテロールフマル酸塩) の反復吸入投与毒性試験) (2019年6月18日承認、CTD2.6.6.3)
- 80) 【ML-3045-JP-0014】社内資料 (ブデソニド、グリコピロニウム、ホルモテロールフマル酸塩及びブデソニド/グリコピロニウム/ホルモテロールフマル酸塩の遺伝毒性試験) (2019年6月18日承認、CTD2.6.6.4)
- 81) 【ML-3045-JP-0015】社内資料 (ブデソニド、グリコピロニウム、ホルモテロールフマル酸塩及びブデソニド/グリコピロニウム/ホルモテロールフマル酸塩のがん原性試験) (2019年6月18日承認、CTD2.6.6.5)
- 82) 【ML-3045-JP-0017】社内資料 (ブデソニド、グリコピロニウム、ホルモテロールフマル酸塩及びブデソニド/グリコピロニウム/ホルモテロールフマル酸塩の局所刺激性試験) (2019年6月18日承認、CTD2.6.6.7)

2. その他の参考文献

「V. 5. (2) 臨床薬理試験」に関する参考資料

PT010003試験: 参1) 【ML-3045-JP-0022】 Dorinsky P, et al. *Pulm Pharmacol Ther.* 2018; 51: 18-25. (PMID:29763659)

PT003009試験: 参2) 【ML-2698-JP-0055】 Ferguson GT, et al. *Pulm Pharmacol Ther.* 2018; 49: 67-74. (PMID:29567116)

「V. 5. (3) 用量反応探索試験」に関する参考資料

PT008001試験: 参3) 【ML-9949-JP-0001】 Miller SD, et al. *Allergy Asthma Proc.* 2018; 39 (5) : 350-8. (PMID:30037361)

PT001002試験: 参4) 【ML-2698-JP-0056】 Kerwin EM, et al. *Respir Res.* 2018; 19 (1) : 38. (PMID:29506504)

PT0050801試験: 参5) 【ML-2698-JP-0057】 Quinn D, et al. *Respir Med.* 2014; 108 (9) : 1327-35. (PMID:25060541)

「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」に関する参考資料

PT001004試験:参6)【ML-2698-JP-0058】 Fukushima Y, et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018; 13: 1187-94. (PMID:29695902)

PT005003試験:参7)【ML-2698-JP-0049】 Sethi S, et al. Chronic Obstr Pulm Dis. 2017; 4 (1) : 21-33. (PMID:28848908)

PT009001試験:参8)【ML-3045-JP-0023】 Kerwin EM, et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018; 13: 1483-94. (PMID:29773947)

PT010006試験:参9)【ML-9949-JP-0003】 Ichinose M, et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2019; 14: 2979-2991. (PMID:31920295)

「V. 5. (4) 2) 安全性試験」に関する参考資料

PT010007試験:参10)【ML-9949-JP-0004】 Ichinose M, et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2019; 14: 2993-3002. (PMID:31920296)

PT010008試験:参11)【ML-9949-JP-0002】 Kerwin EM, et al. Respir Res. 2019; 20 (1) : 167. (PMID:31358008)

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ビレーズトリエアロスフィアは中国で2019年12月に承認され、発売されている。また、米国において2020年7月、欧州において2020年12月に承認されている。2022年9月現在、米国、EU諸国、中国及び日本を含む40カ国以上の国と地域において承認されている。

また、新しい乾燥剤付きpMDI型デバイス(タイプ2)は、米国及びEU諸国で2022年1月に承認され、2022年9月現在、日本、オーストラリアを含む30カ国以上の国と地域にて承認されている。

米国における承認状況

発売会社	AstraZeneca
販売名	BREZTRI® AEROSPHERE® (budesonide, glycopyrrolate, and formoterol fumarate) inhalation aerosol, for oral inhalation use
剤形・規格	(1) 120吸入：1吸入あたりbudesonide 160 µg、glycopyrrolate 9 µg*、formoterol fumarate 4.8 µgを含む (2) 28吸入：1吸入あたりbudesonide 160 µg、glycopyrrolate 9 µg*、formoterol fumarate 4.8 µgを含む
効能又は効果	慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の患者における維持療法 使用に関する重要な制限事項：本剤を急性気管支痙攣の緩和や喘息の治療に使用してはならない。
用法及び用量	2吸入1日2回を吸入投与 本剤は朝夕の1日2回投与とし、1回の投与につき2吸入を行う。1日2回の2吸入よりも多く使用してはならない。

*glycopyrrolate 9 µgはglycopyrronium 7.2 µgに相当する。
米国の添付文書 (2020年7月)

中国における承認状況

発売会社	AstraZeneca
販売名	倍择瑞®令畅® (布地格福吸入气雾剂)
剤形・規格	(1) 120吸入：1吸入あたりbudesonide 160 µg、glycopyrronium 7.2 µg、formoterol fumarate 4.8 µgを含む (2) 56吸入：1吸入あたりbudesonide 160 µg、glycopyrronium 7.2 µg、formoterol fumarate 4.8 µgを含む
効能又は効果	慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の患者における維持療法
用法及び用量	2吸入1日2回を吸入投与

中国の添付文書 (2019年12月)

欧州における承認状況

発売会社	AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Sweden
販売名	Trixeo Aerosphere 5 micrograms/7.2 micrograms/160 micrograms pressurised inhalation, suspension (2020年12月承認) Riltrava Aerosphere 5 micrograms/7.2 micrograms/160 micrograms pressurised inhalation, suspension (2022年1月承認)
剤形・規格	120吸入:1吸入あたりformoterol fumarate dehydrate 5 µg、glycopyrronium bromide 9 µg*、budesonide 160 µgを含む
効能又は効果	ICS及びLABAの併用、又はLABA及びLAMAの併用によって適切に治療されていない中等度から重度の成人慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の患者における維持療法
用法及び用量	2吸入1日2回を吸入投与 (朝2回吸入、夕2回吸入)

*glycopyrronium bromide 9 µgはglycopyrronium 7.2 µgに相当する。

欧州のSmPC (2022年5月)

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。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎、肺気腫)の諸症状の緩解(吸入ステロイド剤、長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入β₂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

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。

6. 用法及び用量

通常、成人には、1回2吸入(ブデソニドとして320 µg、グリコピロニウムとして14.4 µg、ホルモテロールフマル酸塩として9.6 µg)を1日2回吸入投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

本剤は1日2回、できるだけ同じ時間帯に吸入すること。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する海外情報

本邦における「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、欧州のSmPC及びオーストラリアの分類における記載とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

ヒトに対する単回投与試験で、グリコピロニウムの極めて低い胎盤通過性が報告されている⁴⁸⁾。ラット及びウサギにグリコピロニウム10 mg/kg/日を皮下投与したとき、胎児体重の減少がみられ⁵¹⁾、1 mg/kg/日を皮下投与したとき離乳前新生児の体重増加抑制がみられた⁵¹⁾。また、ラットを用いた器官形成期毒性試験では、ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物として12/0.66 µg/kg以上を吸入投与したときに、着床後胚損失率の増加、及び催奇形性作用が認められている⁷⁶⁾。

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。ブデソニドはヒト乳汁に移行するが、乳児の血液中には検出されないことが報告されている⁵⁰⁾。グリコピロニウム及びホルモテロールのヒト乳汁への移行は不明であるが、動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている^{51)、52)}。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年7月)	<p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> (一部抜粋) There are no adequate and well-controlled studies with BREZTRI AEROSPHERE or with two of its individual components, glycopyrrolate or formoterol fumarate, in pregnant women to inform a drug-associated risk; however, studies are available for the other component, budesonide.</p> <p><u>Clinical Considerations</u> Labor or Delivery: There are no well-controlled human trials that have investigated the effects of BREZTRI AEROSPHERE on preterm labor or labor at term. Because of the potential for beta-agonist interference with uterine contractility, use of BREZTRI AEROSPHERE during labor should be restricted to those patients in whom the benefits clearly outweigh the risks.</p> <p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> (一部抜粋) There are no available data on the effects of BREZTRI AEROSPHERE, budesonide, glycopyrrolate, or formoterol fumarate on the breastfed child or on milk production. Budesonide, like other ICS, is present in human milk. There are no available data on the presence of glycopyrrolate or formoterol fumarate in human milk. Formoterol fumarate and glycopyrrolate have been detected in the plasma of undosed rat pups suckling from exposed dams. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for BREZTRI AEROSPHERE and any potential adverse effects on the breast-fed child from BREZTRI AEROSPHERE or from the underlying maternal condition.</p>

出典	記載内容
<p>欧州の SmPC (2022 年 5 月)</p>	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p><u>Pregnancy</u></p> <p>There are no or limited amount of data from the use of budesonide, glycopyrronium and formoterol in pregnant women.</p> <p>Data on the use of inhaled budesonide in more than 2,500 exposed pregnancies indicate no increased teratogenic risk associated with budesonide. Single-dose studies in humans found that very small amounts of glycopyrronium passed the placental barrier. There is no experience with or evidence of safety issues on the use of the propellant norflurane (HFA134a) during human pregnancy or lactation. However, studies on the effect of HFA134a on the reproductive function and embryofoetal development in animals revealed no clinically relevant adverse effects. No animal reproductive toxicology studies have been conducted with this medicinal product. Budesonide has been shown to induce embryofoetal toxicity in rats and rabbits, a class effect of glucocorticoids. At very high doses/systemic exposure levels, formoterol caused implantation losses as well as decreases in birth weight and early postnatal survival, whereas glycopyrronium had no significant effects on reproduction.</p> <p>Administration of this medicinal product to pregnant women should only be considered if the expected benefit to the mother justifies the potential risk to the foetus.</p> <p><u>Breast-feeding</u></p> <p>A clinical pharmacology study has shown that inhaled budesonide is excreted in breast milk. However, budesonide was not detected in nursing infant blood samples. Based on pharmacokinetic parameters, the plasma concentration in the child is estimated to be less than 0.17% of the mother's plasma concentration. Consequently, no effects due to budesonide are anticipated in breast-fed children whose mothers are receiving therapeutic doses of this medicinal product. It is not known whether glycopyrronium or formoterol are excreted in human milk. Evidence of transfer of glycopyrronium and formoterol into maternal milk in rats has been reported.</p> <p>Administration of this medicinal product to women who are breast-feeding should only be considered if the expected benefit to the mother is greater than any possible risk to the child.</p> <p><u>Fertility</u></p> <p>Studies in rats have shown adverse effects on fertility only at dose levels higher than the maximum human exposure to formoterol. Budesonide and glycopyrronium individually, did not cause any adverse effects on fertility in rats. It is unlikely that this medicinal product administered at the recommended dose will affect fertility in humans.</p>

出典	記載内容 (分類*)
<p>オーストラリアの添付文書 (2022 年 8 月)</p>	<p>Use in pregnancy – Category B3</p>

*オーストラリアの分類: The Australian categorisation system for prescribing medicines 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) 小児等への投与に関する海外情報

本邦における電子添文「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び欧州のSmPCにおける記載とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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
米国の添付文書 (2020年7月)	8.4 Pediatric Use BREZTRI AEROSPHERE is not indicated for use in children. The safety and effectiveness of BREZTRI AEROSPHERE have not been established in pediatric patients.
欧州の SmPC (2022年5月)	4.2 Posology and method of administration Paediatric population There is no relevant use of this medicinal product in children and adolescents (under 18 years of age) for the indication of COPD.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

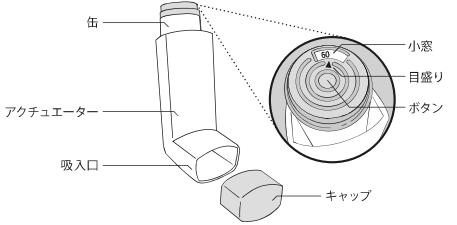
該当しない

2. その他の関連資料


<タイプ1>

ビレーズトリ®エアロスフィア®56吸入を使用される患者さんへ 1回2吸入を1日2回おこなってください

吸入器の各部の名称



正しい吸入の方法



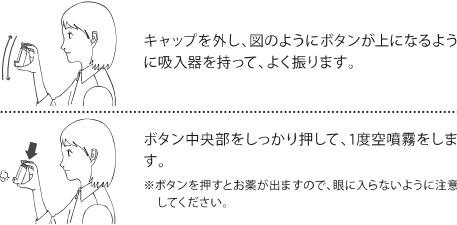
小窓の表示で、残量が「0」になっていないことをご確認ください。
※小窓の表示については、裏面の「小窓の表示について」をご確認ください。

1 キャップを外し、図のようにボタンが上になるように吸入器を持って、よく振ります。

2 苦しならない程度に、息を十分に吐き出します。
吸入口をくわえ、息をゆっくり・深く吸いながら、ボタン中央部をしっかりと押し、噴霧されるお薬を吸い込みます。
吸入口を口から外し、3秒以上息を止めた後、息をゆっくりと吐き出します。

1と**2**をもう1度繰り返し、合計2吸入します。
吸入が終わったらキャップを閉めます。
最後にうがいを行います。うがいが必要な場合は、口の中をすすぎます。

未使用の吸入器をはじめに使用するとき限り以下の準備操作をおこなってください



キャップを外し、図のようにボタンが上になるように吸入器を持って、よく振ります。

ボタン中央部をしっかりと押し、1度空噴霧をします。
※ボタンを押すとお薬が出ますので、眼に入らないように注意してください。

(振る→空噴霧)の操作を、合計で4度おこないます。

これで吸入の準備操作が完了しました。
吸入については、「正しい吸入の方法」をご確認ください。

アクチュエーターの洗浄について

お薬が容器内にたまる時ちんと噴霧できなくなるため、アクチュエーターをきれいに保つことが重要です。
週に1回、ぬるま湯で洗い流してください。

1 アクチュエーターから、缶とキャップを外します。
外した缶は濡らさないようにします。

アクチュエーターの中を約30秒間、ぬるま湯で洗い流し、その後アクチュエーターをさかさまにして、さらに約30秒間洗い流します。

2 アクチュエーターを振ってしっかりと水を切り、もしお薬が付着しているようなら、再度洗い流してください。

3 アクチュエーターを十分に乾燥させます。
濡れているうちは缶をセットしないでください。

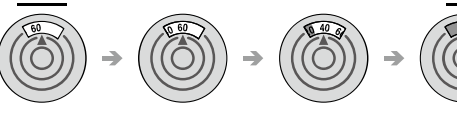
4 アクチュエーターが完全に乾いたら、お薬が出ないよう、缶をアクチュエーターに差し込みます。

5 洗浄後は、(振る→空噴霧)の操作を2度おこなってから使用してください。

小窓の表示について

小窓の表示はおおよその残りの吸入回数を確認するためのものです。

小窓に表示される数字は20きざみで、
10回噴霧ごとに10進みます(1回噴霧ごとには進みません)。
※実際の残りの吸入回数との間に、誤差が生じることがあります。



開封時 最初の空噴霧分及び、洗浄後の空噴霧分を言めて表示しているため、矢印が「60」よりも右側を指しています。

開封後、準備操作の空噴霧をおこなうと「60」が中央付近になります。

使用を続けると、赤い印が見えてきます。赤い印が中央付近に近づく前に、新しい吸入器をご準備ください(赤い印が見えてくる時点には個体差があります)。

終了 「0」が小窓の中央付近に表示され、それ以上進まなくなったら、新しい吸入器に取りかえてください。

注意

- 本剤は急な症状の悪化を速やかに抑えるお薬ではありません。
- 医師の指示通りに毎日吸入してください。症状の有無にかかわらず、ご自身の判断で吸入の中止・変更をしないでください。
- 使用開始直前にアルミ袋を開封してください。
- アルミ袋開封後は湿気を避けて保存してください。
- 保管の際は同封の携帯袋もご使用いただけます。
- アクチュエーターは週1回洗浄してください。
- 缶は空になっても壊れたり、穴を開けたり火中に投じないでください。炎や火気の近くで使用したり保管しないでください。
- 地方自治体により定められた廃棄処理法に従ってください。

※疑問点や質問等がある場合は医師または薬剤師にご相談ください。

お問い合わせ先

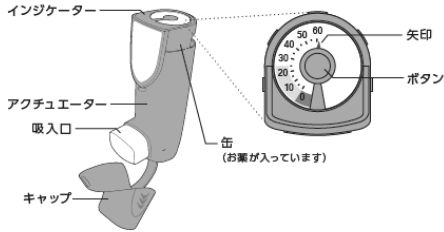
患者様用
フリーダイヤル 0120-119-703 (9:00~17:30 土日祝祭日および弊社休業日を除く)

製造販売元 **アストラゼネカ株式会社**

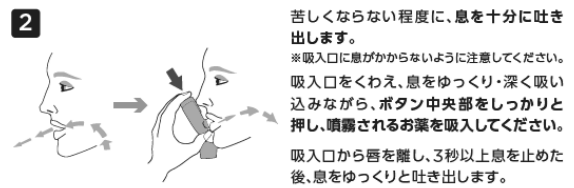
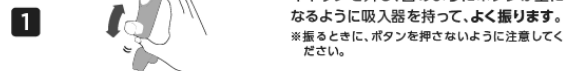
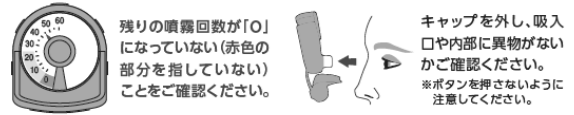
<タイプ2>

ビレーズトリ[®]エアロスフィア[®]56吸入を使用される患者さんへ 1回2吸入を1日2回おこなってください

吸入器の各部の名称



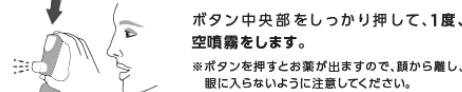
正しい吸入の方法



1と2をもう1度繰り返し、合計2吸入します。
吸入が終わったらキャップを閉めます。
最後にうがいをします。うがいが困難な場合は、口の中をすすぎます。
※アクチュエーターは、週に1回洗浄が必要です。洗浄方法は裏面をご確認ください。

以下のような場合は、左記の準備操作(振る→空噴霧)を2度おこなってから使用してください。
●アクチュエーターを洗浄した後 ●吸入器を落としてしまったとき
●前回使用してから7日以上経過しているとき

未使用の吸入器をはじめて使用するときの準備操作

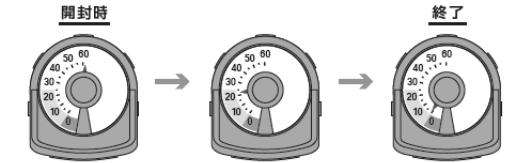


(振る→空噴霧)の操作を、合計で4度おこないます。

これで吸入の準備操作が完了しました。
吸入については、「正しい吸入の方法」をご確認ください。

インジケーターの表示について

矢印は1噴霧ごとに進み、残りの噴霧回数を示します。



初回の空噴霧分及び、洗浄後の空噴霧分を含めて表示しているため、矢印が「60」を超えた部分を示しています。
使用を続けると、矢印が黄色の部分を目指すようになります。赤色の部分に近づく前に、新しい吸入器をご準備ください。
矢印が、赤色の部分の「0」を指したら、新しい吸入器に取りかえてください。

注意

- 本剤は急な症状の悪化を速やかに抑えるお薬ではありません。
- 医師の指示通りに毎日吸入してください。症状の有無にかかわらず、ご自身の判断で吸入の中止・変更をしないでください。
- 使用開始直前にアルミ袋を開封してください。
- アルミ袋開封後は湿気を避けて保存してください。
- アルミ袋開封後、6週間以上経った場合は、お薬が残っていても廃棄してください。
- 保管の際は同封の携帯袋もご使用いただけます。
- アクチュエーターは週に1回、洗浄してください。
- 缶は空になっても壊れたり、穴を開けたり火中に投じないでください。炎や火気の近くで使用したり保管しないでください。
- 地方自治体により定められた廃棄処理法に従ってください。

※疑問点や質問等がある場合は医師または薬剤師にご相談ください。

アクチュエーターの洗浄について

お薬が容器内に付着するときちんと噴霧できなくなるため、アクチュエーターをきれいに保つことが重要です。
週に1回、ぬるま湯で洗い流してください。

1 アクチュエーターから、缶を外した後、キャップを外します。外した缶は濡らさないようにします。

2 アクチュエーターの中を約30秒間、ぬるま湯で洗い流し、その後アクチュエーターをさかさまにして、さらに約30秒間洗い流します。

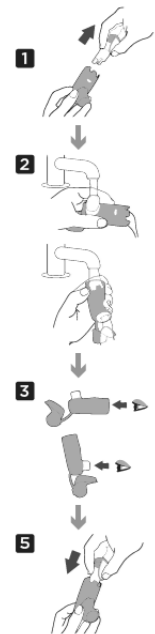
3 アクチュエーターをよく振り、できる限り内部の水を取り除きます。

4 アクチュエーター内と吸入口を確認してください。もし、お薬が付着しているようなら、再度洗い流してください。

5 アクチュエーターを、キャップを外したまま、風通しがよい場所に置いて、しっかりと乾燥させます。濡れているうちは、缶をセットしないでください。

6 アクチュエーターが完全に乾いたら、キャップを閉じた後、ゆっくりと缶をアクチュエーターに差し込みます。

7 缶をアクチュエーターに戻した後は、裏面の準備操作(振る→空噴霧)を2度おこなってから使用してください。



お問い合わせ先

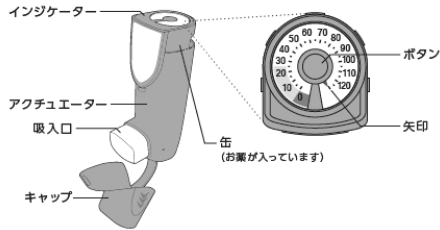
専任コールセンター 0120-119-703 (9:00~17:30 土日祝祭日および弊社休業日を除く)

製造販売元 アストラゼネカ株式会社

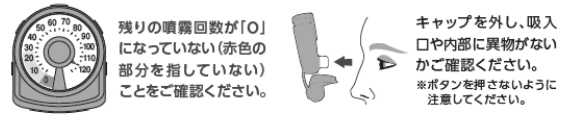
2021年12月作成
BKN18A

ビレーズトリ®エアロスフィア®120吸入を使用される患者さんへ 1回2吸入を1日2回おこなってください

吸入器の各部の名称



正しい吸入の方法



1 キャップを外し、図のようにボタンが上になるように吸入器を持って、よく振ります。
※振るときに、ボタンを押さないように注意してください。

2 苦しくならない程度に、息を十分に吐き出します。
※吸入口に息がかからないように注意してください。
吸入口をくわえ、息をゆっくり・深く吸い込みながら、ボタン中央部をしっかりと押し、噴霧されるお薬を吸入してください。
吸入口から唇を離し、3秒以上息を止めた後、息をゆっくりと吐き出します。

1と2をもう1度繰り返し、合計2吸入します。
吸入が終わったらキャップを閉めます。
最後にうがいをします。うがいが困難な場合は、口の中をすすぎます。
※アクチュエーターは、週に1回洗浄が必要です。洗浄方法は裏面をご確認ください。

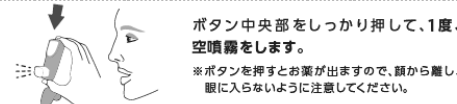
以下のような場合は、左記の準備操作(振る→空噴霧)を2度おこなってから使用してください。

- アクチュエーターを洗浄した後
- 吸入器を落としてしまったとき
- 前回使用してから7日以上経過しているとき

未使用の吸入器をはじめて使用するときの準備操作



キャップを外し、図のようにボタンが上になるように吸入器を持って、よく振ります。



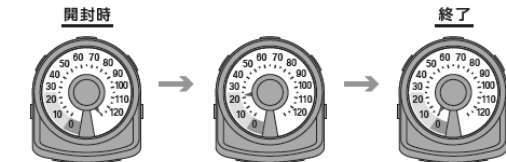
ボタン中央部をしっかりと押し、1度、空噴霧をします。
※ボタンを押すとお薬が出ますので、顔から離し、眼に入らないように注意してください。

(振る→空噴霧)の操作を、合計で2度おこないます。

これで吸入の準備操作が完了しました。
吸入については、「正しい吸入の方法」をご確認ください。

インジケーターの表示について

矢印は1噴霧ごとに進み、残りの噴霧回数を示します。



初回の空噴霧分及び、洗浄後の空噴霧分を含めて表示しているため、矢印が「120」を超えた部分を示しています。
使用を経ると、矢印が黄色の部分指すようになります。赤色の部分に近づくと前に、新しい吸入器をご準備ください。
矢印が、赤色の部分の「0」を指したら、新しい吸入器にかえてください。

注意

- 本剤は急な症状の悪化を速やかに抑えるお薬ではありません。
- 医師の指示通りに毎日吸入してください。症状の有無にかかわらず、ご自身の判断で吸入の中止・変更をしないでください。
- 使用開始直前にアルミ袋を開封してください。
- アルミ袋開封後は湿気を避けて保存してください。
- アルミ袋開封後、3カ月以上経った場合は、お薬が残っていても廃棄してください。
- 保管の際は同封の携帯袋もご使用いただけます。
- アクチュエーターは週に1回、洗浄してください。
- 缶は空になっても壊れたり、穴を開けたり火中に投じないでください。炎や火気の近くで使用したり保管しないでください。
- 地方自治体により定められた廃棄処理法に従ってください。

※疑問点や質問等がある場合は医師または薬剤師にご相談ください。

アクチュエーターの洗浄について

お薬が容器内に付着するときちゃんと噴霧できなくなるため、アクチュエーターをきれいに保つことが重要です。
週に1回、ぬるま湯で洗い流してください。

1 アクチュエーターから、缶を外した後、キャップを外します。外した缶は濡らさないようにします。

2 アクチュエーターの中を約30秒間、ぬるま湯で洗い流し、その後アクチュエーターをさかさまにして、さらに約30秒間洗い流します。

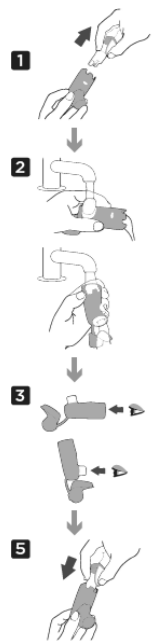
3 アクチュエーターをよく振り、できる限り内部の水を取り除きます。

4 アクチュエーター内と吸入口を確認してください。もし、お薬が付着しているようなら、再度洗い流してください。

5 アクチュエーターを、キャップを外したまま、風通しがよい場所に置いて、しっかりと乾燥させます。濡れているうちは、缶をセットしないでください。

6 アクチュエーターが完全に乾いたら、キャップを閉じた後、ゆっくりと缶をアクチュエーターに差し込みます。

7 缶をアクチュエーターに戻した後は、裏面の準備操作(振る→空噴霧)を2度おこなってから使用してください。



お問い合わせ先

電話番号 0120-119-703 (9:00~17:30 土日祝祭日および弊社休業日を除く)

フリーダイヤル

製造販売元 アストラゼネカ株式会社

2021年12月作成
BKC016A

