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
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアストラゼネカ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

アストラゼネカ株式会社

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

PT010

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次　　頁

目次 2
略語及び専門用語一覧表 3
1.5.1　起原又は発見の経緯 4
1.5.2　申請効能について 4
1.5.3　開発の経緯 4
1.5.3.1　原薬及び製剤 5
1.5.3.2　非臨床試験 5
1.5.3.3　臨床試験 5
1.5.4　BGF MDI の臨床的有用性 5
1.5.5　申請効能以外の開発状況 5

表目次

該当なし

図目次

図 1　BGF MDI の開発の経緯図 6

略語及び専門用語一覧表

本項で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
COPD	慢性閉塞性肺疾患
BFF MDI	ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩水和物定量噴霧式吸入剤
BGF MDI	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定量噴霧式吸入剤
GFF MDI	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定量噴霧式吸入剤
LABA	長時間作用性 β_2 受容体刺激薬
LAMA	長時間作用性抗コリン薬
MDI	定量噴霧式吸入剤

1.5.1 起原又は発見の経緯

BGF MDI（治験薬コード：PT010、以下「本剤」）は、副腎皮質ステロイドであるブデソニド、長時間作用性 β_2 受容体刺激薬（LABA）であるホルモテロールフマル酸塩、並びに長時間作用性吸入抗コリン薬（LAMA）であるグリコピロニウム臭化物の計 3 化合物を有効成分とする定量噴霧式吸入剤（MDI）であり、Pearl Therapeutics 社により開発された。本剤については慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象とした臨床開発が実施されており、今回、本剤の COPD 治療薬としての製造販売承認申請を行うに至った。

本剤は、[redacted]した有効成分の懸濁液を含有する MDI であり、[redacted]したグリコピロニウム臭化物及び[redacted]したホルモテロールフマル酸塩を、多孔性粒子とともにハイドロフルオロアルカン（HFA）噴射剤に共懸濁させた懸濁液として処方される。多孔性粒子は、リン脂質である 1,2-ジステアロイル-*sn*-グリセロ-3-ホスホコリン（DSPC）及び塩化カルシウムで構成される。懸濁液処方で一般的に懸念される問題（配合による影響、懸濁液の不安定性等）を解決するため、処方に共懸濁剤（多孔性粒子）を加えた。本剤は、定量バルブ、プラスチック製アクチュエーター、インジケーター及びアルミニウム缶から構成され、乾燥剤と共にアルミ袋で個包装する。

本剤の有効成分のうち、ホルモテロールフマル酸塩水和物及びグリコピロニウム臭化物は、いずれも吸入剤が COPD 治療薬として日本を含む世界各国で承認されている。またホルモテロールフマル酸塩水和物及びグリコピロニウム臭化物の吸入配合剤は、本剤の申請時点で米国及びカナダにおいて既に COPD 治療薬として承認されている（販売名：Bevespi Aerosphere）。さらに、ブデソニドとホルモテロールフマル酸塩水和物の配合吸入剤は、喘息及び COPD の治療薬として日本を含む世界各国で承認されている（日本での販売名：シムビコートタービュヘイラー30 吸入、及びシムビコートタービュヘイラー60 吸入）。

なお、ホルモテロールフマル酸塩水和物及びグリコピロニウム臭化物の吸入配合剤（開発コード名：PT003）についても COPD 治療薬として臨床開発が行われており、今回、弊社は PT003 についても COPD 治療薬としての医薬品製造販売申請を行う。

1.5.2 申請効能について

今回行う本剤の製造販売承認申請では、副腎皮質ステロイド、LABA 及び LAMA による併用療法が必要とされる COPD を予定する効能・効果としている。効能・効果（案）については、1.8 項 添付文書（案）を参照されたい。また今回の申請を行う科学的背景については、第 2 部 2.5.1.4 項を参照されたい。

1.5.3 開発の経緯

本剤の開発の経緯図は本文書の末尾に示した（図 1）。

1.5.3.1　原薬及び製剤

本剤の製剤に関する規格及び試験方法の設定については、第 2 部 2.3.P.5 項に示した。また製剤の安定性試験成績については第 2 部 2.3.P.8 項に示した。

1.5.3.2　非臨床試験

今回の本剤の製造販売承認申請に関連する非臨床試験の概略は第 2 部 2.4.1 項に示した。

1.5.3.3　臨床試験

今回の本剤の製造販売承認申請に関連する臨床試験の概略は第 2 部 2.5.1.6 項に示した。

1.5.4　BGF MDI の臨床的有用性

COPD 患者における本剤の臨床的有用性は第 2 部 2.5.6.1 項に要約した。本剤の有効性及び安全性は、中等症～最重症 COPD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験において検討されており、その結果 COPD 患者における本剤の好ましいベネフィット・リスクプロファイルが示された。本剤投与により、主要評価項目である第 12～24 週の朝の投与前トラフ FEV_1 において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（BFF 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（GFF MDI）と比較してそれぞれ統計学的に有意な改善が認められた。さらに、本剤投与群における中等度又は重度の COPD 増悪率は GFF MDI 群と比較して名目上有意に低く、BFF MDI 群と比較して数値的に低かった。本剤投与による未知の安全性シグナルや安全上の問題は特定されなかった。

1.5.5　申請効能以外の開発状況

今回の本剤に関する製造販売承認申請を行った時点において、申請効能以外での本剤の臨床開発は開始されていない。

図 1　　BGF MDI の開発の経緯図

	試験項目	[redacted]
品質	安定性（原薬）	
	安定性（製剤）	
薬理	効力を裏付ける試験	
	副次的薬理試験	
	安全性薬理試験	
薬物動態	分析法及びバリデーション報告書	
	吸収	
	分布	
	代謝	
	排泄	
毒性	単回投与毒性試験	
	反復投与毒性試験	
	遺伝毒性試験	
	がん原性試験	
	生殖発生毒性試験	
臨床	第II相試験 PT0010801	
	第II相試験 PT001002	
	第II相試験 PT001003	
	第II相試験 PT001004	
	第II相試験 PT0050801	
	第II相試験 PT005003	
	第II相試験 PT008001	
	第II相試験 PT009001	
	第II相試験 PT0031002	
	第II相試験 PT003003	
	第II相試験 PT003004	
	第II相試験 PT003005	
	第III相試験 PT003006	
	第III相試験 PT003007	
	第III相試験 PT003014	
	第III相試験 PT010006	
	第III相試験 PT010007	
	第III相試験 PT010008	

本申請パッケージ内で評価資料とした試験のみ

1.6　外国における使用状況等に関する資料

PT010

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次　　頁

目次 2
1.6.1　外国における使用状況 3

1.6.1　外国における使用状況

2019 年 4 月末現在、外国では承認及び販売されていない。中国、EU 及び米国において承認申請中である。

AstraZeneca

CDS

Drug Substance	budesonide/ glycopyrronium/ formoterol
Date	[redacted]
Supersedes	[redacted]

Core Data Sheet

TRADENAME, budesonide/glycopyrronium/formoterol fumarate dihydrate, 160/7.2/5.0 micrograms/actuation, pressurised inhalation, suspension

[redacted]

[redacted]

2ページ～20ページ目は新薬承認情報提供時に削除とした

1.7　同種同効品一覧表

PT010

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次　　頁

目次 2
1.7.1　同種同効品一覧表 3

表目次

表 1　同種同効品一覧 3

最新の添付文書を参照すること

1.7.1　同種同効品一覧表

表 1　同種同効品一覧

販売名	トリベスピエアロスフィア 56 吸入 トリベスピエアロスフィア 120 吸入	パルミコート 100μg タービュヘイラー112 吸入 パルミコート 200μg タービュヘイラー56 吸入 パルミコート 200μg タービュヘイラー112 吸入	シーブリ吸入用カプセル 50μg	オーキシス 9μg タービュヘイラー28 吸入 オーキシス 9μg タービュヘイラー60 吸入
一般名	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	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
会社名	アストラゼネカ株式会社	アストラゼネカ株式会社	ノバルティスファーマ株式会社	アストラゼネカ株式会社
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）	気管支喘息	慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解	慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解
添付文書改訂日	—	2018 年 3 月改訂（第 13 版）	2016 年 12 月改訂（第 8 版）	2016 年 4 月改訂（第 6 版）

**2018年3月改訂（第13版）
*2015年7月改訂

処方箋医薬品：
注意－医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号
87229

ドライパウダー吸入式ステロイド薬

パルミコート® 100μg タービュヘイラー® 112吸入
パルミコート® 200μg タービュヘイラー® 56吸入
パルミコート® 200μg タービュヘイラー® 112吸入

ブデソニド吸入剤 **

Pulmicort® 100μg Turbuhaler® 112 doses
Pulmicort® 200μg Turbuhaler® 56・112 doses

	100 112吸入	200 56吸入	200 112吸入
承認番号	21900AMX 00008	21900AMX 00010	21900AMX 00009
薬価収載	2007年6月		
販売開始	2002年1月		
再審査結果	2017年9月		
国際誕生	1981年10月		

貯　　法：室温保存
有効期間：製造後2年（外箱に表示の使用期限内に使用すること）
注　　意：「取扱い上の注意」の項参照

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）
1. 有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症の患者［症状を増悪するおそれがある。］
2. 本剤の成分に対して過敏症（接触性皮膚炎を含む）の既往歴のある患者

【原則禁忌】（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）
結核性疾患の患者［症状を増悪するおそれがある。］

【組成・性状】

1. 組成

販売名	パルミコート100μg タービュヘイラー 112吸入	パルミコート200μg タービュヘイラー 56吸入	パルミコート200μg タービュヘイラー 112吸入
成分・含量（1容器中）	ブデソニド 11.2mg	ブデソニド 11.2mg	ブデソニド 22.4mg
1回吸入量（容器内で量り取られる量）注1)	ブデソニド 100μg	ブデソニド 200μg	ブデソニド 200μg

注1) 本剤とシムビコートタービュヘイラー（本剤の成分であるブデソニドと長時間作動型β_2刺激剤の配合剤）の用量対応表を【参考】に記載した。

2. 性状

販売名	パルミコート100μg タービュヘイラー 112吸入	パルミコート200μg タービュヘイラー 56吸入	パルミコート200μg タービュヘイラー 112吸入
剤形	ドライパウダー式吸入剤	ドライパウダー式吸入剤	ドライパウダー式吸入剤
色・形状	本体白色、回転グリップ茶色の合成樹脂製の吸入器（タービュヘイラー）に充てんされた吸入剤 内容物は白色～微黄白色の粒	本体白色、回転グリップこげ茶色の合成樹脂製の吸入器（タービュヘイラー）に充てんされた吸入剤 内容物は白色～微黄白色の粒	本体白色、回転グリップこげ茶色の合成樹脂製の吸入器（タービュヘイラー）に充てんされた吸入剤 内容物は白色～微黄白色の粒

【効能・効果】

気管支喘息

【用法・用量】

成人
通常、成人には、ブデソニドとして1回100～400μgを1日2回吸入投与する。
なお、症状に応じて増減するが、1日の最高量は1600μgまでとする。

小児
通常、小児には、ブデソニドとして1回100～200μgを1日2回吸入投与する。
なお、症状に応じて増減するが、1日の最高量は800μgまでとする。
また、良好に症状がコントロールされている場合は100μg1日1回まで減量できる。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
症状の緩解がみられた場合は、治療上必要最小限の用量を投与すること。

【使用上の注意】

1. **慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**
感染症の患者［症状を増悪するおそれがある。］

2. **重要な基本的注意**
(1) 本剤は気管支拡張剤並びに全身性ステロイド剤のように**既に起きている発作を速やかに軽減する薬剤ではない**ので、**毎日規則正しく使用する**こと。なお、本剤による著明な改善効果は通常1～2週間以上の継続投与で得られる。
(2) 本剤の投与開始前には、患者の喘息症状を比較的安定な状態にしておくこと。特に、**喘息発作重積状態又は喘息の急激な悪化状態**のときには原則として**本剤は使用しない**こと。
(3) **気管支粘液の分泌が著しい患者**には、本剤の肺内での作用を確実にするため本剤の吸入に先立って、分泌がある程度減少するまで**他剤を使用する**ことが望ましい。
(4) 本剤の投与期間中に発現する**急性の発作に対しては、短時間作用性気管支拡張剤等**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、**効果が十分でなくなってきた場合には**、喘息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**医療機関を受診し治療を求める**ように患者に注意を与えると共に、そのような状態がみられた場合には、生命を脅かす可能性があるので、**本剤の増量**あるいは**気管支拡張剤・全身性ステロイド剤を短期間併用**し、症状の軽減に合わせて併用薬剤を徐々に減量すること。
(5) 喘息患者において、感染を伴う喘息症状の増悪がみられた場合には、ステロイド療法の強化と感染症の治療を考慮すること。
(6) 本剤の投与を**突然中止すると喘息の急激な悪化を起こす**ことがあるので、投与を中止する場合には患者の**喘息症状を観察**しながら**徐々に減量**すること。
(7) 全身性ステロイド剤と比較して可能性は低いが、本剤の高用量を**長期間投与**する場合には、**副腎皮質機能低下等の全身作用が発現する**可能性があるので、**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**喘息症状を観察**しながら**徐々に減量する**など適切な処置を行うこと。
(8) **全身性ステロイド剤の減量**は本剤吸入開始後症状の安定をみて徐々に行うこと。減量にあたっては一般のステロイド剤の減量法に準ずる。
(9) **長期又は大量の全身性ステロイド療法**を受けている患者では**副腎皮質機能不全**が考えられるので、全身性ステロイド剤の**減量中並びに離脱後も副腎皮質機能検査**を行い、外傷、手術、重症感染症等の侵襲には十分に注意を払うこと。
また、必要があれば**一時的に全身性ステロイド剤の増量**を行うこと。
(10) 本剤を含む吸入ステロイド剤投与後に、潜在していた基礎疾患であるChurg-Strauss症候群にみられる好酸球増多症がまれにあらわれることがある。この症状は通常、**全身性ステロイド剤の減量並びに離脱**に伴って発現しており、本剤との直接的な因果関係は確立されていない。本剤の投与期間中は、好酸球数の推移や、他のChurg-Strauss症候群症状（しびれ、発熱、関節痛、肺の浸潤等の血管炎症状等）に注意すること。
(11) **全身性ステロイド剤の減量並びに離脱**に伴って、鼻炎、湿疹、蕁麻疹、眩暈、動悸、倦怠感、顔のほてり、結膜炎等の症状が発現・増悪することがあるので、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
*(12) 全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いが、吸入ステロイド剤の投与により小児の成長遅延をきたすおそれがある。本剤を長期にわたり投与する場合には、身長等の経過の観察を十分に行うこと。（「その他の注意」の項参照））

3. **相互作用**

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4で代謝される。

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	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による本剤の代謝が阻害されることにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。（【薬物動態】の項参照）

＊＊4. 副作用

承認時までの成人を対象とした臨床試験及び特定使用成績調査における総症例1,171例中48例（4.1%）56件に副作用が認められた。主な副作用は嗄声11例（0.9%）、咽喉頭疼痛6例（0.5%）、咳嗽6例（0.5%）、口腔カンジダ症3例（0.3%）、咽喉刺激感3例（0.3%）、悪心3例（0.3%）であった。（再審査終了時）

国内で実施された小児を対象とした臨床試験において、安全性評価対象123例中4例（3.3%）5件に副作用が認められ、主な副作用は、嗄声2例（1.6%）であった。（用法・用量追加承認時）

小児を対象とした特定使用成績調査において、安全性評価対象277例中5例（1.8%）10件に副作用が認められた。発現した副作用は、急性扁桃炎、気管支炎、及び口腔カンジダ症等の各1件（0.4%）であった。（再審査終了時）

その他の副作用

	1～5%未満	1%未満
過敏症[注1)]		発疹、蕁麻疹、接触性皮膚炎、血管浮腫等の過敏症状
口腔・呼吸器	嗄声	咽喉頭症状（刺激感、疼痛）、咳嗽、口腔カンジダ症、味覚異常、感染、気管支痙攣[注2)]
消化器		悪心
精神神経系		神経過敏、情緒不安、抑うつ、行動障害、不眠
その他		皮膚挫傷

注1) このような症状があらわ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。

注2) 短時間作用性気管支拡張剤を投与するなどの適切な処置を行うこと。

発現頻度は成人を対象とした臨床試験及び特定使用成績調査（再審査終了時）及び国内で実施された小児を対象とした臨床試験の合計より算出した。なお、成人を対象とした臨床試験及び特定使用成績調査（再審査終了時）及び国内で実施された小児を対象とした臨床試験で認められなかった副作用については1%未満に記載した。

5. **高齢者への投与**

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. **妊婦、産婦、授乳婦等への投与**

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

［動物実験で催奇形作用が報告されている。］

7. **小児等への投与**

低出生体重児、新生児、乳児又は4歳以下の幼児に対する安全性は確立していない（国内での使用経験がない）。

8. **過量投与**

過量投与により副腎皮質系機能が低下することがあるので、このような場合には患者の症状を観察しながら徐々に減量するなど適切な処置を行うこと。

9. **適用上の注意**

(1) **吸入前**：本剤の投与にあたって、吸入器の操作法・吸入法等を十分に説明すること。（「取扱い上の注意」の項参照）

(2) **吸入後**：口腔カンジダ症又は嗄声の予防のため、本剤吸入後に、うがいを実施するよう指示すること。
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示すること。

10. **その他の注意**

(1) 外国における疫学調査で、吸入ステロイド剤投与によりまれに白内障が発現することが報告されている。

＊(2) 海外で実施された二重盲検試験において、ブデソニド群（本剤1日400μg）ならびにプラセボ群にランダムに割り付けられた軽～中程度の喘息罹患児（5-13歳）の平均身長を評価したところ、投与開始2年後の時点ではブデソニド群の平均身長がプラセボ群に比べて低かった（プラセボ群と比較した平均身長差：-1.3cm）[1)]。また、その後の長期観察を行った疫学調査においても、成人期（女性18歳以上、男性20歳以上）の平均身長に同様の差が認められた（プラセボ群と比較した成人期の平均身長差：-1.2cm、95%信頼区間：-1.9, -0.5）[1)]。

【薬物動態】

1. **血漿中濃度**

(1) **単回吸入投与時の血漿中濃度**

健康成人男子に本剤1000μgを単回吸入投与したとき、血漿中ブデソニド濃度は投与後約10分で最高濃度（4.8±1.0nmol/L）に達した後、2相性で消失し、終末相の半減期は約2時間、バイオアベイラビリティは40%であった[2)]。

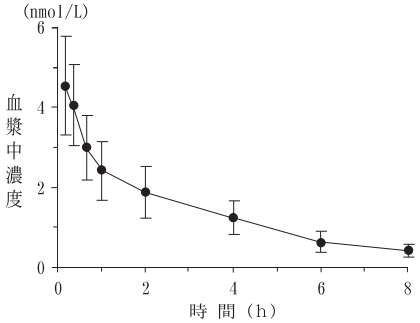


図　健康成人男子に吸入投与時の血漿中ブデソニド濃度推移

吸入投与時のブデソニドの血漿中動態パラメータ

Cmax（nmol/L）	Tmax（min）	AUC（nmol・h/L）	F（%）
4.8±1.0	12.6±4.5	12.8±3.5	40±11

F：バイオアベイラビリティ
（平均値±標準偏差、n=12）

(2) **反復吸入投与時の血漿中濃度**

外国人の喘息患者に本剤1日量800、1600及び3200μgを1日2回に分け3週間反復吸入投与したとき、初回投与時及び3週間投与後のブデソニドの最高血漿中濃度及び血漿中濃度－時間曲線下面積は、投与量に依存して増加した[3)]。また、初回投与時と3週間投与後の血漿中濃度に顕著な差を認めず、蓄積傾向はみられなかった。（本剤の承認された用法・用量は、通常成人にはブデソニドとして1回100～400μgを1日2回、症状に応じて適宜増減するが、最高用量は1日1600μgまでである。）

2. **分布**

(1) **肺への到達性**

外国人の健康成人にブデソニドをタービュヘイラーを用いて吸入投与したときの肺への到達率は約30%であった（加圧式定量噴霧吸入器の約2倍）[4)]。

(2) **血漿蛋白結合率**

in vitro試験において、ヒト血漿蛋白質との結合率は、1～100nmol/Lの濃度範囲で約90%であった[5)]。

3. **代謝**

外国人の健康成人男子に^{3}H標識ブデソニド100μgを静脈内投与したときの血漿及び尿中の主要代謝物は、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であり、尿中に未変化体は検出されなかった[6)]。これらの主要代謝物の糖質コルチコイド活性は未変化体の1%以下であった[7)]。代謝にはチトクロームP450のCYP3A4が関与する[8)]。

4. **排泄**

外国人の健康成人男子に^{3}H標識ブデソニド100μgを静脈内投与したとき、96時間までに投与量の57%が尿中に、34%が糞中に排泄された[6)]。

5. **薬物相互作用**

外国人の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[9)]。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、ブデソニドの平均AUCはブデソニド単剤投与時に比べて4.2倍上昇した[10)]。

【臨床成績】

［成人］

1. 軽症から中等症の日本人気管支喘息患者172例に本剤を1日量200μg、400μg、800μgもしくはプラセボを、1日2回、6週間投与したとき、朝のPEF値の投与前からの増加量はそれぞれ43.8L/分、53.4L/分、70.1L/分及び16.2L/分であり、用量依存的な肺機能の改善が認められた[11)]。

2. ステロイド依存性の中等症から重症の日本人気管支喘息患者91例に本剤を1日量800μg、1600μgもしくはプラセボを、1日2回、6ヵ月間投与したとき、経口ステロイド剤の減量率はそれぞれ35.4%、59.8%及び8.5%であった[12)]。

3. ベクロメタゾンプロピオン酸エステルとの比較試験において、日本人気管支喘息患者152例に本剤を1日量200μg又は800μg、1日2回、6週間投与したとき、いずれの投与量においても、朝のPEF値は投与期間を通じて、投与前に比べて有意な増加を示した[13]。
4. 日本人気管支喘息患者28例に本剤を1日量800μg、1日2回、6ヵ月間投与したとき、rapid ACTH試験において血漿コルチゾール値に変動はみられなかった[14]。

[小児]
1. フルチカゾンプロピオン酸エステルを参照薬とした第III相試験において、軽症から重症の日本人気管支喘息患者120例に本剤を1日量200μgもしくは400μgを、1日2回、6週間投与したとき、正常予測値に対する朝のPEF値は、投与前に比べて有意な増加を示した[15]。
2. 第III相試験からの継続投与試験(長期投与試験)において、軽症から重症の日本人気管支喘息患者に本剤を1日量100μg、200μg、400μgもしくは800μgを54週間投与(第III相試験の投与期間を含む)したとき、肺機能及び喘息症状に関連した評価項目において、投与前からの改善が投与後54週間まで維持された[16]。

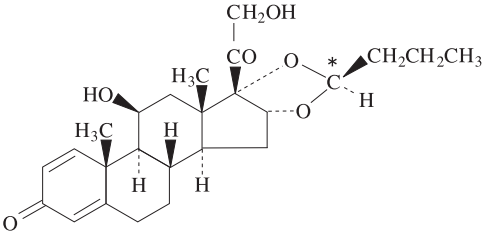
【薬効薬理】

1. **喘息抑制作用**
   (1) ブデソニドは、喘息モデルへの吸入投与により、即時型及び遅発型喘息反応(ヒツジ[17])並びにアセチルコリン(イヌ[18])及びセロトニン(ラット[19])吸入刺激による気道過敏反応をそれぞれ抑制した。
   (2) 外国人の成人気管支喘息患者を対象とした臨床薬理試験において、ブデソニド(1日用量1000μg、加圧式定量噴霧式吸入器)は、吸入投与により、即時型及び遅発型喘息反応[20]を抑制した。また、1日用量1600μgをタービュヘイラーによって吸入投与したとき、メタコリン、メタ重亜硫酸ナトリウム及び5'-AMPによる気道収縮反応[21]を抑制した。更に、ブデソニド(1日用量1200μg、加圧式定量噴霧式吸入器)の吸入投与により、気道上皮病変の改善[22]並びに治療開始後1年以内に気道過敏反応性の改善[23]が認められた。
2. **抗炎症作用**
   (1) ブデソニドは、in vitro試験系において、喘息の肺気道炎症反応で重要な役割を果たす各種炎症性メディエーターの産生及び遊離を抑制した[24]。また、ブデソニドは、各種動物モデルにおいて、吸入、気管内又は局所投与により、気道内好酸球数増加[18),19)]、血管透過性亢進[25]、炎症性肺浮腫形成[26]及び気道粘液繊毛輸送能低下[27]に対して抑制作用を示した。
   (2) ブデソニドは、外国人健康成人の皮膚血管収縮試験(皮膚蒼白度を指標)において、ベクロメタゾンプロピオン酸エステルの約2倍の局所抗炎症作用を示した[28]。また、外国人の成人気管支喘息患者への吸入投与により、気道上皮における好酸球及びリンパ球等の炎症細胞を減少させた[22]。
   (3) ラットにおいて、吸入ブデソニドは気道組織の細胞内で不活性な脂肪酸エステルを生成し、不活性なエステル体は気道内局所に長時間保持され[29),30)]、細胞内リパーゼの作用によって活性なブデソニドが徐々に遊離され、持続的な局所抗炎症作用を示した[31),32),33)]。
3. **全身への影響**
   (1) ブデソニドは、モルモット、マウスなどの動物モデルにおいて、ベクロメタゾンプロピオン酸エステルに比して、局所投与時の抗炎症作用が強く、下垂体−副腎機能抑制を含む全身作用は弱かった[34),35)]。
   (2) 外国人の健康成人を対象とした臨床薬理試験において、ブデソニド(1日用量800及び2500μg、加圧式定量噴霧吸入器)の吸入投与による健康成人の骨代謝及び下垂体−副腎機能に及ぼす影響はベクロメタゾンプロピオン酸エステルより弱かった[36]。更に、外国人成人気管支喘息患者にタービュヘイラーを用いて1日用量1600μgを6週間吸入投与しても下垂体−副腎機能に影響を与えなかった[37]。(本剤の承認された用法・用量は、通常成人にはブデソニドとして1回100～400μgを1日2回、症状に応じて適宜増減するが、最高用量は1日1600μgまでである。)

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:ブデソニド(Budesonide)(JAN)
化学名:(+)-[(*RS*)-16α,17α-butylidenedioxy-11β,21-dihydroxy-1,4-pregnadiene-3,20-dione]

構造式:



＊: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。

分子式:$C_{25}H_{34}O_6$
分子量:430.53
融点　:約240℃(分解)
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。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(95)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

1. **薬剤交付時:次の事項を患者に説明すること**
   (1) 本剤の投与に際しては、医師の指示による**用法・用量を守るよう指示すること。また患者自らの判断で吸入量の増減、吸入の中止を行わない**よう注意すること。
   (2) 本剤は既に起こっている**発作を抑える薬剤ではない**ことを説明すること。
2. **患者への説明**
   (1) 患者に本剤を交付する際には、包装中に添付している患者用説明文書「パルミコートタービュヘイラーを使用される患者さんへ」の内容を患者に説明のうえ、その文書を本剤とともに患者に渡すこと。
   (2) 初めて本剤を投与する患者には、本剤が十分に気道に到達するよう、吸入方法をよく説明したうえ、吸入の訓練をさせること。
3. **保管及び手入れ**
   (1) 使用後は必ずキャップ(カバー)を閉めて保管すること。
   (2) マウスピースの外側を週に1～2回乾燥した布で清拭すること(水洗いはしないこと)。

【包装】

パルミコート100μgタービュヘイラー112吸入:11.2mg×1本
パルミコート200μgタービュヘイラー56吸入:11.2mg×1本、11.2mg×10本
パルミコート200μgタービュヘイラー112吸入:22.4mg×1本、22.4mg×10本

【主要文献】

＊1) Kelly, H.W., et al. : N. Engl. J. Med., 367, 904, 2012
2) 宮本昭正　他:アレルギーの領域, 4(S-1), 18, 1997
3) Kaiser, H., et al.:Br. J. Clin. Pharmacol., 48, 309, 1999
4) Thorsson, L., et al.:Eur. Respir. J., 7, 1839, 1994
5) 社内資料(血漿蛋白結合, 1995)
6) 社内資料(ヒトにおける代謝排泄, 1984)
7) Dahlberg, E., et al.:Mol. Pharmacol., 25, 70, 1984
8) Jönsson, G., et al.:Drug Metab. Dispos., 23, 137, 1995
9) Seidegård, J.:Clin. Pharmacol. Ther., 68, 13, 2000
10) Raaska, K., et al.:Clin. Pharmacol. Ther., 72, 362, 2002
11) 宮本昭正　他:アレルギーの領域, 4(S-1), 26, 1997
12) 宮本昭正　他:アレルギーの領域, 4(S-1), 51, 1997
13) 宮本昭正　他:アレルギーの領域, 4(S-1), 88, 1997
14) 宮本昭正　他:アレルギーの領域, 4(S-1), 72, 1997
15) 社内資料(日本人小児気管支喘息患者における第III相試験, 2008)
16) 社内資料(日本人小児気管支喘息患者における長期投与試験, 2009)
17) Abraham, W.M., et al.:Bull. Eur. Physiopathol. Respir., 22, 387,1986
18) Woolley, M.J., et al.:J. Appl. Physiol., 77, 1303, 1994
19) 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)
20) Dahl, R., et al.:Eur. J. Respir. Dis., 63(S-122), 167, 1982
21) O'connor, B.J., et al.:Am. Rev. Respir. Dis., 146, 560, 1992
22) Laitinen, L.A., et al.:J. Allergy Clin. Immunol., 90, 32, 1992
23) Haahtela, T., et al.:N. Engl. J. Med., 325, 388, 1991
24) Linden, M., et al.:Pulm. Pharmacol., 7, 43, 1994

25) Svensjö, E., et al.：Prog. Resp. Res., 19, 173, 1985
26) Brattsand, R., et al.：Amsterdam, Excerpta Medica.Proceeding from a Symposium in Basel, 145, 1984
27) O'Riordan, T.G., et al.：Am. J. Respir. Crit. Care Med., 155, A878, 1997
28) Johansson, S-Å., et al.：Eur. J. Respir. Dis., 63(S-122), 74, 1982
29) Edsbäcker S., et al.：Ann Allergy Asthma Immunol., 88(6), 609, 2002
30) Brattsand R., et al.：Clin. Ther., 25(suppl. C): C28, 2003
31) Wieslander E., et al.：Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 19, 477, 1998
32) Miller-Larsson, A., et al.：Drug Metab. Dispos., 26, 623. 1998
33) Miller-Larsson, A., et al.：Am. J. Respir. Crit. Care Med., 162, 1455, 2000
34) 社内資料（モルモットにおけるストレス誘発血漿中コルチゾールに及ぼす影響, 1995）
35) 社内資料（マウスの耳における局所抗炎症作用と糖質コルチコイド全身作用, 1981）
36) Jennings, B.H., et al.：Thesis, pVII, 1, 1990
37) Aaronson, D., et al.：J. Allergy Clin. Immunol., 101(3), 312, 1998

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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
0120-189-115
https://www.astrazeneca.co.jp

【参考】

本剤のブデソニド用量は、容器（タービュヘイラー）内で量り取られる薬剤量として表記しており、シムビコートタービュヘイラーのブデソニド用量は容器（タービュヘイラー）から放出される薬剤量として表記している。
両薬剤の用量対応は、以下のとおりである。

パルミコートタービュヘイラーとシムビコートタービュヘイラーのブデソニドに関する用量対応表

	ブデソニドの用量	
	パルミコート200μg タービュヘイラー 容器内で量り取られる量 (metered dose)	シムビコート タービュヘイラー 容器から放出される量 (delivered dose)
1吸入	200μg	160μg
2吸入	400μg	320μg
4吸入	800μg	640μg
8吸入	1600μg	1280μg

Ⓡ：アストラゼネカグループの登録商標です。
Ⓒ AstraZeneca 2001

AstraZeneca

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

〔＊＊2016年12月改訂（第8版）
＊2016年9月改訂〕

日本標準商品分類番号	872259

貯法：
室温保存
（【取扱い上の注意】の項参照）
使用期限：
包装に表示の使用期限内に
使用すること

長時間作用性吸入気管支拡張剤

処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

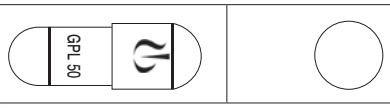
シーブリ® 吸入用カプセル50μg
seebri® inhalation capsules 50μg
グリコピロニウム臭化物吸入用カプセル

承認番号	22400AMX01403000
薬価収載	2012年11月
販売開始	2012年11月
国際誕生	2012年9月

NOVARTIS

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
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悪化させるおそれがある。〕
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。〕
3．本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

品名		シーブリ吸入用カプセル50μg
成分・含量		1カプセル中グリコピロニウム臭化物63μg（グリコピロニウムとして50μg）
添加物		乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム
性状	外観	橙色透明の3号硬カプセル※
	内容物	白色の粉末
外形		
識別コード		GPL 50
大きさ(約)		長径：15.8㎜　短径：5.6㎜　質量：0.074g

※カプセル本体に黄色5号（サンセットイエローFCF）を含有

【効能又は効果】

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

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉
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。

【用法及び用量】

通常、成人には1回1カプセル（グリコピロニウムとして50μg）を1日1回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉
(1) 本剤は吸入用カプセルであり、必ず本剤専用の吸入用器具（ブリーズヘラー®）を用いて吸入し、内服しないこと。（「8．適用上の注意」の項参照）
(2) 本剤は1日1回、一定の時間帯に吸入すること。吸入できなかった場合は、可能な限り速やかに1回分を吸入すること。ただし1日1回を超えて吸入しないこと。

【使用上の注意】

1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1) 心不全、心房細動、期外収縮の患者又はこれらの既往歴のある患者〔心不全、心房細動、期外収縮が発現又は悪化するおそれがある。〕
(2) 重度の腎機能障害のある患者（推算糸球体濾過量（eGFR）が30mL/min/1.73m²未満の患者）又は透析を必要とする末期腎不全の患者〔本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。〕（【薬物動態】の項参照）
(3) 前立腺肥大のある患者〔排尿障害が発現するおそれがある。〕

2．重要な基本的注意
(1) 吸入薬の場合、薬剤の吸入により気管支痙攣が誘発され生命を脅かすおそれがある。気管支痙攣が認められた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
(2) 本剤の投与時に、本剤が目に入らないように患者に注意を与えること。また、結膜の充血及び角膜浮腫に伴う赤色眼とともに眼痛、眼の不快感、霧視、視覚暈輪あるいは虹輪が発現した場合、急性閉塞隅角緑内障の徴候の可能性がある。これらの症状が発現した場合には、可及的速やかに医療機関を受診するように患者に注意を与えること。
(3) 重度の腎機能障害のある患者または透析を必要とする末期腎不全の患者に対して本剤を投与する場合には、治療上の有益性と危険性を勘案して慎重に投与し、副作用の発現に注意すること。（「1．慎重投与」、【薬物動態】の項参照）
(4) 本剤は急性増悪の治療を目的としておらず、慢性閉塞性肺疾患に基づく症状を安定させるためには、本剤を継続して投与する必要がある。ただし、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。

3．副作用
慢性閉塞性肺疾患を対象として本剤50μgを26週間投与した国際共同第Ⅲ相臨床試験において、550例（日本人64例含む）中34例（6.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、口内乾燥4例（0.7%）等であった。日本人患者では64例中4例（6.3%）に副作用が認められた。
慢性閉塞性肺疾患を対象として本剤50μgを52週間投与した国内長期投与試験において、123例中14例（11.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、口内乾燥2例（1.6%）、排尿困難2例（1.6%）等であった。　（承認時までの集計）

(1) 重大な副作用
心房細動（0.53%）：心房細動が発現することがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「1．慎重投与」の項参照）

＊(2) その他の副作用

	頻度不明	1%以上	1%未満
感染症	鼻炎、膀胱炎、鼻咽頭炎	—	—
代謝及び栄養障害	高血糖、糖尿病	—	—
精神障害	不眠症	—	—
神経系障害	感覚鈍麻	—	—
心臓障害	動悸	—	—
呼吸器障害	副鼻腔うっ血、湿性咳嗽、咽喉刺激感、鼻出血、気管支痙攣	発声障害	—

®登録商標

	頻度不明	1%以上	1%未満
胃腸障害	胃腸炎、消化不良、齲歯、嘔吐	口内乾燥	—
過敏症	血管浮腫、そう痒症	—	発疹
筋骨格系障害	四肢痛、筋骨格系胸痛、筋骨格痛、頚部痛	—	—
腎及び尿路障害	尿閉	排尿困難	—
全身障害	疲労、無力症	—	—

副作用の発現頻度は、国際共同第Ⅲ相臨床試験の日本人投与例及び国内長期投与試験に基づいて記載した。なお、本集計で認められなかった副作用は頻度不明とした。

4．高齢者への投与

臨床試験において75歳以上の高齢者では、尿路感染、頭痛の発現率がプラセボ群1.5%、0%に比べて本剤投与群で高く、3.0%、2.3%であった。一方、65歳以上75歳未満の高齢者では、それぞれプラセボ群2.1%、3.6%に対し、本剤投与群では2.3%、3.6%と同様であった。

5．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（マウス、ウサギ、イヌ）で、胎盤通過性が報告されている。〕

(2) 授乳中の婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。〕

6．小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

7．過量投与

本剤を高用量投与した場合、抗コリン作用性の徴候及び症状（口内乾燥、動悸、排尿困難等）が発現する可能性がある。しかし、慢性閉塞性肺疾患患者に1日1回100μgもしくは200μgを28日間吸入投与した反復投与試験において、安全性上の問題は認められなかった。

健康成人にグリコピロニウム臭化物150μg（グリコピロニウムとして120μg）を静脈内投与後の最高血漿中濃度及び全身暴露量は、本剤の推奨用量（50μg）を吸入投与した場合に比べそれぞれ50倍及び6倍高かったが、安全性上の問題は認められなかった。

本剤の経口投与後のバイオアベイラビリティ（生物学的利用率）は低いため、経口摂取による急性中毒の発現の可能性は低いと考えられる。

8．適用上の注意

本剤は必ず専用の吸入用器具（ブリーズヘラー®）を用いて吸入し、内服しないこと。医療従事者は、患者に正しい使用方法を十分に説明すること。また、呼吸状態の改善が認められない場合には、本剤を吸入せずに内服していないか確認すること。（【取扱い上の注意】の項参照）

9．その他の注意

本剤と他の抗コリン作動性気管支拡張剤との併用に関する臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確立していないことから、併用は推奨されない。

【薬物動態】

1．血漿中濃度推移及び尿中排泄[1,2]

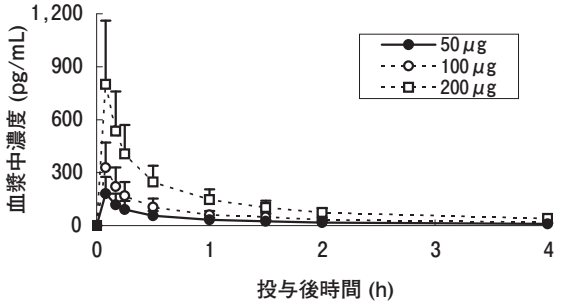
(1) 日本人健康成人にグリコピロニウム50～200μg[注1)]を単回吸入投与したとき、血漿中濃度は5分で最高値に達した。

日本人健康成人にグリコピロニウムを単回吸入投与したときの薬物動態パラメータ

用量（μg）	n	Tmax（h）	Cmax（pg/mL）	AUC（pg･h/mL）	尿中排泄量（%dose）	腎クリアランス（L/h）
50	18※	0.08（0.08～0.08）	181±95.6	257±154	15.5±5.23	—
100	18	0.08（0.02～0.15）	328±142	578±219	13.0±4.28	23.5±4.89
200	18	0.08（0.08～0.17）	801±359	1,270±357	13.2±3.26	21.4±4.47

Tmaxは中央値（最小値～最大値）を、それ以外は平均値±標準偏差を示す

※：Tmax、Cmax、AUCはn=17



日本人健康成人にグリコピロニウムを単回吸入投与したときの血漿中濃度推移（平均値+標準偏差）

(2) 外国人慢性閉塞性肺疾患患者にグリコピロニウム25～200μg[注1)]を反復吸入投与したとき、投与開始6日後に血漿中暴露量が定常状態に到達した。定常状態時における血漿中暴露量は50～200μgの用量範囲でほぼ用量に比例して増加した。定常状態時の血漿中暴露量は単回投与時の1.4～1.7倍であった。（外国人のデータ）

注1）グリコピロニウムの承認された用法及び用量は、1日1回50μgの吸入投与である。

2．吸収[3]

吸入投与時の絶対的バイオアベイラビリティは約40%であり、血漿中暴露量に対する肺吸収及び消化管吸収の寄与はそれぞれ約90%及び約10%であった。経口投与時[注2)]の絶対的バイオアベイラビリティは約5%であった。（外国人のデータ）

注2）グリコピロニウムの承認された用法及び用量は、1日1回50μgの吸入投与である。

3．分布[3,4]

*In vitro*試験において、グリコピロニウムのヒト血漿中蛋白結合率は1～10ng/mLの濃度範囲で38%～41%であった。静脈内投与時[注3)]の定常状態時及び消失相での分布容積はそれぞれ83L及び376Lであった。（外国人のデータ）

注3）グリコピロニウムの承認された用法及び用量は、1日1回50μgの吸入投与である。

4．代謝[2,3,5-8]

*In vitro*試験において、グリコピロニウムの主な代謝物は、水酸化による一水酸化体、二水酸化体、並びに加水分解で生じたカルボン酸誘導体であった。酸化的代謝には複数のCYP分子種の関与が考えられた。

吸入投与時のカルボン酸誘導体の血漿中暴露量は未変化体と同程度であった。外国人慢性閉塞性肺疾患患者にグリコピロニウムを吸入投与したとき、抱合代謝物は尿中に投与量の約3%排泄された。（外国人のデータ）

5．排泄[1,3,9,10]

日本人健康成人にグリコピロニウムを吸入投与したときの未変化体の尿中排泄量は、投与量の13.0%～15.5%であった。また、腎クリアランスは21.4～23.5L/hであり、尿細管分泌の関

与が考えられた。
腎クリアランス及び腎外クリアランスは、それぞれ全身クリアランスの60% ～ 70%及び30% ～ 40%であった。吸入投与時の消失半減期は33 ～ 57時間であった。　（外国人のデータ）

6．薬物間相互作用[10-17]
グリコピロニウムはヒト肝ミクロソームCYP分子種（CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2E1）活性を200μMの濃度範囲まで阻害しなかった。CYP2D6及びCYP3A4/5（ミダゾラム水酸化）に対しては阻害作用を示し、IC50はそれぞれ100μM及び230μMであった。トランスポーターを強制発現させたMDCKII細胞を用いた検討で、グリコピロニウムはMRP2、MDR1及びBCRP（MXR）を300μMの濃度範囲まで、OATP1B1、OATP1B3、OAT1並びにOAT3を200μMの濃度範囲まで阻害しなかった。OCT1及びOCT2に対しては阻害作用を示し、IC50はそれぞれ47μM及び17μMであった。ヒト初代培養肝細胞を用いた検討では、グリコピロニウムはCYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、3A4のmRNA及び酵素活性を、また、CYP1A1、3A5、UGT1A1、MDR1及びMRP2のmRNAを50nMの濃度範囲まで誘導しなかった。
健康成人にシメチジン800mg（経口投与）とグリコピロニウム100μg[注4]（吸入投与）を併用したとき、グリコピロニウムのAUCは22%増加し、腎クリアランスは23%低下した。
（外国人のデータ）

注4）グリコピロニウムの承認された用法及び用量は、1日1回50μgの吸入投与である。

7．腎機能障害患者における薬物動態[9]
腎機能障害患者にグリコピロニウムを吸入投与したとき、軽度又は中等度の腎機能障害患者（eGFRが30 mL/min/1.73m^{2}以上）及び重度（eGFRが30mL/min/1.73m^{2}未満）又は透析を必要とする末期腎不全患者のAUCは、それぞれ健康成人の1.0 ～ 1.4倍及び2.1 ～ 2.2倍であった。　（外国人のデータ）

【臨 床 成 績】

1．日本を含めた13ヵ国で実施した第Ⅲ相国際共同試験成績[18]
慢性閉塞性肺疾患患者822例（日本人96例）を対象とした第Ⅲ相無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験で、552例（日本人64例）に本剤50μgを1日1回吸入投与した。投与12週後のトラフFEV$_1$（投与23時間15分後及び23時間45分後のFEV$_1$の平均値）は次表のとおりであり、プラセボとの対比較において、統計学的に有意な差が示され、日本人部分集団でも同様であった。また、本剤投与により、プラセボに対し、生活の質（QOL）［St. George's Respiratory Questionnaire（SGRQ）］、呼吸困難［Baseline dyspnea index/Transition dyspnea index（BDI/TDI）］が有意に改善し、レスキュー薬の平均1日使用回数が有意に減少し、最初のCOPD増悪発現までの期間が有意に延長した。

投与12週後のトラフFEV$_1$（L）（FAS、LOCF）

		ベースライン	投与12週後	最小二乗平均※	群間差［95%信頼区間］※
全体集団	本剤群	1.313±0.4570（534）	1.428±0.4752（514）	1.408（512）	0.108［0.0785～0.1368］p<0.001
	プラセボ群	1.261±0.4567（259）	1.270±0.4779（243）	1.301（243）	
日本人集団	本剤群	1.253±0.3965（64）	1.365±0.4751（64）	1.404（64）	0.108［0.0158～0.2011］
	プラセボ群	1.325±0.4565（32）	1.384±0.5509（30）	1.296（30）	

平均値±標準偏差（例数）
※投与群、ベースラインの喫煙状況（喫煙中又は過去に喫煙）、ベースライン値、ベースラインICSの使用の有無、短時間作用性β_2刺激薬投与前のFEV$_1$及び短時間作用性β_2刺激薬投与45分後のFEV$_1$を固定効果、治験実施医療機関（地域にネスト）を変量効果とした混合効果モデル

2．国内長期投与試験成績[19]
慢性閉塞性肺疾患患者163例を対象とした1年間の長期投与試験で、123例に本剤50μgを1日1回吸入投与した。本剤50μg群で肺機能検査値（投与前FEV$_1$）は上昇し、52週時までその効果は維持された。

【薬 効 薬 理】

1．作用機序[20]
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、すべてのムスカリン受容体M$_1$ ～ M$_5$受容体に対して高い親和性を示す。チオトロピウムと比較した場合、M$_2$受容体に比べてM$_3$受容体に対してやや高い選択性を有する。

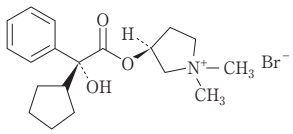
2．気道収縮抑制作用[21]
グリコピロニウムは、ムスカリン受容体刺激によって誘発されたモルモット及びヒトの摘出気管収縮に対して抑制作用を示した。

3．作用持続時間[22,23]
グリコピロニウムは、ラット及びアカゲザルにおけるメサコリン誘発気道収縮を顕著に抑制し、その作用持続時間は、チオトロピウムとほぼ同程度であった。

4．作用発現時間[18]
慢性閉塞性肺疾患患者に本剤50μgを吸入投与した時、初回投与後5分で、FEV$_1$はプラセボに対し有意に上昇した。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



及び鏡像異性体

一般名：グリコピロニウム臭化物（Glycopyrronium Bromide）
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：白色の粉末である。水に溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けにくい。

【取扱い上の注意】

(1) 患者には本剤専用の吸入用器具（ブリーズヘラー®）及び使用説明文書を渡し、使用方法を指導すること。
(2) 吸入の直前にブリスター（アルミシート）からカプセルを取り出すように指導すること。
(3) 本剤のカプセル内容物は少量であり、カプセル全体に充填されていない。

【包　　装】

シーブリ吸入用カプセル50μg：
14カプセル（7カプセル×2シート、ブリーズヘラー®1個）
28カプセル（7カプセル×4シート、ブリーズヘラー®1個）
28カプセル（7カプセル×4シート）

【主 要 文 献】

1）社内資料：日本人及び白人健康成人を対象とした単回投与試験

〔SEBU00001〕

2）社内資料：外国人慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした反復投与試験
〔SEBU00007〕
3）社内資料：吸入投与時のバイオアベイラビリティの評価〔SEBU00002〕
4）社内資料：血球移行性及び血漿中蛋白結合率 〔SEBU00011〕
5）社内資料：肝細胞、肝ミクロソーム及び肺ミクロソームでの代謝
〔SEBU00012〕
6）社内資料：肝細胞での代謝 〔SEBU00018〕
7）社内資料：小腸ミクロソーム及び小腸S9画分での代謝 〔SEBU00019〕
8）社内資料：代謝に関わるCYP分子種の同定 〔SEBU00013〕
9）社内資料：腎機能低下が薬物動態に及ぼす影響 〔SEBU00004〕
10）Dumitras, S. et al.：Int J Clin Pharmacol Ther. 51(10), 771, 2013
〔SEBF00013〕
11）社内資料：CYP各分子種に対する阻害作用 〔SEBU00020〕
12）社内資料：CYP2B6に対する阻害作用 〔SEBU00016〕
13）社内資料：代謝酵素及びトランスポーターに対する誘導作用
〔SEBU00014〕
14）社内資料：MDR1、MRP2及びBCRPに対する阻害作用
〔SEBU00015〕
15）社内資料：OATP1B1及びOATP1B3に対する阻害作用 〔SEBU00029〕
16）社内資料：OAT1及びOAT3に対する阻害作用 〔SEBU00030〕
17）社内資料：OCT1及びOCT2に対する阻害作用 〔SEBU00017〕
18）社内資料：慢性閉塞性肺疾患患者（日本人を含む）を対象とした国際共同第III相臨床試験 〔SEBU00005〕
19）社内資料：日本人慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした長期投与試験
〔SEBU00006〕
20）社内資料：*in vitro*におけるムスカリン受容体に対する親和性試験
〔SEBU00008〕
21）Villetti, G.et al.：Br. J. Pharmacol. 148(3), 291, 2006 〔SEBF00001〕
22）社内資料：ラットにおけるメサコリン誘発*in vivo*気管支収縮モデルを用いた気管支収縮抑制効果の検討 〔SEBU00009〕
23）社内資料：アカゲザルにおけるメサコリン誘発*in vivo*気道収縮モデルを用いた気道収縮抑制効果の検討 〔SEBU00010〕

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

＊＊Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室
〒104-8002　東京都中央区京橋 2-4-16
フリーダイヤル(0120)093-396　電話(03)3273-3539
FAX(03)3272-2438
受付時間： 9 時～17時（土・日・祝日及び当社休業日を除く）

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

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

(10)

＊＊販　　売
Meiji Seika ファルマ株式会社
東京都中央区京橋 2 - 4 - 16

製造販売
ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門 1－23－1

7417257-Z00000 ①

**2016年4月改訂（第6版）
*2015年1月改訂

日本標準商品分類番号
872259

処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により使用すること

ドライパウダー吸入式気管支拡張剤

オーキシス®9μgタービュヘイラー®28吸入
オーキシス®9μgタービュヘイラー®60吸入

ホルモテロールフマル酸塩水和物吸入剤

Oxis® 9μg Turbuhaler® 28·60 doses

	28吸入	60吸入
承認番号	22400AMX00739	22400AMX00740
薬価収載	2012年8月	2013年11月
販売開始	2012年9月	2013年11月
国際誕生	1996年10月	

貯　　法：室温保存
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること
注　　意：「取扱い上の注意」の項参照

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

販売名	オーキシス9μgタービュヘイラー28吸入	オーキシス9μgタービュヘイラー60吸入
1回吸入量（容器から放出される量）	ホルモテロールフマル酸塩水和物9μg	
添加物	乳糖水和物[注1)]	

注1) 夾雑物として乳蛋白を含む。

2. 性状

販売名	オーキシス9μgタービュヘイラー28吸入	オーキシス9μgタービュヘイラー60吸入
剤形	ドライパウダー式吸入剤	
色・形状	本体白色、回転グリップ青緑色の合成樹脂製の吸入器（タービュヘイラー）に充てんされた吸入剤 内容物は白色～微黄白色の粒	

【効能・効果】

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

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞
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急性増悪の治療を目的として使用する薬剤ではない。

【用法・用量】

通常、成人には1回1吸入（ホルモテロールフマル酸塩水和物として9μg）を1日2回吸入投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
患者に対し、本剤の過度の使用により不整脈、心停止等の重篤な副作用が発現する危険性があることを理解させ、用法・用量を超えて使用しないよう注意を与えること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 甲状腺機能亢進症の患者［甲状腺機能亢進症の症状を悪化させるおそれがある。］
(2) 高血圧の患者［血圧を上昇させるおそれがある。］
(3) 心疾患のある患者［β_1作用により症状を増悪させるおそれがある。］
(4) 糖尿病の患者［グリコーゲン分解作用により症状を増悪させるおそれがある。］
(5) 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。］
(6) 重度な肝機能障害のある患者［本剤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。］

2. 重要な基本的注意

(1) 本剤は急性増悪の治療を目的としておらず、慢性閉塞性肺疾患に基づく症状を安定させるためには、本剤を継続して投与する必要がある。ただし、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。
(2) 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。
(3) 気管支喘息を合併した慢性閉塞性肺疾患患者に本剤を適用する場合には、気管支喘息の管理が十分行われるよう注意すること。
(4) 本剤を他の長時間作動型β_2刺激剤又は長時間作動型β_2刺激剤を含む配合剤と同時に使用しないこと。

3. 相互作用

本剤は主としてグルクロン酸抱合を受ける。

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
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	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		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		
β遮断剤 アテノロール等	本剤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 三環系抗うつ剤等	QT間隔が延長され心室性不整脈等のリスクが増大するおそれがある。	いずれもQT間隔を延長させる可能性がある。

4. 副作用

国内臨床試験及び国際共同臨床試験（日本人患者を含む）において、安全性評価対象637例中21例（3.3%）に副作用が認められた（承認時）。

(1) 重大な副作用

** **重篤な血清カリウム値の低下**（0.1～1%未満）：β_2刺激剤による重篤な血清カリウム値の低下が報告されている。また、β_2刺激剤による血清カリウム値の低下作用は、キサンチン誘導体、ステロイド剤及び利尿剤の併用により増強することがある。
さらに、低酸素血症は血清カリウム値の低下が心リズムに及ぼす作用を増強することがある。このような場合には血清カリウム値をモニターすることが望ましい。

** (2) その他の副作用

	1～10%未満	0.1～1%未満	0.01～0.1%未満
過敏症[注1)]		発疹、蕁麻疹、接触性皮膚炎等の過敏症状	
口腔・呼吸器		気管支痙攣[注2)]	
消化器	悪心		
精神神経系	頭痛、振戦、めまい	睡眠障害、味覚障害	激越、情緒不安
循環器		頻脈、動悸、不整脈（心房細動、上室性頻脈、期外収縮等）、血圧上昇、狭心症	
筋・骨格系	筋痙攣		
内分泌		高血糖	

注1) このような症状があらわ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。

注2) 短時間作動型吸入β_2刺激剤を投与するなどの適切な処置を行うこと。

発現頻度は企業中核データシートに基づき記載した。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。［ホルモテロール3mg/kg/日あるいは15mg/kg/日の経口投与により、ラット母動物では、着床数の減少及び吸収胚数並びに出生児損失の増加がみられ、同腹児数及び同腹児重量が低下した。］

(2) 授乳中の婦人に対しては、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。［ホルモテロールはラット乳汁への移行が報告されている。］

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（国内での使用経験がない）。

8. 過量投与

本剤の過量投与により、動悸、頻脈、不整脈、振戦、頭痛及び筋痙攣等、β刺激剤の薬理学的作用による全身作用が発現する可能性がある。また、重篤な症状として、血圧低下、代謝性アシドーシス、低カリウム血症、高血糖、心室性不整脈あるいは心停止等が発現する可能性がある。このような症状がみられた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

(1) 本剤は口腔内への吸入投与のみに使用すること。

(2) 本剤の投与にあたって、吸入器の操作法、吸入法等を十分に説明すること。（「取扱い上の注意」の項参照）

【薬物動態】

＜日本人における成績＞

健康成人男子8例に本剤4.5～36μgを単回吸入投与したときの投与後24時間までの尿中ホルモテロール排泄率は、吸入量の約10%であった[1)]。

注) ホルモテロールフマル酸塩水和物の承認用量は、1回9μgを1日2回である。

＜外国人における成績＞

1. 血漿中濃度

健康成人への単回投与

健康成人に本剤54μgを活性炭の経口併用投与下で単回吸入投与したとき、ホルモテロールは速やかに吸収され、投与後10分以内に最高血漿中濃度（幾何平均266pmol/L）に達した。終末相の半減期は8.5時間であった[2)]。

注) ホルモテロールフマル酸塩水和物の承認用量は、1回9μgを1日2回である。

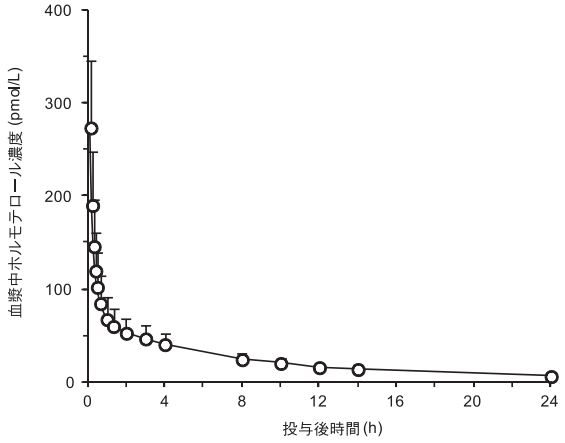


図1 単回吸入投与後の血漿中ホルモテロール濃度（15例の平均値±標準偏差）

2. 分布

健康成人15例に本剤54μgを単回吸入投与したときの肺内到達率は43%であった。また、ホルモテロール27μgを単回静脈内投与した時の定常状態分布容積は約5L/kgであった[2)]。

ヒト血漿蛋白質との結合率（*in vitro*試験）は約50%であった[3)]。

3. 代謝・排泄

健康成人に^{3}H標識ホルモテロール37μgを経口投与後直ちに^{3}H標識ホルモテロール16μg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、24%が糞中に排泄された。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[4)]。

4. 代謝酵素

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*）[5)]。

【臨床成績】

1. 日本人患者を含む慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした国際共同二重盲検比較試験において、本剤（ホルモテロールフマル酸塩水和物）4.5μg1回2吸入1日2回を12週間投与したところ、本剤吸入60分後における肺機能検査値（FEV_1）において、プラセボに比較して有意な上昇を示し、本剤吸入前FEV_1値（トラフFEV_1値）においてもプラセボに比較して有意な上昇を示した。FEV_1値の改善は本剤吸入5分後に発現した。また、本剤はプラセボに比較して慢性閉塞性肺疾患の症状による夜間覚醒、呼吸困難、咳（各々の程度を点数化して評価）並びにSt. George's Respiratory Questionnaire（SGRQ）による健康関連の生活の質（QOL）を有意に改善した[6)]。

吸入60分後測定及び吸入前測定のFEV_1値の平均変化量（比）

FEV_1値測定時期	投与群	症例数	平均変化量(%)[注1)]	プラセボ群との差[注2)] ［95%信頼区間］ (p値)
吸入60分後	プラセボ	208	101.28	－
	ホルモテロールフマル酸塩水和物	199	113.36	1.114 ［1.083, 1.145］ (<0.0001)
吸入前（トラフ）	プラセボ	204	99.77	－
	ホルモテロールフマル酸塩水和物	196	104.65	1.044 ［1.017, 1.072］ (=0.0015)

注1) 治験薬割付前値からの治験薬投与12週間の幾何平均の変化量（比）

注2) 治験薬割付前値で調整した幾何平均の比

2. 国内の慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした長期投与試験において、本剤の9μg1回1吸入1日2回を52週間投与したとき、投与前からのFEV_1の改善が投与後52週間維持された[7)]。

【薬効薬理】

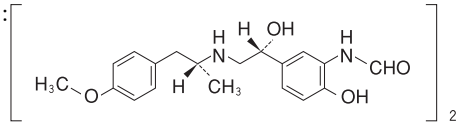
本剤は選択的なβ_2受容体刺激剤で、迅速かつ持続的な気道平滑筋弛緩作用を示した[8]。モルモット喘息モデルにおいて、本薬は、吸入投与によって経口投与よりも低い用量で抗喘息作用を示し、経口、皮下及び吸入投与のいずれにおいてもサルブタモールより強力な抗喘息作用を示した[9]。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：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-[(1*RS*)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethylamino]ethyl}phenyl) formamide hemifumarate monohydrate

構造式：



・HO_2C⟋⟍CO_2H・$2H_2O$　及び鏡像異性体

分子式：$(C_{19}H_{24}N_2O_4)_2$・$C_4H_4O_4$・$2H_2O$

分子量：840.91

融点　：約138℃（分解）

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。

【取扱い上の注意】

1. **薬剤交付時（患者への説明）**
   (1) 患者に本剤を交付する際には、包装中に添付している患者用説明文書を渡し、使用方法を指導すること。
   (2) 初めて本剤を投与する患者には、本剤が十分に気道に到達するよう吸入方法をよく説明したうえ、吸入の訓練をさせること。
2. **保管及び手入れ**
   (1) 使用後は必ずキャップ（カバー）を閉めて保管すること。
   (2) マウスピースの外側を週に1～2回乾燥した布で清拭すること（水洗いはしないこと）。

【包装】

オーキシス9μgタービュヘイラー28吸入：1本
オーキシス9μgタービュヘイラー60吸入：1本

【主要文献】

1) 社内資料（吸入ホルモテロールの第I相単回投与試験，2009）
2) 社内資料（ホルモテロール吸入投与時の肺内到達率，2009）
3) 社内資料（ホルモテロールの血漿蛋白結合，2009）
4) Rosenborg, J., et al.：Drug Metab. Dispos., 27, 1104, 1999
5) 社内資料（ホルモテロールのヒトにおける*in vitro*代謝，2009）
6) Bogdan, M.A., et al.：BMC Pulm. Med., 11, 1471, 2011
7) 社内資料（日本人慢性閉塞性肺疾患患者における国内第III相長期投与試験，2012）
8) Ullman, A., et al.：Allergy, 47, 384, 1992
9) Ida, H.：Arzneim-Forsch (Drug Res.), 26(7), 1337, 1976

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

Meiji Seika ファルマ株式会社　くすり相談室
〒104-8002　東京都中央区京橋2-4-16
フリーダイヤル(0120)093-396　電話(03)3273-3539
FAX(03)3272-2438

Ⓡ：アストラゼネカグループの登録商標です。
Ⓒ AstraZeneca 2012

AstraZeneca

販売元
Meiji Seika ファルマ株式会社
東京都中央区京橋 2-4-16
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

I-OX
NH64K

AstraZeneca

第１部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：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

版番号：[redacted]

1.8　添付文書（案）

PT010

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次　　頁

目次 2
略語及び専門用語一覧表 3
1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠 4
1.8.1.1 効能・効果（案） 4
1.8.1.2 設定根拠 4
1.8.2 用法・用量（案）及びその設定根拠 5
1.8.2.1 用法・用量（案） 5
1.8.2.2 設定根拠 5
1.8.2.2.1 ブデソニドの用量設定 5
1.8.2.2.2 グリコピロニウム臭化物及び GFF MDI の用量設定 5
1.8.2.2.3 ホルモテロールフマル酸塩水和物の用量設定 5
1.8.2.2.4 BGF MDI の用量設定を裏付ける検証的試験の要約 6
1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠 6
1.8.4 添付文書（案） 16

略語及び専門用語一覧表

本項で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
BFF MDI	ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩水和物定量噴霧式吸入剤
BGF MDI	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定量噴霧式吸入剤
COPD	慢性閉塞性肺疾患
FEV_1	1 秒量
FF MDI	ホルモテロールフマル酸塩水和物定量噴霧式吸入剤
GFF MDI	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定量噴霧式吸入剤
GP MDI	グリコピロニウム臭化物定量噴霧式吸入剤
ICS	吸入ステロイド
LABA	長時間作用性吸入 β_2 刺激剤

1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果（案）

今回の PT010（以下、「本剤」あるいは「BGF MDI」）の慢性閉塞性肺疾患（COPD）を対象疾患とする医薬品製造販売承認申請において、効能・効果（案）は以下のとおり設定した。

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）

1.8.1.2 設定根拠

第 2 部、臨床的有効性 2.7.3 で要約したとおり、中等症～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 相臨床試験において、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 FEV_1 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（BFF 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（GFF MDI）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、本剤投与群における中等度又は重度の COPD 増悪率は、GFF MDI 群と比較して有意に低く、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。これらの結果から、中等症～最重症の COPD 患者における BFF あるいは GFF と比較した本剤投与の意義は示されたと判断した。詳細は第 2 部 2.7.3.3.2 項を参照されたい。

日本では吸入ステロイド（ICS）と長時間作用性吸入 β_2 刺激剤（LABA）の吸入配合剤として、以下の医薬品が COPD 治療薬として承認を取得している。

- ブデソニドとホルモテロールフマル酸塩水和物の配合剤（商品名：シムビコートタービュヘイラー30 吸入及び 60 吸入）
- サルメテロールキシナホ酸塩とフルチカゾンプロピオン酸エステルの配合剤（商品名：アドエア 250 ディスカス 28 吸入用及び 60 吸入用、並びにアドエア 125 エアゾール 120 吸入用）
- ビランテロールトリフェニル酢酸塩とフルチカゾンフランカルボン酸エステルの配合剤（商品名：レルベア 100 エリプタ 14 吸入用及び 30 吸入用）

これらの医薬品では、効能・効果が「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）」と設定されている。

本剤は吸入ステロイド、長時間作用性吸入抗コリン剤、並びに長時間作用性吸入 β_2 刺激剤の配合剤であることから、ICS/LABA 配合剤を参照して、効能・効果を「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）」と設定した。

1.8.2 用法・用量（案）及びその設定根拠

本項において、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の用量表記は、特に断りのない限り、それぞれグリコピロニウム及びホルモテロールフマル酸塩としての用量を表記していることを留意されたい。

1.8.2.1 用法・用量（案）

本剤の COPD 治療における用法・用量（案）は以下のとおり設定した。

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 及び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。

1.8.2.2 設定根拠

1.8.2.2.1 ブデソニドの用量設定

本剤の COPD 治療におけるブデソニドの用量設定を裏付ける臨床試験成績の要約については、第 2 部、2.7.3.4.1.1 項を参照されたい。中等症～重症の COPD 患者及び軽症～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 BFF 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。

1.8.2.2.2 グリコピロニウム臭化物及び GFF MDI 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設定を裏付ける臨床試験成績の要約については、第 2 部、2.7.3.4.1.2 項を参照されたい。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、GFF MDI 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（GP 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、本剤と同じ処方の吸入デバイスを使用）の用量反応を検討した試験、並びに GFF MDI 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 GP MDI 及び GFF MDI 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 GP MDI 及び GFF MDI 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 GFF MDI 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、FF MDI、GP MDI 並びに GFF MDI の探索的試験のデータを総合すると、GFF MDI 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。なお GFF MDI の用量設定の妥当性については、GFF MDI の検証的試験（試験 PT003006、PT003007 及び PT003014）で確認されている。詳細は第 5 部に添付した各試験の治験総括報告書を参照されたい。

1.8.2.2.3 ホルモテロールフマル酸塩水和物の用量設定

本剤の COPD 治療におけるホルモテロールフマル酸塩水和物の用量設定を裏付ける臨床試験成績の要約については、第 2 部、2.7.3.4.1.3 項を参照されたい。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（FF 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、本剤と同じ処方の吸入デバイスを使用）の探索的試験の結果、本剤及び GFF MDI 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・用量として、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。

1.8.2.2.4 BGF MDI の用量設定を裏付ける検証的試験の要約

中等症～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 相国際共同臨床試験として、試験 PT010006 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 BFF MDI あるいは GFF MDI 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。当試験における主な結果は以下の通りである。詳細は第 2 部、2.7.3.3.2 項を参照されたい。

- 本剤群において主要評価項目である第 12～24 週の朝の投与前トラフ FEV_1 で GFF MDI 群及び BFF MDI 群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。
- 本剤群における中等度又は重度の COPD 増悪率は GFF MDI 群と比較して名目上有意に低く、BFF MDI 群と比較して数値的に低かった。
- 本剤群で未知の安全性シグナルや安全上の問題は特定されなかった。
- 日本人サブグループの有効性結果は全体集団と同様であり、安全性についても日本人に特有の懸念は示唆されなかった。

これらの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と判断した。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
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。］	2.1 グリコピロニウム及び類薬の添付文書を参考に設定した。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。
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。］	2.2 グリコピロニウム及び類薬の添付文書を参考に設定した。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。
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。］	2.3 ステロイド剤の一般的な注意として設定した。グルココルチコステロイドがもつ免疫抑制作用により症状を増悪させる危険性がある。

使用上の注意（案）	設定根拠
2.4 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	2.4 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、重篤な過敏症状が発現する可能性が考えられることから、一般的な注意として設定した。
5. 効能・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。	5.1 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ないことから設定した。
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。	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。
7. 用法・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。	本剤の過度の使用により重篤な副作用が発現する危険性があることから、患者に所定の用法・用量を遵守させるために設定した。
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。	8.1 企業中核データシート及び類薬の添付文書を参考に設定した。
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。	8.2 企業中核データシート、ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩及び類薬の添付文書を参考に設定した。
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。	8.3 類薬の添付文書を参考に設定した。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。

使用上の注意（案）	設定根拠
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。	8.4 ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩及び類薬の添付文書を参考に設定した。
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。	8.5 類薬の添付文書を参考に設定した。
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］	8.6 ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩及び類薬の添付文書を参考に設定した。
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。	9.1.1 ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩及び類薬の添付文書を参考に設定した。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、症状を増悪させる可能性がある。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可能性がある。
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。	9.1.2 ホルモテロールフマル酸塩の添付文書を参考に記載した。心血管イベントは、心血管障害を有する患者にとって重要なリスクになる可能性がある。これらの患者における心血管イベントのリスクを低減するため設定した。
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。	9.1.3 グリコピロニウム及び類薬の添付文書を参考に設定した。グリコピロニウムの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。

使用上の注意（案）	設定根拠
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。	9.1.4 ホルモテロールフマル酸塩及び類薬の添付文書を参考に設定した。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 高血圧の患者 血圧を上昇させるおそれがある。	9.1.5 ホルモテロールフマル酸塩の添付文書を参考に設定した。
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。	9.1.6 ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩及び類薬の添付文書を参考に設定した。ホルモテロールフマル酸塩のβ_2受容体刺激作用による肝臓におけるグリコーゲン分解促進及びグルココルチコステロイドによる耐糖能異常により、血糖値が上昇する可能性がある。
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。	9.1.7 ホルモテロールフマル酸塩及び類薬の添付文書を参考に設定した。
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。	9.1.8 類薬の添付文書を参考に設定した。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。
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］	9.2.1 グリコピロニウムの添付文書を参考に設定した。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。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では血中濃度が上昇する可能性がある。

使用上の注意（案）	設定根拠
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。	9.3.1 ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩の添付文書を参考に設定した。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フマル酸塩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。
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10 mg/kg/日を皮下投与したとき、胎児体重の減少がみられ[2),3)]、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[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)]。	9.5 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。
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)]。	9.6 授乳中の女性を対象とした本剤の臨床試験は実施していないが、ブデソニドのヒト乳汁移行が知られており、グリコピロニウム及びホルモテロールは、動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されていることから設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
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。	9.7 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。なお、「医療用医薬品の添付文書等の記載要領について（平成 29 年 6 月 8 日付け薬生発 0608 第 1 号）」に『低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児（以下「小児等」という。）に用いられる可能性のある医薬品であって、小児等に特殊な有害性を有すると考えられる場合や薬物動態から特に注意が必要と考えられる場合にその旨を、年齢区分を考慮して記載すること。』との記載があり、本剤のように小児等へ用いられる可能性が極めて低い薬剤については、本項の記載は不要とも考えられるが、類薬の現行の添付文書に準じ記載した。
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。	ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩の添付文書を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
10.2 併用注意（併用に注意すること）	10.2 本剤において薬物相互作用試験は実施していないことから、ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩及び類薬の添付文書を参考に設定した。

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。

使用上の注意（案）	設定根拠
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。	本剤の有効性及び安全性を裏付ける主要な評価対象試験において発現した副作用（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、以下同様）に基づき記載した。なお、これらの試験で認められなかった副作用については、発現頻度を頻度不明とした。
11.1 重大な副作用	
11.1.1 心房細動（0.2%）	11.1.1 本剤の有効成分に含まれるグリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩の臨床試験において、心房細動の発現割合がプラセボ群と比較しグリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩群で高い傾向が認められていることから設定した。
11.1.2 重篤な血清カリウム値の低下（頻度不明）［10.2 参照］	11.1.2 本剤の有効成分に含まれるグリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩の臨床試験において、血清カリウム値の CTCAE Grade がベースラインの Grade 0 から試験期間中に Grade 3 に上昇した被験者が、グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩群及びホルモテロールフマル酸塩群でのみ認められたことから設定した。 なお、本剤の臨床試験において、血清カリウム値の低下に関する重篤な副作用の報告はなかったため、発現頻度は頻度不明とした。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>11.2 その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>1%以上</th><th>1%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>口腔・呼吸器</td><td>口腔カンジダ、発声障害</td><td>肺炎、咳嗽、咽喉刺激感、</td><td>気管支痙攣</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>―</td><td>悪心、口内乾燥</td><td>―</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>―</td><td>不眠症、うつ病、神経過敏、頭痛、振戦、浮動性めまい</td><td>不安、激越、落ち着きのなさ、異常行動</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td>―</td><td>狭心症、頻脈</td><td>動悸、上室性頻脈、期外収縮</td></tr>
<tr><td>筋・骨格系</td><td>筋痙縮</td><td>胸痛</td><td>―</td></tr>
<tr><td>内分泌</td><td>―</td><td>高血糖</td><td>―</td></tr>
<tr><td>泌尿器</td><td>―</td><td>―</td><td>尿閉</td></tr>
<tr><td>一般的全身障害</td><td>―</td><td>―</td><td>過敏症、挫傷</td></tr>
</table></td><td>11.2 企業中核データシートを参考に設定した。</td></tr>
<tr><td>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］</td><td>13. 企業中核データシートを参考に本剤の薬理学的作用から考えられる症状を記載した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
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。	14.1.1 企業中核データシートを参考に設定した。
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。	14.1.2 企業中核データシートを参考に設定した。
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。	14.1.3 ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩及び類薬の添付文書を参考に、吸入ステロイドの一般的な注意として設定した。
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。	14.1.4 企業中核データシートを参考に設定した。

1.8.4　　添付文書（案）

2019年4月改訂（第1版）

処方箋医薬品※

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号
87229

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

Breztri Aerosphere 56･120inhalations

貯　　法：室温保存
有効期間：2年

	56吸入	120吸入
承認番号		
販売開始		

※注意－医師等の処方箋により使用すること

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

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
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）	
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	

3.2 製剤の性状

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
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・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）

5. 効能・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・用量

通常、成人には、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。

7. 用法・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

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］

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。

9.1.8 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。

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

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

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（0.2%）

11.1.2 重篤な血清カリウム値の低下（頻度不明）[10.2参照]

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
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。

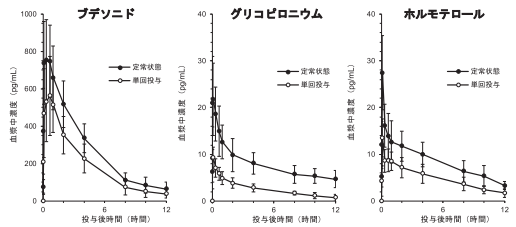
(2) アクチュエーターを週1回洗浄すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人

健康成人（15例）に本剤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。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$_{0\text{-}12}$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）に本剤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)]。

16.3 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）[10)]。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）[11),12)]。

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[13)]。

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[14)]。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[15)]。ブデソニドの代謝には主にCYP3A4が関与する（*in vitro* 試験）[16)]。

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）[17)]。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）[18)]。

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[19)]。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）[20)]。

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[14)]。

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[21)]。

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[19)]。

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[22)]。[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[23)]。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[24)]。[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

17.1.1 第III相国際共同臨床試験（KRONOS試験）[25)]

KRONOS試験は、慢性閉塞性肺疾患患者を対象に、本剤、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、本剤群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、本剤を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	本剤	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)
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	−
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）

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例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（本剤群とBUD160/FOR4.8μg群の比較→本剤群と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）

	本剤 (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]
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]

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、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）（KRONOS試験）

	本剤	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%)
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%)

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）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

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[26]。（本剤の承認された用法・用量は、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[27]。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[28]。

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[29]。

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[30]。

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[31]、動物モデルへの局所投与によって気道内好酸球数増加[32),33]、血管透過性亢進[34]、炎症性肺浮腫形成[35]及び気道粘液繊毛輸送能低下[36]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[37]、並びに、気道過敏反応[32),33]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[29),38),39),40]。

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[41]。

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[30]。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[42]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

19.1ブデソニド

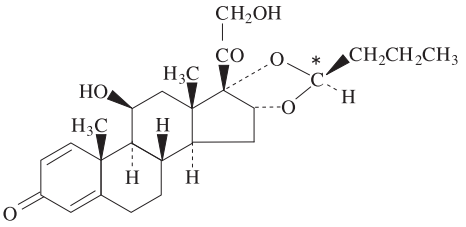
一般名：ブデソニド（Budesonide）（JAN）

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

分子式：$C_{25}H_{34}O_6$

分子量：430.53

化学構造式：



＊：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。

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。

19.2 グリコピロニウム臭化物

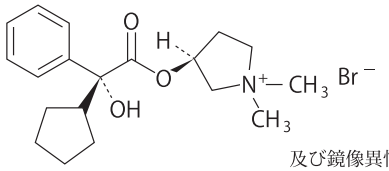
一般名：グリコピロニウム臭化物（Glycopyrronium Bromide）（JAN）

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

化学構造式：



及び鏡像異性体

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。

19.3 ホルモテロールフマル酸塩水和物

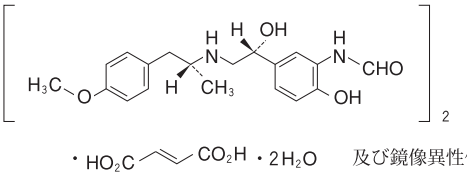
一般名：ホルモテロールフマル酸塩水和物（Formoterol Fumarate Hydrate）（JAN）（日局）

化学名：*N*-(2-Hydroxy-5-{(1*RS*)-1-hydroxy-2-[(1*RS*)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethylamino]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

化学構造式：



及び鏡像異性体

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。

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。

22. 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］

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MM月DD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MM月DD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MM月DD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MM月DD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MM月DD日承認、CTD2.7.2.2）

10）社内資料：ブデソニドの*in vitro* 血漿蛋白結合、1995

11）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MM月DD日承認、CTD2.7.2.1）

12）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）

13）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MM月DD日承認、CTD2.7.2.2）

14）社内資料：ブデソニドのヒトにおける代謝排泄、1984

15）Dahlberg E, et al. Mol Pharmacol. 1984;25:70-8

16）Jonsson G, et al. Drug Metab Dispos. 1995;23:137-42

17）社内資料：グリコピロニウムの*in vitro* 代謝（BE001294-70）（2019年MM月DD日承認、CTD2.7.2.1）

18）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MM月DD日承認、CTD2.7.2.1）

19）Rösenborg J, et al. Drug Metab Dispos. 1999;27:1104-16.

20）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）

21）Kaltiala E, et al. J Pharm Pharmacol. 1974;26:352-4.

22）社内資料：母集団薬物動態解析（2019年MM月DD日承認、CTD2.7.2.3）

23）Seidegård J. Clin Pharmacol Ther. 2000;68:13-7

24）Raaska K, et al. Clin Pharmacol Ther. 2002;72:362-9

25）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XX月XX日承認、CTD2.7.6.2）

26）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MM月DD日承認、CTD2.7.2.2）

27）Brattsand R, et al. Clin Ther. 2003;25 (Suppl C),C28-C41

28）Edsbäcker S, et al. Annals of Allergy, Asthma & Immunology 2002;88(6):609-16

29）Sykes DA, et al. J Pharmacol Exp Ther. 2012;343(2):520-8

30）Ullman A, et al. Allergy. 1992;47:384-7

31）Linden M, et al. Pulm Pharmacol. 1994;7:43-7

32）Woolley MJ, et al. J Appl Physiol. 1994;77:1303-8

33）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

34）Svensjö E, et al. Prog. Resp. Res. 1985;19:173-80

35）Brattsand R, et al. Amsterdam, Excerpta Medica. Proceeding from a Symposium in Basel, 1984:145-53

36）O'Riordan TG, et al. Am J Respir Crit Care Med. 1997;155:1522-8

37）Abraham WM, et al. Bull Eur Physiopathol Respir. 1986;22:387-92

38）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MM月DD日承認、CTD2.6.2.2）
39）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MM月DD日承認、CTD2.6.2.2）
40）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MM月DD日承認、CTD2.6.2.2）
41）Trifilieff A, et al. Toxicol Appl Pharmacol. 2015;287(1):9-16
42）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

1.9　一般的名称に係る文書

PT010

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

1.9.1　ブデソニド

JAN：（日本名）ブデソニド、（英名）Budesonide

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

INN：budesonide

1.9.2　グリコピロニウム臭化物

JAN：（日本名）グリコピロニウム臭化物、（英名）Glycopyrronium Bromide

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

INN：glycopyrronium bromide

1.9.3　ホルモテロールフマル酸塩水和物

JAN：（日本名）ホルモテロールフマル酸塩水和物、（英名）Formoterol Fumarate Hydrate

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

INN：formoterol

AstraZeneca

第１部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：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

版番号：[redacted]

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

PT010

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

1.10.1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td></td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>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）</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常、成人には、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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>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
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）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>急性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>性</th><th>投与量（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、μg/kg）</th><th>最大非致死量（μg/kg）</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td rowspan="2">吸入投与</td><td>雄、雌</td><td>2730/293/167、2010/375/199</td><td>2010/375/199</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>雄、雌</td><td>220/14/8.0、474/26/14</td><td>474/26/14</td></tr>
</table>
亜急性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>性</th><th>投与量（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、μg/kg/日）</th><th>無毒性量(μg/kg/日)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>3 カ月間反復吸入投与</td><td>雄
雌</td><td>3.3/0.21/0.11、
17/1.1/0.62、60/3.5/2.0</td><td>決定できず</td><td>体重増加抑制、アルブミン上昇、副腎及び胸腺重量減少、胸腺萎縮</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

化学名・別名	
副　作　用	副作用発現率（臨床検査異常を含む） 国際共同第 III 相試験（PT010006）本剤群 639 例（うち日本人患者 139 例）中 112 例（17.5%） 副作用の種類　例数 発声障害　19 例 筋痙縮　9 例 口腔カンジダ症　8 例 上気道感染　8 例 呼吸困難　5 例　等
会　社	アストラゼネカ株式会社　製剤：輸入

1.12　添付資料一覧

一般名：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

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子 データの 提出有無
第3部（モジュール3）品質に関する文書							
3.2 データ又は報告書							
3.2.S 原薬（ブデソニド）							
3.2.S.1 一般情報							
3.2.S.1.1	名称	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.1.2	構造	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.1.3	一般特性	該当なし					
3.2.S.2 製造							
3.2.S.2.1	製造業者	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2.3	原材料の管理	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	該当なし					
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯	該当なし					
3.2.S.3　特性							
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明	該当なし					
3.2.S.3.2	不純物	該当なし					
3.2.S.4　原薬の管理							
3.2.S.4.1	規格及び試験方法	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無

1.12　添付資料一覧

一般名：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

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子 データの 提出有無
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4.4	ロット分析	該当なし					
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.5　標準品又は標準物質							
3.2.S.5	標準品又は標準物質	該当なし					
3.2.S.6　容器及び施栓系							
3.2.S.6	容器及び施栓系	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.7　安定性							
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	該当なし					
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	該当なし					
3.2.S.7.3	安定性データ	該当なし					
3.2.S 原薬（グリコピロニウム臭化物）							
3.2.S.1 一般情報							
3.2.S.1.1	名称	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.1.2	構造	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.1.3	一般特性	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2 製造							
3.2.S.2.1	製造業者	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2.3	原材料の管理	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無

1.12　添付資料一覧

一般名：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

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子 データの 提出有無
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.3　特性							
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.3.2	不純物	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4　原薬の管理							
3.2.S.4.1	規格及び試験方法	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4.4	ロット分析	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.5　標準品又は標準物質							
3.2.S.5	標準品又は標準物質	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.6　容器及び施栓系							
3.2.S.6	容器及び施栓系	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.7　安定性							
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無

1.12　添付資料一覧

一般名：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

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子 データの 提出有無
3.2.S.7.3	安定性データ	AstraZeneca	20[redacted]- 継続中	海外	社内資料	評価	無
3.2.S 原薬（ホルモテロールフマル酸塩水和物）							
3.2.S.1 一般情報							
3.2.S.1.1	名称	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.1.2	構造	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.1.3	一般特性	該当なし					
3.2.S.2 製造							
3.2.S.2.1	製造業者	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2.3	原材料の管理	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.3　特性							
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明	該当なし					
3.2.S.3.2	不純物	該当なし					
3.2.S.4　原薬の管理							
3.2.S.4.1	規格及び試験方法	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無

1.12　添付資料一覧

一般名：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

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子 データの 提出有無
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	該当なし					
3.2.S.4.4	ロット分析	該当なし					
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性	該当なし					
3.2.S.5　標準品又は標準物質							
3.2.S.5	標準品又は標準物質	該当なし					
3.2.S.6　容器及び施栓系							
3.2.S.6	容器及び施栓系	該当なし					
3.2.S.7　安定性							
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	該当なし					
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	該当なし					
3.2.S.7.3	安定性データ	該当なし					
3.2.P　製剤							
3.2.P.1　製剤及び処方							
3.2.P.1	製剤及び処方	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2　製剤開発の経緯							
3.2.P.2.1	製剤成分	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2.2	製剤	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2.4	容器及び施栓系	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無

1.12　添付資料一覧

一般名：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

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子 データの 提出有無
3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器／用具との適合性	該当なし					
3.2.P.3　製造							
3.2.P.3.1	製造者	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.3.2	製造処方	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.4　添加剤の管理							
3.2.P.4.1	規格及び試験方法	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.4.6	新規添加剤	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5　製剤の管理							
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.4	ロット分析	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無

1.12　添付資料一覧

一般名：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

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子 データの 提出有無
3.2.P.5.5	不純物の特性	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.6　標準品又は標準物質							
3.2.P.6	標準品又は標準物質	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.7　容器及び施栓系							
3.2.P.7	容器及び施栓系	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.8　安定性							
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.8.3	安定性データ	AstraZeneca	20[redacted]- 継続中	海外	社内資料	評価	無
3.2.A.1　製造施設及び設備							
該当なし							
3.2.A.2　外来性感染性物質の安全性評価							
該当なし							
3.2.A.3　添加剤							
3.2.A.3	添加剤	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.R 各極の要求資料							
該当なし							
3.3 参考文献							
該当なし							

1.12　添付資料一覧

一般名：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

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子 データの 提出有無
第4部（モジュール4）非臨床試験報告書							
4.2 試験報告書							
4.2.1 薬理試験							
4.2.1.1 効力を裏付ける試験							
4.2.1.1.1	Glycopyrronium bromide: Antagonist Potency of Glycopyrronium bromide at Human Recombinant Muscarinic M_1 Receptors (huM_1) Assessed by Competition with [^{3}H]N MethylScopolamine for huM_1-Transfected Chinese Hamster Ovary (CHO) Cell Membranes In Vitro	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.1.2	Glycopyrronium bromide: Antagonist Potency of Glycopyrronium bromide at Human Recombinant Muscarinic M_2 Receptors (huM_2) Assessed by Competition with [^{3}H]N MethylScopolamine for huM_2-Transfected Chinese Hamster Ovary (CHO) Cell Membranes In Vitro	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.1.3	Glycopyrronium bromide : Antagonist Potency of Glycopyrronium bromide at Human Recombinant Muscarinic M_3 Receptors (huM_3) Assessed by Competition with [^{3}H]N MethylScopolamine for huM_3-Transfected Chinese Hamster Ovary (CHO) Cell Membranes In Vitro	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無

1.12　添付資料一覧

一般名：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

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌･その他	評価/参考 の別	電子 データの 提出有無
4.2.1.1.4	Glycopyrronium Bromide: Antagonist Potency of Glycopyrronium Bromide at Human Recombinant Muscarinic M_4 Receptors (huM_4) Assessed by Competition with [^{3}H]N MethylScopolamine for huM_4-Transfected Chinese Hamster Ovary (CHO) Cell Membranes In Vitro	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.1.5	Glycopyrronium Bromide: Antagonist Potency of Glycopyrronium Bromide at Human Recombinant Muscarinic M_5 Receptors (huM_5) Assessed by Competition with [^{3}H]N MethylScopolamine for huM_5-Transfected Chinese Hamster Ovary (CHO) Cell Membranes In Vitro	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.1.6	Glycopyrronium Bromide: Antagonist Potency of Glycopyrronium Bromide at Guinea pig Recombinant Muscarinic M_3 Receptors (gpM_3) Assessed by Competition with [^{3}H]N MethylScopolamine for gpM_3-Transfected Chinese Hamster Ovary (CHO) Cell Membranes In Vitro	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.1.7	Glycopyrronium bromide: Antagonist Potency of Glycopyrronium bromide at Human Recombinant Muscarinic M_2 Receptors (huM_2) Assessed by Antagonism of Methacholine Induced GTPγS Binding in huM_2-Transfected Chinese Hamster Ovary (CHO) Cell Membranes In Vitro	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無

1.12　添付資料一覧

一般名：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

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子 データの 提出有無
4.2.1.1.8	Glycopyrronium Bromide: Antagonist Potency of Glycopyrronium Bromide at Human Recombinant Muscarinic M_3 Receptors (huM_3) Assessed by Antagonism of Methacholine Induced Intracellular Calcium Flux in huM_3-Transfected Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells In Vitro	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.1.9	Glycopyrronium bromide: Antagonist Potency of Glycopyrronium bromide at Guinea Pig Muscarinic Receptors As Assessed by Inhibition Of Methacholine-induced Contraction of Isolated Guinea-pig Tracheal Rings In Vitro.	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書							
該当なし							
4.2.2.2 吸収							
該当なし							
4.2.2.3 分布							
4.2.2.3.1	Tissue Distribution and Excretion of Radioactivity Following a Single Intravenous or Oral Administration of 14C-AZ12392010 (glycopyrronium bromide) to Rats	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.2.4 代謝							
4.2.2.4.1	Glycopyrronium: Metabolite Profiles of Rat Plasma and Urine Following Oral and Intravenous Administration of [14C]Glycopyrronium	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.2.5 排泄							
該当なし							
4.2.2.6 薬物動態的薬物相互作用（非臨床）							
該当なし							
4.2.2.7 その他の薬物動態試験							

1.12　添付資料一覧

一般名：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

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子 データの 提出有無
該当なし							
4.2.3 毒性試験							
4.2.3.1 単回投与毒性試験							
4.2.3.1.1	Determining the Maximum Tolerated or Maximum Feasible Dose of Glycopyrrolate:Formoterol Fumarate:Budesonide, Formoterol Fumarate:Budesonide, and Budesonide Metered Dose Inhaler in Sprague Dawley Rats	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.1.2	Determining the Maximum Tolerated or Maximum Feasible Dose of Budesonide, Glycopyrrolate, and Formoterol Fumarate Containing Metered Dose Inhaler Formulations in Beagle Dogs	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.1.3	Determining the Maximum Tolerated or Maximum Feasible Dose of Formoterol Metered Dose Inhaler in Sprague Dawley Rats	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.1.4	Determining the Maximum Tolerated or Maximum Feasible Dose of Formoterol Metered Dose Inhaler in Beagle Dogs	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.1.5	Determining the Maximum Tolerated or Maximum Feasible Dose of Glycopyrrolate Metered Dose Inhaler in Sprague Dawley Rats	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.1.6	Determining the Maximum Tolerated or Maximum Feasible Dose of Glycopyrrolate Metered Dose Inhaler in Beagle Dogs	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無

1.12　添付資料一覧

一般名：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

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子 データの 提出有無
4.2.3.1.7	Determining the Maximum Tolerated or Maximum Feasible Dose of Glycopyrrolate + Formoterol Fumarate Combination Metered Dose Inhaler in Sprague Dawley Rats	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.1.8	Determining the Maximum Tolerated or Maximum Feasible Dose of Glycopyrrolate and Formoterol Fumarate Combination Metered Dose Inhaler in Beagle Dogs	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.2 反復投与毒性試験							
4.2.3.2.1	Budesonide pMDI: 14-Day Nose-Only Inhalation Exposure Study with Recovery in Rats	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.2.2	Glycopyrronium:Budesonide And Budesonide pMDI: 14-Day Face Mask Inhalation Exposure Study With Recovery In Male And Female Beagle Dogs	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.2.3	Formoterol Fumarate pMDI: 14-Day Nose-Only Inhalation Exposure Study with Recovery in Rats	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.2.4	Formoterol Fumarate pMDI: 14-Day Face Mask Inhalation Exposure Study with Recovery in Beagle Dogs	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.2.5	Glycopyrrolate pMDI: 14-Day Nose-Only Inhalation Exposure Study with Recovery in Male and Female B6C3F1 Mice	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.2.6	Glycopyrrolate: 14-Day Nose-Only Inhalation Exposure Study with Recovery in Rats	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無

1.12　添付資料一覧

一般名：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

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌･その他	評価/参考 の別	電子 データの 提出有無
4.2.3.2.7	Glycopyrrolate: 14-Day Face Mask Inhalation Exposure Study with Recovery in Beagle Dogs	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.2.8	Budesonide:Formoterol Fumarate pMDI: 14-Day Nose-Only Inhalation Exposure Study with Recovery in Rats	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.2.9	Glycopyrronium:Formoterol Fumarate:Budesonide pMDI And Budesonide:Formoterol Fumarate pMDI: 14-Day Face Mask Inhalation Exposure Study With Recovery In Male And Female Beagle Dogs	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.2.10	Budesonide:Glycopyrronium pMDI: 14-Day Nose-Only Inhalation Exposure Study with Recovery in Rats	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.2.11	Glycopyrrolate and Formoterol Fumarate pMDI: 14-Day Nose-Only Inhalation Exposure Study with Recovery in Rats	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.2.12	Glycopyrrolate and Formoterol Fumarate pMDI: 14-Day Face Mask Inhalation Exposure Study with Recovery in Beagle Dogs	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.2.13	Budesonide:Glycopyrronium:Formoterol Fumarate pMDI: 14-Day Nose-Only Inhalation Exposure Study with Recovery in Rats	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.2.14	Glycopyrronium:Budesonide pMDI and Budesonide pMDI: 90-Day Face Mask Inhalation Exposure Study in Male and Female Beagle Dogs	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無

1.12　添付資料一覧

一般名：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

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子 データの 提出有無
4.2.3.2.15	Glycopyrrolate and Formoterol Fumarate pMDI: 90-Day Face Mask Inhalation Exposure Study in Beagle Dogs	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.2.16	Budesonide:Glycopyrronium:Formoterol Fumarate: pMDI and Budesonide:Formoterol Fumarate pMDI: 90-Day Face Mask Inhalation Exposure Study in Male and Female Beagle Dogs	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.2.17	Glycopyrrolate pMDI: 6-Month Nose-Only Inhalation Exposure Study In Sprague Dawley Rats	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.2.18	Glycopyrrolate pMDI: 180-Day Face Mask Inhalation Exposure Study in Beagle Dogs	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.3 遺伝毒性試験							
4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験							
4.2.3.3.1.1	Bacterial Reverse Mutation Assay	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.3.1.2	*In Vitro* Mammalian Cell Micronucleus Assay in TK6 Cells	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験							
4.2.3.3.2.1	*In Vivo* Micronucleus Assay in Rats	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.4 がん原性試験							
4.2.3.4.1 長期がん原性試験							
4.2.3.4.1.1	Glycopyrrolate pMDI: Up to 104 Week Nose-Only Inhalation Toxicology Study in B6C3F1 Mice	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無

1.12　添付資料一覧

一般名：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

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子 データの 提出有無
4.2.3.4.1.2	Glycopyrrolate pMDI: Up to 104 Week Nose-Only Inhalation Toxicology Study in Sprague Dawley Rats	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験							
該当なし							
4.2.3.4.3 その他の試験							
該当なし							
4.2.3.5 生殖発生毒性試験							
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験							
4.2.3.5.1.1	Subcutaneous Reproductive Toxicity Study (Segment I) of Glycopyrrolate in Rats	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験							
4.2.3.5.2.1	Segment II Parenteral Dose Range-Finding Developmental Toxicity Study of Glycopyrrolate in Rats	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.5.2.2	Definitive Subcutaneous Developmental Toxicity Study (Seg II) of Glycopyrrolate in Rats	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.5.2.3	Segment II Parenteral Dose Range-Finding Developmental Toxicity Study of Glycopyrrolate in Rabbits	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.5.2.4	Definitive Subcutaneous Developmental Toxicity Study (Seg II) of Glycopyrrolate in Rabbits	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.5.3 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							
4.2.3.5.3.1	Segment III Reproductive/Developmental Toxicity Study of Glycopyrrolate in Rats	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験							
該当なし							
4.2.3.6 局所刺激性試験							
該当なし							

1.12　添付資料一覧

一般名：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

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子 データの 提出有無
4.2.3.7 その他の試験							
4.2.3.7.1 抗原性試験							
該当なし							
4.2.3.7.2 免疫毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験							
該当なし							
4.2.3.7.4 依存性試験							
該当なし							
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.7 その他の試験							
該当なし							
4.3 参考文献							
M2.4及びM2.6で引用した文献を添付した							

1.12　添付資料一覧

一般名：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

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子 データの 提出有無
第5部（モジュール5）臨床試験報告書							
5.2 全臨床試験一覧表							
5.2	全臨床試験一覧表	－	－	－	－	－	－
5.3 臨床試験報告書							
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書							
該当なし							
5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書							
5.3.1.2.1	PT010011試験報告書	Pearl Therapeutics	2017.11- 2017.12	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.3　In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書							
該当なし							
5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4.1	TSLR13-059試験報告書	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4.2	TSLR14-053試験報告書	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4.3	TSLR13-225試験報告書	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書							
5.3.2.1.1	BS001265-58試験報告書	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書							
5.3.2.2.1	BE001294-70試験報告書	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.2.2	BS001884-09試験報告書	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.2.3	BS001884-07試験報告書	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.2.4	BS001884-08試験報告書	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無

1.12　添付資料一覧

一般名：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

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子 データの 提出有無
5.3.2.2.5	CYP0750_R45試験報告書	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.2.6	BS002367-13試験報告書	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書							
5.3.2.3.1	16AZTrP2R2試験報告書	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.3.2	BS000901-62試験報告書	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.3.3	BS001265-54試験報告書	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.3.4	BS001265-55試験報告書	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
5.3.2.3.5	BS001265-56試験報告書	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書							
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.1.1	PT010001試験 治験総括報告書	Pearl Therapeutics	2013.11- 2013.12	海外	社内資料	参考	無
5.3.3.1.2	PT010002試験 治験総括報告書	Pearl Therapeutics	2014.6- 2014.9	海外	社内資料	参考	無
5.3.3.1.3	PT010003試験 治験総括報告書	Pearl Therapeutics	2014.9- 2014.10	海外	社内資料	評価	無
5.3.3.1.4	PT003010試験 治験総括報告書	Pearl Therapeutics	2014.7- 2014.9	海外	社内資料	参考	無
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.2.1	PT010018試験 治験総括報告書	Pearl Therapeutics	2017.8- 2017.12	海外	社内資料	参考	無
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書							
該当なし							
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書							
該当なし							
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書							

1.12　添付資料一覧

一般名：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

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子 データの 提出有無
5.3.3.5.1	PPK report	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書							
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
5.3.4.1.1	PT003009試験 治験総括報告書	Pearl Therapeutics	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
該当なし							
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1.1	PT0010801試験 治験総括報告書	Pearl Therapeutics	2009.4-2009.8	海外	社内資料	評価	無
5.3.5.1.2	PT001002試験 治験総括報告書	Pearl Therapeutics	2011.5-2011.10	海外	社内資料	評価	無
5.3.5.1.3	PT001003試験 治験総括報告書	Pearl Therapeutics	2012.4-2012.8	海外	社内資料	評価	無
5.3.5.1.4	PT001004試験 治験総括報告書	Pearl Therapeutics	2015.1-2015.9	国内	社内資料	評価	無
5.3.5.1.5	PT0050801試験 治験総括報告書	Pearl Therapeutics	2008.11-2009.5	海外	社内資料	評価	無
5.3.5.1.6	PT005003試験 治験総括報告書	Pearl Therapeutics	2011.5-2011.7	海外	社内資料	評価	無
5.3.5.1.7	PT008001試験 治験総括報告書	Pearl Therapeutics	2014.5-2015.9	海外	社内資料	評価	無
5.3.5.1.8	PT009001試験 治験総括報告書	Pearl Therapeutics	2014.8-2015.3	海外	社内資料	評価	無
5.3.5.1.9	PT0031002試験 治験総括報告書	Pearl Therapeutics	2010.3-2010.10	海外	社内資料	評価	無
5.3.5.1.10	PT003003試験 治験総括報告書	Pearl Therapeutics	2011.5-2011.11	海外	社内資料	評価	無
5.3.5.1.11	PT003004試験 治験総括報告書	Pearl Therapeutics	2011.7-2011.11	海外	社内資料	評価	無

1.12　添付資料一覧

一般名：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

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子 データの 提出有無
5.3.5.1.12	PT003005試験 治験総括報告書	Pearl Therapeutics	2012.5-2012.9	海外	社内資料	評価	無
5.3.5.1.13	PT003006試験 治験総括報告書	Pearl Therapeutics	2013.6-2015.2	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.1.14	PT003007試験 治験総括報告書	Pearl Therapeutics	2013.7-2015.2	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.1.15	PT003014試験 治験総括報告書	Pearl Therapeutics	2015.4-2017.8	国内／海外	社内資料	参考	無
5.3.5.1.16	PT010006試験 治験総括報告書	AstraZeneca	2015.8-2018.1	国内／海外	社内資料	評価	無
5.3.5.1.17	PT010007試験 治験総括報告書	AstraZeneca	2016.8-2018.6	国内	社内資料	評価	無
5.3.5.1.18	PT010008試験 治験総括報告書	AstraZeneca	2015.9-2017.9	海外	社内資料	評価	無
5.3.5.2　非対照試験報告書							
該当なし							
5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3.1	PT003 clinical summary	AstraZeneca	－	－	社内資料		－
5.3.5.4　その他の試験報告書							
該当なし							
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書							
該当なし							
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7.1	症例一覧表	－	－	－	社内資料	－	無
5.3.7.2	有害事象一覧表	－	－	－	社内資料	－	無
5.3.7.3	重篤な有害事象一覧表	－	－	－	社内資料	－	無
5.3.7.4	臨床検査異常値一覧表	－	－	－	社内資料	－	無
5.3.7.5	臨床検査値変動図	－	－	－	社内資料	－	無

1.12　添付資料一覧

一般名：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

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子 データの 提出有無
5.4　参考文献							
M2.5及びM2.7で引用した文献を添付した							