**2026年11月改訂（第8版）
*2026年8月改訂（第7版、効能変更、用量変更、用法変更）

日本標準商品分類番号
87229

貯　　法：室温保存
**有効期間：36箇月
（14.4/120吸入）
24箇月
（7.2/56吸入・120吸入、
14.4/56吸入）

COPD治療配合剤
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

ビレーズトリ®7.2エアロスフィア® 56吸入
ビレーズトリ®7.2エアロスフィア®120吸入
BREZTRI®7.2AEROSPHERE® 56·120inhalations

*喘息治療配合剤
*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

*ビレーズトリ®14.4エアロスフィア® 56吸入
*ビレーズトリ®14.4エアロスフィア®120吸入
*BREZTRI®14.4AEROSPHERE® 56·120inhalations

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

	7.2		14.4	
	56吸入	120吸入	56吸入	120吸入
承認番号	30800AMX00065	30800AMX00066	30800AMX00306	30800AMX00307
販売開始	-		2026年10月	-

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

**3. 組成・性状

**3.1 組成

		ビレーズトリ7.2エアロスフィア 56吸入、120吸入	ビレーズトリ14.4エアロスフィア 56吸入、120吸入
*	販売名		
*	有効成分	1回噴霧量（送達量）： ブデソニド160μg グリコピロニウム臭化物9.0μg （グリコピロニウムとして7.2μg） ホルモテロールフマル酸塩水和物5.0μg （ホルモテロールフマル酸塩として4.8μg）	1回噴霧量（送達量）： ブデソニド160μg グリコピロニウム臭化物18.0μg （グリコピロニウムとして14.4μg） ホルモテロールフマル酸塩水和物5.0μg （ホルモテロールフマル酸塩として4.8μg）
**	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）、HFO-1234ze(E)	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

3.2 製剤の性状

*	販売名	ビレーズトリ7.2エアロスフィア56吸入、120吸入、 ビレーズトリ14.4エアロスフィア56吸入、120吸入
	剤形・性状	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

*4. 効能又は効果

ビレーズトリ7.2エアロスフィア
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）

ビレーズトリ14.4エアロスフィア
気管支喘息（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）

5. 効能又は効果に関連する注意

〈慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の諸症状の緩解〉

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。

〈気管支喘息〉

***5.2** 本剤は気管支喘息の症状の長期管理に用いること。本剤は発現した発作を速やかに軽減する薬剤ではないので、急性症状に対しては使用しないこと。

*6. 用法及び用量

〈慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の諸症状の緩解〉

通常、成人には、ビレーズトリ7.2エアロスフィア1回2吸入（ブデソニドとして320μg、グリコピロニウムとして14.4μg、ホルモテロールフマル酸塩として9.6μg）を1日2回吸入投与する。

〈気管支喘息〉

通常、成人及び12歳以上の小児には、ビレーズトリ14.4エアロスフィア1回2吸入（ブデソニドとして320μg、グリコピロニウムとして28.8μg、ホルモテロールフマル酸塩として9.6μg）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。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

***8.1** 本剤の投与期間中に発現する気管支喘息の急性症状又は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]

〈気管支喘息〉

*8.7 本剤の投与期間中に発現する喘息の急性症状に対して、短時間作用性吸入β_2刺激剤等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、患者の生命が脅かされる可能性があるので、患者の症状に応じて他の適切な薬剤の追加等、治療の変更を考慮すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 結核性疾患又は感染症の患者（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。

9.2 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30mL/分/1.73m^{2}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]

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。

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[1)]。ラット及びウサギにグリコピロニウム10mg/kg/日を皮下投与したとき、胎児体重の減少がみられ[2),3)]、1mg/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[4)]。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12/0.66μg/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[5)]。

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[6)]。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[4),7)]。

9.7 小児等

〈慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の諸症状の緩解〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈気管支喘息〉

*9.7.2 12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

*9.7.3 長期にわたり吸入ステロイド剤を投与する場合は、患者の成長を十分に観察し、治療上の有益性と成長抑制リスクを慎重に検討すること。

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。

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 プレドニゾロン 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。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

*11.1.1 心房細動（0.1%）

11.1.2 重篤な血清カリウム値の低下（頻度不明）[10.2参照]

*11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
* 口腔・呼吸器	発声障害	肺炎、咳嗽、咽喉刺激感、口腔カンジダ	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、期外収縮	上室性頻脈
* 筋・骨格系	−	胸痛、筋痙縮	−
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

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]

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ペーサー(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。

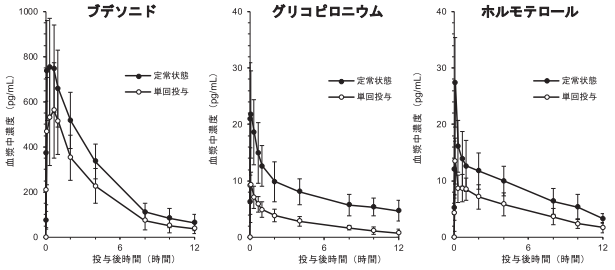
(2) アクチュエーターを週1回洗浄すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人

健康成人(15例)にブデソニド160μg／グリコピロニウム7.2μg／ホルモテロールフマル酸塩4.8μg(BUD160/GLY7.2/FOR4.8μg)2吸入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。BUD160/GLY7.2/FOR4.8μg 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、$AUC_{0\text{-}12}$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[8)]。



単回及び反復吸入投与後の血漿中濃度(15例：平均値±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)	$AUC_{0\text{-}12}$ (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

16.1.2 慢性閉塞性肺疾患患者

中等症から重症の慢性閉塞性肺疾患患者(外国人30例)にブデソニド160μg／グリコピロニウム7.2μg／ホルモテロールフマル酸塩4.8μg(BUD160/GLY7.2/FOR4.8μg) 2吸入を1日2回8日間反復投与したとき、$AUC_{0\text{-}12}$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[9)]。

*16.1.3 気管支喘息患者

気管支喘息患者にブデソニド160μg／グリコピロニウム14.4μg／ホルモテロールフマル酸塩4.8μg(BUD160/GLY14.4/FOR4.8μg)2吸入を1日2回反復投与したときの定常状態時の薬物動態パラメータは下記の通りであった[10)]。

気管支喘息患者における定常状態時の薬物動態パラメータ(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)	$AUC_{0\text{-}12}$ (pg•h/mL)
ブデソニド	0.67[b)] [0.03-8.00]	777[b)] (61)	3201[b)] (56)
グリコピロニウム	0.10[c)] [0.00-10.00]	27.0[c)] (76)	117[d)] (83)
ホルモテロール	1.52[d)] [0.00-11.92]	12.3[d)] (80)	75.8[e)] (66)

a) 中央値及び範囲、b) 36例、c) 35例、d) 34例、e) 31例

16.3 分布

16.3.1 血漿蛋白結合

ブデソニドの血漿蛋白結合率は約90%であった(*in vitro* 試験)[11)]。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)[12),13)]。

16.3.2 放射性標識体の肺内分布

本剤と同じ吸入デバイスを用い、健康成人男性(外国人10例)に放射能(^{99m}Tc)で標識したエアロゾル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[14)]。

16.4 代謝

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16α-ヒドロキシプレドニゾロン及び6β-ヒドロキシブデソニドへと代謝される[15)]。これら主代謝物の糖質コルチコイド活性は未変化体の1%以下である[16)]。ブデソニドの代謝には主にCYP3A4が関与する(*in vitro* 試験)[17)]。

グリコピロニウム：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。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)[18)]。グリコピロニウムの代謝には主にCYP2D6が関与する(*in vitro* 試験)[19)]。

ホルモテロール：ヒト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[20)]。ホルモテロールの*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)[21)]。

16.5 排泄

放射能標識したブデソニドを静脈内投与したとき、投与放射能の57%が尿中に、34%が糞中に排泄された[15)]。

放射能標識したグリコピロニウムを静脈内投与したとき、投与放射能の85%が尿中に排泄された[22)]。

放射能標識したホルモテロールを経口投与後直ちに静脈内持続注入(30分)したとき、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[20)]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害の影響

母集団薬物動態解析の結果、グリコピロニウムの曝露量について腎機能低下に伴う増加が示唆された。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[23)]。[9.2.1参照]

16.6.2 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。

16.7 薬物相互作用

健康成人にブデソニド3mg（カプセル剤）とケトコナゾール200mg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[24]。また、ブデソニド1000μg（加圧式定量噴霧吸入器）を吸入時にイトラコナゾール200mg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[25]。[10.2参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の諸症状の緩解〉

17.1.1 第III相国際共同臨床試験（KRONOS試験）[26]

KRONOS試験は、慢性閉塞性肺疾患患者を対象に、ブデソニド160μg／グリコピロニウム7.2μg／ホルモテロールフマル酸塩4.8μg（BUD160/GLY7.2/FOR4.8μg）、グリコピロニウム7.2μg／ホルモテロールフマル酸塩4.8μg（GLY7.2/FOR4.8μg）、ブデソニド160μg／ホルモテロールフマル酸塩4.8μg（BUD160/FOR4.8μg）、及び実薬対照のシムビコートタービュヘイラー（ブデソニド／ホルモテロールの配合粉末乾燥吸入剤：非盲検にて慢性閉塞性肺疾患における承認用法・用量[注)]を投与）をいずれも1回2吸入1日2回投与したときの有効性及び安全性を比較検討する多施設共同、24週間投与、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験である。本試験において無作為割付けされ投与を受けた例数は1,899例（日本人416例）であり、その内訳は、BUD160/GLY7.2/FOR4.8μg群639例、GLY7.2/FOR4.8μg群627例、BUD160/FOR4.8μg群315例及びシムビコートタービュヘイラー群318例であった。なお、本試験の対象は、気流閉塞（FEV_1/FVC比：0.70未満、FEV_1：予測値の80%未満）がみられ、COPD Assessment Test（CAT）スコアが10点以上であり、安定期の管理薬として吸入剤を2種類以上使用している慢性閉塞性肺疾患患者とし、喘息と診断されている患者は除外した。

注）ブデソニド160μg／ホルモテロールフマル酸塩水和物4.5μgの1回2吸入1日2回投与

KRONOS試験の有効性の結果

KRONOS試験で、BUD160/GLY7.2/FOR4.8μgを1回2吸入1日2回24週間投与した時の投与12～24週の朝の投与前におけるトラフFEV_1値（mL）は下表のとおりであった。

投与12～24週の朝の投与前におけるトラフFEV_1値（mL）（修正ITT集団）（KRONOS試験）

投与群	BUD160/GLY7.2/FOR4.8μg	GLY7.2/FOR4.8μg	BUD160/FOR4.8μg	シムビコートタービュヘイラー[a)]
ベースライン[b)]	1,183 ±451 (638)	1,167 ±434 (625)	1,174 ±428 (314)	1,195 ±454 (318)
投与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)
BUD160/GLY7.2/FOR4.8μg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	－
BUD160/FOR4.8μg群とシムビコートタービュヘイラー群の差[d)] [95%信頼区間]	－	－	－	-11[f)] [-39, 17][g)]

平均値±標準偏差（例数）

BUD160/GLY7.2/FOR4.8μg：ブデソニド160μg／グリコピロニウム7.2μg／ホルモテロールフマル酸塩4.8μg

GLY7.2/FOR4.8μg：グリコピロニウム7.2μg／ホルモテロールフマル酸塩4.8μg

BUD160/FOR4.8μg：ブデソニド160μg／ホルモテロールフマル酸塩4.8μg

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

b）初回投与60分前及び30分前の測定値の平均値

c）投与12、16、20及び24週後の平均値

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FEV_1改善率を共変量とし、無構造分散共分散行列を仮定した反復測定線形モデル

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（BUD160/GLY7.2/FOR4.8μg群とBUD160/FOR4.8μg群の比較→BUD160/GLY7.2/FOR4.8μg群とGLY7.2/FOR4.8μg群の比較→BUD160/FOR4.8μg群とシムビコートタービュヘイラー群の比較）

f）BUD160/FOR4.8μg群とシムビコートタービュヘイラー群の比較はPer Protocol集団を対象に実施された

g）非劣性マージンは-50mLと設定された

また、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。

投与24週間における中等度又は重度のCOPD増悪（修正ITT集団）（KRONOS試験）

	BUD160/GLY7.2/FOR4.8μg (639例)	GLY7.2/FOR4.8μg (625例)	BUD160/FOR4.8μg (314例)	シムビコートタービュヘイラー[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]
BUD160/GLY7.2/FOR4.8μg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]

BUD160/GLY7.2/FOR4.8μg：ブデソニド160μg／グリコピロニウム7.2μg／ホルモテロールフマル酸塩4.8μg

GLY7.2/FOR4.8μg：グリコピロニウム7.2μg／ホルモテロールフマル酸塩4.8μg

BUD160/FOR4.8μg：ブデソニド160μg／ホルモテロールフマル酸塩4.8μg

a）慢性閉塞性肺疾患における承認用法・用量（ブデソニド160μg／ホルモテロールフマル酸塩水和物4.5μg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FEV_1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

KRONOS試験の安全性の結果

KRONOS試験で、BUD160/GLY7.2/FOR4.8μg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。

BUD160/GLY7.2/FOR4.8μg群における主な副作用[a)]（安全性評価集団）（KRONOS試験）

	BUD160/GLY7.2/FOR4.8μg	GLY7.2/FOR4.8μg	BUD160/FOR4.8μg	シムビコートタービュヘイラー[b)]
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%)

	BUD160/GLY7.2/FOR4.8μg	GLY7.2/FOR4.8μg	BUD160/FOR4.8μg	シムビコートタービュヘイラー[b]
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%)

BUD160/GLY7.2/FOR4.8μg：ブデソニド160μg／グリコピロニウム7.2μg／ホルモテロールフマル酸塩4.8μg
GLY7.2/FOR4.8μg：グリコピロニウム7.2μg／ホルモテロールフマル酸塩4.8μg
BUD160/FOR4.8μg：ブデソニド160μg／ホルモテロールフマル酸塩4.8μg
a）BUD160/GLY7.2/FOR4.8μg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160μg／ホルモテロールフマル酸塩水和物4.5μgの1回2吸入1日2回）を投与

〈気管支喘息〉

＊17.1.2 第III相国際共同臨床試験（KALOS試験）（jRCT2031200331）[27)]

KALOS試験は、気管支喘息患者を対象に、ブデソニド160μg／グリコピロニウム14.4μg／ホルモテロールフマル酸塩4.8μg（BUD160/GLY14.4/FOR4.8μg）、ブデソニド160μg／グリコピロニウム7.2μg／ホルモテロールフマル酸塩4.8μg（BUD160/GLY7.2/FOR4.8μg）、ブデソニド160μg／ホルモテロールフマル酸塩4.8μg（BUD160/FOR4.8μg）、及びSymbicort pMDI（ブデソニド160μg／ホルモテロールフマル酸塩水和物4.5μgの配合吸入エアゾール剤：日本未承認）をいずれも1回2吸入1日2回投与したときの有効性及び安全性を比較検討する多施設共同、24～52週間可変期間投与、無作為化、ダブルダミー、二重盲検、並行群間比較試験である。本試験において無作為割付けされ投与を受けた例数（GCP[注)]違反により全ての解析から除外された患者を除く）は2,144例（日本人52例）であり、その内訳は、BUD160/GLY14.4/FOR4.8μg群594例、BUD160/GLY7.2/FOR4.8μg群342例、BUD160/FOR4.8μg群606例、及びSymbicort pMDI群602例であった。なお、本試験の対象は、中用量又は高用量ICS/LABAによる治療にもかかわらずコントロール不良（Asthma Control Questionnaire-7総スコア1.5点以上）で、FEV_1の予測値に対する割合が80%未満（18歳以上）又は90%未満（12歳以上18歳未満）の気管支喘息患者（12歳以上）とした。COPDと診断されている患者は除外した。

注）医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令

KALOS試験の有効性の結果

KALOS試験で、BUD160/GLY14.4/FOR4.8μgを1回2吸入1日2回投与した時の投与12～24週の朝の投与前におけるトラフFEV_1値（mL）は下表のとおりであった。

投与12～24週の朝の投与前におけるトラフFEV_1値（mL）（有効性評価対象集団）（KALOS試験）

投与群	BUD160/GLY14.4/FOR4.8μg（594例）	BUD160/GLY7.2/FOR4.8μg（342例）	BUD160/FOR4.8μg（606例）	Symbicort pMDI（602例）
ベースライン[a)] 平均値（標準偏差）	1,662 (599)	1,643 (534)	1,715 (585)	1,630 (566)
投与12～24週のベースラインからの変化量[b)] 最小二乗平均値（標準誤差）	160 (12)	131 (15)	118 (12)	85 (12)
BUD160/FOR4.8μg群との差[b)] [95%信頼区間] p値[c)]	42 [10, 74] 0.011	13 [-25, 51] 0.499	－	－

BUD160/GLY14.4/FOR4.8μg：ブデソニド160μg／グリコピロニウム14.4μg／ホルモテロールフマル酸塩4.8μg
BUD160/GLY7.2/FOR4.8μg：ブデソニド160μg／グリコピロニウム7.2μg／ホルモテロールフマル酸塩4.8μg
BUD160/FOR4.8μg：ブデソニド160μg／ホルモテロールフマル酸塩4.8μg
Symbicort pMDI：ブデソニド160μg／ホルモテロールフマル酸塩水和物4.5μg
a）Visit 4及びVisit 5の気管支拡張薬投与前の全ての測定値（投与60分前及び30分前）の平均値
b）反復測定共分散分析モデルを用いて解析した。本モデルには、カテゴリカル共変量として投与群、評価時点、スクリーニング時のICS用量（中用量、高用量）、及び投与群と評価時点の交互作用、並びに連続共変量としてベースラインのトラフFEV_1及び気管支拡張薬投与後のFEV_1改善率を含めた
c）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

KALOS試験の安全性の結果

KALOS試験で、BUD160/GLY14.4/FOR4.8μgを1回2吸入1日2回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。

BUD160/GLY14.4/FOR4.8μg群における主な副作用[a)]（安全性評価集団）（KALOS試験）

	BUD160/GLY14.4/FOR4.8μg	BUD160/GLY7.2/FOR4.8μg	BUD160/FOR4.8μg	Symbicort pMDI
例数	594	342	606	602
副作用発現頻度	18 (3.0%)	7 (2.0%)	12 (2.0%)	17 (2.8%)
発声障害	6 (1.0%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
口腔カンジダ症	4 (0.7%)	2 (0.6%)	4 (0.7%)	5 (0.8%)

BUD160/GLY14.4/FOR4.8μg：ブデソニド160μg／グリコピロニウム14.4μg／ホルモテロールフマル酸塩4.8μg
BUD160/GLY7.2/FOR4.8μg：ブデソニド160μg／グリコピロニウム7.2μg／ホルモテロールフマル酸塩4.8μg
BUD160/FOR4.8μg：ブデソニド160μg／ホルモテロールフマル酸塩4.8μg
Symbicort pMDI：ブデソニド160μg／ホルモテロールフマル酸塩水和物4.5μg
a）BUD160/GLY14.4/FOR4.8μg群で発現率0.5%以上の副作用

＊17.3 その他

健康成人（外国人69例）に臨床用量のグリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩（14.4/9.6μg）又は臨床用量より高用量のグリコピロニウム（115.2μg）を単回吸入投与したとき、QTcI間隔（被験者ごとに補正したQT間隔）に変化はみられなかった。臨床用量より高用量のグリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩（115.2/38.4μg）を単回吸入投与したとき、QTcI間隔のベースラインからの変化量のプラセボとの差の最大値（90%信頼区間の上限値）は10msec未満であった[28)]。（本剤の承認された用法・用量は、1回2吸入[COPD：ブデソニドとして320μg、グリコピロニウムとして14.4μg、ホルモテロールフマル酸塩として9.6μg、気管支喘息：ブデソニドとして320μg、グリコピロニウムとして28.8μg、ホルモテロールフマル酸塩として9.6μg]を1日2回吸入投与である。）

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ブデソニド

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[29)]。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[30)]。

グリコピロニウム臭化物

グリコピロニウム臭化物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[31)]。

ホルモテロールフマル酸塩水和物

ホルモテロールフマル酸塩水和物は長時間作用性のβ_2刺激薬である[32)]。

18.2 抗炎症作用

ブデソニド

In vitro において各種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を抑制し[33)]、動物モデルへの局所投与によって気道

内好酸球数増加[34),35)]、血管透過性亢進[36)]、炎症性肺浮腫形成[37)]及び気道粘液繊毛輸送能低下[38)]に対して抑制作用を示した。

18.3 気道過敏反応抑制作用

ブデソニド

各種動物喘息モデルにおいて、抗原投与後の即時型及び遅発型喘息反応[39)]、並びに、気道過敏反応[34),35)]を抑制した。

18.4 ムスカリン受容体サブタイプに対する選択性

グリコピロニウム臭化物

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M_3受容体及びM_1受容体に対する親和性はM_2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[31),40),41),42)]。

18.5 気道収縮抑制作用

グリコピロニウム臭化物

ラットへの気管内投与によりメサコリン誘発気管支収縮を抑制した[43)]。

18.6 気管支拡張作用

ホルモテロールフマル酸塩水和物

モルモット摘出気管のカルバコール誘発収縮に対して迅速かつ持続的な弛緩作用を示した[32)]。また、モルモット喘息モデルにおいて、吸入投与によって経口投与よりも低い用量で気管支拡張作用を示し、その作用はサルブタモールより強力であった[44)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

19.1ブデソニド

一般的名称

ブデソニド(Budesonide)(JAN)(日局)

化学名

16α,17-[(1*RS*)-Butylidenebis(oxy)]-11β,21-dihydroxypregna-1,4-diene-3,20-dione

分子式

$C_{25}H_{34}O_6$

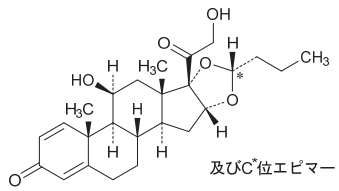
分子量

430.53

性状

ブデソニドは白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。
ブデソニドはメタノールにやや溶けやすく、アセトニトリル又はエタノール(99.5)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式



19.2 グリコピロニウム臭化物

一般的名称

グリコピロニウム臭化物(Glycopyrronium Bromide)(JAN)

化学名

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

分子式

$C_{19}H_{28}BrNO_3$

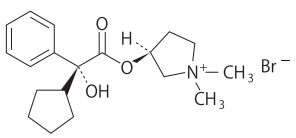
分子量

398.33

性状

グリコピロニウム臭化物は白色の結晶性の粉末である。

化学構造式



及び鏡像異性体

19.3 ホルモテロールフマル酸塩水和物

一般的名称

ホルモテロールフマル酸塩水和物(Formoterol Fumarate Hydrate)(JAN)(日局)

化学名

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

分子式

$(C_{19}H_{24}N_2O_4)_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 2H_2O$

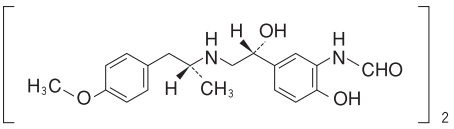
分子量

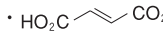
840.91

性状

ホルモテロールフマル酸塩水和物は白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。酢酸(100)に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、水又はエタノール(95)に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。本品のメタノール溶液(1→100)は旋光性を示さない。

化学構造式





・$2H_2O$　及び鏡像異性体

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。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

*22. 包装

〈ビレーズトリ7.2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7.2エアロスフィア120吸入〉

1本[1本(アルミ袋、乾燥剤入り)×1]

〈ビレーズトリ14.4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14.4エアロスフィア120吸入〉

1本[1本(アルミ袋、乾燥剤入り)×1]

*23. 主要文献

1)Ali-Melkkila et al. Anaesthesia. 1990;45:634-637
2)社内資料：ラット胚・胎児発生に関する試験(試験番号14-762)(2019年6月18日承認、CTD2.6.6.6)
3)社内資料：ウサギ胚・胎児発生に関する試験(試験番号14-763)(2019年6月18日承認、CTD2.6.6.6)
4)社内資料：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(試験番号14-765)(2019年6月18日承認、CTD2.6.6.6)
5)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)
6)Fält A, et al. J Allergy Clin Immunol. 2007;120(4):798-802
7)社内資料：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)
8)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)
9)社内資料：COPD患者における反復投与薬物動態試験(PT010018)(2019年6月18日承認、CTD2.7.2.2)
10)社内資料：気管支喘息患者における薬物動態(KALOS試験；D5982C00007)(2026年8月24日承認、CTD2.7.2.2)
11)社内資料：ブデソニドの*in vitro* 血漿蛋白結合、1995
12)社内資料：グリコピロニウムの*in vitro* 血漿蛋白結合

(BS001265-58)(2019年6月18日承認、CTD2.7.2.1)
13)社内資料：ホルモテロールフマル酸塩の*in vitro* 血漿蛋白結合(843-RD-0354)(2009年10月16日承認、CTD2.7.2.2)
14)社内資料：グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩の肺への沈着(PT003020)(2019年6月18日承認、CTD2.7.2.2)
15)社内資料：ブデソニドのヒトにおける代謝排泄、1984
16)Dahlberg E, et al. Mol Pharmacol. 1984;25:70-8
17)Jonsson G, et al. Drug Metab Dispos. 1995;23:137-42
18)社内資料：グリコピロニウムの*in vitro* 代謝(BE001294-70)(2019年6月18日承認、CTD2.7.2.1)
19)社内資料：グリコピロニウムの代謝に関与するシトクロムP450の検討(BS001884-09)(2019年6月18日承認、CTD2.7.2.1)
20)Rösenborg J, et al. Drug Metab Dispos. 1999;27:1104-16.
21)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)
22)Kaltiala E, et al. J Pharm Pharmacol. 1974;26:352-4.
23)社内資料：母集団薬物動態解析(2019年6月18日承認、CTD2.7.2.3)
24)Seidegård J. Clin Pharmacol Ther. 2000;68:13-7
25)Raaska K, et al. Clin Pharmacol Ther. 2002;72:362-9
26)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)
27)社内資料：気管支喘息患者を対象とした第III相国際共同臨床試験(KALOS試験；D5982C00007)(2026年8月24日承認、CTD2.7.6.2)
28)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)
29)Brattsand R, et al. Clin Ther. 2003;25 (Suppl C),C28-C41
30)Edsbäcker S, et al. Annals of Allergy, Asthma & Immunology 2002;88(6):609-16
31)Sykes DA, et al. J Pharmacol Exp Ther. 2012;343(2):520-8
32)Ullman A, et al. Allergy. 1992;47:384-7
33)Linden M, et al. Pulm Pharmacol. 1994;7:43-7
34)Woolley MJ, et al. J Appl Physiol. 1994;77:1303-8
35)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、1995
36)Svensjö E, et al. Prog. Resp. Res. 1985;19:173-80
37)社内資料：ブデソニドの肺浮腫に対する作用
38)O'Riordan TG, et al. J Appl Physiol. 1998;85(3):1086-91
39)Abraham WM, et al. Bull Eur Physiopathol Respir. 1986;22:387-92
40)社内資料：ヒトM_1受容体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)
41)社内資料：ヒトM_2受容体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)
42)社内資料：ヒトM_3受容体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)
43)Trifilieff A, et al. Toxicol Appl Pharmacol. 2015;287(1):9-16
44)Ida H. Arzneimittelforschung. 1976;26(7):1337-40

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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
〒530-0011　大阪市北区大深町3番1号
TEL 0120-189-115
https://www.astrazeneca.co.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

Ⓡ：アストラゼネカグループの登録商標です。
Ⓒ AstraZeneca 2019

AstraZeneca

PI365@E BRZ