

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
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
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
に係る

医薬品リスク管理計画書

アストラゼネカ株式会社

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
 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
 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
 に係る医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	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 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 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	有効成分	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
製造販売業者	アストラゼネカ株式会社	薬効分類	87229
提出年月日		令和 8 年 8 月 24 日	

1.1. 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】
<u>心血管系事象</u>	<u>肺炎</u>	<u>なし</u>
<u>重篤な血清カリウム値の低下</u>	<u>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）</u>	
	<u>喘息に関連した死亡、入院及び挿管</u>	
1.2. 有効性に関する検討事項		
<u>なし</u>		

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
<u>通常の医薬品安全性監視活動</u>
<u>追加の医薬品安全性監視活動</u>
<u>市販直後調査(気管支喘息)</u>
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
<u>なし</u>

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
<u>通常のリスク最小化活動</u>
<u>追加のリスク最小化活動</u>
<u>市販直後調査(気管支喘息)による情報提供</u>

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：アストラゼネカ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2019年6月18日	薬効分類	87229
再審査期間	慢性閉塞性肺疾患：6年 気管支喘息：4年	承認番号	①30100AMX00002000 ②30100AMX00003000 ③30800AMX00065000 ④30800AMX00066000 ⑤30800AMX00306000 ⑥30800AMX00307000
国際誕生日	2019年6月18日		
販売名	①ビレーズトリエアロスフィア 56 吸入 ②ビレーズトリエアロスフィア 120 吸入 ③ビレーズトリ 7.2 エアロスフィア 56 吸入 ④ビレーズトリ 7.2 エアロスフィア 120 吸入 ⑤ビレーズトリ 14.4 エアロスフィア 56 吸入 ⑥ビレーズトリ 14.4 エアロスフィア 120 吸入		
有効成分	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		
含量及び剤形	①②③④： 1 回噴霧中にブデソニドを 160µg、グリコピロニウム臭化物を 9.0µg（グリコピロニウムとして 7.2µg）及びホルモテロールフマル酸塩水和物を 5.0µg（ホルモテロールフマル酸塩として 4.8µg）含有する吸入エアゾール剤 ⑤⑥： 1 回噴霧中にブデソニドを 160µg、グリコピロニウム臭化物を 18.0µg（グリコピロニウムとして 14.4µg）及びホルモテロールフマル酸塩水和物を 5.0µg（ホルモテロールフマル酸塩として 4.8µg）含有する吸入エアゾール剤		
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、 <u>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。</u> 〈気管支喘息〉 通常、成人及び 12 歳以上の小児には、 <u>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。</u>		

効 能 又 は 効 果	<u>①②③④</u>： 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） <u>⑤⑥</u>： <u>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）</u>
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。
備 考	<u>ビレーズトリ 7.2 エアロスフィアに関する代替新規承認取得日：2026 年 2 月 16 日</u> <u>ビレーズトリ 14.4 エアロスフィアにおける気管支喘息に関する承認取得日：2026 年 8 月 24 日</u>

変更の履歴

前回提出日

令和 6 年 3 月 25 日

変更内容の概要：

1. 品目の概要：「承認番号」「販売名」「含量及び剤形」「用法及び用量」「効能又は効果」及び「備考」欄に、ビレーズトリ 7.2 エアロスフィアにおける代替新規承認に関する記載を追記
2. 品目の概要：「再審査期間」「承認番号」「販売名」「含量及び剤形」「用法及び用量」「効能又は効果」及び「備考」欄に、ビレーズトリ 14.4 エアロスフィアにおける気管支喘息承認に関する記載を追記
3. 「1 医薬品リスク管理計画の概要」：「1.1 安全性検討事項」の重要な特定されたリスクおよび重要な潜在的リスクとした理由に、気管支喘息患者を対象とした主要な臨床試験（KALOS 試験及び LOGOS 試験）の併合解析結果を追記、記載の整備
4. 「1 医薬品リスク管理計画の概要」：「1.1 安全性検討事項（心血管系事象）」の「医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由」の記載を変更
5. 「1 医薬品リスク管理計画の概要」：「1.1 安全性検討事項（副腎皮質ステロイド剤の全身作用、喘息に関連した死亡、入院及び挿管）」の「リスク最小化活動の内容及びその選択理由」の記載を変更
6. 「2 医薬品安全性監視計画の概要」：「追加の医薬品安全性監視活動」に市販直後調査（気管支喘息）を追記、製造販売後データベース調査（心血管系事象）を削除
7. 「4 リスク最小化計画の概要」：「追加のリスク最小化活動」に市販直後調査（気管支喘息）による情報提供を追記
8. 「5 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧」：「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の「追加の医薬品安全性監視活動」に市販直後調査（気管支喘息）を追記、COPD 患者を対象とした製造販売後データベース調査（心血管系事象）に係る記載を更新
9. 「5 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧」：「5.3 リスク最小化計画の一覧」の「追加のリスク最小化活動」に市販直後調査（気管支喘息）による情報提供を追記

変更理由：

- 1 ビレーズトリ 7.2 エアロスフィアに関する代替新規承認に伴う変更
- 2.3.5.6.7.8.9 ビレーズトリ 14.4 エアロスフィアにおける気管支喘息に関する承認に伴う変更
- 4.6.8 製造販売後データベース調査終了に伴う変更

1 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
心血管系事象	
	重要な特定されたリスクとした理由： 慢性閉塞性肺疾患（以下 COPD）患者を対象とした主要な 24 週間の第 III 相臨床試験（PT010006 試験）において、主要心血管イベント（以下 MACE）と判定された事象の発現割合は、ビレーズトリ 7.2 エアロスフィア群 0.3%（2/639 例）、グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩（以下 GP/FF）群 0.5%（3/625 例）、ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩（以下 BD/FF）群 0.6%（2/314 例）であった。日本人 COPD 患者を対象とした第 III 相 28 週間長期安全性継続試験（PT010007 試験）においては、MACE と判定された事象の発現割合は、<u>ビレーズトリ 7.2 エアロスフィア群 0.7%（1/139 例）、GP/FF 群 0.7%（1/138 例）であり、BD/FF 群（70 例）では発現はなかった。</u>米国の COPD 患者を対象とした第 III 相 52 週間長期安全性試験（PT010008 試験）においては、MACE と判定された事象の発現割合は、<u>ビレーズトリ 7.2 エアロスフィア群 1.5%（3/194 例）、GP/FF 群 1.7%（3/174 例）であり、BD/FF 群（88 例）では発現はなかった。</u> また、本剤の有効成分を含む GP/FF の主要な臨床試験（PT003006 試験、PT003007 試験、PT003014 試験）の併合データにおける心房細動および頻脈の発現割合は、心房細動：GP/FF 群 0.6%（9/1588 例）、プラセボ群 0.3%（2/678 例）、頻脈：GP/FF 群 0.3%（5/1588 例）、プラセボ群 0.1%（1/678 例）であった。 <u>気管支喘息患者を対象とした主要な臨床試験（KALOS 試験及び LOGOS 試験）の併合解析では、On-treatment 期の MACE と判定された事象の発現割合*は低く、投与群を通して同程度であった（ビレーズトリ 14.4 エアロスフィア群 0.4%（5/1179 例）、ビレーズトリ 7.2 エアロスフィア群 0.1%（1/726 例）、BD/FF 群 0.7%（8/1208 例））。重篤な不整脈イベントと判定された事象の発現割合は低く、投与群を通して同程度であった（ビレーズトリ 14.4 エアロスフィア群 0.3%（4/1179 例）、ビレーズトリ 7.2 エアロスフィア群 0.1%（1/726 例）、BD/FF 群 0.2%（3/1208 例））。全体として、併合データにおける MACE 又は重篤な不整脈イベントと判定された事象の発現割合に基づき、BD/FF 群及びビレーズトリ 7.2 エアロスフィア群と比較した結果、ビレーズトリ 14.4 エアロスフィア群で新たな又は予測できない心血管系イベントに関する安全性所見は認められなかった。</u> *：発現割合は、KALOS 試験及び LOGOS 試験における各治療群の事象発現被験者割合を、各試験の総被験者数に基づき加重平均して算出した。 心血管系事象は、本剤の有効成分に含まれる長時間作用性抗コリン薬（以下 LAMA）において既に知られている催不整脈作用に関連して発現する可能性があると考えられ、また、類薬において当該事象の発現リスクの増加が懸念されている¹⁾²⁾ことから、本剤においても重要な特定されたリスクに設定した。 参考文献 1) Singh S et al. JAMA. 2008; 300: 1439-1450 2) Singh S et al. BMJ. 2011; 342: d3215
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 <u>本剤の臨床試験結果および COPD 患者におけるこれまでの知見より一定の情報が得られていることから、使用実態下における通常の医薬品安全性監視活動により、心血管系事象の発現状況について国内外での知見の収集に努め、定期的な評価を行う。</u>

	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書（以下「電子添文」という。）の「重大な副作用」「合併症・既往歴等のある患者」および「併用注意」の項、ならびに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 使用上の注意に関する情報を医療従事者に提供することにより、適正使用に関する理解を促すため。
--	--

重篤な血清カリウム値の低下

重要な特定されたリスクとした理由：

COPD 患者を対象とした本剤の主要な第Ⅲ相試験（PT010006 試験）において、注目すべき事象の「低カリウム血症」に相当する事象の発現割合は、ビレーズトリ 7.2 エアロスフィア群 1.1%（7/639 例）、GP/FF 群 1.3%（8/625 例）、BD/FF 群 1.6%（5/314 例）であった。また、PT010006 試験において、ベースライン以降に新たに発現又は悪化した臨床的に重要と考えられる変動範囲（Potentially Clinically Significant：以下 PCS）に該当するカリウム値（PCS 判定基準：3.0mmol/L 未満）の発現割合は、ビレーズトリ 7.2 エアロスフィア群 0.6%（4/639 例）、GP/FF 群 1.1%（7/625 例）、BD/FF 群 0.6%（2/314 例）であった。

気管支喘息患者を対象とした主要な臨床試験（KALOS 試験及び LOGOS 試験）の併合解析では、重度の低カリウム血症の発現はなかった。

本剤の有効成分を含む GP/FF の主要な臨床試験（PT003006 試験、PT003007 試験、PT003014 試験）の併合データにおいて、血清カリウム値の CTCAE Grade がベースラインの Grade0 から試験期間中に Grade3 に上昇した被験者が、GP/FF 群およびホルモテロールフマル酸塩（以下 FF）群でのみ認められたこと（GP/FF 群の被験者の 0.2%〔3/1556 例〕、FF 群の被験者の 0.1%〔1/1344 例〕）、また、有効成分に FF を含む類薬の国内市販後の使用経験において、重篤な血清カリウム値の低下が認められた症例が報告されていることから、本剤においても重要な特定されたリスクに設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

本剤の臨床試験結果および FF と血清カリウム値の低下に関するこれまでの知見より一定の情報が得られていることから、使用実態下における通常の医薬品安全性監視活動により、重篤な血清カリウム値の低下の発現状況について国内外での知見の収集に努め、定期的な評価を行う。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重大な副作用」「合併症・既往歴等のある患者」および「併用注意」の項、ならびに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。

【選択理由】

使用上の注意に関する情報を医療従事者に提供することにより、適正使用に関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク

肺炎

重要な潜在的リスクとした理由：

COPD 患者を対象とした本剤の主要な第Ⅲ相臨床試験（PT010006 試験）の全体集団において、肺炎の発現割合は治療群間で同程度であったが、PT010006 試験の日本人部分集団における肺炎の発現割合は、ビレーズトリ 7.2 エアロスフィア群 4.3%（6/139 例）、GP/FF 群 0.7%（1/138 例）、BD/FF 群 1.4%（1/70 例）であった。

気管支喘息患者を対象とした主要な臨床試験（KALOS 試験及び LOGOS 試験）の併合解析では、重篤な肺炎の発現割合*は、ビレーズトリ 14.4 エアロスフィア群 0.7%（8/1179 例）、ビレーズトリ 7.2 エアロスフィア群 0.5%（4/726 例）、BD/FF 群 0.4%（5/1208 例）であった。

*：発現割合は、KALOS 試験及び LOGOS 試験における各治療群の事象発現被験者割合を、各試験の総被験者数に基づき加重平均して算出した。

COPD 患者におけるブデソニド（以下 BD）を含む二重盲検試験 11 試験（n=10,570）のメタ解析において、BD を含む投与群（FF を配合している場合を含む）では、BD 非投与群（プラセボもしくは FF）と比較して、統計学的に有意な肺炎リスクの上昇は認められなかった。

本剤の臨床試験結果および BD に関するこれまでのデータからは、本剤投与による肺炎の発現リスクの増加を示唆する明らかなシグナルは認められておらず、本剤との関連性は明確ではないものの、一般的に ICS 治療を受ける COPD 患者において肺炎リスクの増大が示唆されている¹²⁾ことから、本剤においても重要な潜在的リスクに設定した。

参考文献

- 1) Calverley PM et al. N Engl J Med 2007; 356: 775-789
- 2) Ernst P et al. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176: 162-166

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

本剤の臨床試験結果および ICS 投与と肺炎の発現に関するこれまでの知見より一定の情報が得られていることから、使用実態下における通常の医薬品安全性監視活動により、肺炎の発現状況について国内外での知見の収集に努め、定期的な評価を行う。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

通常のリスク最小化活動として、電子添文の「その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。

【選択理由】

使用上の注意に関する情報を医療従事者に提供することにより、適正使用に関する理解を促すため。

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）

重要な潜在的リスクとした理由：

COPD 患者を対象とした本剤の主要な第Ⅲ相臨床試験（PT010006 試験）において、注目すべき事象の「副腎抑制」に相当する事象の発現はなく、「骨折」に相当する事象の発現割合は、ビレーズトリ 7.2 エアロスフィア群 0.5%（3/639 例）、GP/FF 群 1.6%（10/625 例）、BD/FF 群 1.0%（3/314 例）、「眼への作用」に相当する事象の発現割合は、ビレーズトリ 7.2 エアロスフィア群 0.8%（5/639 例）、GP/FF 群 0.6%（4/625 例）、BD/FF 群 1.3%（4/314 例）であり、また、血漿コルチゾール値への影響は本剤群と BD を含まない GP/FF 群で同程度であることが示されている。

気管支喘息患者を対象とした主要な臨床試験（KALOS 試験及び LOGOS 試験）の併合解析では、視床下部-下垂体-副腎皮質（HPA）系機能に及ぼす ICS の全身性作用に関する有害事象では、副腎機能不全及びグルコルチコイド欠乏症の発現割合*は低く（各投与群で 1%未満）、投与群間で概ね同程度であった。同様に、眼への影響に関する有害事象の発現割合*はいずれのビレーズトリエアロスフィア群でも低く（各 1%未満）、投与群を通して同程度であった。

*：発現割合は、KALOS 試験及び LOGOS 試験における各治療群の事象発現被験者割合を、各試験の総被験者数に基づき加重平均して算出した。

しかしながら、全身性ステロイド剤と比較して可能性は低いですが、ICS を長期間投与する場合には全身作用が発現する可能性があるため、重要な潜在的リスクとして設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

本剤の臨床試験結果および BD に関する過去の知見より一定の情報が得られていることから、使用実態下における通常の医薬品安全性監視活動により、副腎皮質ステロイド剤の全身作用の発現状況について国内外での知見の収集に努め、定期的な評価を行う。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」および「小児等」の項に記載して注意喚起する。

【選択理由】

使用上の注意に関する情報を医療従事者に提供することにより、適正使用に関する理解を促すため。

喘息に関連した死亡、入院及び挿管	
	重要な潜在的リスクとした理由： 本剤の配合成分のひとつであるホルモテロール（長時間作用性 β_2 刺激薬：以下 LABA）の類薬であるサルメテロールに関して、米国で実施された大規模試験 SMART（Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial）において、標準的な喘息療法に加えてサルメテロールの投与を受けた喘息患者では、プラセボ投与を受けた患者と比較して喘息関連死のリスクが高いことが示された¹⁾。 本リスクは喘息患者における LABA 単剤による喘息関連の重篤な副作用の発現リスクの増加であり、本剤が適応となる気管支喘息患者のみではなく、COPD 患者においても、気管支喘息を合併している患者も存在することが予測され、このような患者では気管支喘息の治療が適切に行われる必要がある。 以上より、注意喚起のために重要な潜在的リスクとして設定した。 参考文献 1) Nelson HS et al. Chest 2006; 129: 15-26
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 使用実態下において喘息に関連した死亡等が発現した場合に、当該事象に関する詳細情報を収集するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「<u>重要な基本的注意</u>」の項に記載して注意喚起する。 【選択理由】 使用上の注意に関する情報を医療従事者に提供することにより、適正使用に関する理解を促すため。

重要な不足情報
なし

1.2 有効性に関する検討事項

なし

2 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 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 of 検討（及び実行）	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
市販直後調査（気管支喘息）	
	実施期間：販売開始から 6 ヲ月間 評価、報告 of 予定時期：調査終了から 2 ヲ月以内

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

なし

4 リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 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	
<u>市販直後調査（気管支喘息）による情報提供</u>	
	<u>実施期間：販売開始から 6 ヶ月間</u> <u>評価、報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内</u>

5 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

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				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査（COPD）	該当なし	販売開始から 6 ヶ月後	終了	作成済（2020 年 4 月）
市販直後調査（気管支喘息）	該当なし	販売開始から 6 ヶ月後	計画中	調査終了から 2 ヶ月以内
COPD 患者を対象とした製造販売後データベース調査〔心血管系事象〕	曝露群 1,109 例 対照群 6,070 例	再審査申請時	終了	作成済（2026 年 6 月）

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

なし

5.3 リスク最小化計画の一覧

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		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査（COPD）による情報提供	販売開始から 6 ヶ月後	終了
市販直後調査（気管支喘息）による情報提供	販売開始から 6 ヶ月後	計画中