ビベスピエアロスフィア 28 吸入
ビベスピエアロスフィア 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

PT003

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 4
1.5.3.2　非臨床試験 4
1.5.3.3　臨床試験 5
1.5.4　GFF 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　GFF 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
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

GFF MDI（治験薬コード：PT003、以下「本剤」）は、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と、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。

本剤の有効成分である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。また本剤は承認申請時点において、米国及びカナダで既に COPD 治療薬として承認されている（販売名：Bevespi Aerosphere）。

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、LABA と LAMA の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　GFF 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 2.5.6.2 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 3 つの国際共同第 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。本剤は迅速かつ効果的に気管支拡張をもたらし、その気管支拡張効果はプラセボと比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のあるものであり、成分単剤である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、並びに Spiriva（チオトロピウム）と比較しても大きかった。さらに統計学的に有意かつ臨床的に意義のある症状改善、発作治療薬使用の減少、健康関連 QOL の向上、中等度又は重度 COPD 増悪のリスク低下も認められた。また本剤の安全性プロファイルは十分明らかになっており、かつ許容可能なものであった。

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行われていない。

図 1　　GFF 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I相試験 PT003010	
	第I相試験 PT003009	
	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 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 PT003008	
	第III相試験 PT010006	
	第III相試験 PT010007	

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

PT003

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
1.6.2　主要国の添付文書 4

表目次

表 1　主要国の承認状況 3

1.6.1　外国における使用状況

2019 年 4 月現在、36 の国または地域にて承認されている。承認状況の詳細を表 1に示した。

表 1　承認状況

国または地域名	販売名	承認年月日
米国	BEVESPI AEROSPHERE™ (glycopyrrolate and formoterol fumarate) inhalation aerosol, for oral inhalation use	2016 年 4 月 25 日
カナダ	Bevespi Aerosphere (glycopyrronium/formoterol fumarate dihydrate)	2018 年 3 月 5 日
オーストラリア	BEVESPI AEROSPHERE® 7.2/5	2018 年 9 月 27 日
トルコ共和国	BEVESPİ AEROSPHERE® 7.2 mcg/5.0 mcg pressurized suspension for inhalation	2018 年 10 月 26 日
台湾	Bevespi Aerosphere 7.2/5.0 micrograms Pressurised Inhalation, Suspension	2018 年 10 月 29 日
EU（28 カ国）及びアイスランド、リヒテンシュタイン及びノルウェー	Bevespi Aerosphere 7.2 micrograms/5 micrograms pressurised inhalation, suspension	2018 年 12 月 18 日

1.6.2　主要国の添付文書

- 米国添付文書
- EU 製品概要
- 企業中核データシート

BEVESPI AEROSPHERE――グリコピロレート／ホルモテロールフマル酸塩エアゾール剤、定量

AstraZeneca Pharmaceuticals LP

添付文書の要点

以下は要点であり、本剤を安全かつ有効に使用するうえで必要な情報を完全に網羅しているわけではない。添付文書の全文版を確認されたい。

BEVESPI AEROSPHERE™（グリコピロレート／ホルモテロールフマル酸塩）吸入用エアゾール剤、経口吸入用

米国での初回承認年：2016 年

警告：喘息関連死

枠組み警告の全文については全文版を参照。

- **本剤の有効成分のひとつであるホルモテロールフマル酸塩を含め、長時間作用型 β_2 刺激薬（LABA）は喘息関連死のリスクを高める。別の LABA（サルメテロール）のプラセボ対照比較試験で、サルメテロールの投与を受けた患者に喘息関連死の増加が認められた。サルメテロールでみられたこの現象は、ホルモテロールフマル酸塩を含むあらゆる LABA に共通する作用（クラスエフェクト）と考えられている（5.1）。**
- **喘息患者における本剤の安全性および有効性は確立されていない。本剤を喘息の治療に使用してはならない（5.1）。**

---------- 効能・効果 ----------

本剤 BEVESPI AEROSPHERE は抗コリン薬グリコピロレートと長時間作用型 β_2 刺激薬（LABA）ホルモテロールフマル酸塩を組み合わせた配合剤であり、慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者における気流閉塞に対する長期維持療法を適応とする（1）。

使用に関する制限事項：急性気管支痙攣の緩和や喘息の治療に使用してはならない（1、5.1、5.2）。

---------- 用法・用量 ----------

- 経口吸入専用。
- COPD の維持治療：1 日 2 回投与。1 回の投与につき 2 吸入を行う（2）。

---------- 剤形および含量 ----------

- 吸入用エアゾール剤：グリコピロレート（9 μg）とホルモテロールフマル酸塩（4.8 μg）の配合剤を吸入用エアゾール剤として含む加圧式定量吸入器。

- 2 吸入で 1 回の投与とする（3）。

----------禁忌----------

- 喘息の長期管理薬を使用していない喘息患者ではすべての LABA が禁忌である（4）。本剤を喘息の治療に使用してはならない（1）。
- グリコピロレート、ホルモテロールフマル酸塩その他本剤の成分に対する過敏症（4、5.5）。

---------- 警告および使用上の注意 ----------

- COPD の急性増悪期に投与を開始したり、急性症状の治療を目的として投与したりしてはならない（5.2）。
- 他の LABA 含有医薬品と併用してはならない。過量投与になるおそれがある（5.3、7.1）。
- 奇異性気管支痙攣が起こった場合は本剤の投与を中止し、他の治療法を開始すること（5.4）。
- 循環器系に疾患のある患者には慎重に投与すること（5.6）。
- 痙攣性疾患、甲状腺中毒症、糖尿病またはケトアシドーシスを有する患者には慎重に投与すること（5.7）。
- 低カリウム血症および高血糖が起こる可能性があるため注意すること（5.8）。
- 狭隅角緑内障を悪化させる可能性があるため、狭隅角緑内障を有する患者に対しては慎重に投与するとともに、症状発生時にはただちに医師に知らせるよう指示すること（5.9）。
- 尿閉を悪化させる可能性があるため、前立腺肥大症または膀胱頸部閉塞を有する患者に対しては慎重に投与するとともに、症状発生時にはただちに医師に知らせるよう指示すること（5.10）。

---------- 副作用 ----------

特に多くみられた副作用（発現率が 2%以上、かつプラセボよりも高かった）：尿路感染、咳嗽（6.1）

副作用とみられる事象の報告は AstraZeneca（1-800-236-9933）または FDA（1-800-FDA-1088 もしくは www.fda.gov/medwatch）まで連絡されたい。

----------相互作用----------

- 他のアドレナリン刺激薬との併用により作用が増強される可能性がある。併用は慎重に行うこと（5.3、7.1）。
- キサンチン誘導体、ステロイド薬、利尿薬または非カリウム保持性利尿薬との併用により低カリウム血症や心電図異常が助長される可能性がある。併用は慎重に行うこと（7.2、7.3）。
- 利尿薬：併用は慎重に行うこと。非カリウム保持性利尿薬に起因する心電図異常や低カリウム血症は β_2 刺激薬の併用投与により悪化する可能性がある（7.3）。
- モノアミンオキシダーゼ阻害薬、三環系抗うつ薬：併用はきわめて慎重に行うこと。循環器系に対するホルモテロールフマル酸塩の作用が増強される可能性がある（7.4）。
- β 遮断薬：併用は慎重に、医学上必要な場合にのみ行うこと（7.5）。
- 抗コリン薬：抗コリン薬同士を併用した場合、相加的な相互作用が起こる可能性がある。本剤と他の抗コリン薬を含む薬剤との併用は避けること（7.6）。

---------- 特定の集団での使用 ----------

- 重度腎機能障害を有する患者に対しては、リスクを上回るベネフィットが見込まれる場合に本剤の投与を検討すること（8.7）。

患者に伝えるべき事項および患者向け使用説明書を 17 章に記載しているので確認されたい。

改訂年月：2017 年 6 月

添付文書（全文版）：目次*

警告：喘息関連死

1　効能・効果

2　用法・用量

3　剤形および含量

4　禁忌

5　警告および使用上の注意

5.1.　喘息関連死

5.2.　対象疾患および急性発作の悪化

5.3.　過剰使用および他の長時間作用型 β_2 刺激薬との併用

5.4.　奇異性気管支痙攣

5.5.　即時型過敏症反応

5.6.　循環器系への影響

5.7.　併存疾患

5.8.　低カリウム血症および高血糖

5.9.　狭隅角緑内障の悪化

5.10.　尿閉の悪化

6　副作用

6.1.　臨床試験データ

7　相互作用

7.1.　アドレナリン刺激薬

7.2.　キサンチン誘導体、ステロイド薬、利尿薬

7.3.　非カリウム保持性利尿薬

7.4.　モノアミンオキシダーゼ阻害薬、三環系抗うつ薬、その他 QTc 間隔延長を起こす薬剤

7.5.　β遮断薬
7.6.　抗コリン薬
8　特定の集団での使用
8.1.　妊娠中の女性
8.2.　分娩中の女性
8.3.　授乳中の女性
8.4.　小児
8.5.　高齢者
8.6.　肝機能障害患者
8.7.　腎機能障害患者
10　過量投与
11　組成・性状
12　臨床薬理
12.1.　作用機序
12.2.　薬力学
12.3.　薬物動態
13　非臨床毒性
13.1.　がん原性、変異原性、生殖毒性
14　臨床成績
14.1.　用量探索試験
14.2.　検証試験
16　販売形態／保管および取り扱い
17　患者に伝えるべき事項

* 添付文書（全文版）で省略した章や項は記載していない。

添付文書（全文版）

警告：喘息関連死

長時間作用型 β_2 刺激薬（LABA）は喘息関連死のリスクを高める。本剤とは別の LABA（サルメテロール）を通常の喘息治療に追加し、安全性をプラセボと比較した米国での大規模比較試験で、サルメテロールの投与を受けた被験者に喘息関連死の増加が認められた。サルメテロールでみられたこの現象は、本剤の有効成分のひとつであるホルモテロールフマル酸塩を含むあらゆる LABA に共通する作用（クラスエフェクト）と考えられている。

喘息患者における本剤の安全性および有効性は確立されていない。本剤を喘息の治療に使用してはならない*［警告および使用上の注意（5.1）を参照］*。

1　効能・効果

本剤 BEVESPI AEROSPHERE はグリコピロレートとホルモテロールフマル酸塩を組み合わせた配合剤であり、慢性気管支炎や肺気腫といった慢性閉塞性肺疾患（COPD）の患者における気流閉塞に対する長期維持療法を適応とする。

使用に関する重要な制限事項：本剤を急性気管支痙攣の緩和や喘息の治療に使用してはならない*［警告および使用上の注意（5.1、5.2）を参照］*。

2　用法・用量

本剤（グリコピロレート 9 μg、ホルモテロールフマル酸塩 4.8 μg）は朝夕の 1 日 2 回投与とし、1 回の投与につき 2 吸入を行う。本剤は経口吸入専用である。1 日 2 回の 2 吸入よりも多く使用してはならない。

カートリッジ 1 本につき 28 吸入分または 120 吸入分が充填されている。カートリッジには残量カウンターが取り付けられており、残りの使用回数がわかるようになっている。残量カウンターの表示は 10 回の噴霧動作ごとに切り替わり、残り回数が少なくなってくると、数字の背景の色が赤に変わる。残量カウンターの表示がゼロになった時点で廃棄すること。

毎回正しい量の薬剤を噴霧するには空噴霧を行う必要がある。空噴霧は最初の使用の前に 4 回行う。毎回よく振ってから、顔にかからないよう何もない空間に向けて薬剤を噴霧すること。最後の使用から 8 日間以上が経過している場合はあらためて空噴霧を行なわなければならない。初回以外の空噴霧は 2 回とする。やはり毎回よく振ってから、顔にかからないよう何もない空間に向けて薬剤を噴霧すること。

3　剤形および含量

吸入用エアゾール剤：1 吸入につきグリコピロレート 9 μg およびホルモテロールフマル酸塩 4.8 μg を噴霧する加圧式定量吸入器。2 吸入で 1 回の投与とする。カートリッジ 1 本につき 28 吸入分または 120 吸入分が充填されている。カートリッジには残量カウンターが取り付けられており、オレンジ色の防塵キャップが付いた白いプラスチック製のアクチュエーターが付属している。

4　禁忌

喘息の長期管理薬を使用していない喘息患者ではすべての LABA が禁忌である*［警告および使用上の注意（5.1）を参照］*。本剤を喘息の治療に使用してはならない。

グリコピロレート、ホルモテロールフマル酸塩その他本剤の成分に対する過敏症を有する患者への本剤の投与は禁忌とする*［警告および使用上の注意（5.5）を参照］*。

5　警告および使用上の注意

5.1.　喘息関連死

- 喘息患者を対象とした大規模なプラセボ対照比較試験で、LABA が喘息関連死のリスクを増大させる可能性を示すデータが得られている。COPD 患者の死亡率を LABA が増大させるか否かに関しては、判断材料となるデータが存在しない。
- 本剤とは別の LABA（サルメテロール）またはプラセボを通常の喘息治療に追加し、安全性を互いに比較した米国での 28 週間のプラセボ対照比較試験で、サルメテロールの投与を受けた被験者における喘息関連死の増加が認められた（サルメテロール投与例 13,176 例中 13 例、プラセボ投与例 13,179 例中 3 例。相対危険度 4.37、95%信頼区間 1.25～15.34）。喘息関連死リスクの増大は、本剤の有効成分のひとつであるホルモテロールフマル酸塩を含むあらゆる LABA に共通する作用（クラスエフェクト）と考えられている。
- 喘息関連死の割合が本剤の投与を受けた患者で増加するか否かに関しては、判断できるだけの十分な試験実績がない。喘息患者における本剤の安全性および有効性は確立されていない。本剤は喘息の治療を目的とした薬剤ではない。

5.2.　対象疾患および急性発作の悪化

COPD の急性増悪は場合によっては命にかかわるため、急性増悪期の患者に本剤を投与してはならない。本剤は COPD の急性増悪期の患者での試験実績がない。急性増悪期の患者への本剤の投与は不適切である。

本剤は急性症状の緩和を目的として使用してはならない。すなわち、気管支痙攣の急性発作時に救助的に頓用してはならない。本剤は急性症状の緩和に用いた場合の試験実績がなく、急性症状の緩和を目的として追加投与してはならない。急性症状の治療には短時間作用型 β_2 刺激薬吸入剤を用いること。

短時間作用型 β_2 刺激薬吸入剤を定期的に（1 日 4 回など）使用している患者が本剤の使用を開始する場合は、当該吸入剤については定期使用を中止し、急性呼吸器症状の発現時の症状緩和にのみ用いるよう患者に指示すること。医師、医療機関は本剤を処方する際、短時間作用型 β_2 刺激薬吸入剤も処方し、その使用方法を患者に指導すること。短時間作用型 β_2 刺激薬吸入剤の使用頻度の増加から、至急の医療対応を要する疾患増悪を知ることができる。

COPD の増悪は数時間で急性的に起こる場合もあれば、数日またはそれ以上をかけて慢性的に起こる場合もある。本剤では気管支収縮の症状を管理しきれない、短時間作用型 β_2 刺激薬吸入剤の効果が十分でなくなってきた、短時間作用型 β_2 刺激薬吸入剤の吸入回数が普段よりも多い、といった場合、疾患が増悪している可能性がある。この場合はただちに患者の状態をあらためて評価するとともに、COPD の治療計画を見直すこと。こうした場合に本剤の 1 日投与量を推奨用量以上に増量することは適切ではない。

5.3.　過剰使用および他の長時間作用型 β_2 刺激薬との併用

他の β_2 刺激薬吸入剤と同様、本剤は推奨の用法・用量を上回る頻度、上回る量で使用したり、他の LABA 含有医薬品と併用したりしてはならない。こうした方法での使用は過量投与になるおそれがある。交感神経刺激薬吸入剤の過剰使用による循環器系への重大な影響や死亡が報告されている。本剤を使用している患者は理由の如何を問わず、他の LABA 含有医薬品を使用してはならない*［相互作用（7.1）を参照］*。

5.4.　奇異性気管支痙攣

他の吸入剤と同様、本剤は奇異性気管支痙攣を引き起こす可能性がある。奇異性気管支痙攣は場合によっては命にかかわる。本剤の投与開始後に奇異性気管支痙攣が発現した場合は短時間作用型気管支拡張薬の吸入剤による治療をただちに行ない、本剤の投与をただちに中止するとともに、他の治療法を開始すること。

5.5.　即時型過敏症反応

本剤の成分であるグリコピロレート、ホルモテロールフマル酸塩それぞれに関して、投与後に即時型過敏症反応が生じたとの報告がある。アレルギー反応を示唆する所見、特に血管性浮腫（呼吸困難や嚥下困難、舌、唇、顔の腫脹など）や蕁麻疹、皮疹が認められる場合は本剤の投与をただちに中止し、他の治療法を検討すること。

5.6.　循環器系への影響

他の β_2 刺激薬と同様、ホルモテロールフマル酸塩の投与により循環器系に重大な影響を来たす患者が存在する。こうした影響は脈拍数の増加や収縮期・拡張期血圧の上昇、症状の発現という形で認められている［*臨床薬理（12.2）を参照*］。こうした影響が起こると、場合によっては本剤の投与を中止しなければならない。加えて、β_2 刺激薬の投与により T 波の平低化や QTc 間隔の延長、ST 部分の下降といった心電図異常が生じたとの報告がある。なお、これらの所見の臨床的重要性は不明である。

したがって、循環器系に疾患のある患者、特に冠不全、心不整脈または高血圧を有する患者に対しては慎重に投与すること。

5.7.　併存疾患

あらゆる交感神経刺激アミン含有医薬品と同様、本剤は痙攣性疾患または甲状腺中毒症を有する患者や交感神経刺激アミンに対する感受性に異常のある患者には慎重に投与する必要がある。類似の β_2 刺激薬アルブテロールに関して、静脈内投与時ではあるが糖尿病やケトアシドーシスが悪化したとの報告がある。

5.8.　低カリウム血症および高血糖

β_2 刺激薬の投与により低カリウム血症を来たす患者が存在する。この場合の低カリウム血症は、おそらくは神経細胞内の短絡（intracellular shunting）を発現機序とし、循環器系に有害な影響を及ぼすおそれのある重大なものである*［臨床薬理（12.2）を参照］*。通常、カリウムの血清中濃度の減少は一時的であり、補充療法を要するものではない。また、β_2 刺激薬の投与により一過性の高血糖を来たす患者も存在する。COPD 患者を対象に本剤を投与し評価した 24 週間の臨床試験 2 件および 28 週間の長期安全性継続投与試験では、血糖値やカリウムの血清中濃度への本剤の影響を示すデータは得られなかった。

5.9.　狭隅角緑内障の悪化

狭隅角緑内障を有する患者には慎重に投与すること。本剤を処方する医師および処方を受ける患者は、急性狭隅角緑内障の自他覚症状（眼痛や眼部不快感、霧視、暈輪視、結膜うっ血による充血に起因する色視症、角膜浮腫など）が現われる可能性があるため注意すること。医師は患者に対し、これらの自他覚症状がひとつでも発現した場合はただちに医師の診察を受けるよう指示すること。

5.10.　尿閉の悪化

尿閉を有する患者には慎重に投与すること。本剤を処方する医師および処方を受ける患者、特に前立腺肥大症または膀胱頸部閉塞を有する患者は、尿閉の自他覚症状（排尿困難、排尿痛など）が現われる可能性があるため注意すること。医師は患者に対し、これらの自他覚症状がひとつでも発現した場合はただちに医師の診察を受けるよう指示すること。

6　副作用

本剤の有効成分のひとつホルモテロールフマル酸塩など、LABA は喘息関連死のリスクを増大させる。本剤を喘息の治療に使用してはならない*［枠組み警告、警告および使用上の注意（5.1）を参照］*。

以下の副作用は別項で詳しく説明している。

- 奇異性気管支痙攣*［警告および使用上の注意（5.4）を参照］*
- 過敏症反応*［禁忌（4）、警告および使用上の注意（5.5）を参照］*
- 循環器系への影響*［警告および使用上の注意（5.6）を参照］*
- 狭隅角緑内障の悪化*［警告および使用上の注意（5.9）を参照］*
- 尿閉の悪化*［警告および使用上の注意（5.10）を参照］*

6.1.　臨床試験データ

臨床試験はさまざまな条件で行なわれるため、ある薬剤の臨床試験で得られた副作用の発現率は別の薬剤の臨床試験で得られた発現率と直接比較できるわけではない。また実際の治療での発現率を反映しているとも限らない。

本剤の臨床開発プログラムには、24 週間肺機能試験 2 件、28 週間長期安全性継続投与試験 1 件、その他より短期間の試験 10 件を合わせて 4,911 例の COPD 患者が参加した。本剤の投与を 1 回でも受けた被験者の総数は 1,302 例となっている。以下の安全性データは 2 件の 24 週間試験および 1 件の 28 週間長期安全性継続投与試験に基づくものである。他の臨床試験ではこれらの検証試験と同様の副作用が認められた。

24 週間試験

表 1 に示した本剤投与群の副作用発現率は、24 週間のプラセボ対照比較試験 2 件（試験 1、試験 2。それぞれ n=2,100、n=1,610）での報告に基づく数値である。被験者 3,710 例のうち、男性の割合が 56%、白人の割合が 91%であった。また、平均年齢は 63 歳、平均喫煙歴は 51 pack-year、現喫煙者の割合は 54%であった。スクリーニングの時点で予測 1 秒量に対する気管支拡張薬投与後の平均は 1 秒率（FEV_1）の平均予測値は 51%（範囲：19～82%）、可逆性検査での平均改善率は 20%（範囲：–32～135%）であった。

各被験者に対し、本剤、グリコピロレート 18 μg、ホルモテロールフマル酸塩 9.6 μg およびプラセボの各 1 日 2 回投与ならびに実薬対照の投与のうちいずれかを治験治療として行なった。

表 1――慢性閉塞性肺疾患患者の本剤投与群で発現率が 2%以上、かつプラセボ投与群よりも高かった副作用

副作用	本剤 (n=1036) %	グリコピロレート 18 μg (n=890) %	ホルモテロールフマル酸塩 9.6 μg (n=890) %	プラセボ (n=443) %
呼吸器、胸郭及び縦郭障害				
咳嗽	4.0	3.0	2.7	2.7
感染症及び寄生虫症				
尿路感染	2.6	1.8	1.5	2.3

本剤投与群で発現率が 1%超 2%未満であったがプラセボ投与群よりは高かった副作用は、関節痛、胸痛、歯膿瘍、筋痙縮、頭痛、口腔咽頭痛、嘔吐、四肢痛、浮動性めまい、不安、口内乾燥、転倒、インフルエンザ、倦怠感、急性副鼻腔炎、挫傷などであった。

長期安全性継続投与試験

試験 1、試験 2 のいずれかを無事に完了した被験者 893 例に対し、28 週間の長期安全性継続投与試験で最長 28 週間の追加治療、前試験からの総投与期間にして最長 52 週間の治療を行なった。各被験者に対し、本剤、グリコピロレート 18 μg およびホルモテロールフマル酸塩 9.6 μg の各 1 日 2 回投与ならびに実薬対照の投与のうちいずれかを治験治療として行なった。試験 1、試験 2 のいずれかに参加した患者を引き続き被験者としたため、患者背景は上記の有効性に関するプラセボ対照比較試験と同様であった。報告された副作用も上記の 24 週間プラセボ対照比較試験と一貫していた。

その他の副作用：本剤の成分ホルモテロールフマル酸塩の副作用として、本剤に対する過敏症、高血糖、睡眠障害、激越、落ち着きのなさ、振戦、悪心、頻脈、動悸、不整脈（心房細動、上室性頻脈および期外収縮）などが認められている。

7　　相互作用

本剤の相互作用に関する正式な試験はこれまで行っていない。

7.1.　アドレナリン刺激薬

本剤以外のアドレナリン刺激薬を併用する場合は、投与経路の如何にかかわらず慎重に行うこと。本剤の成分のひとつ、ホルモテロールの交感神経刺激作用が増強される可能性がある*［警告および使用上の注意（5.3）を参照］*。

7.2.　キサンチン誘導体、ステロイド薬、利尿薬

キサンチン誘導体やステロイド薬、利尿薬を併用すると、本剤の成分のひとつであるホルモテロールなど β_2 刺激薬の投与によるカリウム濃度低下作用が増強される可能性がある。

7.3.　非カリウム保持性利尿薬

心電図異常や低カリウム血症のうち、非カリウム保持性利尿薬（ループ利尿薬、チアジド系利尿薬など）の投与に起因している可能性のあるものは、β_2 刺激薬の特に推奨用量を超える量での投与により急性的に悪化する場合がある。COPD 患者を対象に実施した 2 件の 24 週間プラセボ対照比較試験では、被験者の約 17%が試験中に非カリウム保持性利尿薬を使用した。非カリウム保持性利尿薬使用例における有害事象の発現率は本剤投与群とプラセボ投与群とで同程度であった。また、2 件の 24 週間試験の非カリウム保持性利尿薬使用例において、本剤投与群でプラセボ投与群と比較してカリウムの血清中濃度に治療の影響があったことを示すデータは得られなかった。とはいえ、本剤を非カリウム保持性利尿薬と併用する場合は慎重に行うことが望ましい。

7.4.　モノアミンオキシダーゼ阻害薬、三環系抗うつ薬、その他 QTc 間隔延長を起こす薬剤

アドレナリン刺激薬が循環器系に及ぼす作用が、モノアミンオキシダーゼ阻害薬や三環系抗うつ薬、その他 QTc 間隔延長作用が知られている薬剤との併用により増強される可能性がある。したがって本剤も他の β_2 刺激薬と同様、これらの薬剤による治療を受けている患者に対してはきわめて慎重に投与する必要がある。QTc 間隔延長作用が知られている薬剤は心室性不整脈のリスクを増大させる可能性もある。

7.5.　β 遮断薬

β アドレナリン受容体拮抗薬（β 遮断薬）と本剤を併用すると、作用が互いに干渉する可能性がある。β 遮断薬は β_2 刺激薬の治療効果を阻害するだけでなく、COPD 患者では重度の気管支痙攣を引き起こす場合もある。そのため通常は COPD 患者に心選択性 β 遮断薬を投与してはならないが、心筋梗塞後の予防投与など特定の状況下では、β 遮断薬の投与以外にとるべき手段がないことも考えられる。この場合は心選択性 β 遮断薬の投与を検討してもよいが、投与する場合は慎重に行うこと。

7.6.　抗コリン薬

抗コリン薬同士を併用した場合、相加的な相互作用が起こる可能性がある。本剤と他の抗コリン薬との併用は有害な抗コリン作用を引き起こす可能性があるため、避けること。

8　特定の集団での使用

8.1.　妊娠中の女性

催奇形性：

妊娠カテゴリーC。本剤やその成分であるグリコピロレート、ホルモテロールフマル酸塩について、妊娠中の女性を対象に、適切な対照を置いた適切な試験デザインで評価した事例は存在しない。動物での生殖発生試験の結果が必ずしもヒトには当てはまないことを考えると、妊娠中の女性に本剤を投与するのは胎児に及びうるリスクを上回るベネフィットが見込まれる場合に限定すべきといえる。女性患者に対しては、本剤の使用中に妊娠した場合は担当医に連絡するよう指示すること。

*グリコピロレート：*ラットでは成人の最大推奨 1 日吸入量（MRHDID）の約 18,000 倍、ウサギでは MRHDID の約 270 倍の投与量で、催奇形性を示すデータは得られなかった（比率は mg/m^2 単位での比較。ラットでは母動物に 65 mg/kg/day を経口投与。ウサギでは母動物に 0.5 mg/kg を筋肉内注射により投与）。

ヒトでの単回投与試験で、ごく少量のグリコピロレートが胎盤関門を通過することが判明した。

*ホルモテロールフマル酸塩：*ラットでは MRHDID の約 1,500 倍の投与量で催奇形性および胚傷害性を示して死産および乳仔の死亡を増加させ、仔の体重減少を引き起こすことが、ウサギでは MRHDID の約 61,000 倍の投与量で催奇形性を示すことがそれぞれ確認されている（比率は mg/m^2 単位での比較。ラットでは 3 mg/kg/day 以上、ウサギでは 60 mg/kg/day を母動物に経口投与）。

ラットでは MRHDID の約 1,500 倍の投与量（mg/m^2 単位での比較。3 mg/kg/day 以上を母動物に経口投与）で胎児に臍ヘルニアが、約 7,600 倍（mg/m^2 単位での比較。15 mg/kg/day を母動物に経口投与）で妊娠期間の延長および胎児の小顎症がそれぞれ認められた。別の試験では、MRHDID の約 600 倍の投与量（mg/m^2 単位での比較。最高 1.2 mg/kg/day を母動物に吸入投与）で催奇形性がみられなかった。

ウサギでは MRHDID の約 61,000 倍の投与量（mg/m^2 単位での比較。60 mg/kg/day を母動物に経口投与）で胎児に肝被膜下嚢胞が認められた。また、MRHDID の約 3,600 倍の投与量で催奇形性が認められなかった（mg/m^2 単位での比較。最高 3.5 mg/kg/day を母動物に経口投与）。

8.2.　分娩中の女性

早産または正期産に本剤が及ぼす影響を、適切な対照を置いた臨床試験で調べた事例は存在しない。β_2 刺激薬全般に子宮の収縮性を阻害する可能性があることを考えると、分娩中の女性に本剤を投与するのは予想されるリスクを上回るベネフィットが見込まれる場合に限定すべきといえる。

8.3.　授乳中の女性

本剤がヒトの乳汁に排泄されるか否かは不明である。ヒトの乳汁に排泄される薬剤が多く存在すること、また本剤の有効成分のひとつであるホルモテロールフマル酸塩がラットの乳汁に検出された事例があることから、授乳中の女性に本剤を投与する場合は慎重に行う必要がある。授乳中の女性による本剤の使用に関する比較試験のデータは存在しないため、授乳を中止させるか、それとも本剤の投与を中止するかを、本剤による治療が患者にとってどの程度重要かを考慮したうえで判断すること。

8.4.　小児

本剤は小児用ではない。小児における本剤の安全性および有効性は確立されていない。

8.5.　高齢者

現在得られているデータによれば、高齢者への投与時に用量調節は不要である。ただし、本剤に対して通常よりも高い感受性を示す高齢者が存在する可能性は否定できない。

COPD に対する本剤の検証的試験に参加した 65 歳以上の被験者 1,680 例のうち、290 例が 75 歳以上であった。これらの被験者と若年被験者との間で安全性および有効性の差は見られなかった。

8.6.　肝機能障害患者

肝機能障害患者を対象とした本剤の正式な薬物動態試験はこれまで行っていないが、ホルモテロールフマル酸塩の主な消失経路が肝臓での代謝であるため、肝機能に障害がある患者ではホルモテロールフマル酸塩が血漿中に蓄積する可能性がある。肝疾患を有する患者は状態を入念に観察すること。

8.7.　腎機能障害患者

腎機能障害患者を対象とした本剤の正式な薬物動態試験はこれまで行っていない。重度肝機能障害（クレアチニンクリアランス 30 mL/min/1.73 m^2 以下）または透析を要する末期腎疾患の患者に対しては、予想されるリスクを上回るベネフィットが見込まれる場合は本剤を投与すること*［薬物動態（12.3）を参照］*。

10　過量投与

本剤の過量投与の報告例はない。グリコピロレートとホルモテロールフマル酸塩、それぞれの過量投与に伴うリスクを以下に述べるが、本剤はこの両方の成分を含有しているため、下記のリスクの両方が本剤には該当する。過量投与の治療は本剤の投与中止に加え、適切な対症療法や支持療法を行う。慎重に投与するのであれば心選択性 β 遮断薬を検討してもよいが、この種の薬剤が気管支痙攣を引き起こす可能性は考慮しておくこと。過量投与が起こった場合は心モニタリングを行うことが望ましい。

<u>グリコピロレート</u>

本剤の成分のひとつ、グリコピロレートは高用量で投与した場合、悪心、嘔吐、浮動性めまい、頭部ふらふら感、霧視、眼圧上昇（痛み、視覚障害、充血のいずれかを伴うもの）、便秘、排尿困難といった抗コリン作用による自他覚症状を引き起こす可能性がある。ただし、COPD 患者における 144 μg 以下の単回吸入投与では全身性の有害な抗コリン作用はみられなかった。

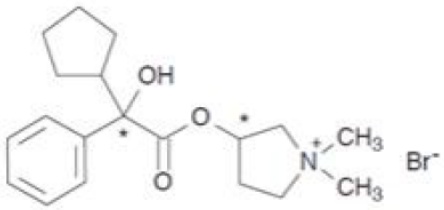
ホルモテロールフマル酸塩

ホルモテロールフマル酸塩の過量投与が仮に起こった場合、発作、狭心症、高血圧、低血圧、頻脈、心房性および心室性の頻脈性不整脈、神経過敏、頭痛、振戦、動悸、筋痙攣、悪心、浮動性めまい、睡眠障害、代謝性アシドーシス、高血糖、低カリウム血症など、β_2 刺激薬に典型的な作用が助長されるものとみられる。あらゆる交感神経刺激薬と同様、乱用すれば心停止、場合によっては死に至る可能性がある。

11　組成・性状

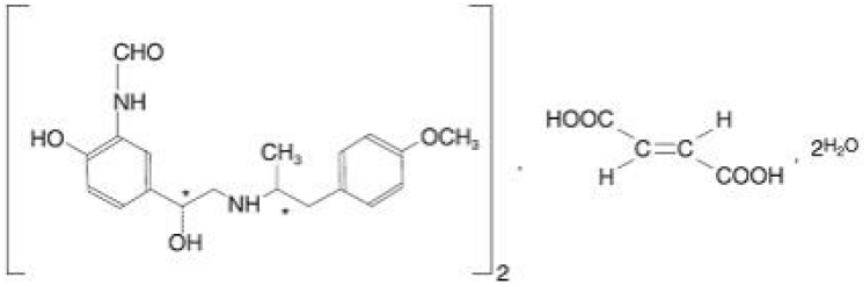
BEVESPI AEROSPHERE（グリコピロレート／ホルモテロールフマル酸塩）吸入用エアゾール剤は微粒子化した抗コリン薬グリコピロレートおよび微粒子化した長時間作用型 β_2 刺激薬ホルモテロールフマル酸塩の経口吸入用配合剤を含む加圧式定量吸入器である。

グリコピロレートは化学名 (*RS*)-[3-(*SR*)-hydroxy-1,1-dimethylpyrrolidinium bromide] α-cyclopentylmandelate で表わされる第 4 級アンモニウム塩である。性状は水に溶けやすい粉末であり、分子式 $C_{19}H_{28}BrNO_3$、分子量 398.33 g/mol を有する。構造式は以下のとおりである。



2 箇所のキラル中心（構造式中＊で表示）を有し、R,S 体と S,R 体とが 1:1 の割合で混ざり合ったラセミ体として存在する。グリコピロレートの陽イオン、グリコピロニウムが活性部分となる。

ホルモテロールフマル酸塩は化学名 *N*-[2-hydroxy-5-[(1RS)-1-hydroxy-2-[[(1RS)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl]-amino]ethyl]phenyl]formamide, (E)-2-butenedioate dihydrate で表わされる。性状は水に極めて溶けにくい粉末であり、分子式$(C_{19}H_{24}N_2O_4)_2{\cdot}C_4H_4O_4{\cdot}2H_2O$、分子量 840.91 g/mol を有する。構造式は以下のとおりである。



2 箇所のキラル中心（構造式中＊で表示）を有し、1 対のエナンチオマーからなる（R,R 体と S,S 体とのラセミ体）。

本剤 BEVESPI AEROSPHERE はヒドロフルオロアルカン（HFA 134a）を噴射剤に用いた加圧式定量吸入器であり、28 吸入分または 120 吸入分が充填されている。カートリッジには残量カウンターが取り付けられており、オレンジ色の防塵キャップが付いた白いプラスチック製のアクチュエーター本体兼マウスピースが付属している。

空噴霧後、1 回の噴霧動作につきグリコピロレート 10.4 μg（グリコピロニウム 8.3 μg に相当）、ホルモテロールフマル酸塩 5.5 μg がバルブから取り込まれ、グリコピロレート 9 μg（グリコピロニウム 7.2 μg に相当）、ホルモテロールフマル酸塩 4.8 μg がアクチュエーターから放出される。実際に肺に送達される薬剤の量は、吸入器の噴霧動作と送達系に吸い込む動作とのタイミングなど患者側の要因により異なる場合がある。本剤にはこれらの成分に加え、薬剤の結晶と共懸濁を形成する多孔質粒子も含まれている。多孔質粒子はリン脂質 1,2-ジステアリル-*sn*-グリセロ-2-ホスホコリン（DSPC）と塩化カルシウムからなり、この多孔質粒子と HFA 134a が製剤処方の添加剤である。

毎回正しい量の薬剤を噴霧するには空噴霧を行う必要がある。空噴霧は最初の使用の前に 4 回行う。毎回よく振ってから、顔にかからないよう何もない空間に向けて薬剤を噴霧すること。

最後の使用から 8 日間以上が経過している場合はあらためて空噴霧を行う。初回以外の空噴霧は 2 回とする。やはり毎回よく振ってから、顔にかからないよう何もない空間に向けて薬剤を噴霧すること。

12 臨床薬理

12.1. 作用機序

本剤 BEVESPI AEROSPHERE

グリコピロレートとホルモテロールフマル酸塩、それぞれの作用機序を以下に述べるが、本剤はこの両方の成分を含有しているため、下記の作用機序の両方が本剤には該当する。両成分は互いに異なる医薬品分類に属しており（長時間作用型ムスカリン拮抗薬、長時間作用型選択的 β_2アドレナリン受容体作動薬）、臨床的指標および生理学的指標に及ぼす影響も互いに異なる。

グリコピロレート

長時間作用型ムスカリン拮抗薬。ムスカリン拮抗薬は抗コリン薬と呼ばれることも多い。ムスカリン受容体のサブタイプ M1～M5 に対して同程度の親和性を示す。気道では、平滑筋に存在する M3 受容体の阻害により気管支拡張という薬理作用を発揮する。競合的かつ可逆的な拮抗性がヒトおよび動物に由来する受容体ならびに摘出器官標品で確認された。前臨床 *in vitro* および *in vivo* 試験では、メチルコリンおよびアセチルコリンにより惹起した気管支収縮に対する投与量依存的な抑制作用が 12 時間以上にわたって認められた。これらの知見の臨床上の重要性は不明である。グリコピロレート吸入後の気管支拡張は主に部位特異的な作用である。

ホルモテロールフマル酸塩

即効性の長時間作用型選択的 β_2アドレナリン受容体作動薬（β_2刺激薬）。吸入すると、肺に限局して気管支拡張薬として作用する。*In vitro* 試験では、β_2受容体に対して β_1受容体の 200 倍を超えるアゴニスト活性が認められた。*In vitro* での β_2受容体に対する結合選択性はアロブテロール

よりも高い（5 倍）が、サルメテロールはホルモテロールよりもさらに β_2 受容体に対する選択性が高い（3 倍）。

気管支平滑筋では β_2 受容体が、心臓では β_1 受容体がそれぞれ主なアドレナリン受容体だが、ヒトの心臓にも β アドレナリン受容体全体の 10～50%という割合で β_2 受容体が存在する。心臓に存在する β_2 受容体の機能の詳細は定かではないが、選択性の高い β_2 刺激薬でも心臓に影響を及ぼす可能性はあるといえる。

β_2 アドレナリン受容体作動薬はホルモテロールフマル酸塩も含め、その薬理作用の少なくとも一部を細胞内に存在するアデニルシクラーゼ、すなわちアデノシン三リン酸（ATP）から環状 3',5'-アデノシン一リン酸（環状 AMP）への変換において触媒として働く酵素の活性化に負っている。環状 AMP の量が増えると、気管支平滑筋が弛緩するとともに、細胞、特に肥満細胞からの即時型過敏反応の介在物質の放出が抑制される。

In vitro 試験では、ヒト肺からの肥満細胞性の介在物質（ヒスタミン、ロイコトリエンなど）の放出に対するホルモテロールフマル酸塩の抑制作用が認められている。また、麻酔状態のモルモットではヒスタミンにより惹起した血漿アルブミンの血管外漏出の、気道過敏のイヌではアレルゲンにより惹起した好酸球流入の、ホルモテロールフマル酸塩による抑制がそれぞれ認められている。これら *in vitro* 試験および動物実験の結果がヒトにどの程度該当するかは不明である。

12.2. 薬力学

循環器系への影響：*健康被験者*

本剤の QTc 間隔延長作用の有無を二重盲検、単回投与、プラセボ・陽性対照クロスオーバー試験で検討した。被験者は健康被験者 69 例であった。ベースライン補正した QTc 間隔に関して、プラセボ投与群との平均差の最大値（90%信頼区間上限）は本剤 2 吸入群で 3.1（4.7）ms、グリコピロレート 72 μg／ホルモテロールフマル酸塩 19.2 μg 2 吸入群で 7.6（9.2）ms であり、臨床上重要か否かの閾値である 10 ms には達しなかった。

用量依存的な心拍数の増加も認められた。ベースライン補正した吸入 10 分後の心拍数に関して、プラセボ投与群との平均差の最大値（90%信頼区間上限）は本剤 2 吸入群で 3.3（4.9）bpm、グリコピロレート 72 μg／ホルモテロールフマル酸塩 19.2 μg 2 吸入群で 7.6（9.5）bpm であった。

慢性閉塞性肺疾患

グリコピロレートとホルモテロールフマル酸塩との配合剤が COPD 患者の心調律に及ぼす影響を 2 週間および 24 週間の試験で評価した。評価方法は 24 時間ホルター心電図検査とした。治療はすべて 1 日 2 回投与とし、1 回の投与につき 2 吸入を行なった。ホルター心電図検査を受けた被験者の数は、2 週間試験ではグリコピロレート 18 μg／ホルモテロールフマル酸塩 4.8 μg 投与群 58 例、グリコピロレート 18 μg 投与群 58 例、ホルモテロールフマル酸塩 4.8 μg 投与群 60 例、24 週間試験では本剤投与群 171 例、グリコピロレート 9 μg 投与群 160 例、ホルモテロールフマル酸塩 4.8 μg 投与群 174 例、プラセボ投与群 80 例であった。臨床上意味のある心調律への影響は認められなかった。

12.3. 薬物動態

経口吸入後の薬物動態はグリコピロレート（用量 18～144 μg）、ホルモテロールフマル酸塩（用量 2.4～19.2 μg）ともに線形的であった。

吸収

*グリコピロレート：*COPD 患者に本剤を吸入投与すると、投与後 5 分で C_{max} に達する。反復投与時は投与開始後 2～3 日で定常状態に達すると予想され、曝露量は初回投与後の約 2.3 倍である。

*ホルモテロールフマル酸塩：*COPD 患者に本剤を吸入投与すると、投与後 20～60 分で C_{max} に達する。反復投与時は投与開始後 2～3 日で定常状態に達すると予想され、曝露量は初回投与後の約 1.5 倍である。

分布

*グリコピロレート：*母集団薬物動態解析における Vc/F（中心コンパートメントの分布容積）の推定値は 951 L、V2/F（末梢コンパートメントの分布容積）の推定値は 2019 L であった。

*ホルモテロールフマル酸塩：*母集団薬物動態解析における Vc/F（中心コンパートメントの分布容積）の推定値は 948 L、V2/F（末梢コンパートメントの分布容積）の推定値は 434 L であった。濃度 10～500 nmol/L の範囲での血漿蛋白結合率は 46～58%であった。

代謝

*グリコピロレート：*既報文献の情報によれば、グリコピロレートの消失過程全体に代謝が果たす役割は小さい。

*ホルモテロールフマル酸塩：*一次代謝はグルクロン酸抱合、そして O-脱メチル化を経ての不活性代謝物への抱合である。二次代謝の経路は脱ホルミル化、硫酸抱合などである。O-脱メチル化に関与する主な代謝酵素として、CYP2D6 および CYP2C が特定されている。

排泄

*グリコピロレート：*標識グリコピロレート 0.2 mg を静脈内投与した場合、投与後 48 時間の尿に放射能標識薬物の 85%が回収され、胆汁でも一部が回収された。母集団薬物動態解析により求めた終末相の消失半減期は 11.8 時間であった。

*ホルモテロールフマル酸塩：*健康被験者 4 例に標識ホルモテロールを経口および静脈内という 2 経路で同時投与し、その後の排泄を調査した。標識ホルモテロールの 62%が尿中に、24%が糞中にそれぞれ排泄された。母集団薬物動態解析により求めた終末相の消失半減期は 11.8 時間であった。

特定の集団

年齢、性別、人種／民族、体重の影響：

母集団薬物動態解析では、年齢、性別、人種／民族または体重の違いがグリコピロレートやホルモテロールの薬物動態に臨床上重要な影響を及ぼすことを示すデータは得られなかった。

*肝機能障害患者：*肝機能障害がグリコピロレートやホルモテロールの薬物動態に及ぼす影響の評価に特化した試験は行なわなかった。

*腎機能障害患者：*腎機能障害がグリコピロレートやホルモテロールの薬物動態に及ぼす影響の評価に特化した試験は行なわなかった。尿毒症があり腎移植治療を受けている患者にグリコピロレートを静脈内投与した場合、消失半減期の平均値（46.8 分）が腎機能正常例（18.6 分）と比べて有意に長かった。グリコピロレートの AUC の平均値（10.6 hr·μg/L）、血漿クリアランスの平均値（0.43 L/hr/kg）、投与後 3 時間の尿への排泄率の平均値（0.7%）にも、対照群（3.73 hr·μg/L、1.14 L/hr/kg、50%）との有意差が認められた。本剤を用いた母集団薬物動態解析では、中等度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 45 mL/min）を有する COPD 患者では腎機能が正常（ク

レアチニンクリアランス 94 mL/min）な COPD 患者と比べて全身曝露量（AUC_{0-12}）が約 45%増大するとの推定が示されている。

相互作用

グリコピロレートとホルモテロールフマル酸塩との併用吸入投与では薬物動態的相互作用は起こらないものと予想される。グリコピロレート、ホルモテロールフマル酸塩の薬物相互作用を調べるような個別の試験はこれまで行っていない。

13 非臨床毒性

13.1. がん原性、変異原性、生殖毒性

本剤 BEVESPI AEROSPHERE：本剤のがん原性の評価を目的とした動物での長期試験はこれまで行っていない。グリコピロレートとホルモテロールフマル酸塩、それぞれのデータを以下に示すが、本剤はこの両方の成分を含有しているため、下記のデータの両方が本剤には該当する。

グリコピロレート

グリコピロレートの吸入剤または他の剤形のがん原性の評価を目的とした動物での長期試験はこれまで行っていない。

細菌での復帰突然変異試験、TK6 細胞での *in vitro* 哺乳動物細胞小核試験、ラットでの *in vivo* 小核試験で変異原性は認められなかった。

ラットでの生殖発生試験で、食餌投与により妊娠率の投与量依存的な低下が生じた。イヌを用いた他の試験の結果からは、高投与量で顕著に現われる精液の分泌低下に起因している可能性が考えられる。

ホルモテロールフマル酸塩

ホルモテロールフマル酸塩のがん原性に関する長期試験をマウスおよびラットで実施した。マウスに対しては経口投与を、ラットに対しては吸入投与をそれぞれ行なった。

CD-1 マウスを用いた 24 カ月のがん原性試験で、0.1 mg/kg 以上［mg/m^2 単位での比較で、ヒトでの最大推奨 1 日吸入量（MRHDID）の約 25 倍］の経口投与により子宮平滑筋腫の発現率に用量依存的な増大が生じた。

Sprague-Dawley ラットを用いた 24 カ月のがん原性試験で、130 μg/kg（$\mu g/m^2$ 単位での比較で MRHDID の約 65 倍）の吸入投与により卵巣間膜平滑筋腫および子宮平滑筋腫の発現率が増大した。22 μg/kg（$\mu g/m^2$ 単位での比較で MRHDID の約 10 倍）で腫瘍は認められなかった。

雌のげっ歯類における生殖管の平滑筋腫の増加は他の β 刺激薬でも同様に認められている。この結果が臨床使用にどの程度該当するかは不明である。

プレート法による Ames 試験、マウスリンフォーマ試験、ヒトリンパ球での染色体異常試験、ラットでの小核試験で変異原性または染色体異常誘発性は認められなかった。

雄性ラットで 15 mg/kg（mg/m^2 単位での比較で MRHDID の約 7600 倍）の経口投与により受精能や生殖能力の低下が生じた。雄性ラットに 15 mg/kg（mg/m^2 単位での比較で MRHDID の約 7600 倍）を経口投与した別の試験では、精細管の萎縮、精巣内の精細胞残屑および精巣上体内の精子減少が認められた。3 mg/kg（mg/m^2 単位での比較で MRHDID の約 1500 倍）ではこのような影響はなかった。雌性ラットでは投与量 15 mg/kg（mg/m^2 単位での比較で MRHDID の約 7600 倍）まで受胎能への影響は認められなかった。

14　　臨床成績

本剤の臨床開発プログラムでは用量探索試験 8 件、24 週間のプラセボ対照肺機能試験 2 件を行ない、安全性と有効性を評価した。なお肺機能試験では 28 週間の継続投与試験も行ない、1 年間にわたって安全性を評価した。本剤の有効性は COPD 患者 822 例が参加した用量探索試験、そして同 3705 例が参加したプラセボ対照検証試験 2 件に基づくものである。

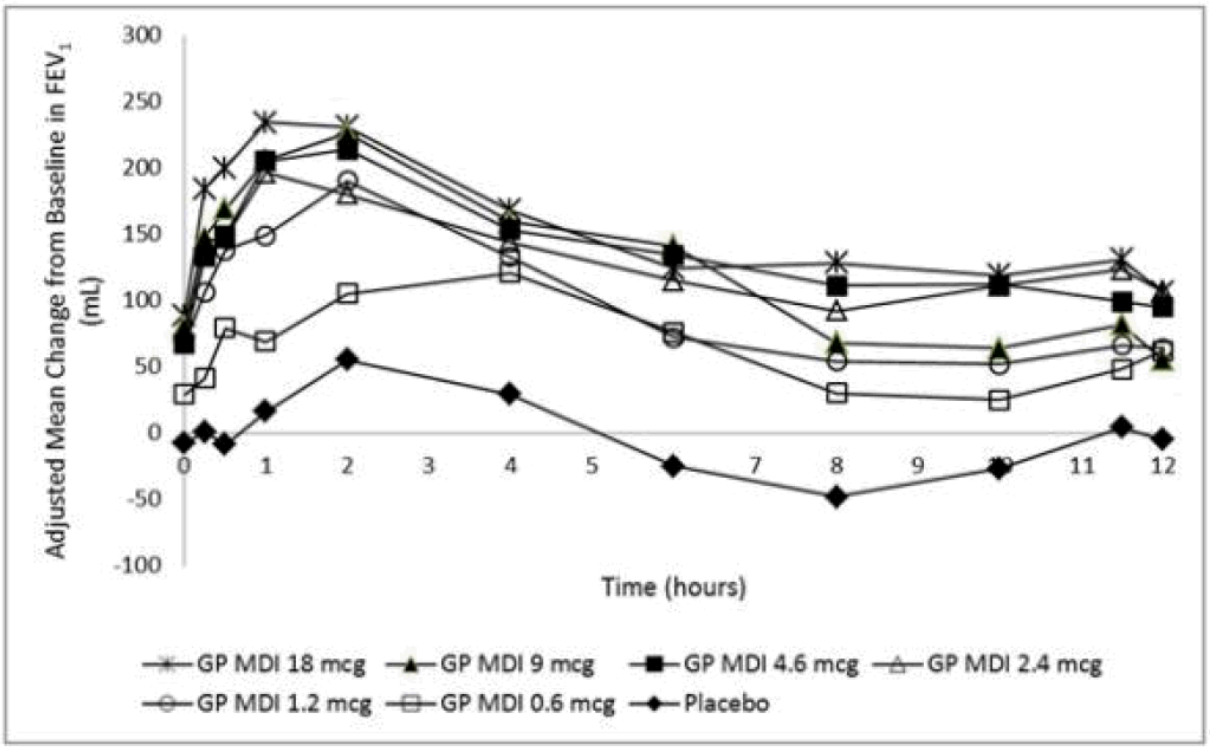
14.1.　用量探索試験

COPD 治療薬である本剤の用量設定はグリコピロレート、ホルモテロールフマル酸塩という各成分を個別に COPD 患者に投与して得られたデータを主な根拠とした。用量探索試験の結果をもとに設定したグリコピロレート 18 μg／ホルモテロールフマル酸塩 9.6 μg の 1 日 2 回投与という用量を、COPD 患者での検証試験で評価した。

グリコピロレート

COPD 患者 140 例を対象にグリコピロレート 6 投与量（GP MDI 18～0.6 μg）の 1 日 2 回投与および非盲検の陽性対照を評価した 14 日間の無作為化、二重盲検、プラセボ対照、不完全ブロッククロスオーバー試験を用量設定の根拠とした。同試験では投与量間で優劣が認められ、18 μg で 9、4.6、2.4、1.2 および 0.6 μg と比べて投与後 12 時間での FEV_1 改善率が高かった（図 1）。

図 1――投与 14 日目における FEV_1 のベースラインからの平均変化量の推移（MITT 集団）



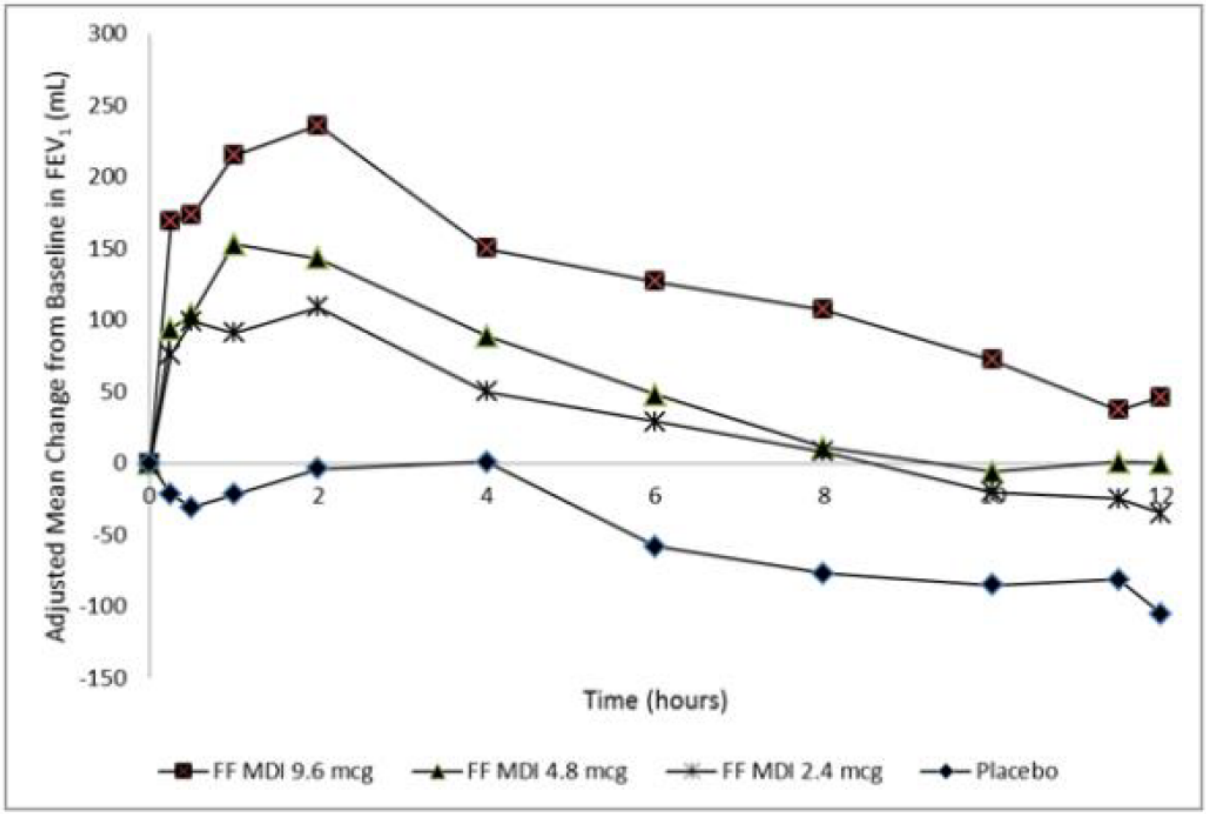
14 日間投与後のトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量に関して、グリコピロレート各投与量とプラセボとの差は 18 μg で 97 mL（95%信頼区間 45～149）、9 μg で 88 mL（95%信頼区間 37～139）、4.6 μg で 75 mL（95%信頼区間 24～125）、2.4 μg で 84 mL（95%信頼区間 33～135）、1.2 μg で 76 mL（95%信頼区間 22～129）、0.6 μg で 37 mL（95%信頼区間–17～91）であった。同じく COPD 患者を対象に実施した 2 件の追加用量探索試験（単回投与、7 日間投与）では 18 μg を超える量での投与を行なったが、効果の上積みはごくわずかであった。この結果を踏まえ、COPD 患者での検証試験では投与量 18 μg での 1 日 2 回投与を採用することとした。

さらに、非盲検でのイプラトロピウム臭化物吸入用エアゾール剤の 1 日 4 回投与との比較により適切な投与間隔を検討した。1 日 2 回投与を支持する結果が得られたため、COPD 患者での検証試験では 1 日 2 回投与を採用することとした。

ホルモテロールフマル酸塩

COPD 患者 34 例を対象にホルモテロールフマル酸塩 3 投与量（FF MDI 9.6、4.8、2.4 μg）、非盲検の陽性対照およびプラセボを評価した単回投与、無作為化、二重盲検、プラセボ対照クロスオーバー試験を用量設定の根拠とした。同試験では投与量間で優劣が認められ、9.6 μg で 4.8 および 2.4 μg と比べて投与後 12 時間での FEV_1 改善率が高かった（図 2）。

図 2――投与 1 日目における FEV_1 のベースラインからの平均変化量の推移



正規化した FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ のベースラインからの平均変化量に関して、ホルモテロールフマル酸塩各投与量とプラセボとの差は投与量 9.6 μg で 176 mL（95%信頼区間 138～214）、4.8 μg で

103 mL（95%信頼区間 66～140）、2.4 μg で 81 mL（95%信頼区間 45～118）であった。この結果を踏まえ、COPD 患者での検証試験では投与量 9.6 μg の 1 日 2 回投与を採用することとした。

14.2. 検証試験

本剤の臨床開発プログラムでは 24 週間の無作為化、二重盲検、プラセボ対照並行群間試験 2 件（試験 1、試験 2）を行なった。両試験は中等度から非常に重度の COPD 患者を対象に、肺機能に対する本剤の有効性を評価する目的で行なったもので、COPD の臨床診断を受けかつ年齢が 40～80 歳、喫煙歴が 10 箱年以上、アルブテロール投与後の FEV_1 が予測正常値の 80%未満、FEV_1/FVC 比 0.7 未満の患者 3,699 例を組み入れた。男性（56%）および白人（91%）が被験者の過半数を占め、平均年齢は 63 歳、平均喫煙歴は 51 箱・年（現喫煙者の割合は 54%）であった。スクリーニングの時点で気管支拡張薬投与後の FEV_1 の平均予測値は 51%（範囲 19～82%）、可逆性検査での平均改善率は 20%（範囲–32～135%）であった。

試験 1、試験 2 では本剤（グリコピロレート 18 μg／ホルモテロールフマル酸塩 9.6 μg）、グリコピロレート 18 μg、ホルモテロールフマル酸塩 9.6 μg およびプラセボの各 1 日 2 回投与（BID）を評価した。試験 1 では非盲検の陽性対照も評価した。主要評価項目は投与 24 週目におけるトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量とし、これをプラセボ、グリコピロレート 18 μg BID およびホルモテロールフマル酸塩 9.6 μg BID の結果と比較した。また、本剤とグリコピロレート 18 μg、本剤とホルモテロールフマル酸塩 9.6 μg との比較結果から、本剤の薬効に対する各成分の寄与を評価した。両試験とも、本剤投与群でプラセボ投与群、グリコピロレート 18 μg 投与群およびホルモテロールフマル酸塩 9.6 μg 投与群と比べ、投与 24 週目におけるトラフ FEV_1 のベースラインからの平均変化量により大きな増大が認められた。

表 2――試験 1、試験 2 の投与 24 週目における朝投与前トラフ FEV_1（mL）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（ITT 解析対象集団）

試験	N	投与 24 週目におけるトラフ FEV_1 のベースラインからの変化量		
		プラセボ* 最小二乗平均値 (95% CI)	グリコピロレート 18μg BID 最小二乗平均値 (95% CI)	ホルモテロールフマル酸塩 9.6μg BID 最小二乗平均値 (95% CI)
試験 1	429	N=161	N=344	N=367
本剤		150 mL	59 mL	64 mL
		(114, 186)	(31, 88)	(36, 92)
試験 2	433	N=170	N=367	N=350
本剤		103 mL	54 mL	56 mL
		(67, 140)	(25, 83)	(27,85)

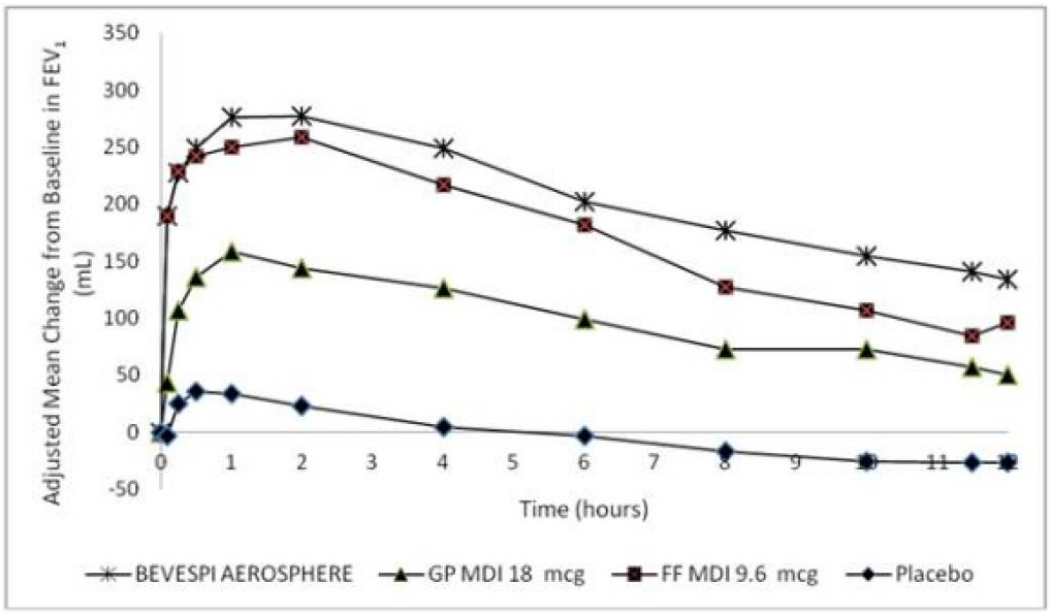
N = ITT 解析対象集団の例数
*プラセボ、グリコピロレート及びホルモテロールフマル酸塩群は本剤群と同一の吸入器及び添加剤を使用した。

現時点での限られたデータでは、年齢や性別、気流制限の程度、GOLD の病期、喫煙習慣の有無、吸入ステロイド薬の使用の有無にかかわらず一貫してトラフ FEV_1 の改善が認められている。

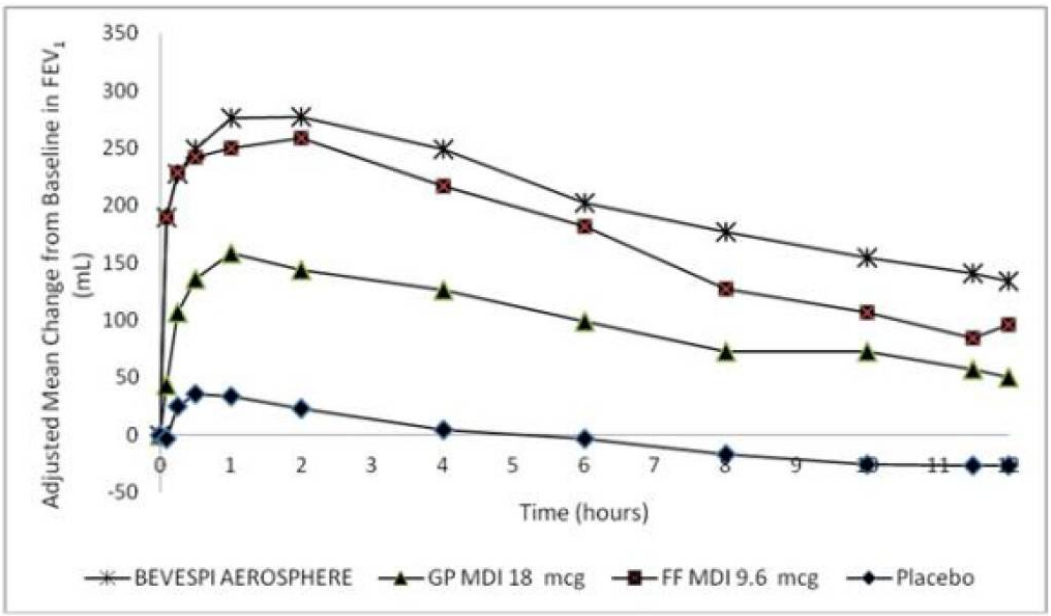
試験 1、試験 2 では一部の被験者（それぞれ n=718、n=585）を対象に、投与 1 日目および 12 週目に朝夕投与間の 12 時間にわたり継続的にスパイロメトリーを行なった。試験 1 での結果を図 3 に示す。試験 2 における本剤の FEV_1 $AUC_{0\text{-}12}$ 測定結果は試験 1 と同様であった。

図 3――投与 1 日目、12 週目における FEV_1 のベースラインからの平均変化量の推移（試験 1）

投与 1 日目



投与 12 週目



両試験とも、治験薬投与後 2 時間の最高 FEV_1 をピーク FEV_1 と定義した。投与 24 週目におけるピーク FEV_1 のベースラインからの平均改善率に関して、本剤投与群とプラセボ投与群との差は試験 1 で 291 mL（95%信頼区間 252～331）、試験 2 では 267 mL（95%信頼区間 226～308）であった。本剤は初回投与後 5 分で気管支拡張作用を発現しており、その時点でのプラセボ投与群に対する FEV_1 増加量の平均値は試験 1 で 187 mL（95%信頼区間 168～205）、試験 2 では 186 mL（95%信頼区間 164～207）であった。試験 1、試験 2 ともに本剤投与群でプラセボ投与群と比べ、1 日あたりのアルブテロール頓用回数が少なかった。

試験 1、試験 2 ではさらに、St. George's Respiratory Questionnaire（SGRQ）の評価を実施した。試験 1 での SGRQ に基づく奏効率（スコア 4 点以上の改善を奏効と定義）は本剤投与群 37%、グリコピロレート投与群 30%、ホルモテロールフマル酸塩投与群 35%、プラセボ投与群 28%、オッズ比は本剤対グリコピロレート 1.4（95%信頼区間 1.1～1.8）、本剤対ホルモテロールフマル酸塩 1.1（95%信頼区間 0.9～1.5）、本剤対プラセボ 1.5（95%信頼区間 1.1～2.1）であった。試験 2 でも同様の傾向が認められ、オッズ比は本剤対グリコピロレート 1.2（95%信頼区間 0.9～1.6）、本剤対ホルモテロールフマル酸塩 1.3（95%信頼区間 1.0～1.7）、本剤対プラセボ 1.3（95%信頼区間 0.9～1.8）であった。

16 販売形態／保管および取り扱い

本剤 BEVESPI AEROSPHERE 吸入用エアゾール剤は、圧縮ガスを充填した残量カウンター付きアルミカートリッジ、白いプラスチック製のアクチュエーター兼マウスピース、そしてオレンジ色の防塵キャップのセットとして販売している。120 吸入用カートリッジ 1 本あたりの正味充填量は 10.7 g（NDC 0310-4600-12）、28 吸入用カートリッジ（院内用）1 本あたりの正味充填量は 5.9 g（NDC 0310-4600-39）である。カートリッジを乾燥剤とともに封入したホイルパウチがカートンに収められている。カートンにはカートリッジ 1 本のほか医薬品ガイドが同梱されている。

本剤のカートリッジは必ず本剤のアクチュエーターとともに使用すること。また、本剤のアクチュエーターは本剤以外の吸入用製剤に使用しないこと。

カートリッジにまだ内容物が残っていると感じられても、表示されている吸入回数を使い切っている、すなわち残量カウンターの表示がゼロになっている場合は正しい量の薬剤は噴霧されない。残量カウンターの表示がゼロになるか、またはホイルパウチの開封から 3 カ月が経過した時点（いずれか早いほう）で廃棄すること。カートリッジを水に沈めて残量を計ること（浮力を利用した水中測定）は厳禁とする。

保管場所の室温は 20～25°C（68～77°F）に保つこと。ただし 15～30°C（59～86°F）の範囲内の温度変化は可とする［米国薬局方を参照］。

カートリッジを室温に戻してから使用することで、治療効果を最大限に得ることができる。よく振ってから使用すること。小児の手の届かない場所に保管すること。

圧縮物の取り扱い

穴を空けないこと。熱源や火気の近くで使用したり保管したりしないこと。温度が 49°C（120°F）を超える環境では破裂のおそれがある。火や焼却炉にカートリッジを投げ込むことは厳禁とする。噴霧は目に入らないように行うこと。

17 患者に伝えるべき事項

FDA が承認した患者向け添付文書（医薬品ガイド、使用説明書）を読むよう患者に指示すること。

喘息関連死：本剤の有効成分のひとつであるホルモテロールフマル酸塩を含め、LABA が喘息関連死のリスクを高めること、本剤を喘息の治療に使用してはならないことを伝える。

急性症状用ではないこと：本剤は COPD の急性症状の緩和を意図したものではなく、急性症状の緩和を目的としてみだりに使用してはならないことを伝える。急性症状の治療にはアルブテロールなど頓用吸入薬を使用するよう指示する。頓用吸入薬を処方し、使用方法を指導する。

以下のいずれかの場合はただちに医師の診察を受けるよう指示する。

- 症状が悪化した
- 頓用吸入薬が必要になる回数が普段よりも多い

患者は医師または医療機関から指示された場合を除き、本剤の使用を中止してはならない。本剤の使用を中止すると症状が再発する可能性がある。

他の長時間作用型 β_2 刺激薬の併用禁止：他の LABA 含有医薬品と併用しないよう指示する。また患者は本剤を、推奨の用法・用量を上回る頻度、上回る量で使用してはならない。

患者が短時間作用型 β_2 刺激薬吸入剤を定期的に使用している場合は、当該吸入剤については定期使用を中止し、急性呼吸器症状の発現時の症状緩和にのみ用いるよう指示する。

奇異性気管支痙攣：他の吸入剤と同様、本剤は奇異性気管支痙攣を引き起こす可能性がある。奇異性気管支痙攣が起こった場合は本剤の使用を中止するよう指示する。

β_2 刺激薬の投与に伴うリスク：動悸や胸痛、心拍数の増加、振戦、神経過敏といった β_2 刺激薬の有害作用を伝え、これらの自他覚症状がひとつでも発現した場合はただちに医師の診察を受けるよう指示する。

狭隅角緑内障の悪化：急性狭隅角緑内障の自他覚症状（眼痛や眼部不快感、霧視、暈輪視、結膜うっ血および角膜浮腫による充血に起因する色視症など）が現われる可能性があるため注意するよう、またこれらの自他覚症状がひとつでも発現した場合はただちに医師の診察を受けるよう指示する。

尿閉の悪化：尿閉の自他覚症状（排尿困難、排尿痛など）が現われる可能性があるため注意するよう、またこれらの自他覚症状がひとつでも発現した場合はただちに医師の診察を受けるよう指示する。

本剤の使用方法

患者は本剤の使用に際し、正しい使用方法を理解しておく必要がある*［使用説明書を参照］*。以下を指導すること。

使用は 1 日 2 回、1 回の使用につき 2 吸入（朝 2 吸入、夕 2 吸入）を経口で行う。

最初の使用の前に空噴霧を 4 回行う。毎回よく振ってから、顔にかからないよう何もない空間に向けて薬剤を噴霧する。最後の使用から 8 日間以上が経過している場合はあらためて空噴霧を行なわなければならない。初回以外の空噴霧は 2 回とする。やはり毎回よく振ってから、顔にかからないよう何もない空間に向けて薬剤を噴霧する。

薬剤が固まってノズルが詰まることを防ぐため、クリーニングを週 1 回、必ず行なわなければならない*［使用説明書を参照］*。クリーニングを行うには、カートリッジをアクチュエーターから取り出し、アクチュエーター内をぬるま湯で洗い、一晩自然乾燥させる。アクチュエーターが乾

いたらカートリッジを元通りに差し込み、空噴霧を 2 回行う。毎回よく振ってから、顔にかからないよう何もない空間に向けて薬剤を噴霧する。

使用し忘れた場合、次の使用は通常の時間に行う。処方箋に示されている使用回数よりも多く使用したり、1 回あたりの吸入回数よりも多く吸入したりしてはならない。

噴霧は目に入らないように行う。誤って目に入れてしまった場合は目を水で洗い、充血や痛みが続く場合は医療機関に受診する。

BEVESPI®、AEROSPHERE™、BEVESPI AEROSPHERE™はアストラゼネカグループの商標です。

付録 I

製品概要

▼本剤は、モニタリング強化の対象である。これによって新たな安全性情報が迅速に特定可能となる。医療従事者は、副作用が疑われる事象の報告が求められる。副作用の報告方法については 4.8 項を参照のこと。

1. 医薬品名

Bevespi Aerosphere 7.2 μg/5 μg 加圧吸入懸濁液

2. 組成・性状

1 回の噴霧（アクチュエーターからの送達量）で、グリコピロニウム臭化物 9 μg（グリコピロニウム 7.2 μg に相当する）及びホルモテロールフマル酸塩二水和物 5 μg を含有する。

これは、グリコピロニウム臭化物 10.4 μg（グリコピロニウム 8.3 μg に相当する）及びホルモテロールフマル酸塩二水和物 5.8 μg の metered dose に相当する。

全添加剤を 6.1 項に記載する。

3. 剤形

加圧吸入懸濁液（加圧吸入）。

白色懸濁液。

4. 臨床的特徴

4.1 適応症

Bevespi Aerosphere の適応症は、成人慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者の症状を緩和する気管支拡張剤維持療法である（5.1 項参照）。

4.2 用法・用量

用量

推奨用量は 1 日 2 回 2 吸入（朝 2 吸入、夕 2 吸入）である。

1 日 2 回 2 吸入を超えないよう患者に指導すること。

服薬を忘れた場合は、可能な限り速やかに吸入し、次の吸入は通常の時間に行うこと。服薬し忘れた分を取り戻すために 2 回分を一度に吸入しないこと。

特別な集団

高齢者

高齢患者に対する用量調節は不要である（5.2 項参照）。

腎機能障害

Bevespi Aerosphere は、軽度から中等度の腎機能障害患者において、推奨用量で使用することができる。重度の腎機能障害患者又は透析を必要とする末期腎疾患患者では、期待されるベネフィットが潜在的リスクを上回る場合にのみ使用すること（4.4 項及び 5.2 項参照）。

肝機能障害

Bevespi Aerosphere は、軽度から中等度の肝機能障害患者には、推奨用量で使用することができる。重度の肝機能障害患者への Bevespi Aerosphere の使用に関する関連データはなく、このような患者へは本剤を慎重に使用すること（4.4 項及び 5.2 項参照）。

小児集団

COPD の適応症に関して、小児及び青年（18 歳未満）における Bevespi Aerosphere の使用は該当しない。

投与方法

吸入薬として使用する。

使用方法

Bevespi Aerosphere を噴霧すると、一定量の懸濁液が加圧式容器から高速で排出される。吸入器からの噴霧と同時にマウスピースから吸入すると、吸気に続いて薬剤が気道に到達する。

注：患者に正しい吸入方法を指導すること。患者に下記を指示することが重要である。

- 各吸入器と同梱されている患者向け製品情報に記載された使用方法をよく読むこと。
- アルミホイルパウチに入っている乾燥剤が袋から漏れ出ている場合は、吸入器を使用しないこと。
- 吸入器を振ってプライミングを行い、初回使用前は 4 回、吸入器を 7 日間を越えて使用していなかった場合、低温にさらされていた場合、又は落としてしまった場合は 2 回、空中に噴霧する。

有効成分を適切に肺に届けるために、吸気に同期して噴霧しなければならない。

噴霧と吸気を同期させることが困難な患者は、本剤を適切に服薬するために、スペーサーを用いて本剤を使用することができる。AeroChamber Plus Flow-Vu スペーサーとの適合性が実証されている（5.2 項参照）。

4.3　禁忌

有効成分、又は 6.1 項に記載した添加剤のいずれかに対する過敏症。

4.4　特別な警告及び使用上の注意

喘息

Bevespi Aerosphere は喘息の治療に使用しないこと。

奇異性気管支痙攣

臨床試験では、推奨用量の Bevespi Aerosphere では奇異性気管支痙攣は認められなかった。奇異性気管支痙攣が発現した場合、本剤の投与を中止し、他の治療を考慮すること。

急性症状に対して使用しないこと。

Bevespi Aerosphere は、気管支痙攣の急性発作の治療、すなわちレスキュー治療には適応されない。

心血管系への影響

グリコピロニウム又はホルモテロールなどのムスカリン受容体拮抗薬及び交感神経刺激薬の投与後に、不整脈（心房細動及び頻脈等）などの心血管系への影響が認められることがある。臨床的に重大なコントロール不良の心血管疾患を有する患者は、臨床試験から除外された。虚血性心疾患、頻脈性不整脈、重度心不全などの重度の心血管障害のある患者には、Bevespi Aerosphere を慎重に使用すること。

甲状腺中毒症の患者、あるいは QTc 間隔の延長が認められている又は QTc 間隔の延長が疑われる患者に対しても慎重に使用すること（4.5 項参照）。

低カリウム血症

β_2 アドレナリン刺激薬が重大な低カリウム血症を引き起こす可能性があり、これによって不整脈が発現しやすくなる可能性がある。血清カリウム値の低下は通常は一過性であり、補充は不要である。重症 COPD 患者の場合、低酸素症及び併用療法により低カリウム血症が促進される場合がある（4.5 項参照）。

高血糖

高用量の β_2 アドレナリン刺激薬吸入により、血漿グルコース値が増加する場合がある。

抗コリン作用

本剤は抗コリン作用を有するため、症候性前立腺肥大症、尿閉、又は狭隅角緑内障の患者に対して慎重に投与すること（4.8 項参照）。

腎機能障害

グリコピロニウムは主に腎臓で排泄されるため、透析を必要とする末期腎疾患患者などの、重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 30 mL/分未満）を有する患者には、期待されるベネフィットが潜在的リスクを上回る場合にのみ、Bevespi Aerosphere を投与すること（5.2 項参照）。

肝機能障害

重度の肝機能障害患者では、期待されるベネフィットが潜在的リスクを上回る場合にのみ本剤を使用すること（5.2 項参照）。このような患者に対して、潜在的な副作用についての監視を行うこと。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

薬物動態学的相互作用

Bevespi Aerosphere に関する臨床薬物相互作用試験は実施していないが、*in-vitro* 試験に基づき、代謝性相互作用の可能性は低いと考えられる（5.2 項参照）。

グリコピロニウムは主に腎臓で除去されるため、腎排泄作用に影響を及ぼす医薬品との薬物相互作用が生じる可能性がある。*In vitro* において、グリコピロニウムは腎トランスポーターである OCT2 及び MATE1/2K の基質である。OCT2 及び MATE1 のプローブ阻害剤であるシメチジンが吸入グリコピロニウムの体内動態に及ぼす影響については、シメチジン併用によって、総全身曝露量（$AUC_{0\text{-}t}$）は 22%の増加、腎クリアランスは 23%の減少にとどまった。

薬力学的相互作用

その他の抗ムスカリン薬及び交感神経刺激薬

Bevespi Aerosphere と他の抗コリン薬及び／又は長時間作用性 β_2 アドレナリン刺激薬を含有する医薬品との併用は検討されていない。吸入ムスカリン拮抗薬または β_2 アドレナリン刺激薬の既知の副作用を増強する可能性があるため、併用は推奨されない（4.4 項及び 4.9 項参照）。

Bevespi Aerosphere を用いた *in-vivo* 薬物相互作用試験は実施されていないが、臨床試験では、短時間作用性 β_2 アドレナリン受容体拮抗薬、メチルキサンチン、経口及び吸入ステロイドなどの他の COPD 治療薬と併用した場合の相互作用についての臨床的エビデンスは示されていない。

薬剤性低カリウム血症

メチルキサンチン誘導体、ステロイド、又はカリウム非保持性利尿薬との併用投与により、β_2アドレナリン刺激薬の投与初期のカリウム低下作用の可能性が増強する場合があるため、併用の際には注意すること（4.4 項参照）。

β アドレナリン遮断薬

β アドレナリン遮断薬（点眼薬を含む）は、ホルモテロールなどの β_2 アドレナリン刺激薬の作用を減弱、又は阻害する可能性がある。非選択的又は選択的 β アドレナリン遮断薬との併用は、使用上やむを得ない理由がない限り避けること。β アドレナリン遮断薬の投与が必要な場合（点眼薬を含む）、心選択性 β アドレナリン遮断薬が望ましいが、その場合も慎重に投与すること。

その他の薬力学的相互作用

QTc 間隔延長が既知の医薬品を投与中の患者には、本剤を慎重に投与すること（4.4 項参照）。

4.6　受胎能、妊娠及び授乳

妊娠

妊婦における Bevespi Aerosphere の使用に関するデータはない。

ヒトを対象とした単回投与試験では、ごく少量のグリコピロニウムの胎盤関門通過が認められた。動物試験では、非常に高用量が投与された、あるいは全身曝露レベルが非常に高かった生殖試験において、ホルモテロール及びグリコピロニウム各薬剤により有害な作用が発現した（5.3 項参照）。

妊娠中は、期待されるベネフィットが潜在的リスクを上回る場合にのみ、Bevespi Aerosphere を使用すること。

授乳

グリコピロニウム又はホルモテロールの、ヒトの母乳中への排泄の有無は不明である。ラットでは、グリコピロニウム及びホルモテロールの母乳中への移行を示すエビデンスが報告されている。

授乳中の女性への Bevespi Aerosphere の投与は、期待される母体へのベネフィットが乳児で予想されるリスクを上回る場合にのみ考慮すること（5.3 項参照）。

生殖能

ラットの試験では、ホルモテロールの用量がヒトにおける最大曝露量を上回る用量でのみ、受胎能に対する有害な作用が認められた（5.3 項参照）。グリコピロニウムによるラットの受胎能に対する有害な作用は認められなかった。推奨用量の Bevespi Aerosphere を投与した場合に、ヒトの受胎能に影響を及ぼす可能性は低い。

4.7　運転及び機械操作能力に対する影響

Bevespi Aerosphere の自動車の運転及び機械の操作能力への影響はない、又は無視できる程度である。但し、浮動性めまい及び悪心は高頻度の副作用であるため、これについて自動車の運転または機械の操作時に考慮すること。

4.8 副作用

安全性プロファイルの要約

安全性プロファイルは、配合剤の個々の成分に関連する抗コリン作用及び β_2 アドレナリンのクラスエフェクトを特徴とする。臨床開発プログラム（Bevespi Aerosphere を投与された患者 1,588 例で構成される）で報告された高頻度の副作用は、頭痛（1.9%）、悪心（1.4%）、筋痙縮（1.4%）及び浮動性めまい（1.3%）であった。

副作用一覧表

副作用一覧表は、臨床試験における Bevespi Aerosphere の投与経験、及び各成分の投与経験に基づく。

副作用の頻度は以下の慣例を用いて定義する：非常に高頻度（1/10 以上）、高頻度（1/100 以上 1/10 未満）、低頻度（1/1,000 以上 1/100 未満）、まれ（1/1 万以上 1/1,000 未満）、非常にまれ（1/1 万未満）、及び不明（入手しているデータから推定できない）。

表 1　　頻度及び器官別大分類（SOC）別の副作用

器官別大分類	基本語	頻度
免疫系障害	発疹及びそう痒症を含む過敏症反応	低頻度
代謝および栄養障害	高血糖[1]	低頻度
精神障害	不安	高頻度
	激越 落ち着きのなさ 不眠症	低頻度
神経系障害	頭痛[1] 浮動性めまい	高頻度
	振戦[1]	低頻度
心臓障害	頻脈 動悸 不整脈（心房細動、上室性頻脈、及び期外収縮）	低頻度
胃腸障害	口内乾燥[2]、悪心	高頻度
筋骨格系および結合組織障害	筋痙縮[1]	高頻度
腎および尿路障害	尿閉[2]	低頻度
一般・全身障害および投与部位の状態	胸痛	高頻度

[1] ホルモテロールと関連がある副作用
[2] グリコピロニウムと関連がある副作用

副作用が疑われる事象の報告

医薬品の承認後に副作用が疑われる事象を報告することは重要である。これによって、医薬品のベネフィット／リスクバランスを継続的にモニタリングすることができる。医療従事者は、付録Ⅴに記載する各国の報告システムにより、副作用が疑われる事象を報告するよう求められる。

4.9　過量投与

本剤の過量投与により、抗コリン作用及び／又は β_2 アドレナリン作用性の徴候及び症状が増強されることがある。頻度が高い徴候／症状は、霧視、口内乾燥、悪心、筋痙縮、振戦、頭痛、動悸、及び収縮期高血圧等である。

過量投与が認められた場合は、必要に応じて適切に観察しながら支持療法を行うこと。

5.　薬理学的特性

5.1　薬力学的特性

薬効分類：閉塞性気道疾患治療薬：アドレナリンと抗コリン薬の配合剤、ATC コード：R03AL07。

作用機序

Bevespi Aerosphere は、2 種類の気管支拡張薬（長時間作用性ムスカリン拮抗薬（又は抗コリン薬）であるグリコピロニウム、及び速やかに作用を発現する長時間作用性 β_2 アドレナリン刺激薬であるホルモテロール）を含有する。

グリコピロニウムは、ムスカリン受容体サブタイプである M1～M5 と同様の親和性を有する。気道において、平滑筋の M3 受容体阻害により薬理作用を示し、気管支を拡張する。ホルモテロールは、アデニル酸シクラーゼの活性化によりサイクリック AMP が増加することによって、気道平滑筋を直接弛緩させる。作用機序の異なるこれらの物質の配合により、それぞれの成分単独と比較して、相加効果が得られる。

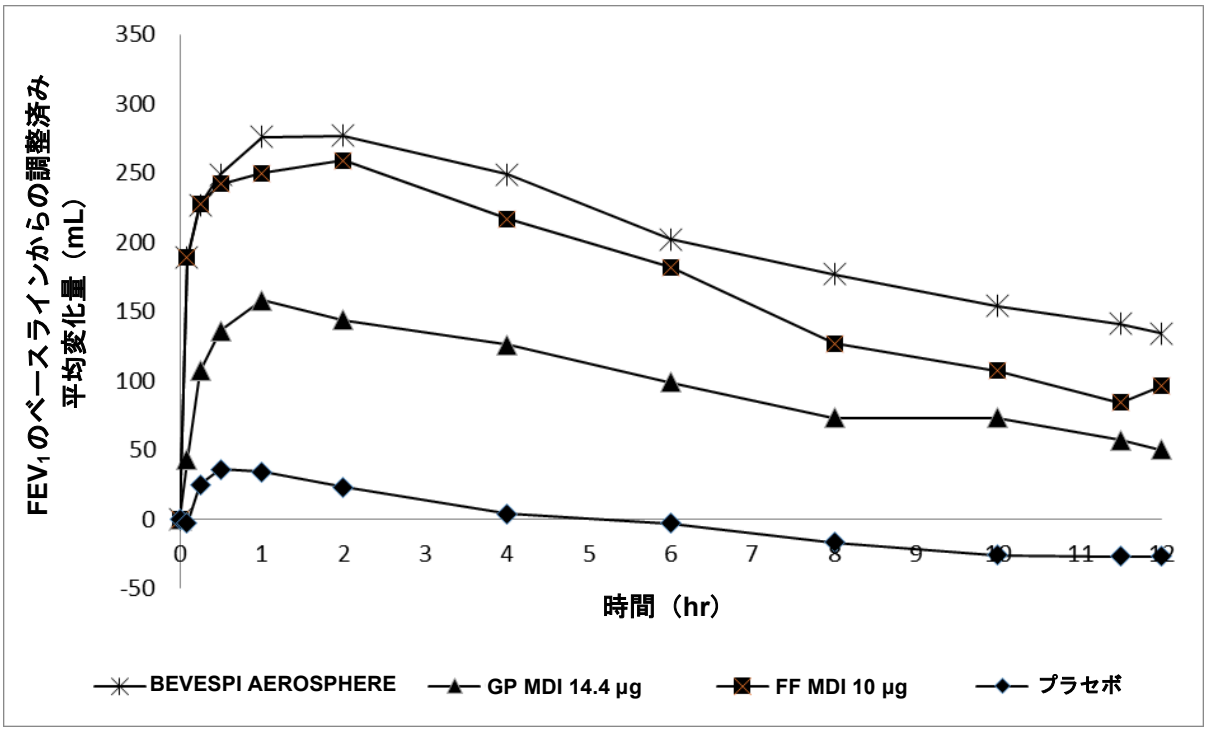
肺の中枢気道及び末梢気道において、ムスカリン受容体と β_2 アドレナリン受容体の密度が異なり、ムスカリン拮抗薬は中枢気道の弛緩に効果を示し、β_2 アドレナリン刺激薬は末梢気道の弛緩に効果を示す。併用療法によって、中枢気道も末梢気道も弛緩することにより、この薬剤が肺機能に有益な効果を示す可能性がある。

薬力学的作用

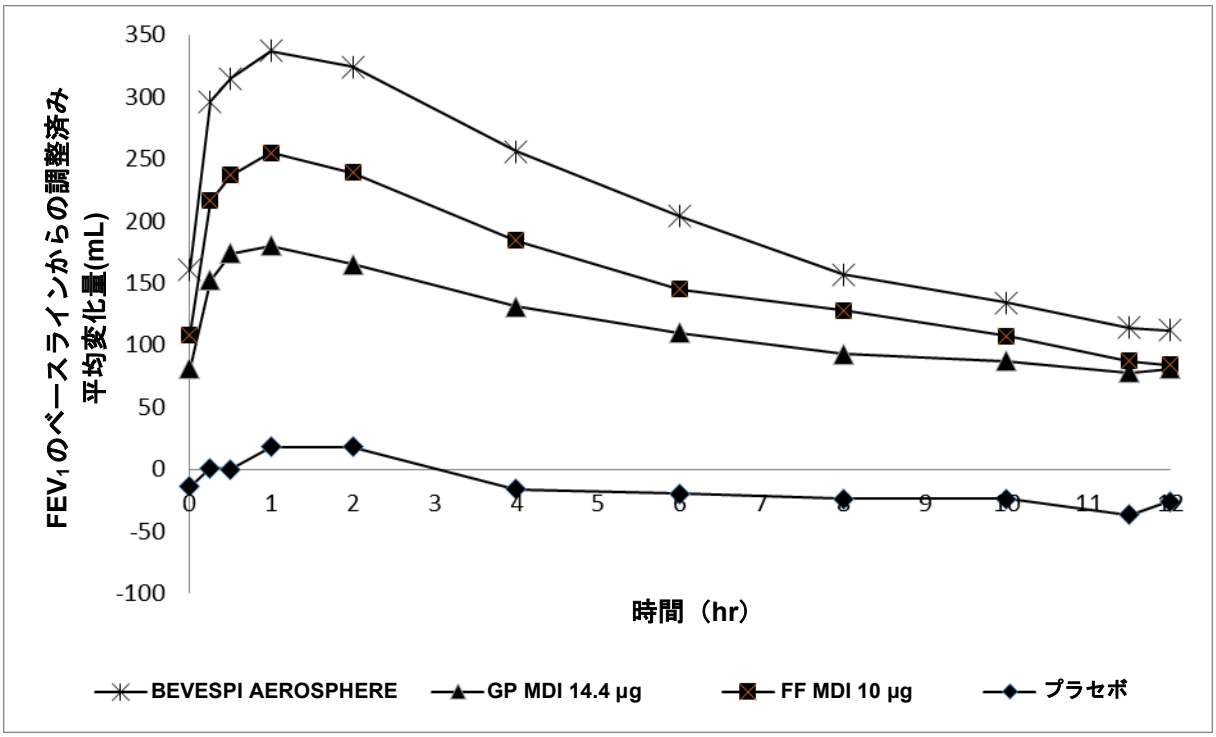
24 週間の第 III 相 3 試験（PINNACLE 1、PINNACLE 2、PINNACLE 4）において、Bevespi Aerosphere は、プラセボと比較して肺機能が改善し（朝の投与前におけるトラフ 1 秒量［FEV_1］により測定）、Day 1 の初回投与 5 分後に作用発現が認められた（PINNACLE 1、PINNACLE 2 及び PINNACLE 4 においてプラセボと比較してそれぞれ 187 mL、186 mL、及び 179 mL の改善［$p<0.001$］）。PINNACLE 1 における Day 1 及び Week 12 の連続 FEV_1 測定値に基づく平均気管支拡張効果を図 1 に示す。PINNACLE 2 の結果は、PINNACLE 1 で認められた結果と同様であった。

図 1　　FEV_1 のベースラインからの経時的変化平均値（Day 1 及び Week 12）

DAY 1



Week 12



心臓電気生理学

健康被験者 69 例を対象としたプラセボ及び実薬対照（モキシフロキサシン）Thorough QT 試験では、閾値を 10 ms としたとき、QT 間隔に対する臨床上関連する影響は認められなかった。ベースライン及び被験者別に補正した QT の、プラセボとの差の最大平均値（90%信頼区間上限）は、Bevespi Aerosphere（14.4/10 μg）が 3.1（4.7） ms であり、グリコピロニウム／ホルモテロール（グリコピロニウムは推奨用量の 8 倍、ホルモテロールは推奨用量の 4 倍）では 7.6（9.2） ms であった。

臨床有効性

Bevespi Aerosphere の臨床開発プログラムには、中等症から最重症の COPD 患者 5,433 例を対象とした 24 週間の無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間ピボタル第 III 相 3 試験（PINNACLE 1、PINNACLE 2、及び PINNACLE 4）が含まれた。

肺機能への作用

PINNACLE 1、PINNACLE2、及び PINNACLE4 試験において、Bevespi Aerosphere はプラセボ、グリコピロニウム、ホルモテロールと比較して、24 週間後のトラフ FEV_1 の改善を示した（$p<0.0001$）［表 2 参照］。経時的な気管支拡張作用の減弱は認められなかった。また、Bevespi Aerosphere は、プラセボ、グリコピロニウム、及びホルモテロールと比較して、24 週間後における投与後 2 時間以内のピーク FEV_1 の改善を示した（$p<0.0001$）［表 2 参照］。

年齢、性別、気流制限の程度、ベースラインの症状、喫煙状況、吸入コルチコステロイド使用によらず、トラフ FEV_1 の改善が認められた。

症状アウトカム

息切れ：

PINNACLE 1 及び PINNACLE 2 において、Bevespi Aerosphere は、プラセボ及びグリコピロニウムと比較して、24 週間後の Self-administered Computerised Transitional Dyspnoea Index（SAC TDI）focal スコアで示される息切れの改善を示した（表 2 参照）。PINNACLE 2 では、ホルモテロールと比較して改善が認められた（表 2 参照）。PINNACLE 4 では、Bevespi Aerosphere は、プラセボ及びグリコピロニウムと比較して、24 週間後の TDI focal スコアで示される息切れの改善を示した（表 2 参照）。

健康関連 QOL：

PINNACLE 1、PINNACLE 2 及び PINNACLE 4 において、Bevespi Aerosphere は、プラセボ及びグリコピロニウムと比較して、24 週間後の St George’s Respiratory Questionnaire（SGRQ）総スコアの低下で示される、疾患特異的健康関連 QOL の改善を示した［表 2 参照］。PINNACLE 1 及び PINNACLE 2 では、ホルモテロールと比較して改善が認められた。

表 2　　24 週間の肺機能、症状、及び健康関連 QOL アウトカム

Bevespi Aerosphere との比較	投与群間差（95%信頼区間、p 値）				
	トラフ FEV_1 (ml)[a]	ピーク FEV_1 (ml)	SAC-TDI/TDI focal スコア [b]	SGRQ 総スコア	発作時の Ventolin（吸入/日）[c]
PINNACLE 1					
Bevespi Aerosphere (N=526) vs プラセボ (N=219)	158 (132, 183) p<0.0001	288 (259, 317) p<0.0001[#]	0.47 (0.21, 0.72) p=0.0003	-2.39 (-4.07, -0.71) p=0.0053[#]	-1.08 (-1.43, -0.73) p<0.0001[#]
Bevespi Aerosphere (N=526) vs グリコピロニウム (N=451)	60 (39, 80) p<0.0001	123 (100, 146) p<0.0001[#]	0.27 (0.07, 0.47) p=0.0086[#]	-1.90 (-3.24, 0.57) p=0.0052[#]	-0.26 (-0.53, 0.01) p=0.0619
Bevespi Aerosphere (N=526) vs ホルモテロールフマル酸塩 (N=449)	64 (44, 84) p<0.0001	81 (59, 104) p<0.0001[#]	0.16 (-0.03, 0.36) p=0.1060	-0.75 (-2.08, 0.57) p=0.2640	-0.01 (-0.27, 0.26) p=0.9683
PINNACLE 2					
Bevespi Aerosphere (N=510) vs プラセボ (N=223)	129 (103, 155) p<0.0001	278 (249, 308) p<0.0001	0.33 (0.11, 0.56) p=0.0041	-1.66 (-3.34, 0.02) p=0.0534	-1.04 (-1.37, -0.72) p<0.0001
Bevespi Aerosphere (N=510) vs グリコピロニウム (N=439)	55 (34, 76) p<0.0001	129 (106, 153) p<0.0001	0.21 (0.03, 0.40) p=0.0199	-1.28 (-2.62, 0.06) p=0.0605	-0.57 (-0.83, -0.31) p<0.0001
Bevespi Aerosphere (N=510) vs ホルモテロールフマル酸塩 (N=437)	57 (36, 78) p<0.0001	76 (52, 99) p<0.0001	0.28 (0.10, 0.46) p=0.0028	-1.22 (-2.56, 0.13) p=0.0760	-0.29 (-0.55, -0.03) p=0.0274[#]
PINNACLE 4					
Bevespi Aerosphere (N=551) vs プラセボ (N=235)	155 (129, 180) p<0.0001	293 (265, 321) p<0.0001	0.80 (0.47, 1.13) p<0.0001	-3.50 (-5.18, -1.82) p<0.0001	-0.98 (-1.47, -0.49) p<0.0001

Bevespi Aerosphere との比較	投与群間差（95%信頼区間、p 値）				
	トラフ FEV_1 (ml)[a]	ピーク FEV_1 (ml)	SAC-TDI/TDI focal スコア [b]	SGRQ 総スコア	発作時の Ventolin（吸入/日）[c]
Bevespi Aerosphere (N=551) vs グリコピロニウム (N=474)	55 (35, 76) p<0.0001	141 (119, 163) p<0.0001	0.33 (0.07, 0.59) p=0.0125	-1.62 (-2.94, -0.30) p=0.0165	-0.77 (-1.16, -0.38) p<0.0001
Bevespi Aerosphere (N=551) vs ホルモテロールフマル酸塩 (N=480)	72 (52, 92) p<0.0001	97 (75, 119) p<0.0001	0.15 (-0.11, 0.41) p=0.2530	-0.27 (-1.59, 1.05) p=0.6908	-0.41 (-0.80, -0.03) p=0.0345[#]

N Intent to Treat 症例数
a 全試験の主要評価項目
b PINNACLE 1 及び PINNACLE 2 では SAC-TDI を使用した。PINNACLE 4 では TDI を使用した。SAC-TDI は、PINNACLE 1 及び PINNACLE 2 でのみ主要評価項目であった
c PINNACLE 4 の発作時 Ventolin 使用者集団から
本試験では階層的統計検定手順を使用した。この比較の結果は、統計学的有意を達成しなかった比較に満たなかった。したがって、この比較について統計学的有意性を示すことはできない。

COPD 増悪：

各試験は、COPD 増悪に対する治療効果の評価に特化してデザインされたものではなく、重度増悪が 1 回、又は中等度増悪が 2 回以上発現した場合、患者は試験を中止した。

小児集団

欧州医薬品庁は、COPD における小児患者のすべてのサブセットを対象とした Bevespi Aerosphere の試験結果の提出義務を免除している（小児への投与に関する情報については 4.2 項を参照）。

5.2 薬物動態学的特性

グリコピロニウムとホルモテロールの併用吸入後の各成分の薬物動態は、各有効成分を別々に投与したときに観察される薬物動態と類似していた。したがって、薬物動態に関しては、各成分を個別に考慮することができる。

スペーサーの影響

COPD 患者において Bevespi Aerosphere を AeroChamber Plus Flow-Vu スペーサーを用いて投与したとき、グリコピロニウムの総全身曝露量（AUC_{0-12} として測定）が 16%増加したが、ホルモテロールの曝露量に変化はなかった。

吸収

COPD 被験者に Bevespi Aerosphere を吸入投与したとき、グリコピロニウムの C_{max} は約 5 分後、ホルモテロールの C_{max} は 20～60 分後であった。Bevespi Aerosphere は反復投与 2～3 日以内に定

常状態に達し、グリコピロニウム及びホルモテロールの曝露量は、それぞれ初回投与後の約 2.3 倍及び約 1.5 倍である。

健康被験者を対象として実施した Bevespi Aerosphere 肺沈着試験では、名目用量の平均 38%が肺に沈着することが示された。中枢にも末梢にも沈着が認められた。

分布

グリコピロニウム

母集団薬物動態解析により推定されたグリコピロニウム Vc/F（中心コンパートメントの分布容積）は 741 L、及び Vp1/F（末梢コンパートメントの分布容積）は 2990 L である。濃度 2～500 nmol/L の範囲でのグリコピロニウムの血漿蛋白結合率は、43%～54%であった。

ホルモテロール

母集団薬物動態解析により推定されたホルモテロール Vc/F（中心コンパートメントの分布容積）は 1030 L、及び Vp1/F（末梢コンパートメントの分布容積）は 647 L である。濃度 10～500 nmol/L の範囲でのホルモテロールの血漿蛋白結合率は、46%～58%であった。

生体内変化

グリコピロニウム

文献及びヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験に基づくと、代謝はグリコピロニウムの全消失にわずかに役割を果たす。CYP2D6 がグリコピロニウムの代謝に関与する主要な酵素であることが判明した。

In vitro 試験では、グリコピロニウムはシトクロム P450 のサブタイプを阻害せず、CYP1A2、2B6、又は 3A4 の誘導も認められていない。

ホルモテロール

ホルモテロールの一次代謝経路は、直接グルクロン酸抱合、及び O-脱メチル化とそれに続く不活性代謝物抱合である。二次代謝経路は、脱ホルミル化、及び硫酸抱合等である。CYP2D6 及び CYP2C が主に O-脱メチル化に役割を果たすことが確認されている。

In vitro 試験では、ホルモテロールは治療効果を示す濃度では CYP450 酵素を阻害しないことが示されている。

消失

放射性標識グリコピロニウム 0.2 mg を静脈内投与したとき、投与 48 時間後に投与量の 85%が尿中に回収され、一部の放射能は胆汁中にも回収された。母集団薬物動態解析で得られた、経口吸入後のグリコピロニウムの終末相消失半減期は 15 時間であった。

放射性標識ホルモテロールを経口及び静脈内の投与経路で同時投与した健康被験者 6 例において、ホルモテロールの排泄を検討した。この試験では、放射性標識ホルモテロールの 62%が尿中に排泄され、24%が便中に排泄された。母集団薬物動態解析で得られた、経口吸入後のホルモテロールの終末相消失半減期は 13 時間であった。

線形性/非線形性

経口吸入後のグリコピロニウム（用量 14.4～115.2 µg）及びホルモテロール（用量 2.4～19.2 µg）では、線形の薬物動態が認められた。

特別な患者集団

高齢患者

入手可能なデータに基づき、高齢患者における Bevespi Aerosphere の用量調節は不要である。

腎機能障害

グリコピロニウム及びホルモテロールの、薬物動態に対する腎機能障害の影響を評価する試験は実施していない。母集団薬物動態解析において、12 週間のグリコピロニウムとホルモテロール曝露に対する腎機能障害の影響を評価した。推算糸球体濾過量（eGFR）は 30～196 mL/分であり、これは中等度～腎機能障害なしの範囲に相当した。中等度から重度の腎機能障害（eGFR 30～45 mL/分）を有する COPD 被験者における全身曝露量（AUC_{0-12}）は、腎機能が正常（eGFR>90 mL/分）な COPD 被験者に比べて、グリコピロニウムが約 30%高い。低体重であり中等度から重度の腎機能障害を有する COPD 被験者では、グリコピロニウムの全身曝露量が約 2 倍になる場合がある。ホルモテロールの曝露量に腎機能の影響は認められなかった。

肝機能障害

肝機能障害患者を対象とした Bevespi Aerosphere の薬物動態試験は実施していない。但し、ホルモテロールは主に肝代謝を介して除去されるため、重度の肝機能障害患者では曝露量の増加が予想される。グリコピロニウムは主に腎で除去されて全身循環から消失するため、肝機能障害が安全とは言えない全身曝露の原因となることは予測されない。

その他の特別な集団

COPD 被験者計 311 例から収集したデータに基づき、グリコピロニウムの母集団薬物動態解析を実施した。グリコピロニウムの薬物動態は、一次吸収及び線形消失を伴う 2 コンパートメントモデルによって、最もよく示されている。標準的なグリコピロニウムのクリアランス（CL/F）は 124 L/h であった。

合計 437 例の COPD 被験者から収集したデータに基づき、ホルモテロールの母集団薬物動態解析を実施した。ホルモテロールの薬物動態は、吸収及び線形消失の一次速度定数を有する 2 コンパートメントモデルによって最もよく示されている。標準的なホルモテロールのクリアランス（CL/F）は 99 L/h であった。

年齢、性別及び体重がグリコピロニウム及びホルモテロールの薬物動態パラメータに及ぼす影響を考慮すると、用量調節は不要である。

健康日本人被験者と健康欧米人被験者の間で、両化合物の全身曝露量（AUC）に大きな差はなかった。その他の民族又は人種について曝露量を比較するために十分な薬物動態データは入手していない。

5.3　非臨床安全性データ

非臨床データでは、安全性薬理試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、及びがん原性試験に基づき、ヒトに対する特定の危険性は示されていない。

イヌを用いたグリコピロニウムとホルモテロール併用試験で観察された毒性は、充血、頻脈、不整脈、及び心筋病変等の、主に心血管系に対する作用を含む、ホルモテロールの薬理作用と関連していた。

これらは高用量の β アドレナリン受容体刺激薬投与後に認められる既知の薬理学的症状である。グリコピロニウムに起因する重大な影響は認められなかった。

ホルモテロールの動物生殖試験では、全身曝露量が高い雄ラットでは生殖能のわずかな低下、及び着床損失、また、臨床での使用時に到達する全身曝露量よりも全身曝露量がかなり高いときに、出生後早期生存率及び出生時体重の低下が示されている。しかし、これらの動物実験の結果は、ヒトには殆ど該当しない。ホルモテロールを投与したラット及びマウスにおいて、子宮平滑筋腫の発現率がわずかに増加したが、これは、高用量の β_2アドレナリン受容体刺激薬の長期曝露後のげっ歯類におけるクラスエフェクトと考えられる作用である。

グリコピロニウムを用いた動物生殖試験では、ラット及びウサギの胎児体重の減少が示されており、臨床使用時に到達する全身曝露量よりも全身曝露量がかなり高いときに、離乳前のラット出生児の体重増加量の低下が認められた。ラット及びマウスを用いた 2 年間の試験では、がん原性のエビデンスは認められなかった。

6. 製剤の特性

6.1 添加剤

Norflurane

1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン

塩化カルシウム

6.2 配合禁忌

該当なし。

6.3 有効期間

2 年

開封後 3 ヵ月以内に使用すること。

6.4 保管上の特別な注意

30°C を超える温度で保管しないこと。

50°C を超える温度にさらさないこと。

加圧式容器に穴を開けないこと。

6.5 容器の性質及び内容物

吸入器は加圧式定量吸入器であり、アルミニウム加圧式容器と付属の投与量インジケータで構成され、白色のプラスチック製アクチュエーター本体とオレンジ色のダストキャップの付いたマウスピースとともに供給される。各吸入器は、乾燥剤入りのアルミホイルラミネートパウチに個別に包装され、カートンに梱包される。

各吸入器は 120 吸入を送達する。

6.6 廃棄その他の取扱い上の特別な注意

未使用の医薬品又は廃棄物は、地域の要件に従って廃棄すること。容器が明らかに空であっても、加圧式容器を壊したり、穴をあけたり、焼却をしないこと。

7. 製造販売業者

アストラゼネカ AB

SE-151 85 Södertälje

スウェーデン

8.　製造販売承認番号

EU/1/18/1339/001

9.　初回承認日／承認更新日

初回承認日：

10.　本文改訂日

本剤に関する詳細情報は、欧州医薬品庁のウェブサイト http://www.ema.europa.eu で閲覧可能である。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use BEVESPI AEROSPHERE safely and effectively. See full prescribing information for BEVESPI AEROSPHERE.

BEVESPI AEROSPHERE™ (glycopyrrolate and formoterol fumarate) inhalation aerosol, for oral inhalation use
Initial U.S. Approval: 2016

WARNING: ASTHMA-RELATED DEATH

See full prescribing information for complete boxed warning.

- **Long-acting beta$_2$-adrenergic agonists (LABAs), such as formoterol fumarate, one of the active ingredients in BEVESPI AEROSPHERE, increase the risk of asthma-related death. A placebo-controlled trial with another LABA (salmeterol) showed an increase in asthma-related deaths in subjects receiving salmeterol. This finding with salmeterol is considered a class effect of all LABAs, including formoterol fumarate. (5.1)**
- **The safety and efficacy of BEVESPI AEROSPHERE in patients with asthma have not been established. BEVESPI AEROSPHERE is not indicated for the treatment of asthma. (5.1)**

----------INDICATIONS AND USAGE----------

BEVESPI AEROSPHERE is a combination of glycopyrrolate, an anticholinergic, and formoterol fumarate, a long-acting beta$_2$-adrenergic agonist (LABA) indicated for the long-term, maintenance treatment of airflow obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). (1)

Limitation of Use: Not indicated for the relief of acute bronchospasm or for the treatment of asthma. (1, 5.1, 5.2)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- For oral inhalation only.
- Maintenance treatment of COPD: 2 inhalations of BEVESPI AEROSPHERE twice daily. (2)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

- Inhalation aerosol: Pressurized metered dose inhaler containing a combination of glycopyrrolate (9 mcg) and formoterol fumarate (4.8 mcg) as an inhalation aerosol.
- Two inhalations equal one dose. (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

- All LABAs are contraindicated in patients with asthma without use of a long-term asthma controller medication. (4) BEVESPI AEROSPHERE is not indicated for the treatment of asthma. (1)
- Hypersensitivity to glycopyrrolate, formoterol fumarate, or to any component of this product. (4, 5.5)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Do not initiate in acutely deteriorating COPD or to treat acute symptoms. (5.2)
- Do not use in combination with an additional medicine containing a LABA because of risk of overdose. (5.3, 7.1)
- If paradoxical bronchospasm occurs, discontinue BEVESPI AEROSPHERE and institute alternative therapy. (5.4)
- Use with caution in patients with cardiovascular disorders. (5.6)
- Use with caution in patients with convulsive disorders, thyrotoxicosis, diabetes mellitus, and ketoacidosis. (5.7)
- Be alert to hypokalemia and hyperglycemia. (5.8)
- Worsening of narrow-angle glaucoma may occur. Use with caution in patients with narrow-angle glaucoma and instruct patients to contact a physician immediately if symptoms occur. (5.9)
- Worsening urinary retention may occur. Use with caution in patients with prostatic hyperplasia or bladder-neck obstruction and instruct patients to contact a physician immediately if symptoms occur. (5.10)

----------ADVERSE REACTIONS----------

Most common adverse reactions (incidence ≥2% and more common than with placebo) include: urinary tract infection and cough. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact AstraZeneca at 1-800-236-9933 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------DRUG INTERACTIONS----------

- Other adrenergic drugs may potentiate effect: Use with caution (5.3, 7.1)
- Xanthine derivatives, steroids, diuretics or non-potassium sparing diuretics may potentiate hypokalemia or ECG changes. Use with caution. (7.2, 7.3)
- Diuretics: Use with caution. Electrocardiographic changes and/or hypokalemia associated with non-potassium sparing diuretics may worsen with concomitant beta$_2$-agonists. (7.3)
- Monoamine oxidase inhibitors and tricyclic antidepressants: Use with extreme caution. May potentiate effect of formoterol fumarate on cardiovascular system. (7.4)
- Beta-blockers: Use with caution and only when medically necessary. (7.5)
- Anticholinergics: May interact additively with concomitantly used anticholinergic medications. Avoid administrations of BEVESPI AEROSPHERE with other anticholinergic-containing drugs. (7.6)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

- Use in patients with severe renal impairment should be considered if the potential benefit of the treatment outweighs the risk. (8.7)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide

Revised: 6/2017

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: ASTHMA-RELATED DEATH

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1. Asthma-Related Death

5.2. Deterioration of Disease and Acute Episodes

5.3. Excessive Use of BEVESPI and Use with Other Long-Acting Beta$_2$-Agonists

5.4. Paradoxical Bronchospasm

5.5. Immediate Hypersensitivity Reactions

5.6. Cardiovascular Effects

5.7. Coexisting Conditions

5.8. Hypokalemia and Hyperglycemia

5.9. Worsening of Narrow-Angle Glaucoma

5.10. Worsening of Urinary Retention

6 ADVERSE REACTIONS

6.1. Clinical Trials Experience

7 DRUG INTERACTIONS

7.1. Adrenergic Drugs

7.2. Xanthine Derivatives, Steroids, or Diuretics

7.3. Non-Potassium Sparing Diuretics

7.4. Monoamine Oxidase Inhibitors, Tricyclic Antidepressants, QTc Prolonging Drugs
7.5. Beta-Blockers
7.6. Anticholinergics
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1. Pregnancy
8.2. Labor and Delivery
8.3. Nursing Mothers
8.4. Pediatric Use
8.5. Geriatric Use
8.6. Hepatic Impairment
8.7. Renal Impairment
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1. Mechanism of Action
12.2. Pharmacodynamics
12.3. Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1. Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1. Dose-Ranging Trials
14.2. Confirmatory Trials
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: ASTHMA-RELATED DEATH

Long-acting beta$_2$-adrenergic agonists (LABAs) increase the risk of asthma-related death. Data from a large placebo-controlled US trial that compared the safety of another LABA (salmeterol) with placebo added to usual asthma therapy showed an increase in asthma-related deaths in subjects receiving salmeterol. This finding with salmeterol is considered a class effect of all LABAs, including formoterol fumarate, one of the active ingredients in BEVESPI AEROSPHERE.

The safety and efficacy of BEVESPI AEROSPHERE in patients with asthma have not been established. BEVESPI AEROSPHERE is not indicated for the treatment of asthma. ***[see Warnings and Precautions (5.1)]***

1 INDICATIONS AND USAGE

BEVESPI AEROSPHERE is a combination of glycopyrrolate and formoterol fumarate indicated for the long-term, maintenance treatment of airflow obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), including chronic bronchitis and/or emphysema.

Important Limitation of Use: BEVESPI AEROSPHERE is not indicated for the relief of acute bronchospasm or for the treatment of asthma *[see Warnings and Precautions (5.1, 5.2)]*.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

BEVESPI AEROSPHERE (glycopyrrolate/formoterol fumarate 9 mcg/4.8 mcg) should be administered as two inhalations taken twice daily in the morning and in the evening by the orally inhaled route only. Do not take more than two inhalations twice daily.

BEVESPI AEROSPHERE contains 28 or 120 inhalations per canister. The canister has an attached dose indicator, which indicates how many inhalations remain. The dose indicator display will move after every tenth actuation. When nearing the end of the usable inhalations, the color behind the number in the dose indicator display window changes to red. BEVESPI AEROSPHERE should be discarded when the dose indicator display window shows zero.

Priming BEVESPI AEROSPHERE is essential to ensure appropriate drug content in each actuation. Prime BEVESPI AEROSPHERE before using for the first time. To prime BEVESPI AEROSPHERE, release 4 sprays into the air away from the face, shaking well before each spray. BEVESPI AEROSPHERE must be re-primed when the inhaler has not been used for more than 7 days. To re-prime BEVESPI AEROSPHERE, release 2 sprays into the air away from the face, shaking well before each spray.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Inhalation Aerosol: BEVESPI AEROSPHERE is a pressurized metered dose inhaler that delivers 9 mcg of glycopyrrolate and 4.8 mcg of formoterol fumarate per inhalation. Two inhalations equal one dose. BEVESPI AEROSPHERE contains 28 or 120 inhalations per canister. The canister has an attached dose indicator and is supplied with a white plastic actuator with an orange dust cap.

4 CONTRAINDICATIONS

All LABAs are contraindicated in patients with asthma without use of a long-term asthma control medication *[see Warnings and Precautions (5.1)]*. BEVESPI AEROSPHERE is not indicated for the treatment of asthma.

BEVESPI AEROSPHERE is contraindicated in patients with hypersensitivity to glycopyrrolate, formoterol fumarate, or to any component of the product *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1. Asthma-Related Death

- Data from a large placebo-controlled trial in subjects with asthma showed that LABAs may increase the risk of asthma-related death. Data are not available to determine whether the rate of death in patients with COPD is increased by LABAs.
- A 28-week, placebo-controlled US trial comparing the safety of another LABA (salmeterol) with placebo, each added to usual asthma therapy, showed an increase in asthma-related deaths in subjects receiving salmeterol (13/13,176 in subjects treated with salmeterol vs. 3/13,179 in subjects treated with placebo; RR 4.37, 95% CI: 1.25, 15.34). The increased risk of asthma-related death is considered a class effect of LABAs, including formoterol fumarate, one of the active ingredients in BEVESPI AEROSPHERE.
- No trial adequate to determine whether the rate of asthma-related deaths is increased in patients treated with BEVESPI AEROSPHERE has been conducted. The safety and efficacy of BEVESPI AEROSPHERE in patients with asthma have not been established. BEVESPI AEROSPHERE is not indicated for the treatment of asthma.

5.2. Deterioration of Disease and Acute Episodes

BEVESPI AEROSPHERE should not be initiated in patients with acutely deteriorating COPD, which may be a life-threatening condition. BEVESPI AEROSPHERE has not been studied in patients with acutely deteriorating COPD. The use of BEVESPI AEROSPHERE in this setting is inappropriate.

BEVESPI AEROSPHERE should not be used for the relief of acute symptoms, i.e., as rescue therapy for the treatment of acute episodes of bronchospasm. BEVESPI AEROSPHERE has

not been studied in the relief of acute symptoms and extra doses should not be used for that purpose. Acute symptoms should be treated with an inhaled short-acting beta$_2$-agonist.

When beginning BEVESPI AEROSPHERE, patients who have been taking inhaled, short-acting beta$_2$-agonists on a regular basis (e.g., four times a day) should be instructed to discontinue the regular use of these medicines and use them only for symptomatic relief of acute respiratory symptoms. When prescribing BEVESPI AEROSPHERE, the healthcare provider should also prescribe an inhaled, short acting beta$_2$-agonist and instruct the patient on how it should be used. Increasing inhaled beta$_2$-agonist use is a signal of deteriorating disease for which prompt medical attention is indicated.

COPD may deteriorate acutely over a period of hours or chronically over several days or longer. If BEVESPI AEROSPHERE no longer controls the symptoms of bronchoconstriction, or the patient's inhaled, short-acting beta$_2$-agonist becomes less effective, or the patient needs more inhalations of short-acting beta$_2$-agonist than usual, these may be markers of deterioration of disease. In this setting, a re-evaluation of the patient and the COPD treatment regimen should be undertaken at once. Increasing the daily dosage of BEVESPI AEROSPHERE beyond the recommended dose is not appropriate in this situation.

5.3. Excessive Use of BEVESPI and Use with Other Long-Acting Beta$_2$-Agonists

As with other inhaled medicines containing beta$_2$-agonists, BEVESPI AEROSPHERE should not be used more often than recommended, at higher doses than recommended, or in conjunction with other medications containing LABAs, as an overdose may result. Clinically significant cardiovascular effects and fatalities have been reported in association with excessive use of inhaled sympathomimetic medicines. Patients using BEVESPI AEROSPHERE should not use another medicine containing a LABA for any reason *[see Drug Interactions (7.1)]*.

5.4. Paradoxical Bronchospasm

As with other inhaled medicines, BEVESPI AEROSPHERE can produce paradoxical bronchospasm, which may be life threatening. If paradoxical bronchospasm occurs following dosing with BEVESPI AEROSPHERE, it should be treated immediately with an inhaled, short-acting bronchodilator, BEVESPI AEROSPHERE should be discontinued immediately, and alternative therapy should be instituted.

5.5. Immediate Hypersensitivity Reactions

Immediate hypersensitivity reactions have been reported after administration of glycopyrrolate or formoterol fumarate, the components of BEVESPI AEROSPHERE. If signs suggesting allergic reactions occur, in particular, angioedema (including difficulties in breathing or swallowing, swelling of tongue, lips and face), urticaria, or skin rash, BEVESPI AEROSPHERE should be stopped at once and alternative treatment should be considered.

5.6. Cardiovascular Effects

Formoterol fumarate, like other beta$_2$-agonists, can produce a clinically significant cardiovascular effect in some patients as measured by increases in pulse rate, systolic or diastolic blood pressure, or symptoms *[see Clinical Pharmacology (12.2)]*. If such effects occur, BEVESPI AEROSPHERE may need to be discontinued. In addition, beta-agonists have been reported to produce electrocardiographic changes, such as flattening of the T wave, prolongation of the QTc interval, and ST segment depression, although the clinical significance of these findings is unknown.

Therefore, BEVESPI AEROSPHERE should be used with caution in patients with cardiovascular disorders, especially coronary insufficiency, cardiac arrhythmias, and hypertension.

5.7. Coexisting Conditions

BEVESPI AEROSPHERE, like all medications containing sympathomimetic amines, should be used with caution in patients with convulsive disorders or thyrotoxicosis and in those who are unusually responsive to sympathomimetic amines. Doses of the related beta$_2$-agonist albuterol, when administered intravenously, have been reported to aggravate pre-existing diabetes mellitus and ketoacidosis.

5.8. Hypokalemia and Hyperglycemia

Beta$_2$-agonist medications may produce significant hypokalemia in some patients, possibly through intracellular shunting, which has the potential to produce adverse cardiovascular effects *[see Clinical Pharmacology (12.2)]*. The decrease in serum potassium is usually transient, not requiring supplementation. Beta$_2$-agonist medicines may produce transient hyperglycemia in some patients. In two clinical trials of 24-weeks and a 28-week safety extension study evaluating BEVESPI AEROSPHERE in subjects with COPD, there was no evidence of a treatment effect on serum glucose or potassium.

5.9. Worsening of Narrow-Angle Glaucoma

BEVESPI AEROSPHERE should be used with caution in patients with narrow-angle glaucoma. Prescribers and patients should be alert for signs and symptoms of acute narrow-angle glaucoma (e.g., eye pain or discomfort, blurred vision, visual halos or colored images in association with red eyes from conjunctival congestion and corneal edema). Instruct patients to consult a physician immediately should any of these signs or symptoms develop.

5.10. Worsening of Urinary Retention

BEVESPI AEROSPHERE should be used with caution in patients with urinary retention. Prescribers and patients should be alert for signs and symptoms of urinary retention (e.g., difficulty passing urine, painful urination), especially in patients with prostatic hyperplasia or bladder-neck obstruction. Instruct patients to consult a physician immediately should any of these signs or symptoms develop.

6 ADVERSE REACTIONS

LABAs, such as formoterol fumarate, one of the active ingredients in BEVESPI AEROSPHERE, increase the risk of asthma-related death. BEVESPI AEROSPHERE is not indicated for the treatment of asthma *[see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1)]*.

The following adverse reactions are described in greater detail elsewhere in the labeling:

- Paradoxical bronchospasm *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Hypersensitivity reactions *[see Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.5)]*
- Cardiovascular effects *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- Worsening of narrow-angle glaucoma *[see Warnings and Precautions (5.9)]*
- Worsening of urinary retention *[see Warnings and Precautions (5.10)]*

6.1. Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared with rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The clinical program for BEVESPI AEROSPHERE included 4,911 subjects with COPD in two 24-week lung function trials, one long-term safety extension study of 28 weeks, and 10 other trials of shorter duration. A total of 1,302 subjects have received at least 1 dose of BEVESPI AEROSPHERE. The safety data described below are based on the two 24-week trials and the one 28-week long-term safety extension trial. Adverse reactions observed in the other trials were similar to those observed in these confirmatory trials.

24-Week Trials

The incidence of adverse reactions with BEVESPI AEROSPHERE in Table 1 is based on reports in two 24-week, placebo-controlled trials (Trials 1 and 2; n=2,100 and n=1,610, respectively). Of the 3,710 subjects, 56% were male and 91% were Caucasian. They had a mean age of 63 years and an average smoking history of 51 pack-years, with 54% identified as current smokers. At screening, the mean post-bronchodilator percent predicted forced expiratory volume in 1 second (FEV_1) was 51% (range: 19% to 82%) and the mean percent reversibility was 20% (range: -32% to 135%).

Subjects received one of the following treatments: BEVESPI AEROSPHERE, glycopyrrolate 18 mcg, formoterol fumarate 9.6 mcg, or placebo twice daily or active control.

Table 1 - Adverse Reactions with BEVESPI AEROSPHERE ≥2% Incidence and More Common than with Placebo in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Adverse Reaction	BEVESPI AEROSPHERE (n=1036) %	Glycopyrrolate 18 mcg BID (n=890) %	Formoterol Fumarate 9.6 mcg BID (n=890) %	Placebo (n=443) %
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders				
Cough	4.0	3.0	2.7	2.7
Infections and infestation				
Urinary tract infection	2.6	1.8	1.5	2.3

Other adverse reactions defined as events with an incidence of >1% but less than 2% with BEVESPI AEROSPHERE but more common than with placebo included the following: arthralgia, chest pain, tooth abscess, muscle spasms, headache, oropharyngeal pain, vomiting, pain in extremity, dizziness, anxiety, dry mouth, fall, influenza, fatigue, acute sinusitis, and contusion.

Long-Term Safety Extension Trial

In a 28-week long-term safety extension trial, 893 subjects who successfully completed Trial 1 or Trial 2 were treated for up to an additional 28 weeks for a total treatment period of up to 52 weeks with BEVESPI AEROSPHERE, glycopyrrolate 18 mcg, formoterol fumarate 9.6 mcg administered twice daily or active control. Because the subjects continued from Trial 1 or Trial 2 into the safety extension trial, the demographic and baseline characteristics of the long-term safety extension trial were similar to those of the placebo-controlled efficacy trials described above. The adverse reactions reported in the long-term safety trial were consistent with those observed in the 24-week placebo-controlled trials.

Additional Adverse Reactions: Other adverse reactions that have been associated with the component formoterol fumarate include: hypersensitivity reactions, hyperglycemia, sleep disturbance, agitation, restlessness, tremor, nausea, tachycardia, palpitations, cardiac arrhythmias (atrial fibrillation, supraventricular tachycardia, and extrasystoles).

7 DRUG INTERACTIONS

No formal drug interaction studies have been performed with BEVESPI AEROSPHERE.

7.1. Adrenergic Drugs

If additional adrenergic drugs are to be administered by any route, they should be used with caution because the sympathetic effects of formoterol, a component of BEVESPI AEROSPHERE, may be potentiated *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

7.2. Xanthine Derivatives, Steroids, or Diuretics

Concomitant treatment with xanthine derivatives, steroids, or diuretics may potentiate any hypokalemic effect of $beta_2$ adrenergic agonists such as formoterol, a component of BEVESPI AEROSPHERE.

7.3. Non-Potassium Sparing Diuretics

The ECG changes and/or hypokalemia that may result from the administration of non-potassium-sparing diuretics (such as loop or thiazide diuretics) can be acutely worsened by $beta_2$-agonists, especially when the recommended dose of the $beta_2$-agonist is exceeded. Approximately 17% of subjects were taking non-potassium sparing diuretics during the two 24-week placebo-controlled trials in subjects with COPD. The incidence of adverse events in subjects taking non-potassium-sparing diuretics was similar between BEVESPI AEROSPHERE and placebo treatment groups. In addition, there was no evidence of a treatment effect on serum potassium with BEVESPI AEROSPHERE compared to placebo in subjects taking non-potassium sparing diuretics during the two 24-week trials. However, caution is advised in the coadministration of BEVESPI AEROSPHERE with non-potassium-sparing diuretics.

7.4. Monoamine Oxidase Inhibitors, Tricyclic Antidepressants, QTc Prolonging Drugs

BEVESPI AEROSPHERE, as with other $beta_2$-agonists, should be administered with extreme caution to patients being treated with monoamine oxidase inhibitors or tricyclic antidepressants or other drugs known to prolong the QTc interval because the action of adrenergic agonists on the cardiovascular system may be potentiated by these agents. Drugs that are known to prolong the QTc interval may be associated with an increased risk of ventricular arrhythmias.

7.5. Beta-Blockers

Beta-adrenergic receptor antagonists (beta-blockers) and BEVESPI AEROSPHERE may interfere with the effect of each other when administered concurrently. Beta-blockers not only block the therapeutic effects of $beta_2$-agonists, but may produce severe bronchospasm in COPD patients. Therefore, patients with COPD should not normally be treated with beta-blockers. However, under certain circumstances, e.g., as prophylaxis after myocardial infarction, there may be no acceptable alternatives to the use of beta-blockers in patients with COPD. In this setting, cardioselective beta-blockers could be considered, although they should be administered with caution.

7.6. Anticholinergics

There is a potential for an additive interaction with concomitantly used anticholinergic medications. Therefore, avoid coadministration of BEVESPI AEROSPHERE with other

anticholinergic-containing drugs as this may lead to an increase in anticholinergic adverse effects *[see Warnings and Precautions (5.9, 5.10) and Adverse Reactions (6)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1. Pregnancy

Teratogenic Effects:

Pregnancy Category C. There are no adequate and well-controlled trials of BEVESPI AEROSPHERE or its individual components, glycopyrrolate and formoterol fumarate, in pregnant women. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, BEVESPI AEROSPHERE should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus. Women should be advised to contact their physicians if they become pregnant while taking BEVESPI AEROSPHERE.

Glycopyrrolate: There was no evidence of teratogenic effects in rats and rabbits at approximately 18,000 and 270 times, respectively, the maximum recommended human daily inhalation dose (MRHDID) in adults (on a mg/m^2 basis at a maternal oral dose of 65 mg/kg/day in rats and at a maternal intramuscular injection dose of 0.5 mg/kg in rabbits).

Single-dose studies in humans found that very small amounts of glycopyrrolate passed the placental barrier.

Formoterol Fumarate: Formoterol fumarate has been shown to be teratogenic, embryocidal, to increase pup loss at birth and during lactation, and to decrease pup weights in rats and teratogenic in rabbits. These effects were observed at approximately 1,500 (rats) and 61,000 (rabbits) times the MRHDID (on a mg/m^2 basis at maternal oral doses of 3 mg/kg/day and above in rats and 60 mg/kg/day in rabbits). Umbilical hernia was observed in rat fetuses at approximately 1,500 times the MRHDID (on a mg/m^2 basis at maternal oral doses of 3 mg/kg/day and above). Prolonged pregnancy and fetal brachygnathia was observed in rats at approximately 7600 times the MRHDID (on a mg/m^2 basis at an oral maternal dose of 15 mg/kg/day in rats). In another study in rats, no teratogenic effects were seen at approximately 600 times the MRHDID (on a mg/m^2 basis at maternal inhalation doses up to 1.2 mg/kg/day in rats).

Subcapsular cysts on the liver were observed in rabbit fetuses at an oral dose approximately 61,000 times the MRHDID (on a mg/m^2 basis at a maternal oral dose of 60 mg/kg/day in rabbits). No teratogenic effects were observed at approximately 3600 times the MRHDID (on a mg/m^2 basis at maternal oral doses up to 3.5 mg/kg/day).

8.2. Labor and Delivery

There are no well-controlled human trials that have investigated the effects of BEVESPI AEROSPHERE on preterm labor or labor at term. Because $beta_2$-agonists may potentially interfere with uterine contractility, BEVESPI AEROSPHERE should be used during labor only if the potential benefit justifies the potential risk.

8.3. Nursing Mothers

It is not known whether BEVESPI AEROSPHERE is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because formoterol fumarate, one of the active ingredients in BEVESPI AEROSPHERE, has been detected in the milk of lactating rats, caution should be exercised when BEVESPI AEROSPHERE is administered to a nursing woman. Since there are no data from controlled trials on the use of BEVESPI AEROSPHERE by nursing mothers, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue BEVESPI AEROSPHERE, taking into account the importance of BEVESPI AEROSPHERE to the mother.

8.4. Pediatric Use

BEVESPI AEROSPHERE is not indicated for use in children. The safety and effectiveness of BEVESPI AEROSPHERE in the pediatric population have not been established.

8.5. Geriatric Use

Based on available data, no adjustment of the dosage of BEVESPI AEROSPHERE in geriatric patients is necessary, but greater sensitivity in some older individuals cannot be ruled out.

The confirmatory trials of BEVESPI AEROSPHERE for COPD included 1,680 subjects aged 65 and older and, of those, 290 subjects were aged 75 and older. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these subjects and younger subjects.

8.6. Hepatic Impairment

Formal pharmacokinetic studies using BEVESPI AEROSPHERE have not been conducted in patients with hepatic impairment. However, since formoterol fumarate is predominantly cleared by hepatic metabolism, impairment of liver function may lead to accumulation of formoterol fumarate in plasma. Therefore, patients with hepatic disease should be closely monitored.

8.7. Renal Impairment

Formal pharmacokinetic studies using BEVESPI AEROSPHERE have not been conducted in patients with renal impairment. In patients with severe renal impairment (creatinine clearance of ≤30 mL/min/1.73 m^2) or end-stage renal disease requiring dialysis, BEVESPI AEROSPHERE should be used if the expected benefit outweighs the potential risk *[*see *Clinical Pharmacology (12.3)]*.

10 OVERDOSAGE

No cases of overdose have been reported with BEVESPI AEROSPHERE. BEVESPI AEROSPHERE contains both glycopyrrolate and formoterol fumarate; therefore, the risks associated with overdosage for the individual components described below apply to

BEVESPI AEROSPHERE. Treatment of overdosage consists of discontinuation of BEVESPI AEROSPHERE together with institution of appropriate symptomatic and/or supportive therapy. The judicious use of a cardioselective beta-receptor blocker may be considered, bearing in mind that such medication can produce bronchospasm. Cardiac monitoring is recommended in case of overdosage.

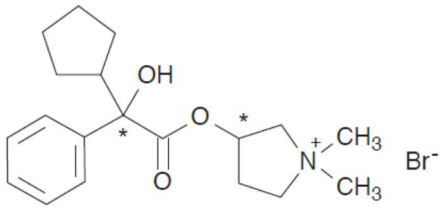
Glycopyrrolate
High doses of glycopyrrolate, a component of BEVESPI AEROSPHERE, may lead to anticholinergic signs and symptoms such as nausea, vomiting, dizziness, lightheadedness, blurred vision, increased intraocular pressure (causing pain, vision disturbances or reddening of the eye), obstipation or difficulties in voiding. However, there were no systemic anticholinergic adverse effects following single inhaled doses up to 144 mcg in subjects with COPD.

Formoterol Fumarate
An overdose of formoterol fumarate would likely lead to an exaggeration of effects that are typical for beta$_2$-agonists: seizures, angina, hypertension, hypotension, tachycardia, atrial and ventricular tachyarrhythmias, nervousness, headache, tremor, palpitations, muscle cramps, nausea, dizziness, sleep disturbances, metabolic acidosis, hyperglycemia, hypokalemia. As with all sympathomimetic medications, cardiac arrest and even death may be associated with abuse of formoterol fumarate.

11 DESCRIPTION

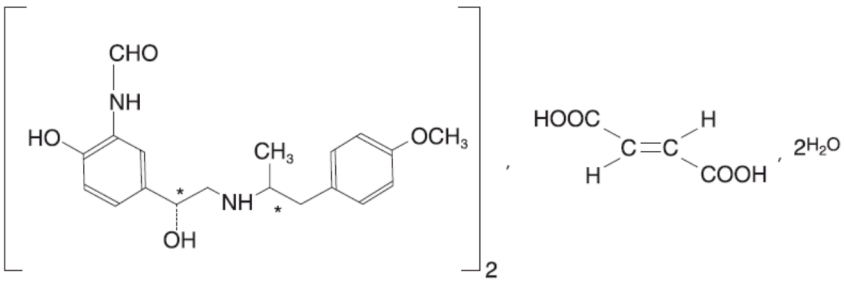
BEVESPI AEROSPHERE (glycopyrrolate and formoterol fumarate) Inhalation Aerosol is a pressurized metered-dose inhaler that contains a combination of micronized glycopyrrolate, an anticholinergic, and micronized formoterol fumarate, a long-acting beta$_2$-adrenergic agonist, for oral inhalation.

Glycopyrrolate is a quaternary ammonium salt with the following chemical name: (*RS*)-[3-(*SR*)-Hydroxy-1,1-dimethylpyrrolidinium bromide] α-cyclopentylmandelate. Glycopyrrolate is a powder that is freely soluble in water. The molecular formula is $C_{19}H_{28}BrNO_3$, and the molecular weight is 398.33 g/mol. The structural formula is as follows:



Glycopyrrolate contains two chiral centers (denoted by * in structure above) and is a racemate of a 1:1 mixture of the R,S and S,R diastereomers. The active moiety, glycopyrronium, is the positively charged ion of glycopyrrolate.

Formoterol fumarate has the chemical name *N*-[2-Hydroxy-5-[(1RS)-1-hydroxy-2-[[(1RS)-2-(4-methoxyphenyl)-1- methylethyl]-amino] ethyl]phenyl] formamide, (E)-2-butenedioate dihydrate. Formoterol fumarate is a powder that is slightly soluble in water. The molecular formula is $(C_{19}H_{24}N_2O_4)_2.C_4H_4O_4.2H_2O$ and the molecular weight is 840.91 g/mol. The structural formula is as follows:



Formoterol fumarate contains two chiral centers (denoted by * in structure above), and consists of a single enantiomeric pair (a racemate of R,R and S,S).

BEVESPI AEROSPHERE is formulated as a hydrofluoroalkane (HFA 134a) propelled pressurized metered dose inhaler containing 28 or 120 inhalations. The canister has an attached dose indicator and is supplied with a white plastic actuator body and mouthpiece with an orange dust cap.

After priming each actuation of the inhaler meters 10.4 mcg of glycopyrrolate (equivalent to 8.3 mcg of glycopyrronium) and 5.5 mcg of formoterol fumarate from the valve which delivers 9 mcg of glycopyrrolate (equivalent to 7.2 mcg of glycopyrronium) and 4.8 mcg of formoterol fumarate from the actuator. The actual amount of drug delivered to the lung may depend on patient factors, such as the coordination between actuation of the device and inspiration through the delivery system. BEVESPI AEROSPHERE also contains porous particles that form a cosuspension with the drug crystals. The porous particles are comprised of the phospholipid, 1,2-Distearoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine (DSPC), and calcium chloride. Porous particles and HFA 134a are excipients in the formulation.

Priming BEVESPI AEROSPHERE is essential to ensure appropriate drug content in each actuation. Prime BEVESPI AEROSPHERE before using for the first time. To prime BEVESPI AEROSPHERE, release 4 sprays into the air away from the face, shaking well before each spray.

If the product is not used for more than 7 days re-prime the device. To re-prime BEVESPI AEROSPHERE, release 2 sprays into the air away from the face, shaking well before each spray.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1. Mechanism of Action

BEVESPI AEROSPHERE
BEVESPI AEROSPHERE contains both glycopyrrolate and formoterol fumarate. The mechanism of action described below for the individual components apply to BEVESPI AEROSPHERE. These drugs represent two different classes of medications (a long-acting muscarinic antagonist and a long-acting selective $beta_2$-adrenoceptor agonist) that have different effects on clinical and physiological indices.

Glycopyrrolate
Glycopyrrolate is a long-acting antimuscarinic agent which is often referred to as an anticholinergic. It has similar affinity to the subtypes of muscarinic receptors M1 to M5. In the airways, it exhibits pharmacological effects through inhibition of the M3 receptor at the smooth muscle leading to bronchodilation. The competitive and reversible nature of antagonism was shown with human and animal origin receptors and isolated organ preparations. In preclinical *in vitro* as well as *in vivo* studies, prevention of methylcholine and acetylcholine-induced bronchoconstrictive effects was dose-dependent and lasted more than 12 hours. The clinical relevance of these findings is unknown. The bronchodilation following inhalation of glycopyrrolate is predominantly a site-specific effect.

Formoterol Fumarate
Formoterol fumarate is a long-acting selective $beta_2$-adrenergic agonist ($beta_2$-agonist) with a rapid onset of action. Inhaled formoterol fumarate acts locally in the lung as a bronchodilator. *In vitro* studies have shown that formoterol has more than 200-fold greater agonist activity at $beta_2$-receptors than at $beta_1$-receptors. The *in vitro* binding selectivity to $beta_2$- over $beta_1$-adrenoceptors is higher for formoterol than for albuterol (5 times), whereas salmeterol has a higher (3 times) $beta_2$-selectivity ratio than formoterol.

Although $beta_2$-receptors are the predominant adrenergic receptors in bronchial smooth muscle and $beta_1$-receptors are the predominant receptors in the heart, there are also $beta_2$-receptors in the human heart comprising 10% to 50% of the total beta-adrenergic receptors. The precise function of these receptors has not been established, but they raise the possibility that even highly selective $beta_2$-agonists may have cardiac effects.

The pharmacologic effects of $beta_2$-adrenoceptor agonist drugs, including formoterol fumarate, are at least in part attributable to stimulation of intracellular adenyl cyclase, the enzyme that catalyzes the conversion of adenosine triphosphate (ATP) to cyclic-3', 5'-adenosine monophosphate (cyclic AMP). Increased cyclic AMP levels cause relaxation of bronchial smooth muscle and inhibition of release of mediators of immediate hypersensitivity from cells, especially from mast cells.

In vitro tests show that formoterol fumarate is an inhibitor of the release of mast cell mediators, such as histamine and leukotrienes, from the human lung. Formoterol fumarate also inhibits histamine-induced plasma albumin extravasation in anesthetized guinea pigs and

inhibits allergen-induced eosinophil influx in dogs with airway hyper-responsiveness. The relevance of these *in vitro* and animal findings to humans is unknown.

12.2. Pharmacodynamics

Cardiovascular effects: *Healthy Subjects*
The potential for QTc interval prolongation was assessed in a double-blind, single-dose, placebo- and positive-controlled crossover trial in 69 healthy subjects. The largest mean (90% upper confidence bound) differences from placebo in baseline-corrected QTcI for 2 inhalations of BEVESPI AEROSPHERE and glycopyrrolate/formoterol fumarate 72/19.2 mcg, were 3.1 (4.7) ms and 7.6 (9.2) ms, respectively, and excluded the clinically relevant threshold of 10 ms.

A dose-dependent increase in heart rate was also observed. The largest mean (90% upper confidence bound) differences from placebo in baseline-corrected heart rate were 3.3 (4.9) beats/min and 7.6 (9.5) beats/min seen within 10 minutes of dosing with 2 inhalations of BEVESPI AEROSPHERE and glycopyrrolate/formoterol fumarate 72/19.2 mcg, respectively.

Chronic Obstructive Pulmonary Disease
The effect of glycopyrrolate/formoterol fumarate on cardiac rhythm in subjects with COPD was assessed using 24-hour Holter monitoring in 2-week and 24-week trials. All treatments were administered as two inhalations twice daily. In the 2-week trial, the Holter monitoring population included 58 subjects on glycopyrrolate/formoterol fumarate 18/4.8 mcg, 58 subjects on glycopyrrolate 18 mcg, and 60 subjects on formoterol fumarate 4.8 mcg. In the 24-week trial, the Holter monitoring population included 171 subjects on BEVESPI AEROSPHERE, 160 subjects on glycopyrrolate 9 mcg, 174 subjects on formoterol fumarate 4.8 mcg, and 80 subjects on placebo. No clinically meaningful effects on cardiac rhythm were observed.

12.3. Pharmacokinetics

Linear pharmacokinetics were observed for glycopyrrolate (dose range: 18 to 144 mcg) and formoterol fumarate (dose range: 2.4 to 19.2 mcg) after oral inhalation.

Absorption
Glycopyrrolate: Following inhaled administration of BEVESPI AEROSPHERE in subjects with COPD, C_{max} occurred at 5 minutes. Steady state is expected to be achieved within 2-3 days of repeated dosing of BEVESPI AEROSPHERE and the extent of exposure is approximately 2.3 times higher than after the first dose.

Formoterol Fumarate: Following inhaled administration of BEVESPI AEROSPHERE in subjects with COPD, C_{max} occurred within 20 to 60 minutes. Steady state is expected to be achieved within 2-3 days of repeated dosing with BEVESPI AEROSPHERE and the extent of exposure is approximately 1.5 times higher than after the first dose.

Distribution

Glycopyrrolate: Population pharmacokinetic analysis showed that estimated Vc/F (volume of the central compartment), and V2/F (volume of the peripheral compartment) are 951 L, and 2019 L, respectively.

Formoterol Fumarate: Population pharmacokinetic analysis showed that estimated Vc/F (volume of the central compartment), and V2/F (volume of the peripheral compartment) are 948 L, and 434 L, respectively. Over the concentration range of 10-500 nmol/L, plasma protein binding of formoterol ranged from 46% to 58%.

Metabolism

Glycopyrrolate: Based on information from the published literature, metabolism plays a minor role in the overall elimination of glycopyrrolate.

Formoterol Fumarate: The primary metabolism of formoterol is by direct glucuronidation and by O-demethylation followed by conjugation to inactive metabolites. Secondary metabolic pathways include deformylation and sulfate conjugation. CYP2D6 and CYP2C have been identified as being primarily responsible for O-demethylation.

Elimination

Glycopyrrolate: After IV administration of a 0.2 mg radiolabeled glycopyrrolate, 85% of dose recovered was recovered in urine 48 hours post dose and some of radioactivity was also recovered in bile. The terminal elimination half-life derived via population pharmacokinetics analysis was 11.8 hours.

Formoterol Fumarate: The excretion of formoterol was studied in four healthy subjects following simultaneous administration of radiolabeled formoterol via the oral and IV routes. In that study, 62% of the radiolabeled formoterol was excreted in the urine while 24% was eliminated in the feces. The terminal elimination half-life derived via population pharmacokinetics analysis was 11.8 hours.

Special Populations

Effect of age, sex, race/ethnicity, or body weight:

Population pharmacokinetic analysis showed no evidence of a clinically significant effect of age, sex, race/ethnicity, or body weight on the pharmacokinetics of glycopyrrolate and formoterol.

Hepatic Impairment: Dedicated studies evaluating effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of glycopyrrolate and formoterol were not conducted.

Renal Impairment: Dedicated studies evaluating effect of renal impairment on the pharmacokinetics of glycopyrrolate and formoterol were not conducted. When glycopyrrolate was administered IV in uremic patients undergoing renal transplantation, mean elimination half-life was significantly longer (46.8 minutes) than in healthy patients (18.6 minutes). The mean AUC (10.6 hr-µg/L), mean plasma clearance (0.43 L/hr/kg), and mean 3-hour urine excretion (0.7%) for glycopyrrolate were also significantly different than those of controls (3.73 hr-µg/L, 1.14 L/hr/kg, and 50%, respectively). A population pharmacokinetic analysis using BEVESPI AEROSPHERE showed that formoterol systemic exposure (AUC_{0-12}) in subjects with COPD with moderate renal impairment (45 mL/min creatinine clearance) is

expected to be approximately 45% higher compared to subjects with COPD with normal renal function (94 mL/min creatinine clearance).

Drug Interactions
No pharmacokinetic interaction is expected when glycopyrrolate and formoterol fumarate are administered in combination by the inhaled route. Specific drug-drug interaction studies have not been performed with glycopyrrolate or formoterol fumarate.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1. Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

BEVESPI AEROSPHERE: Long-term studies in animals have not been performed to evaluate the carcinogenic potential of BEVESPI AEROSPHERE which contains glycopyrrolate and formoterol fumarate. The data described below for the individual components apply to BEVESPI AEROSPHERE.

Glycopyrrolate
Long-term studies in animals have not been performed to evaluate the carcinogenic potential of inhaled glycopyrrolate or any other formulations of glycopyrrolate.

Glycopyrrolate was not mutagenic in the bacterial reverse mutation assay, the *in vitro* mammalian cell micronucleus assay in TK6 cells or the *in vivo m*icronucleus assay in rats.

In reproduction studies in rats, dietary administration of glycopyrrolate resulted in diminished rates of conception in a dose-related manner. Other studies in dogs suggest that this may be due to diminished seminal secretion which is evident at high doses of glycopyrrolate.

Formoterol Fumarate
Long-term studies were conducted in mice using oral administration and rats using inhalation administration to evaluate the carcinogenic potential of formoterol fumarate.

In a 24-month carcinogenicity study in CD-1 mice, formoterol fumarate at oral doses of 0.1 mg/kg and above [approximately 25 times the maximum recommended human daily inhalation dose (MRHDID) on a mg/m^2 basis] caused a dose-related increase in the incidence of uterine leiomyomas.

In a 24-month carcinogenicity study in Sprague-Dawley rats, an increased incidence of mesovarian leiomyoma and uterine leiomyosarcoma were observed at the inhaled dose of 130 mcg/kg (approximately 65 times the MRHDID on a mcg/m^2 basis). No tumors were seen at 22 mcg/kg (approximately 10 times the MRHDID on a mcg/m^2 basis).

Other beta-agonist drugs have similarly demonstrated increases in leiomyomas of the genital tract in female rodents. The relevance of these findings to human use is unknown.

Formoterol fumarate was not mutagenic or clastogenic in Ames *Salmonella*/microsome plate test, mouse lymphoma test, chromosome aberration test in human lymphocytes, and rat micronucleus test.

A reduction in fertility and/or reproductive performance was identified in male rats treated with formoterol at an oral dose of 15 mg/kg (approximately 7600 times the MRHDID on a mg/m^2 basis). In a separate study with male rats treated with an oral dose of 15 mg/kg (approximately 7600 times the MRHDID on a mg/m^2 basis), there were findings of testicular tubular atrophy and spermatic debris in the testes and oligospermia in the epididymides. No such effect was seen at 3 mg/kg (approximately 1500 times the MRHDID on a mg/m^2 basis). No effect on fertility was detected in female rats at doses up to 15 mg/kg (approximately 7600 times the MRHDID on a mg/m^2 basis).

14 CLINICAL STUDIES

The safety and efficacy of BEVESPI AEROSPHERE was evaluated in a clinical development program that included 8 dose-ranging trials and two placebo-controlled lung function trials of 24-weeks duration that included a 28-week extension study to evaluate safety over 1 year. The efficacy of BEVESPI AEROSPHERE is based on the dose ranging trials in 822 subjects with COPD and the 2 placebo-controlled confirmatory trials in 3,705 subjects with COPD.

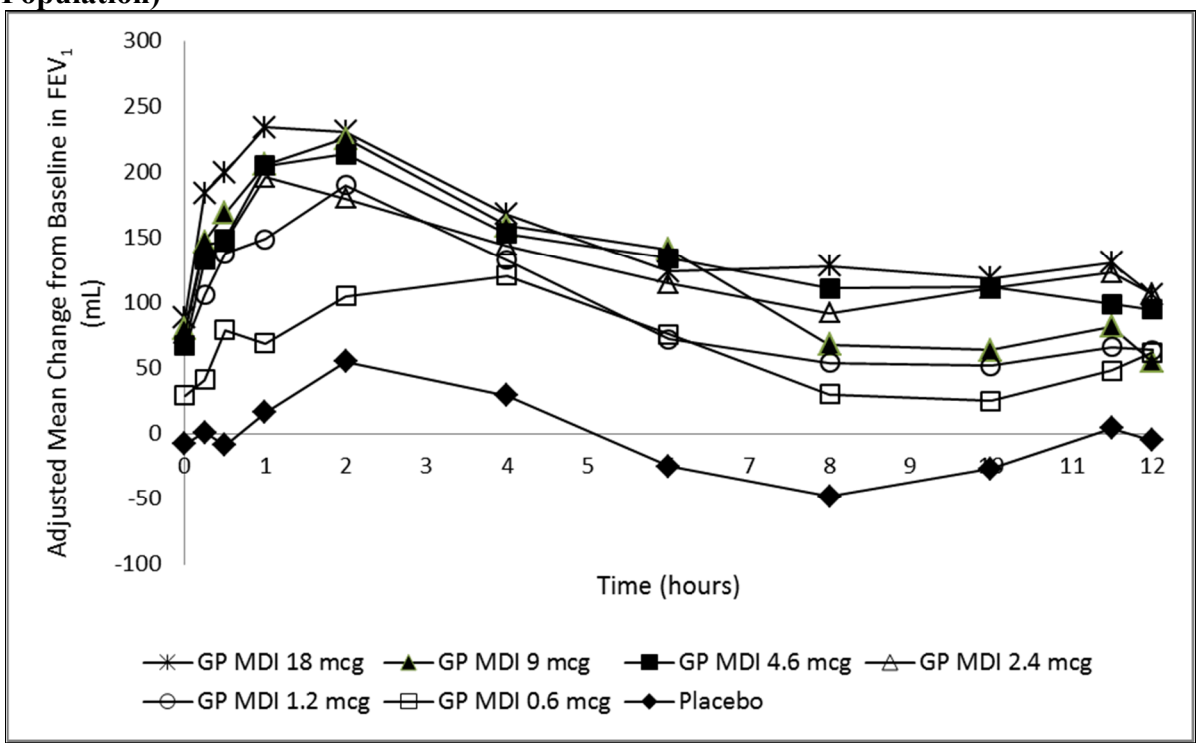
14.1. Dose-Ranging Trials

Dose selection for BEVESPI AEROSPHERE for COPD was primarily based on data for the individual components, glycopyrrolate and formoterol fumarate, in COPD patients. Based on the findings from these studies, glycopyrrolate/formoterol fumarate 18/9.6 mcg administered twice-daily was evaluated in the confirmatory COPD trials.

Glycopyrrolate

Dose selection for glycopyrrolate was supported by a 14-day, randomized, double-blind, placebo-controlled, incomplete-block crossover trial evaluating 6 doses of glycopyrrolate (GP MDI 18 to 0.6 mcg) administered twice daily and an open-label active control in 140 subjects with COPD. A dose ordering was observed, with the glycopyrrolate 18 mcg demonstrating larger improvements in FEV_1 over 12 hours compared with glycopyrrolate 9, 4.6, 2.4, 1.2, and 0.6 mcg (Figure 1).

Figure 1 - Mean Change from Baseline in FEV_1 over Time on Day 14 (MITT Population)



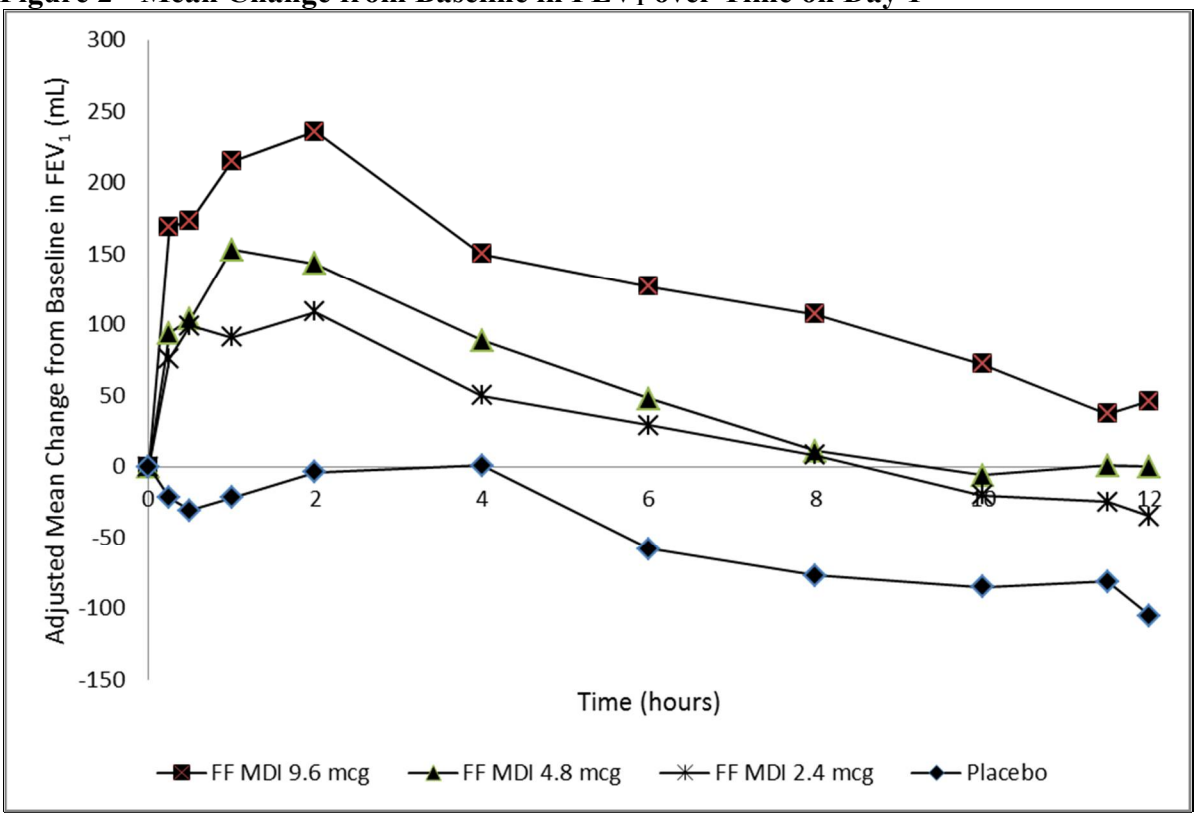
The difference from placebo in change from baseline in trough FEV_1 after 14 days for the 18, 9, 4.6, 2.4, 1.2, and 0.6 mcg doses were 97 mL (95% CI: 45, 149), 88 mL (95% CI: 37, 139), 75 mL (95% CI: 24, 125), 84 mL (95% CI: 33, 135), 76 mL (95% CI: 22, 129), and 37 mL (95% CI: -17, 91), respectively. Two additional dose ranging trials (single-dose and 7-day trials) in subjects with COPD demonstrated minimal additional benefit at doses above 18 mcg of glycopyrrolate. The results supported the selection of 18 mcg of glycopyrrolate twice daily in the confirmatory COPD trials.

Evaluations of the appropriate dosing interval for glycopyrrolate were conducted by comparing to open-label ipratropium bromide inhalation aerosol administered four times daily. The results supported the selection of a twice-daily dosing interval for further evaluation in the confirmatory COPD trials.

Formoterol Fumarate

Dose selection for formoterol fumarate was supported by a single-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial evaluating 3 doses of formoterol fumarate (FF MDI 9.6, 4.8 and 2.4 mcg), an open-label active control, and placebo in 34 subjects with COPD. A dose ordering was observed with the formoterol fumarate 9.6 mcg dose demonstrating larger improvements in FEV_1 over 12 hours compared with the lower doses of 4.8 and 2.4 mcg (Figure 2).

Figure 2 - Mean Change from Baseline in FEV_1 over Time on Day 1



The differences in mean change from baseline in normalized FEV_1 AUC_{0-12} for formoterol fumarate 9.6, 4.8, and 2.4 mcg compared to placebo were 176 mL (95% CI: 138, 214), 103 (95% CI: 66, 140), and 81 (95% CI: 45, 118), respectively. These results provided support for the selection of 9.6 mcg of formoterol fumarate twice daily in the confirmatory COPD trials.

14.2. Confirmatory Trials

The clinical development program for BEVESPI AEROSPHERE included two (Trial 1 and Trial 2) 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trials in subjects with moderate to very severe COPD designed to evaluate the efficacy of BEVESPI AEROSPHERE on lung function. The 24-week trials included 3,699 subjects that had a clinical diagnosis of COPD, were between 40 and 80 years of age, had a history of smoking greater than or equal to 10 pack-years, had a post-albuterol FEV_1 less than 80% of predicted normal values, and had a ratio of FEV_1/FVC of less than 0.7. The majority of patients were male (56%) and Caucasian (91%) with a mean age of 63 years and an average smoking history of 51 pack-years (54% current smokers). During screening, mean post-bronchodilator percent predicted FEV_1 was 51% (range: 19% to 82%) and mean percent reversibility was 20% (range: -32% to 135%).

Trial 1 and Trial 2 evaluated BEVESPI AEROSPHERE (glycopyrrolate/formoterol fumarate) 18 mcg/9.6 mcg, glycopyrrolate 18 mcg, formoterol fumarate 9.6 mcg, and placebo administered twice daily (BID). Trial 1 also included an open-label active control.

The primary endpoint was change from baseline in trough FEV_1 at Week 24 compared with placebo, glycopyrrolate 18 mcg BID, and formoterol fumarate 9.6 mcg BID. The comparison of BEVESPI AEROSPHERE with glycopyrrolate 18 mcg and formoterol fumarate 9.6 mcg was assessed to evaluate the contribution of the individual components to BEVESPI AEROSPHERE. In both trials, BEVESPI AEROSPHERE demonstrated a larger increase in mean change from baseline in trough FEV_1 at Week 24 relative to placebo, glycopyrrolate 18 mcg, and formoterol fumarate 9.6 mcg (Table 2).

Table 2 – Least Square (LS) Mean Change from Baseline in Morning Pre-dose Trough FEV_1 (mL) at Week 24 in Trial 1 and Trial 2 (Intent-to-Treat Population)

		Trough FEV_1 (mL) at Week 24		
		Difference from		
Treatment	**N**	**Placebo* LS Mean (95% CI)**	**Glycopyrrolate 18 mcg BID* LS Mean (95% CI)**	**Formoterol Fumarate 9.6 mcg BID* LS Mean (95% CI)**
Trial 1				
BEVESPI AEROSPHERE	429	N=161 150 mL (114, 186)	N=344 59 mL (31, 88)	N=367 64 mL (36, 92)
Trial 2				
BEVESPI AEROSPHERE	433	N=170 103 mL (67, 140)	N=367 54 mL (25, 83)	N=350 56 mL (27, 85)

N = Number in the intent to treat population

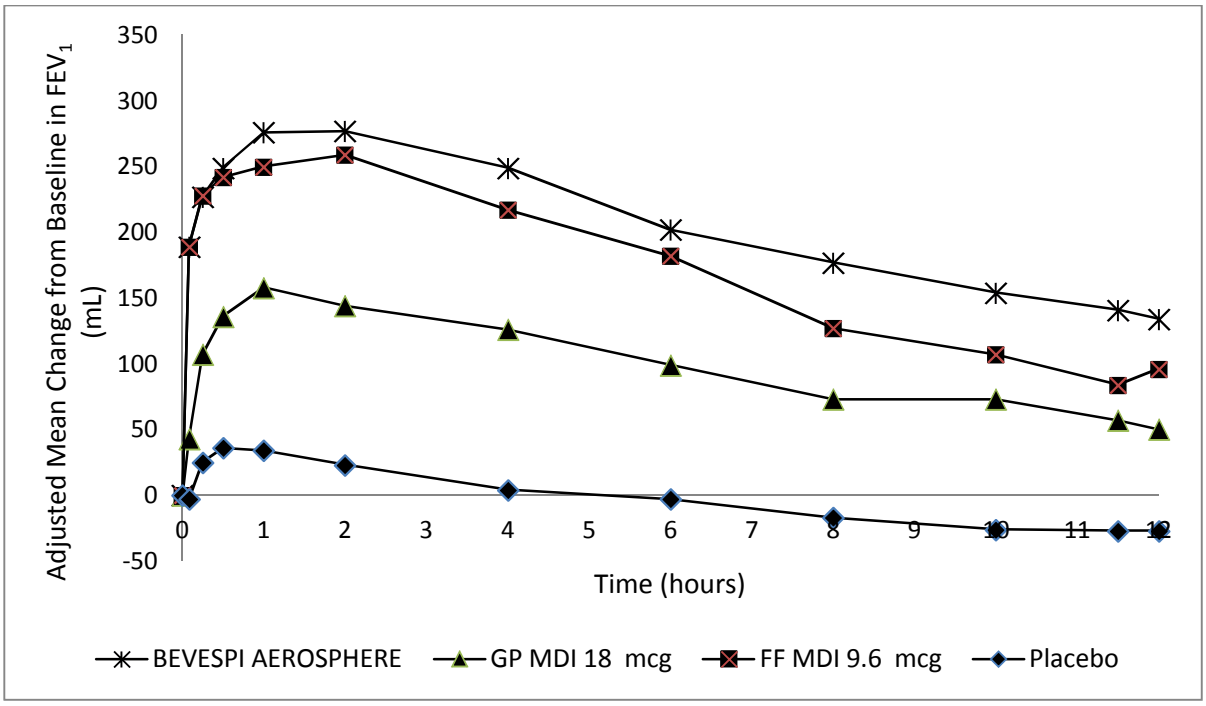
*The placebo, glycopyrrolate and formoterol fumarate comparators used the same inhaler and excipients as BEVESPI AEROSPHERE.

With the limited data available, there were consistent improvements in trough FEV_1 with respect to age, sex, degree of airflow limitation, GOLD stage, smoking status, or inhaled corticosteroid use.

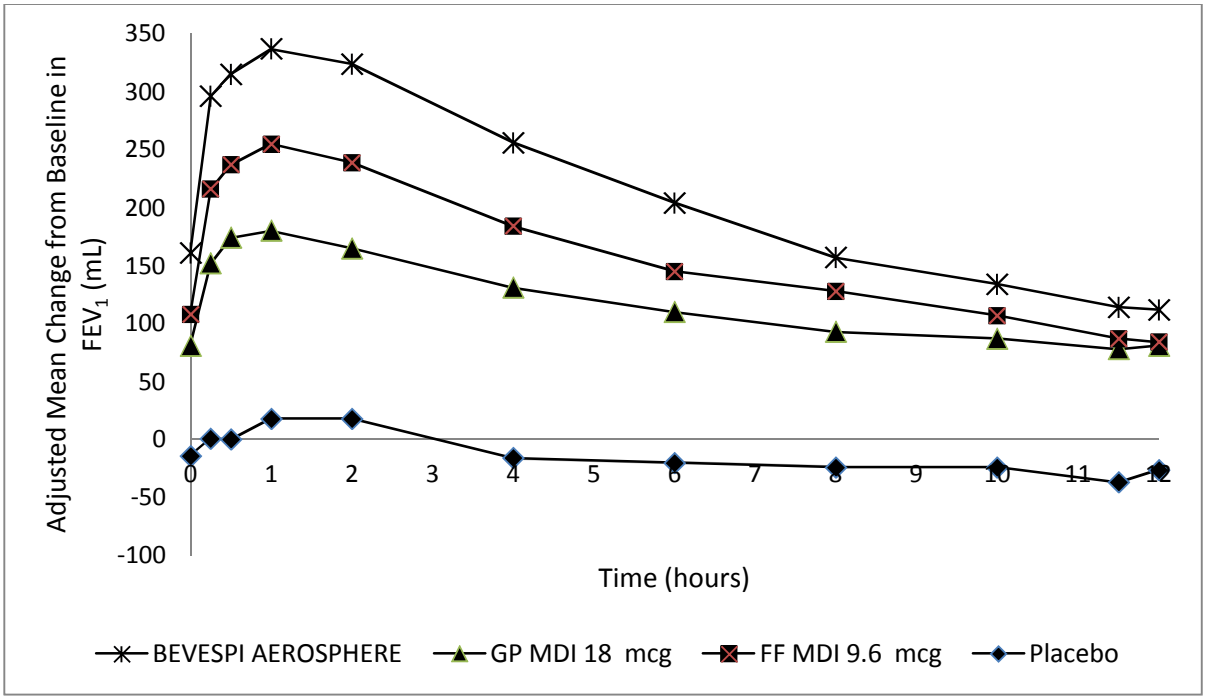
In Trials 1 and 2, serial spirometric evaluations were performed throughout the 12-hour dosing interval in a subset of subjects (n=718 and n=585, respectively) at Day 1 and Week 12. Results from Trial 1 are shown in Figure 3. In Trial 2, the results for BEVESPI AEROSPHERE in FEV_1 $AUC_{0\text{-}12h}$ were similar to those observed in Trial 1.

Figure 3 - Mean Change from Baseline in FEV_1 over Time at Day 1 and Week 12 (Trial 1)

Day 1



Week 12



In both trials, peak FEV_1 was defined as the maximum FEV_1 recorded within 2 hours after the dose of trial medication. The mean peak FEV_1 improvement from baseline with BEVESPI AEROSPHERE compared with placebo at Week 24 was 291 mL (95% CI: 252, 331) and 267 mL (95% CI: 226, 308) in Trial 1 and Trial 2, respectively. BEVESPI AEROSPHERE demonstrated an onset of bronchodilatory treatment effect at 5 minutes after the first dose based on a mean increase in FEV_1 compared to placebo of 187 mL (95% CI: 168, 205) and 186 mL (95% CI: 164, 207) in Trial 1 and Trial 2, respectively. In both Trial 1 and 2, subjects treated with BEVESPI AEROSPHERE used less daily rescue albuterol compared to subjects treated with placebo.

The St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) was assessed in Trials 1 and 2. In Trial 1, the SGRQ responder rate (defined as an improvement in score of 4 or more as threshold) was 37%, 30%, 35%, and 28% for BEVESPI AEROSPHERE, glycopyrrolate, formoterol fumarate, and placebo, respectively, with odds ratios of 1.4 (95% CI: 1.1, 1.8), 1.1 (95% CI: 0.9, 1.5), and 1.5 (95% CI: 1.1, 2.1), for BEVESPI AEROSPHERE vs. glycopyrrolate, BEVESPI AEROSPHERE vs. formoterol fumarate, and BEVESPI AEROSPHERE vs. placebo, respectively. In Trial 2, the trends were similar, with odds ratios of 1.2 (95% CI: 0.9, 1.6), 1.3 (95% CI: 1.0, 1.7), and 1.3 (95% CI: 0.9, 1.8), for BEVESPI AEROSPHERE vs. glycopyrrolate, BEVESPI AEROSPHERE vs. formoterol fumarate, and BEVESPI AEROSPHERE vs. placebo, respectively.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

BEVESPI AEROSPHERE Inhalation Aerosol is supplied as a pressurized aluminum canister with an attached dose indicator, a white plastic actuator and mouthpiece, and an orange dust cap. Each 120 inhalation canister has a net fill weight of 10.7 grams (NDC 0310-4600-12) and each 28 inhalation canister (institutional pack) has a net fill weight of 5.9 grams (NDC 0310-4600-39). Each canister is packaged in a foil pouch with desiccant sachet and is placed into a carton. Each carton contains one canister and a Medication Guide.

The BEVESPI AEROSPHERE canister should only be used with the BEVESPI AEROSPHERE actuator, and the BEVESPI AEROSPHERE actuator should not be used with any other inhalation drug product.

The correct amount of medication in each inhalation cannot be assured after the label number of inhalations from the canister have been used, when the dose indicator display window shows zero, even though the canister may not feel completely empty. BEVESPI AEROSPHERE should be discarded when the dose indicator display window shows zero or 3 months after removal from the foil pouch, whichever comes first. Never immerse the canister into water to determine the amount remaining in the canister ("float test").

Store at controlled room temperature 20° to 25°C (68° to 77°F); excursions permitted to 15° to 30°C (59° to 86°F) [see USP].

For best results, the canister should be at room temperature before use. Shake well before using. Keep out of reach of children.

CONTENTS UNDER PRESSURE

Do not puncture. Do not use or store near heat or open flame. Exposure to temperatures above 49°C (120°F) may cause bursting. Never throw canister into fire or incinerator. Avoid spraying in eyes.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide and Instructions for Use)

Asthma-Related Death: Inform patients that LABAs, such as formoterol fumarate, one of the active ingredients in BEVESPI AEROSPHERE, increase the risk of asthma-related death. BEVESPI AEROSPHERE is not indicated for the treatment of asthma.

Not for Acute Symptoms: Inform patients that BEVESPI AEROSPHERE is not meant to relieve acute symptoms of COPD and extra doses should not be used for that purpose. Advise them to treat acute symptoms with a rescue inhaler such as albuterol. Provide patients with such medicine and instruct them in how it should be used.

Instruct patients to seek medical attention immediately if they experience any of the following:

- Symptoms get worse
- Need for more inhalations than usual of their rescue inhaler

Patients should not stop therapy with BEVESPI AEROSPHERE without physician/provider guidance since symptoms may recur after discontinuation.

Do Not Use Additional Long-Acting Beta$_2$-Agonists: Instruct patients to not use other medicines containing a LABA. Patients should not use more than the recommended dose of BEVESPI AEROSPHERE.

Instruct patients who have been taking inhaled, short-acting beta$_2$-agonists on a regular basis to discontinue the regular use of these products and use them only for the symptomatic relief of acute symptoms.

Paradoxical Bronchospasm: As with other inhaled medicines, BEVESPI AEROSPHERE can cause paradoxical bronchospasm. If paradoxical bronchospasm occurs, instruct patients to discontinue BEVESPI AEROSPHERE.

Risks Associated With Beta$_2$-Agonist Therapy: Inform patients of adverse effects associated with beta$_2$-agonists, such as palpitations, chest pain, rapid heart rate, tremor, or nervousness. Instruct patients to consult a physician immediately should any of these signs or symptoms develop.

Worsening of Narrow Angle Glaucoma: Instruct patients to be alert for signs and symptoms of acute narrow-angle glaucoma (e.g., eye pain or discomfort, blurred vision, visual halos or

colored images in association with red eyes from conjunctival congestion and corneal edema). Instruct patients to consult a physician immediately should any of these signs or symptoms develop.

Worsening of Urinary Retention: Instruct patients to be alert for signs and symptoms of urinary retention (e.g., difficulty passing urine, painful urination). Instruct patients to consult a physician immediately should any of these signs or symptoms develop.

Instructions for Administering BEVESPI AEROSPHERE

It is important for patients to understand how to correctly administer BEVESPI AEROSPHERE *[see Instructions for Use]*.

Inform patients to use 2 inhalations of BEVESPI AEROSPHERE orally twice daily (2 inhalations in the morning and 2 inhalations in the evening).

Instruct patients to prime BEVESPI AEROSPHERE before using it for the first time. Instruct patients to prime BEVESPI AEROSPHERE by releasing 4 sprays into the air away from their face, shaking well before each spray. Inform patients that BEVESPI AEROSPHERE must be re-primed when the inhaler has not been used for more than 7 days. Instruct patients to re-prime BEVESPI AEROSPHERE by releasing 2 sprays into the air away from their face, shaking well before each spray.

Inform patients that it is very important to clean BEVESPI AEROSPHERE 1 time each week so that medicine will not build up and block the spray through the mouthpiece *[see Instructions for Use]*. Instruct patients to clean BEVESPI AEROSPHERE by taking the canister out of the actuator, running warm water through the actuator, and allowing the actuator to air-dry overnight. Instruct patients to insert the canister back into the actuator after it is dry, and to re-prime BEVESPI AEROSPHERE. Instruct patients to re-prime BEVESPI AEROSPHERE by releasing 2 sprays into the air away from their face, shaking well before each spray.

Inform patients that if they miss a dose of BEVESPI AEROSPHERE, they should take their next dose at the usual time. Instruct patients to not use BEVESPI AEROSPHERE more often or more puffs than they have been prescribed.

Instruct patients not to spray BEVESPI AEROSPHERE in their eyes. Inform patients that if they accidentally get BEVESPI AEROSPHERE in their eyes, to rinse their eyes with water, and if redness or irritation persists, to consult their healthcare provider.

BEVESPI®, AEROSPHERE™ and BEVESPI AEROSPHERE™ are trademarks of the AstraZeneca group of companies.

©AstraZeneca 2016

Manufactured for: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Wilmington, DE 19850

By: Aventis Pharma LTD, Holmes Chapel CW48BE, United Kingdom or By: AstraZeneca Dunkerque Production (AZDP), Dunkerque France

MEDICATION GUIDE
BEVESPI AEROSPHERE™
(be-VES-pee AIR-oh-sfeer)
(glycopyrrolate and formoterol fumarate)
inhalation aerosol, for oral inhalation use

What is the most important information I should know about BEVESPI AEROSPHERE?
BEVESPI AEROSPHERE is only approved for use in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). BEVESPI AEROSPHERE is NOT approved for use in asthma.
BEVESPI AEROSPHERE can cause serious side effects, including:

- **People with asthma who take long-acting beta$_2$-adrenergic agonist (LABA) medicines, such as formoterol fumarate (one of the medicines in BEVESPI AEROSPHERE), have an increased risk of death from asthma problems.**
- **It is not known if LABA medicines, such as formoterol fumarate (one of the medicines in BEVESPI AEROSPHERE), increase the risk of death in people with COPD.**
- **Call your healthcare provider if breathing problems worsen over time while using BEVESPI AEROSPHERE.** You may need different treatment.
- **Get emergency medical care if:**
  - your breathing problems worsen quickly
  - you use your rescue inhaler, but it does not relieve your breathing problems

What is BEVESPI AEROSPHERE?
BEVESPI AEROSPHERE combines an anticholinergic, glycopyrrolate, and a LABA medicine, formoterol fumarate.

- Anticholinergic and LABA medicines help the muscles around the airways in your lungs stay relaxed to prevent symptoms such as wheezing, cough, chest tightness, and shortness of breath. These symptoms can happen when the muscles around the airways tighten. This makes it hard to breathe.
- BEVESPI AEROSPHERE is a prescription medicine used to treat COPD. COPD is a chronic lung disease that includes chronic bronchitis, emphysema, or both.
- BEVESPI AEROSPHERE is used long term as 2 inhalations, 2 times each day in the morning and in the evening, to improve symptoms of COPD for better breathing.
- **BEVESPI AEROSPHERE is not for use to treat sudden symptoms of COPD.** Always have a rescue inhaler (an inhaled, short-acting bronchodilator) with you to treat sudden symptoms. If you do not have a rescue inhaler, contact your healthcare provider to have one prescribed for you.
- **BEVESPI AEROSPHERE is not for the treatment of asthma.** It is not known if BEVESPI AEROSPHERE is safe and effective in people with asthma.
- BEVESPI AEROSPHERE should not be used in children. It is not known if BEVESPI AEROSPHERE is safe and effective in children.

Who should not use BEVESPI AEROSPHERE?
Do not use BEVESPI AEROSPHERE if you:

- are allergic to glycopyrrolate, formoterol fumarate, or to any of the ingredients in BEVESPI AEROSPHERE. See "**What are the ingredients in BEVESPI AEROSPHERE?**" below for a complete list of ingredients.
- have asthma. See "**What is the most important information I should know about BEVESPI AEROSPHERE?**"

What should I tell my healthcare provider before using BEVESPI AEROSPHERE?
Before using BEVESPI AEROSPHERE, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have heart problems
- have high blood pressure
- have seizures
- have thyroid problems
- have diabetes
- have liver problems
- have eye problems such as glaucoma. BEVESPI AEROSPHERE may make your glaucoma worse.
- have prostate or bladder problems, or problems passing urine. BEVESPI AEROSPHERE may make these problems worse.
- are allergic to any other medicines or food products

- have any other medical conditions
- are pregnant or planning to become pregnant. It is not known if BEVESPI AEROSPHERE may harm your unborn baby.
- are breastfeeding. It is not known if the medicines in BEVESPI AEROSPHERE pass into your breast milk and if they can harm your baby.

Tell your healthcare provider about all of the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. BEVESPI AEROSPHERE and certain other medicines may interact with each other. This may cause serious side effects.

Especially tell your healthcare provider if you take:

- anticholinergics (including tiotropium, ipratropium, aclidinium, and umeclidinium)
- other LABAs (including salmeterol, arformoterol, vilanterol, olodaterol, and indacaterol)
- atropine

Know the medicines you take. Keep a list of them to show your healthcare provider and pharmacist each time you get a new medicine.

How should I use BEVESPI AEROSPHERE?

Read the step-by-step instructions for using BEVESPI AEROSPHERE at the end of this Medication Guide.

- **Do not** use BEVESPI AEROSPHERE unless your healthcare provider has taught you how to use the inhaler and you understand how to use it correctly.
- Use BEVESPI AEROSPHERE exactly as your healthcare provider tells you to use it. **Do not** use BEVESPI AEROSPHERE more often than prescribed.
- Use 2 inhalations of BEVESPI AEROSPHERE, 2 times each day (in the morning and in the evening).
- If you miss a dose of BEVESPI AEROSPHERE, take your next dose at the same time you normally do. **Do not** take more than your prescribed dose of BEVESPI AEROSPHERE.
- **Do not** spray BEVESPI AEROSPHERE in your eyes. If BEVESPI AEROSPHERE gets in your eyes, rinse them well with water. If redness continues, call your healthcare provider.
- **Do not** stop using BEVESPI AEROSPHERE unless told to do so by your healthcare provider because your symptoms might come back. Your healthcare provider will change your medicines as needed.
- **Do not use other medicines that contain a LABA or an anticholinergic for any reason.** Ask your healthcare provider or pharmacist if any of your other medicines are LABA or anticholinergic containing medicines.
- **BEVESPI AEROSPHERE does not relieve sudden symptoms.** Always have a rescue inhaler with you to treat sudden symptoms. If you do not have a rescue inhaler, call your healthcare provider to have one prescribed for you.
- **Call your healthcare provider or get medical care right away if**:
  - your breathing problems get worse
  - you need to use your rescue inhaler more often than usual
  - your rescue inhaler does not work as well to relieve your symptoms

What are the possible side effects with BEVESPI AEROSPHERE?

BEVESPI AEROSPHERE can cause serious side effects, including:

- **See "What is the most important information I should know about BEVESPI AEROSPHERE?"**
- **sudden breathing problems immediately after inhaling your medicine**
- **serious allergic reactions.** Call your healthcare provider or get emergency medical care if you get any of the following symptoms of a serious allergic reaction:
  - rash
  - hives
  - swelling of the face, mouth, and tongue
  - breathing problems
- **effects on your heart:**
  - increase blood pressure
  - a fast or irregular heartbeat
  - chest pain
- **effects on your nervous system:**
  - tremor
  - nervousness
- **new or worsened eye problems including acute narrow-angle glaucoma.** Acute narrow-angle glaucoma can cause permanent loss of vision if not treated. Symptoms of acute narrow-angle glaucoma may include:
  - eye pain or discomfort
  - nausea or vomiting
  - blurred vision
  - seeing halos or bright colors around lights
  - red eyes

  If you have these symptoms, call your healthcare provider right away before taking another dose.

- **urinary retention.** People who take BEVESPI AEROSPHERE may develop new or worse urinary retention. Symptoms of urinary retention may include:
  - difficulty urinating
  - painful urination
  - urinating frequently
  - urination in a weak stream or drips

  If you have these symptoms of urinary retention, stop taking BEVESPI AEROSPHERE and call your healthcare provider right away before taking another dose.
- **changes in laboratory blood levels**, including high levels of blood sugar (hyperglycemia) and low levels of potassium (hypokalemia) which may cause symptoms of muscle spasm, muscle weakness or abnormal heart rhythm.

Common side effects of BEVESPI AEROSPHERE include:

- urinary tract infection
- cough

Tell your healthcare provider about any side effect that bothers you or that does not go away.
These are not all the side effects of BEVESPI AEROSPHERE. Ask your healthcare provider or pharmacist for more information.
Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.
You may also report side effects to AstraZeneca at 1-800-236-9933.

How do I store BEVESPI AEROSPHERE?

- Store BEVESPI AEROSPHERE at room temperature between 68ºF to 77ºF (20ºC to 25ºC).
- **Do not** put a hole in the BEVESPI AEROSPHERE canister.
- **Do not** use or store BEVESPI AEROSPHERE near heat or a flame. Temperatures above 120ºF (49ºC) may cause the canister to burst.
- **Do not** throw the BEVESPI AEROSPHERE canister into a fire or an incinerator.
- Throw away BEVESPI AEROSPHERE 3 months after you open the foil pouch or when the dose indicator reaches zero “0”, whichever comes first.
- **Keep BEVESPI AEROSPHERE and all medicines out of the reach of children.**

General Information about the safe and effective use of BEVESPI AEROSPHERE

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use BEVESPI AEROSPHERE for a condition for which it was not prescribed. Do not give your BEVESPI AEROSPHERE to other people, even if they have the same condition that you have. It may harm them.

This Medication Guide summarizes the most important information about BEVESPI AEROSPHERE. If you would like more information, talk with your healthcare provider or pharmacist. You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about BEVESPI AEROSPHERE that was written for healthcare professionals.
For more information, call 1-800-236-9933 or go to www.BEVESPI.com.

What are the ingredients in BEVESPI AEROSPHERE?

Active ingredients: micronized glycopyrrolate and micronized formoterol fumarate
Inactive ingredients: hydrofluoroalkane (HFA 134a) and porous particles (comprised of DSPC [1,2-Distearoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine] and calcium chloride)

Manufactured for: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Wilmington, DE 19850; Manufactured by: Aventis Pharma LTD, Holmes Chapel CW48BE, United Kingdom or By: AstraZeneca Dunkerque Production (AZDP), Dunkerque France

©AstraZeneca 2016

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration June 2017

Instructions for Use
BEVESPI AEROSPHERE™
(be-VES-pee AIR-oh-sfeer)
(glycopyrrolate and formoterol fumarate)
Inhalation aerosol, for oral inhalation use

Read this Instructions for Use before you start using BEVESPI AEROSPHERE and each time you get a refill. There may be new information. This information does not take the place of talking to your healthcare provider about your medical condition or treatment.

Important Information:

- **For oral inhalation use only**.
- Use BEVESPI AEROSPHERE exactly as your healthcare provider tells you to.
- If you have any questions about the use of your inhaler, ask your healthcare provider or pharmacist.

Parts of your BEVESPI AEROSPHERE inhaler (**See Figure 1**)**:**

- BEVESPI AEROSPHERE comes as a canister that fits into an actuator with a dose indicator.
  - **Do not** use the BEVESPI AEROSPHERE actuator with a canister of medicine from any other inhaler.
  - **Do not** use the BEVESPI AEROSPHERE canister with an actuator from any other inhaler.

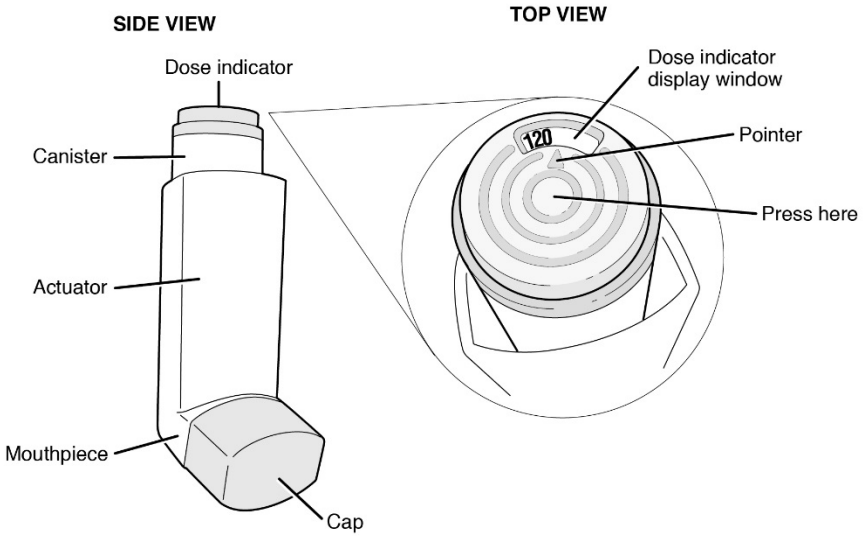


Figure 1

- BEVESPI AEROSPHERE comes with a dose indicator located on the top of the canister (**See Figure 1**). The dose indicator display window will show you how many puffs of medicine you have left. A puff of medicine is released each time you press the center of the dose indicator.

Before you use BEVESPI AEROSPHERE for the first time make sure that the pointer on the dose indicator is pointing to the right of the "120" inhalation mark in the dose indicator display window (**See Figure 1**). (Note, the pointer will point to the right of the "30" inhalation mark if you have a 7-day inhaler, 28 inhalation canister.)

- The pointer will be pointing to 120 after 10 puffs are delivered from BEVESPI AEROSPHERE. This means that there are 120 puffs of medicine left in the canister (**See Figure 2a**).
- The pointer will be pointing between 100 and 120 after you take 10 more puffs. This means that there are 110 puffs of medicine left in the canister (**See Figure 2b**).
- The pointer will be pointing to 100 after you take 10 more puffs. This means that there are 100 puffs of medicine left in the canister (**See Figure 2c)**.



Figure 2a
120 puffs



Figure 2b
110 puffs



Figure 2c
100 puffs

- The dose indicator display window will continue to move after every 10 puffs. The number in the dose indicator display window will continue to change after every 20 puffs.



Figure 2d

- The color in the dose indicator display window will change to red, as shown in the shaded area, when there are only 20 puffs of medicine left in your inhaler (**See Figure 2d**)**.**
- The dose indicator for the 7-day inhaler, 28 inhalation canister, moves after every 10 puffs; with markings for 30, 15 and 0 puffs. The color in the 7-day inhaler, 28 inhalation canister, dose indicator display window will change to red when there are only 10 puffs of medicine left in your inhaler.

Preparing your BEVESPI AEROSPHERE inhaler for use:

- BEVESPI AEROSPHERE should be at room temperature before you use it.
- Your BEVESPI AEROSPHERE inhaler comes in a foil pouch that contains a drying packet (desiccant).
  - Take the BEVESPI AEROPSHERE inhaler out of the foil pouch.
  - Throw away the pouch and the drying packet. Do not eat or breathe in the contents of the drying packet.

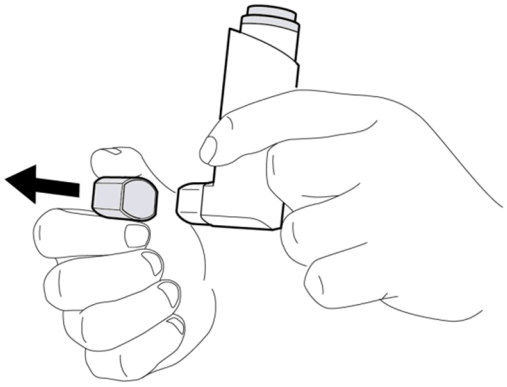


Figure 3

Priming your BEVESPI AEROSPHERE inhaler:

Before you use BEVESPI AEROSPHERE for the first time, you must prime the inhaler.

- Remove the cap from the mouthpiece (**See Figure 3**). Check inside the mouthpiece for objects before use.
- Hold the inhaler in the upright position away from your face and shake the inhaler well (**See Figure 4**).

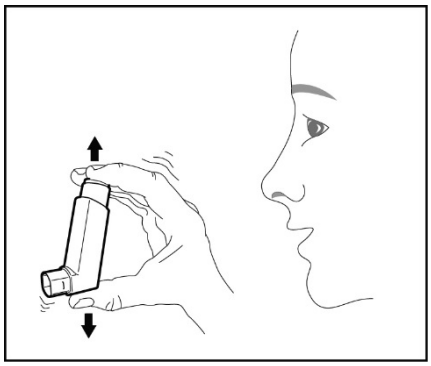


Figure 4

- Press down firmly on the center of the dose indicator until the canister stops moving in the actuator**,** to release a puff of medicine from the mouthpiece (**See Figure 5**). You may hear a soft click from the dose indicator as it counts down during use.

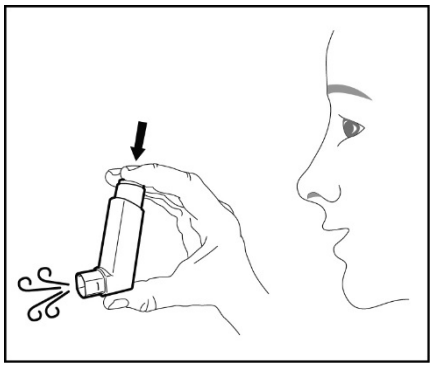


Figure 5

- **Repeat the priming steps 3 more times (See Figure 4 and Figure 5).** Shake the inhaler well before each priming puff.
- After priming 4 times, the dose indicator should be pointing to the right of "**120**" and your inhaler is now ready to use.

Using your BEVESPI AEROSPHERE inhaler:

Step 1: Remove the cap from the mouthpiece (**See Figure 6**).

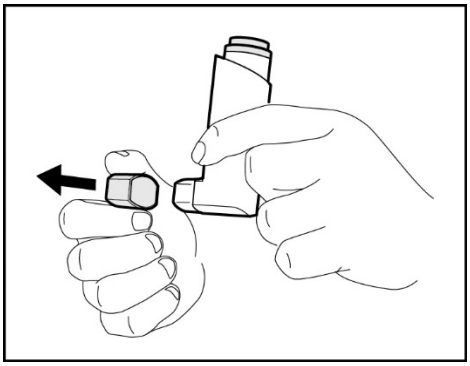


Figure 6

Step 2: Shake the inhaler well before each use (**See Figure 7**).

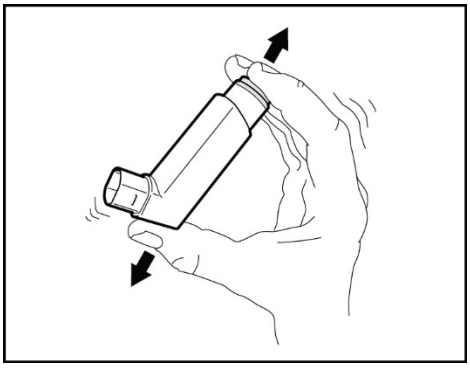


Figure 7

Step 3: Hold the inhaler with the mouthpiece pointing towards you and breathe out as fully as you comfortably can through your mouth (**See Figure 8**).

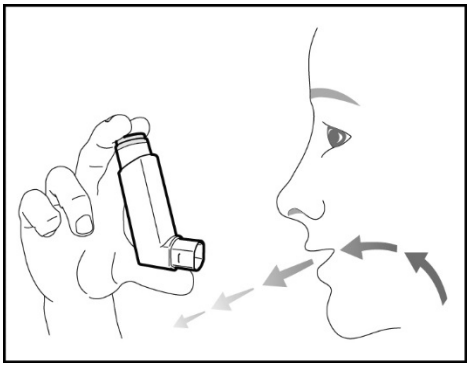


Figure 8

Step 4: Close your lips around the mouthpiece and tilt your head back, keeping your tongue below the mouthpiece (**See Figure 9**).

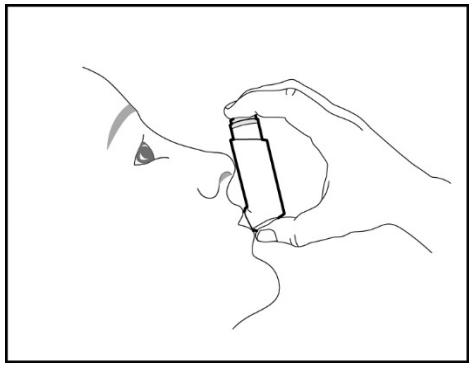


Figure 9

Step 5: While breathing in deeply and slowly, press down on the center of the dose indicator until the canister stops moving in the actuator and a puff of medicine has been released (**See Figure 10**). Then stop pressing the dose indicator.

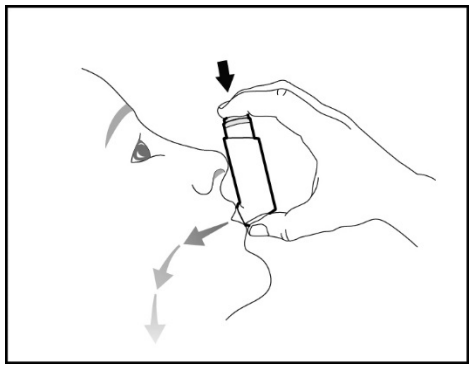


Figure 10

Step 6: When you have finished breathing in, remove the mouthpiece from your mouth. Hold your breath as long as you comfortably can, up to 10 seconds (**See Figure 11**).

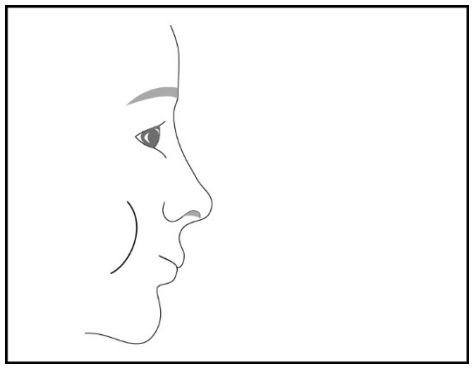


Figure 11

Step 7: Breathe out gently (**See Figure 12**). **Repeat steps 2 through 7** to take your second puff of BEVESPI AEROSPHERE.

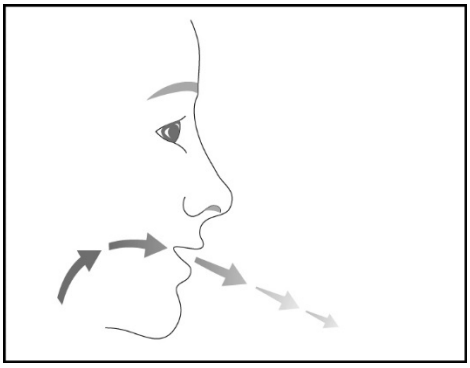


Figure 12

Step 8: Replace the cap over the mouthpiece right away after use (**See Figure 13**).

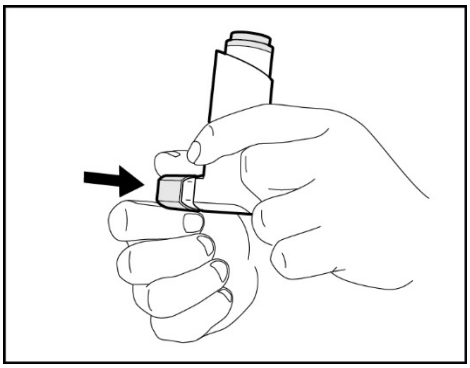


Figure 13

How to clean your BEVESPI AEROSPHERE inhaler:

Clean the inhaler 1 time each week. It is very important to keep your inhaler clean so that medicine will not build-up and block the spray through the mouthpiece (**See Figure 14**).

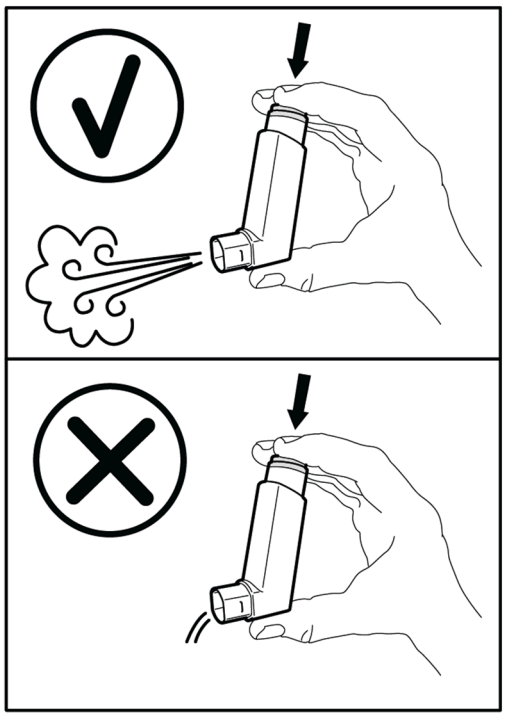


Figure 14

Step 1: Take the canister out of the actuator (**See Figure 15**). **Do not** clean the canister or let it get wet.

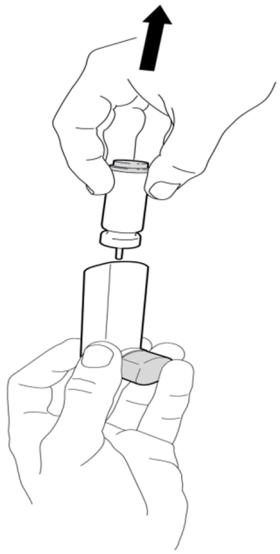


Figure 15

Step 2: Take the cap off the mouthpiece.

Step 3: Hold the actuator under the faucet and run warm water through it for about 30 seconds. Turn the actuator upside down and rinse the actuator again through the mouthpiece for about 30 seconds (**See Figure 16**).

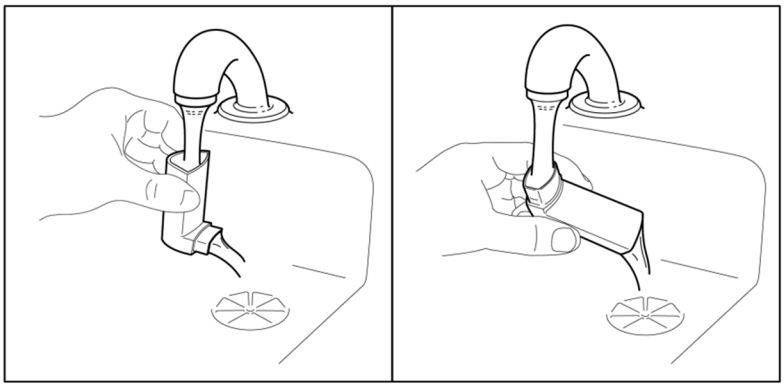


Figure 16

Step 4: Shake off as much water from the actuator as you can.

Step 5: Look into the actuator and the mouthpiece to make sure any medicine build-up has been completely washed away. If there is any build-up, repeat Steps 3 through 5 in the section "**How to clean your BEVESPI AEROSPHERE inhaler**".

Step 6: Let the actuator air-dry overnight (**See Figure 17**). **Do not** put the canister back into the actuator if it is still wet.

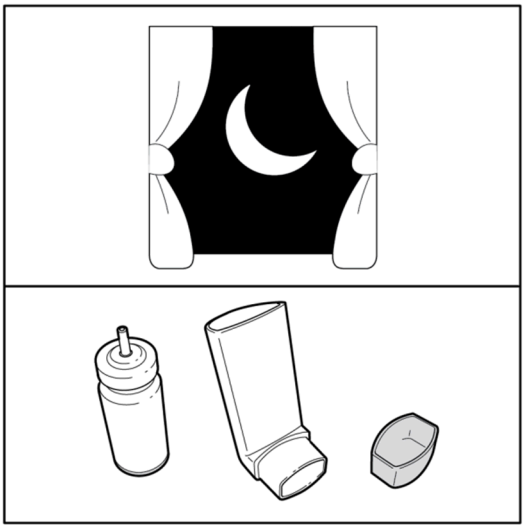


Figure 17

Step 7: When the actuator is dry, gently press the canister down in the actuator (**See Figure 18**). Do not press down too hard on the canister. This could cause a puff of medicine to be released.

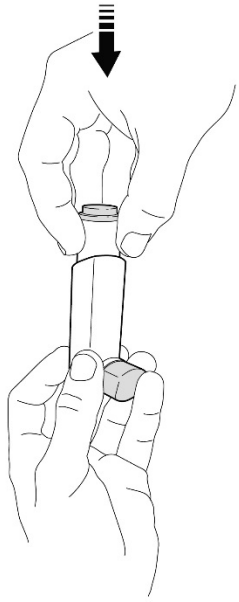


Figure 18

Step 8: Re-prime your **BEVESPI AEROSPHERE** inhaler after each cleaning. To re-prime the inhaler, shake the inhaler well and press down on the center of the dose indicator 2 times to release a total of 2 puffs into the air away from your face. Your inhaler is now ready to use.

If you do not use your BEVESPI AEROSPHERE for more than 7 days, you will need to re-prime it before use.

To re-prime the inhaler, shake the inhaler well and press down on the center of the dose indicator 2 times to release a total of 2 puffs into the air away from your face. Your inhaler is now ready to use.

BEVESPI and BEVESPI AEROSPHERE are trademarks of the AstraZeneca group of companies.

©AstraZeneca 2016
Manufactured for: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Wilmington, DE 19850
By: Aventis Pharma LTD, Holmes Chapel CW48BE, United Kingdom or By: AstraZeneca Dunkerque Production (AZDP), Dunkerque France

This Instructions for Use has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Revised: June 2017

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Bevespi Aerosphere 7.2 micrograms/5 micrograms pressurised inhalation, suspension

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each single actuation (delivered dose, ex-actuator) contains glycopyrronium bromide 9 micrograms equivalent to 7.2 micrograms of glycopyrronium, and 5 micrograms of formoterol fumarate dihydrate.

This corresponds to a metered dose of glycopyrronium bromide 10.4 micrograms equivalent to 8.3 micrograms of glycopyrronium, and formoterol fumarate dihydrate 5.8 micrograms.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Pressurised inhalation, suspension (pressurised inhalation).

White suspension.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Bevespi Aerosphere is indicated as a maintenance bronchodilator treatment to relieve symptoms in adult patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Posology

The recommended dose is two inhalations twice daily (two inhalations in the morning and two inhalations in the evening).

Patients should be advised not to take more than 2 inhalations twice daily.

If a dose is missed, it should be taken as soon as possible and the next dose should be taken at the usual time. A double dose should not be taken to make up for a forgotten dose.

Special populations

Elderly
No dose adjustments are required in elderly patients (see section 5.2).

Renal impairment
Bevespi Aerosphere can be used at the recommended dose in patients with mild to moderate renal impairment. In patients with severe renal impairment or end-stage renal disease requiring dialysis it should be used only if the expected benefit outweighs the potential risk (see sections 4.4 and 5.2).
Hepatic impairment

Bevespi Aerosphere can be used at the recommended dose in patients with mild to moderate hepatic impairment. There are no relevant data on the use of Bevespi Aerosphere in patients with severe hepatic impairment and the medicinal product should be used with caution in these patients (see sections 4.4 and 5.2).

Paediatric population
There is no relevant use of Bevespi Aerosphere in children and adolescents (under 18 years of age) for the indication of COPD.

Method of administration

For inhalation use.

Instructions for use

On actuation of Bevespi Aerosphere, a volume of the suspension is expelled from the pressurised container at high velocity. When the patient inhales through the mouthpiece at the same time as actuating the inhaler, the substance will follow the inspired air into the airways.

Note: Patients should be instructed on the correct inhalation technique. It is important to instruct the patient to:

- Carefully read the instructions for use in the patient information leaflet, which is packed together with each inhaler.
- Not use the inhaler if the drying agent, which is inside the foil pouch, has leaked out of its packet.
- Prime the inhaler by shaking it and actuating into the air four times before first use or two times when the inhaler has not been used for more than seven days, has been exposed to low temperatures, or has been dropped.

To get adequate lung deposition of the active substances actuation must be co-ordinated with inhalation.

Patients who find it difficult to co-ordinate actuation with inspiration of breath may use Bevespi Aerosphere with a spacer to ensure proper administration of the product. Compatibility with the Aerochamber Plus Flow-Vu spacer device has been demonstrated (see section 5.2).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substances or any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Asthma

Bevespi Aerosphere should not be used to treat asthma.

Paradoxical bronchospasm

In clinical studies, paradoxical bronchospasm was not observed with Bevespi Aerosphere at its recommended dose. If paradoxical bronchospasm does occur, treatment with the medicinal product should be stopped and other treatments considered.

Not for acute use

Bevespi Aerosphere is not indicated for the treatment of acute episodes of bronchospasm, i.e. as a rescue therapy.

Cardiovascular effects

Cardiovascular effects, such as cardiac arrhythmias e.g. atrial fibrillation and tachycardia, may be seen after the administration of muscarinic receptor antagonists and sympathomimetics, including glycopyrronium or formoterol. Patients with clinically significant uncontrolled cardiovascular disease were excluded from clinical studies. Bevespi Aerosphere should be used with caution in patients with severe cardiovascular disorders, such as ischaemic heart disease, tachyarrhythmias or severe heart failure.

Caution should also be exercised in patients with thyrotoxicosis or known or suspected prolongation of the QTc interval (see section 4.5).

Hypokalaemia

β_2-adrenergic agonists may produce significant hypokalaemia, which may increase the susceptibility to cardiac arrhythmias. The decrease in serum potassium is usually transient, not requiring supplementation. In patients with severe COPD, hypokalaemia may be potentiated by hypoxia and concomitant treatment (see section 4.5).

Hyperglycaemia

Inhalation of high doses of β_2-adrenergic agonists may produce increases in plasma glucose.

Anticholinergic activity

Due to its anticholinergic activity, Bevespi Aerosphere should be used with caution in patients with symptomatic prostatic hyperplasia, urinary retention or with narrow-angle glaucoma (see section 4.8).

Renal impairment

As glycopyrronium is predominantly renally excreted, patients with severe renal impairment (creatinine clearance of < 30 mL/min), including those with end-stage renal disease requiring dialysis, should only be treated with Bevespi Aerosphere if the expected benefit outweighs the potential risk (see section 5.2).

Hepatic impairment

In patients with severe hepatic impairment, Bevespi Aerosphere should be used only if the expected benefit outweighs the potential risk (see section 5.2). These patients should be monitored for potential adverse reactions.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Pharmacokinetic interactions

Clinical drug-drug interaction studies have not been conducted with Bevespi Aerosphere, however, the potential for metabolic interactions is considered to be low based on *in-vitro* studies (see section 5.2).

Since glycopyrronium is eliminated mainly by the renal route, drug interaction could potentially occur with medicinal products affecting renal excretion mechanisms. *In-vitro* glycopyrronium is a substrate for the renal transporters OCT2 and MATE1/2K. The effect of cimetidine, a probe inhibitor of OCT2 and MATE1, on inhaled glycopyrronium disposition showed a limited increase in its total systemic exposure (AUC_{0-t}) by 22% and a slight decrease in renal clearance by 23% due to co-administration of cimetidine.

Pharmacodynamic interactions

Other antimuscarinics and sympatomimetics
Co-administration of Bevespi Aerosphere with other anticholinergic and/or long-acting β_2-adrenergic agonist containing medicinal products has not been studied and is not recommended as it may potentiate known inhaled muscarinic antagonist or beta2-adrenergic agonist adverse reactions (see section 4.4 and section 4.9).

Although no formal *in-vivo* drug interaction studies have been performed with Bevespi Aerosphere, studies indicate no clinical evidence of interactions when used concomitantly with other COPD medicinal products including short-acting β_2-adrenergic bronchodilators, methylxanthines, and oral and inhaled steroids.

Drug-induced hypokalaemia
Concomitant treatment with methylxanthine derivatives, steroids, or non-potassium-sparing diuretics may potentiate the possible initial hypokalaemic effect of β_2-adrenergic agonists, therefore, caution is advised in their concomitant use (see section 4.4).

β-adrenergic blockers
β-adrenergic blockers (including eye drops) can weaken or inhibit the effect of β_2-adrenergic agonists, such as formoterol. Concurrent use of either non-selective or selective β-adrenergic blockers should be avoided unless there are compelling reasons for their use. If β-adrenergic blockers are required (including eye drops), cardioselective β-adrenergic blockers are preferred, although they should also be administered with caution.

Other pharmacodynamic interactions
Bevespi Aerosphere should be administered with caution to patients being treated with medicinal products known to prolong the QTc interval (see section 4.4).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no data on the use of Bevespi Aerosphere in pregnant women.

Single-dose studies in humans found that very small amounts of glycopyrronium passed the placental barrier. In animal studies formoterol and glycopyrronium, individually, have caused adverse effects in reproduction studies at very high doses/systemic exposure levels (see section 5.3).

Bevespi Aerosphere should only be used during pregnancy if the expected benefits outweigh the potential risks.

Breast-feeding

It is not known whether glycopyrronium or formoterol are excreted in human milk. Evidence of transfer of glycopyrronium and formoterol into maternal milk in rats has been reported.

Administration of Bevespi Aerosphere to women who are breast-feeding should only be considered if the expected benefit to the mother is greater than any possible risk to the infant (see section 5.3).

Fertility

Studies in rats have shown adverse effects on fertility only at dose levels higher than the maximum human exposure to formoterol (see section 5.3). Glycopyrronium did not cause any adverse effects on fertility in rats. It is unlikely that Bevespi Aerosphere administered at the recommended dose will affect fertility in humans.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Bevespi Aerosphere has no or negligible influence on the ability to drive and use machines. However dizziness and nausea are common side effects which should be taken into account when driving or using machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The safety profile is characterised by anticholinergic and β_2-adrenergic class effects related to the individual components of the combination. The most common adverse reactions reported in the clinical development program (comprised of 1,588 patients receiving Bevespi Aerosphere) were headache (1.9%), nausea (1.4%), muscle spasms (1.4%), and dizziness (1.3%).

Tabulated list of adverse reactions

The tabulated list of adverse reactions is based on the experience with Bevespi Aerosphere in clinical trials and experience with the individual components.

The frequency of adverse reactions is defined using the following convention: very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/100); rare (≥1/10,000 to <1/1,000); very rare (<1/10,000) and not known (cannot be estimated from available data).

Table 1 Adverse reactions by frequency and system organ class (SOC)

System Organ Class	Preferred term	Frequency
Immune system disorders	Hypersensitivity reactions including rash and pruritus	Uncommon
Metabolism and nutrition disorders	Hyperglycaemia[1]	Uncommon
Psychiatric disorders	Anxiety	Common
	Agitation Restlessness Insomnia	Uncommon
Nervous system disorders	Headache[1] Dizziness	Common
	Tremor[1]	Uncommon
Cardiac disorders	Tachycardia Palpitations Cardiac arrhythmias (atrial fibrillation, supraventricular tachycardia, and extrasystoles)	Uncommon
Gastrointestinal disorders	Dry mouth[2], Nausea	Common
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Muscle spasms[1]	Common
Renal and urinary disorders	Urinary retention[2]	Uncommon
General disorders and administration site	Chest pain	Common

conditions		

[1] adverse reaction relates to formoterol
[2] adverse reaction relates to glycopyrronium

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

An overdose of Bevespi Aerosphere may lead to exaggerated anticholinergic and/or β_2-adrenergic signs and symptoms, the most frequent of which include blurred vision, dry mouth, nausea, muscle spasm, tremor, headache, palpitations and systolic hypertension.

If overdose occurs, the patient should be treated supportively with appropriate monitoring as necessary.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Drugs for obstructive airway diseases: adrenergics in combination with anticholinergics, ATC code: R03AL07.

Mechanism of action

Bevespi Aerosphere contains two bronchodilators: glycopyrronium a long-acting muscarinic antagonist (also referred to as an anticholinergic) and formoterol a long-acting β_2-adrenergic agonist with a rapid onset of action.

Glycopyrronium has similar affinity to the subtypes of muscarinic receptors M1 to M5. In the airways, it exhibits pharmacological effects through inhibition of the M3 receptor at the smooth muscle leading to bronchodilation. Formoterol causes direct relaxation of airway smooth muscle as a consequence of the increase in cyclic AMP through activation of adenylate cyclase. The combination of these substances with different mechanisms of action results in additive efficacy compared to use with either component alone.

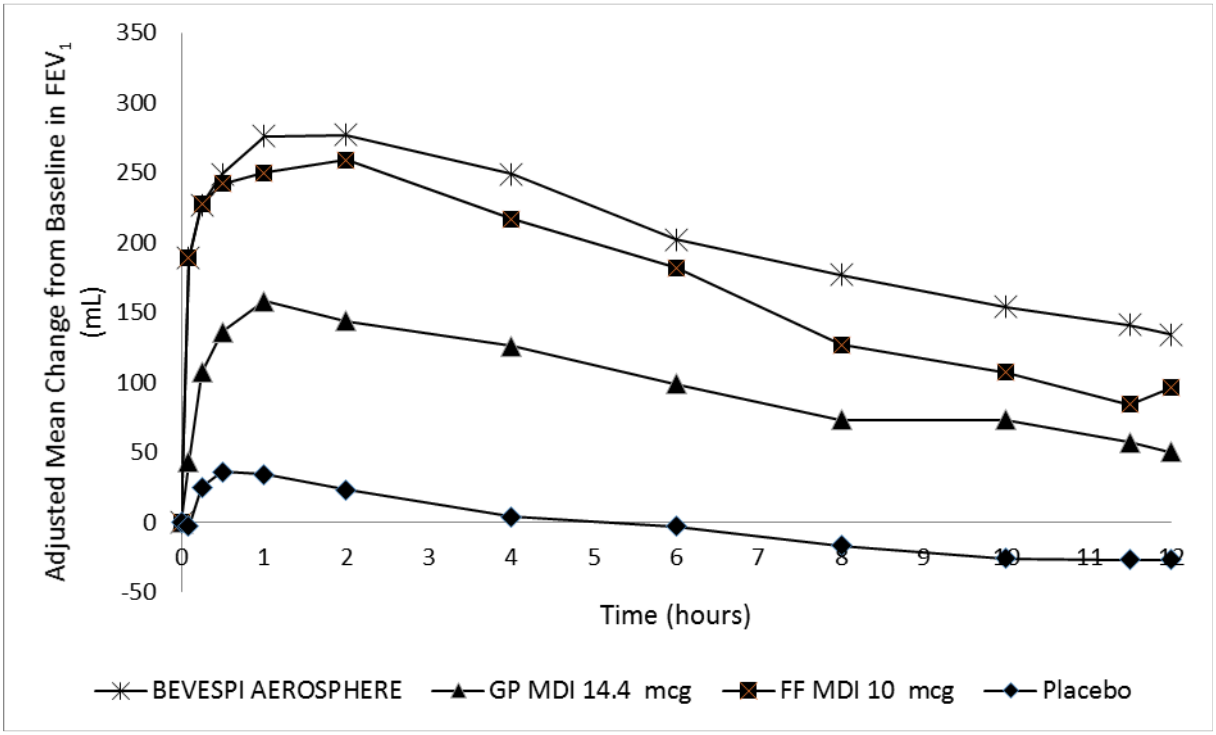
As a consequence of the differential density of muscarinic receptors and β_2-adrenoceptors in the central and peripheral airways of the lung, muscarinic antagonists are more effective in relaxing central airways, and β_2-adrenergic agonists are more effective in relaxing peripheral airways; relaxation of both central and peripheral airways with combination treatment may contribute to its beneficial effects on lung function.

Pharmacodynamic effects

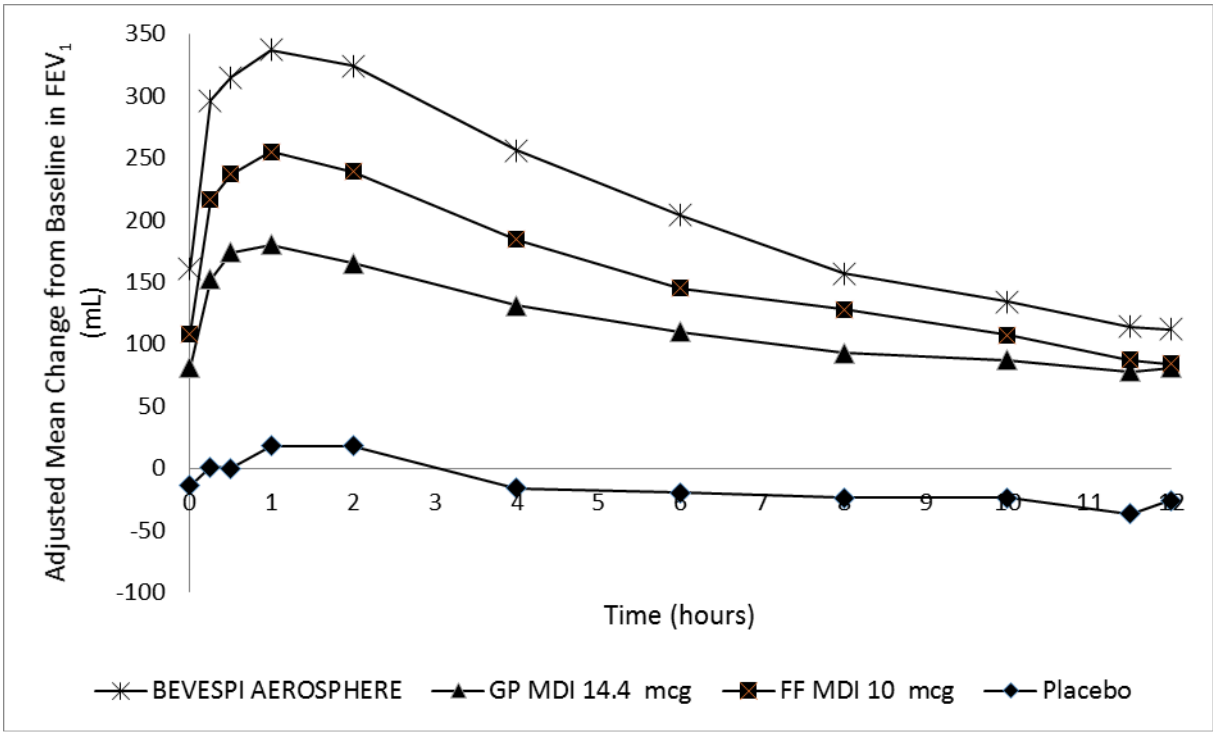
In three Phase III, 24-week studies (PINNACLE 1, PINNACLE 2 and PINNACLE 4) Bevespi Aerosphere provided improvements over placebo in lung function (as measured by morning pre-dose trough forced expiratory volume in 1 second [FEV_1]), with a demonstrated onset of action at 5 minutes following administration of the first dose on Day 1 (improvement over placebo by 187 mL, 186 mL and 179 mL in PINNACLE 1, PINNACLE 2 and PINNACLE 4, respectively [$p < 0.001$]). The mean bronchodilator effect derived from serial FEV1 measurements at Day 1 and Week 12 from PINNACLE 1 are shown in Figure 1. In PINNACLE 2, the results were similar to those observed in PINNACLE 1.

Figure 1 - Mean Change from Baseline in FEV_1 over Time on Day 1 and at Week 12

DAY 1



WEEK 12



Cardiac electrophysiology

A placebo- and active-controlled (moxifloxacin) thorough QT study in 69 healthy subjects did not demonstrate a clinically relevant effect on the QT interval, using a threshold of 10 ms. The largest mean (90% upper confidence bound) differences from placebo in baseline- and individually corrected QT was 3.1 (4.7) ms for Bevespi Aerosphere (14.4 /10 micrograms) and 7.6 (9.2) ms for glycopyrronium/formoterol with eight times the recommended dose of glycopyrronium and four times the recommended dose of formoterol.

Clinical efficacy

The clinical development program for Bevespi Aerosphere included three 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group pivotal Phase III studies in 5,433 patients with moderate to very severe COPD (PINNACLE 1, PINNACLE 2 and PINNACLE 4).

Effects on lung function
In studies PINNACLE 1, PINNACLE 2 and PINNACLE 4, Bevespi Aerosphere showed improvements in trough FEV_1 over 24 weeks relative to placebo, glycopyrronium and formoterol ($p<0.0001$) [see Table 2]. There was no attenuation of the bronchodilator effect over time. Bevespi Aerosphere also showed improvements in peak FEV_1 within 2 hours post-dose over 24 weeks relative to placebo, glycopyrronium and formoterol ($p<0.0001$) [see Table 2].

There were improvements in trough FEV_1 irrespective of age, sex, degree of airflow limitation, baseline symptoms, smoking status, or inhaled corticosteroid use.

Symptomatic outcomes
Breathlessness:
In PINNACLE 1 and PINNACLE 2, Bevespi Aerosphere provided improvements in breathlessness as demonstrated by Self-administered Computerised Transitional Dyspnoea Index (SAC TDI) focal score over 24 weeks compared to placebo and glycopyrronium (see Table 2). Improvements compared to formoterol were observed in PINNACLE 2 (see Table 2). In PINNACLE 4, Bevespi Aerosphere provided improvements in breathlessness as demonstrated by TDI focal score over 24 weeks compared to placebo and glycopyrronium (see Table 2).

Health-related quality of life:
In PINNACLE 1, PINNACLE 2 and PINNACLE 4, Bevespi Aerosphere provided an improvement in disease-specific health-related quality of life, as indicated by a reduction in the St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) total score over 24 weeks compared to placebo and glycopyrronium [see Table 2]. There were improvements compared to formoterol in PINNACLE 1 and PINNACLE 2.

Table 2 Lung function, symptomatic and health related quality of life outcomes over 24 weeks

Treatment comparisons with Bevespi Aersophere	**Treatment difference (95% confidence intervals, p-value)**				
	Trough FEV1 (ml)[a]	**Peak FEV1 (ml)**	**SAC-TDI / TDI Focal Score[b]**	**SGRQ total score**	**Daily rescue Ventolin (inhalations/day)[c]**
PINNACLE 1					
Bevespi Aerosphere (N=526) vs placebo (N=219)	158 (132, 183) p<0.0001	288 (259, 317) p<0.0001[#]	0.47 (0.21, 0.72) p=0.0003	-2.39 (-4.07, -0.71) p=0.0053[#]	-1.08 (-1.43, -0.73) p<0.0001[#]
Bevespi Aerosphere (N=526) vs Glycopyrronium (N=451)	60 (39, 80) p<0.0001	123 (100, 146) p<0.0001[#]	0.27 (0.07, 0.47) p=0.0086[#]	-1.90 (-3.24, 0.57) p=0.0052[#]	-0.26 (-0.53, 0.01) p=0.0619
Bevespi Aerosphere (N=526) vs formoterol	64 (44, 84) p<0.0001	81 (59, 104) p<0.0001[#]	0.16 (-0.03, 0.36) p=0.1060	-0.75 (-2.08, 0.57) p=0.2640	-0.01 (-0.27, 0.26) p=0.9683

fumarate (N=449)					
PINNACLE 2					
Bevespi Aerosphere (N=510) vs placebo (N=223)	129 (103, 155) p<0.0001	278 (249, 308) p<0.0001	0.33 (0.11, 0.56) p=0.0041	-1.66 (-3.34, 0.02) p=0.0534	-1.04 (-1.37, -0.72) p<0.0001
Bevespi Aerosphere (N=510) vs Glycopyrronium (N=439)	55 (34, 76) p<0.0001	129 (106, 153) p<0.0001	0.21 (0.03, 0.40) p=0.0199	-1.28 (-2.62, 0.06) p=0.0605	-0.57 (-0.83, -0.31) p<0.0001
Bevespi Aerosphere (N=510) vs formoterol fumarate (N=437)	57 (36, 78) p<0.0001	76 (52, 99) p<0.0001	0.28 (0.10, 0.46) p=0.0028	-1.22 (-2.56, 0.13) p=0.0760	-0.29 (-0.55, -0.03) p=0.0274[#]
PINNACLE 4					
Bevespi Aerosphere (N=551) vs placebo (N=235)	155 (129, 180) p<0.0001	293 (265, 321) p<0.0001	0.80 (0.47, 1.13) p<0.0001	-3.50 (-5.18, -1.82) p<0.0001	-0.98 (-1.47, -0.49) p<0.0001
Bevespi Aerosphere (N=551) vs glycopyrronium (N=474)	55 (35, 76) p<0.0001	141 (119, 163) p<0.0001	0.33 (0.07, 0.59) p=0.0125	-1.62 (-2.94, -0.30) p=0.0165	-0.77 (-1.16, -0.38) p<0.0001
Bevespi Aerosphere (N=551) vs formoterol fumarate (N=480)	72 (52, 92) p<0.0001	97 (75, 119) p<0.0001	0.15 (-0.11, 0.41) p=0.2530	-0.27 (-1.59, 1.05) p=0.6908	-0.41 (-0.80, -0.03) p=0.0345[#]

[N] number in Intent to Treat population

[a] primary endpoint in all studies

[b] PINNACLE 1 and PINNACLE 2 used SAC-TDI. PINNACLE 4 used TDI. SAC-TDI was a primary endpoint in PINNACLE 1 and PINNACLE 2 only

[c] From the Rescue Ventolin User Population in PINNACLE 4

[#] A hierarchical statistical testing procedure was used in this study and this comparison was below a comparison that did not achieve statistical significance. Therefore, statistical significance on this comparison cannot be inferred.

COPD exacerbations:

The individual studies were not specifically designed to evaluate the effect of treatments on COPD exacerbations and patients were withdrawn from the studies if a severe exacerbation or more than 2 moderate exacerbations occurred.

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Bevespi Aerosphere in all subsets of the paediatric population in COPD (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Following inhalation of the glycopyrronium and formoterol combination, the pharmacokinetics of each component was similar to those observed when each active substance was administered separately. For pharmacokinetic purposes each component can therefore be considered separately.

Effect of a spacer
The use of Bevespi Aerosphere with the Aerochamber Plus Flow-Vu spacer in COPD patients increased the total systemic exposure to glycopyrronium (as measured by AUC_{0-12}) by 16% while formoterol exposure was unchanged.

Absorption

Following inhaled administration of Bevespi Aerosphere in subjects with COPD, glycopyrronium C_{max} occurred at approximately 5 minutes, and formoterol C_{max} occurred within 20 to 60 minutes. Steady state is achieved within 2-3 days of repeated dosing of Bevespi Aerosphere, and the extent of exposure is approximately 2.3 times and 1.5 times higher than after the first dose, for glycopyrronium and formoterol, respectively.

A lung deposition study with Bevespi Aerosphere conducted in healthy volunteers demonstrated that on average 38% of the nominal dose is deposited into the lung. Both central and peripheral deposition were observed.

Distribution

Glycopyrronium
The estimated glycopyrronium Vc/F (volume of the central compartment), and Vp1/F (volume of the peripheral compartment) are 741 L, and 2990 L, respectively, via population pharmacokinetic analysis. Over the concentration range of 2-500 nmol/L, plasma protein binding of glycopyrronium ranged from 43% to 54%.

Formoterol
The estimated formoterol Vc/F (volume of the central compartment), and Vp1/F (volume of the peripheral compartment) are 1030 L, and 647 L, respectively, via population pharmacokinetic analysis. Over the concentration range of 10-500 nmol/L, plasma protein binding of formoterol ranged from 46% to 58%.

Biotransformation

Glycopyrronium
Based on literature, and an *in-vitro* human hepatocyte study, metabolism plays a minor role in the overall elimination of glycopyrronium. CYP2D6 was found to be the predominant enzyme involved in the metabolism of glycopyrronium.

In-vitro studies indicate the glycopyrronium does not inhibit any subtype of cytochrome P450 and that there is no induction of CYP1A2, 2B6, or 3A4.

Formoterol
The primary metabolism of formoterol is by direct glucuronidation and by O-demethylation followed by conjugation to inactive metabolites. Secondary metabolic pathways include deformylation and

sulfate conjugation. CYP2D6 and CYP2C have been identified as being primarily responsible for O-demethylation.

In-vitro studies indicate that formoterol does not inhibit the CYP450 enzymes at therapeutically relevant concentrations.

Elimination

After IV administration of a 0.2 mg dose of radiolabelled glycopyrronium, 85% of the dose was recovered in urine 48 hours post dose and some of radioactivity was also recovered in bile. The terminal elimination half-life of glycopyrronium following oral inhalation derived via population pharmacokinetics analysis was 15 hours.

The excretion of formoterol was studied in six healthy subjects following simultaneous administration of radiolabelled formoterol via the oral and IV routes. In that study, 62% of the radiolabelled formoterol was excreted in the urine while 24% was eliminated in the faeces. The terminal elimination half-life of formoterol following oral inhalation derived via population pharmacokinetics analysis was 13 hours.

Linearity/non-linearity

Linear pharmacokinetics were observed for glycopyrronium (dose range: 14.4 to 115.2 mcg) and formoterol (dose range: 2.4 to 19.2 mcg) after oral inhalation.

Special patient populations

Elderly patients
Based on available data, no adjustment of the dosage of Bevespi Aerosphere in geriatric patients is necessary.

Renal impairment
Studies evaluating the effect of renal impairment on the pharmacokinetics of glycopyrronium and formoterol have not been conducted. The effect of renal impairment on the exposure to glycopyrronium and formoterol for up to 12 weeks was evaluated in a population pharmacokinetic analysis. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) varied from 30-196 mL/min, representing a range of moderate to no renal impairment. The systemic exposure (AUC_{0-12}) in subjects with COPD with moderate-severe renal impairment (eGFR of 30-45 mL/min) is approximately 30% higher for glycopyrronium compared to subjects with COPD with normal renal function (eGFR of >90 mL/min). Subjects with COPD with both low body weight and moderate-severe impaired renal function may have an approximate doubling of systemic exposure to glycopyrronium. Renal function was found not to affect exposure to formoterol.

Hepatic impairment
No pharmacokinetic studies have been performed with Bevespi Aerosphere in patients with hepatic impairment. However, because formoterol is primarily eliminated via hepatic metabolism, an increased exposure can be expected in patients with severe liver impairment. Glycopyrronium is primarily cleared from the systemic circulation by renal excretion and hepatic impairment would therefore not be expected to lead to unsafe systemic exposure.

Other special populations
A population pharmacokinetic analysis of glycopyrronium was performed based on data collected in a total of 311 subjects with COPD. The pharmacokinetics of glycopyrronium was best described by a two-compartment disposition model with first-order absorption and linear elimination. The typical clearance (CL/F) of glycopyrronium was 124 L/h.

A population pharmacokinetic analysis of formoterol was performed based on data collected in a total of 437 subjects with COPD. The pharmacokinetics of formoterol was best described by a two-

compartment disposition model with a first-order rate constant of absorption and linear elimination. The typical clearance (CL/F) of formoterol was 99 L/h.

Dose adjustments are not necessary based on the effect of age, sex and weight on the pharmacokinetic parameters of glycopyrronium and formoterol.

There were no major differences in total systemic exposure (AUC) for both compounds between healthy Japanese and Western subjects. Insufficient pharmacokinetic data are available to compare exposure for other ethnicities or races.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no specific hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity and carcinogenic potential.

The toxicity observed in studies with the combination of glycopyrronium and formoterol in dogs were associated with the pharmacological actions of formoterol, including effects mainly on the cardiovascular system, consisting of hyperaemia, tachycardia, arrhythmias and myocardial lesions. These are known pharmacological manifestations seen after administration of high doses of β-adrenoceptor agonists. No significant effects attributable to glycopyrronium were seen.

Animal reproduction studies with formoterol have shown a slightly reduced fertility in male rats at high systemic exposure and implantation losses, as well as decreased early postnatal survival and birth weight at considerably higher systemic exposures than those reached during clinical use. However, these animal experimental results have little relevance to man. A slight increase in the incidence of uterine leiomyomas has been observed in rats and mice treated with formoterol; an effect which is considered to be a class-effect in rodents after long-term exposure to high doses of β_2-adrenoreceptor agonists.

Animal reproduction studies with glycopyrronium have shown reduced rat and rabbit fetal weights, and low body weight gain of rat offspring before weaning was observed at considerably higher systemic exposures than those reached during clinical use. No evidence of carcinogenicity was seen in 2-year studies in rats and mice.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Norflurane
1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine
Calcium chloride

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years
To be used within 3 months of opening the pouch.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30ºC.

Do not expose to temperatures higher than 50°C.

Do not pierce the pressurised container.

6.5 Nature and contents of container

The inhaler is a pressurised metered dose inhaler, comprising an aluminium pressurised container with an attached dose indicator, supplied with a white plastic actuator body and mouthpiece with an orange dust cap. Each inhaler is individually packaged in a foil laminate pouch containing a desiccant sachet and packed into a carton.

Each inhaler delivers 120 actuations.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements. The pressurised container should not be broken, punctured or burnt, even when apparently empty.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/18/1339/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation:

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu

ANNEX II

A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer(s) responsible for batch release

ASTRAZENECA DUNKERQUE PRODUCTION
224 avenue de la Dordogne
59640 DUNKERQUE
France

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to medical prescription.

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports**

The requirements for submission of periodic safety update reports for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c (7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder shall submit the first periodic safety update report for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk Management Plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Bevespi Aerosphere 7.2 micrograms/5 micrograms pressurised inhalation, suspension
glycopyrronium/formoterol fumarate dihydrate

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each single actuation contains glycopyrronium bromide equivalent to 7.2 micrograms of glycopyrronium, and 5 micrograms of formoterol fumarate dihydrate.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Norflurane 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine and calcium chloride.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Pressurised inhalation, suspension.
120 actuations (1 inhaler)

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Shake well before use.
Inhalation use
Open here

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP
To be used within 3 months of opening the pouch.

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30ºC.

Do not expose to temperatures higher than 50°C.
Do not pierce the pressurised container.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/18/1339/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

bevespi aerosphere

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

FOIL POUCH

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Bevespi Aerosphere 7.2 micrograms/5 micrograms pressurised inhalation, suspension
glycopyrronium/formoterol fumarate dihydrate

2. NAMES OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca

3. EXPIRY DATE

EXP
To be used within 3 months of opening the pouch.

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

Inhalation use
Read the package leaflet before use.
Shake well before use.

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

INHALER LABEL (ACTUATOR)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Bevespi Aerosphere 7.2 mcg/5 mcg pressurised inhalation
glycopyrronium/formoterol fumarate dihydrate
Inhalation use

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

4. BATCH NUMBER

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

120 actuations

6. OTHER

AstraZeneca

Date pouch opened:_____

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

INHALER LABEL (PRESSURISED CONTAINER)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Bevespi Aerosphere 7.2 mcg/5 mcg pressurised inhalation
glycopyrronium/formoterol fumarate dihydrate
Inhalation use

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

120 actuations

6. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

Bevespi Aerosphere 7.2 micrograms / 5 micrograms pressurised inhalation, suspension
glycopyrronium / formoterol fumarate dihydrate

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Bevespi Aerosphere is and what it is used for
2. What you need to know before you use Bevespi Aerosphere
3. How to use Bevespi Aerosphere
4. Possible side effects
5. How to store Bevespi Aerosphere
6. Contents of the pack and other information

Instructions for use

1. What Bevespi Aerosphere is and what it is used for

Bevespi Aerosphere contains two active substances called glycopyrronium and formoterol fumarate dihydrate. These belong to a group of medicines called long-acting bronchodilators.

Bevespi Aerosphere is used to make breathing easier for adults who have a lung disease called chronic obstructive pulmonary disease (COPD). COPD is a long-term disease of the airways in the lungs, which is often caused by smoking. In COPD, the muscles around the airways tighten which makes breathing difficult.

The medicine prevents the tightening of the muscles around the airways, making it easier for air to get in and out of the lungs.

Bevespi Aerosphere delivers the active ingredients directly to the airways in your lungs as you breathe in. It will help to reduce the effects of COPD on your everyday life.

2. What you need to know before you use Bevespi Aerosphere

Do not use Bevespi Aerosphere if:

- you are allergic to glycopyrronium, formoterol fumarate dihydrate or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6). If you are not sure, talk to your doctor or pharmacist before using Bevespi Aerosphere.

Warnings and precautions

Bevespi Aerosphere is used regularly for long-term treatment of COPD. Do not use this medicine to treat a sudden attack of breathlessness or wheezing.

Immediate breathing difficulties
If you get tightness of the chest, coughing, wheezing or breathlessness immediately after using Bevespi Aerosphere:
Stop using this medicine and seek medical help immediately, as you may have a serious condition called paradoxical bronchospasm.
Talk to your doctor or pharmacist before using Bevespi Aerosphere if:

- you have asthma. Do not use this medicine for asthma
- you have heart problems
- you have diabetes
- you have low levels of potassium in the blood
- you have thyroid gland problems (called 'thyrotoxicosis')
- you have an eye problem called narrow-angle glaucoma (also called angle-closure glaucoma)
- you have prostate problems, or difficulty passing urine
- you have kidney or liver problems

Always tell your doctor about other health problems.

Children and adolescents

Bevespi Aerosphere is not for use in children or adolescents below 18 years of age.

Other medicines and Bevespi Aerosphere

Tell your doctor or pharmacist if you are using, have recently used or might use any other medicines.
Some medicines may affect how this medicine works, or make it more likely that you will have side effects. These include:

- any medicines that work in the same way as Bevespi Aerosphere, such as medicines containing active substances such as tiotropium, ipratropium, aclidinium, umeclidinium, salmeterol, vilanterol, olodaterol, or indacaterol. Ask your doctor or pharmacist if you are not sure. It is not recommended to use Bevespi Aerosphere together with these medicines;
- medicines that lower potassium in your blood. These include:
    - corticosteroids that you take by mouth (such as prednisolone),
    - diuretics (such as furosemide or hydrochlorothiazide) used for high blood pressure,
    - some medicines used to treat breathing conditions called methylxanthines (such as theophylline);
- medicines called beta-blockers that may be used to treat high blood pressure or other heart problems (such as atenolol or propranolol) or to treat glaucoma (such as timolol)
- medicines which can prolong 'QT interval' (a change in the electrical activity of the heart). These include medicines for the treatment of:
    - depression (such as monoamine oxidase inhibitors or tricyclic antidepressants),
    - bacterial infections (such as erythromycin, clarithromycin, telithromycin),
    - allergic reactions (anti-histamines).

If any of the above applies to you, or if you are not sure, talk to your doctor or pharmacist before using Bevespi Aerosphere.

Pregnancy and breast-feeding

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking Bevespi Aerosphere.

Do not use Bevespi Aerosphere if you are pregnant unless your doctor tells you that you can.

Do not use Bevespi Aerosphere if you are breast-feeding unless your doctor tells you that you can.

Driving and using machines

It is unlikely that this medicine will affect your ability to drive and use machines. However, dizziness and nausea are common side effects which may occur. If this occurs, do not drive or use machines.

3. How to use Bevespi Aerosphere

Always take this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

How much to use
The recommended dose is two puffs twice a day.
It is important to use Bevespi Aerosphere every day, even if you have no COPD symptoms at the time.

How to use
Bevespi Aerosphere is for inhalation use.
Please read the instructions for use at the end of this leaflet. If you are not sure of how to use Bevespi Aerosphere, contact your doctor or pharmacist.

Using Bevespi Aerosphere with a spacer
If you find it difficult breathing in and pressing the inhaler at the same time talk to your doctor or pharmacist. You may be able to use a 'spacer' with your inhaler.

If you use more Bevespi Aerosphere than you should

If you have used more Bevespi Aerosphere than you should, talk to a doctor or pharmacist immediately. You may need medical attention. You may notice that your heart is beating faster than usual, you feel shaky, you have visual disturbances, have a dry mouth, or have a headache or feel nauseous (sick).

If you forget to use Bevespi Aerosphere

Do not take a double dose to make up for a forgotten dose. Take it as soon as you remember. However, if it is nearly time for your next dose, skip the missed dose. Do not take more than two puffs twice a day.

If you stop using Bevespi Aerosphere

This medicine is for long-term use. It will only be effective as long as you are using it.
Do not stop unless your doctor tells you to, even if you feel better, as your symptoms may get worse.
If you want to stop treatment, first talk to your doctor.
If you have any further questions on the use of this medicine, talk to your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Serious side effects

Stop using Bevespi Aerosphere and seek immediate medical care if you notice any of the following symptoms:

Uncommon: may affect up to 1 in 100 people:
- swelling of your face, particularly around your mouth (swelling of your tongue or throat may make it difficult to swallow);
- rash or hives together with difficulty breathing
- suddenly feeling faint.

These symptoms may be signs of an allergic reaction which may become serious.

Other possible side effects

Common: may affect up to 1 in 10 people
- headache
- dry mouth
- feeling sick (nausea)
- muscle cramps
- chest pain
- anxiety
- feeling dizzy

Uncommon: may affect up to 1 in 100 people
- shaking or tremor
- high blood sugar levels
- agitation
- feeling restless
- difficulty sleeping
- fast or irregular heart beat
- difficulty passing urine (urinary retention)

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Bevespi Aerosphere

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton, pouch and pressurised container after 'EXP'. The expiry date refers to the last day of that month.

The inhaler can be used for up to 3 months after first opening the pouch. Write the date the pouch is opened on the inhaler label in the space provided.

Do not store above 30ºC.

Warning: Do not break, puncture or burn the pressurised container, even when apparently empty. Do not expose to temperatures higher than 50ºC.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Bevespi Aerosphere contains
The active substances are glycopyrronium and formoterol fumarate dihydrate.

Each single puff delivers a dose of 9 micrograms glycopyrronium bromide (equivalent to 7.2 micrograms of glycopyrronium), and 5 micrograms of formoterol fumarate dihydrate.

The other ingredients are norflurane, 1,2- distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine and calcium chloride.

What Bevespi Aerosphere looks like and contents of the pack

Bevespi Aerosphere is a pressurised inhalation, suspension.
Bevespi Aerosphere comes as a pressurised container with a dose indicator, supplied with a white plastic actuator body and mouthpiece (see Figure 1 of the Instructions for Use at the end of this leaflet). The mouthpiece is covered with an orange protective cap. Bevespi Aerosphere is supplied in a foil pouch that contains a drying packet (desiccant) and packed into a carton.

The active ingredients are present in a pressurised suspension inside the pressurised container.

Each inhaler contains 120 puffs.

Marketing Authorisation Holder
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

Manufacturer
AstraZeneca Dunkerque Production
224 Avenue de la Dordogne
Dunkerque
59640
France

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

България
АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika
AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark
AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Deutschland

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg
AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España
AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska
AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland
AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd
Tel: +353 1609 7100

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska
AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal
AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika
AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

This leaflet was last revised in <{MM/YYYY}><{month YYYY}>.

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu

Instructions for use

Bevespi Aerosphere, 7.2 micrograms / 5 micrograms pressurised inhalation, suspension
glycopyrronium / formoterol fumarate dihydrate

Read this instructions for use and the package leaflet before you start using Bevespi Aerosphere and each time you get a new inhaler. There may be new information. This information should be used alongside a discussion with your doctor about your medical condition and treatment.

Important Information:

- **For inhalation use only**.
- Use Bevespi Aerosphere exactly as your doctor tells you to.
- Talk to your doctor or pharmacist if you have any questions about the use of your inhaler.

The parts of your Bevespi Aerosphere inhaler (See Figure 1):

- Bevespi Aerosphere comes as a pressurised container with a dose indicator that fits into an actuator.
  - **Do not** use the Bevespi Aerosphere actuator with any other medicine.
  - **Do not** use the Bevespi Aerosphere pressurised container with an actuator from any other inhaler.

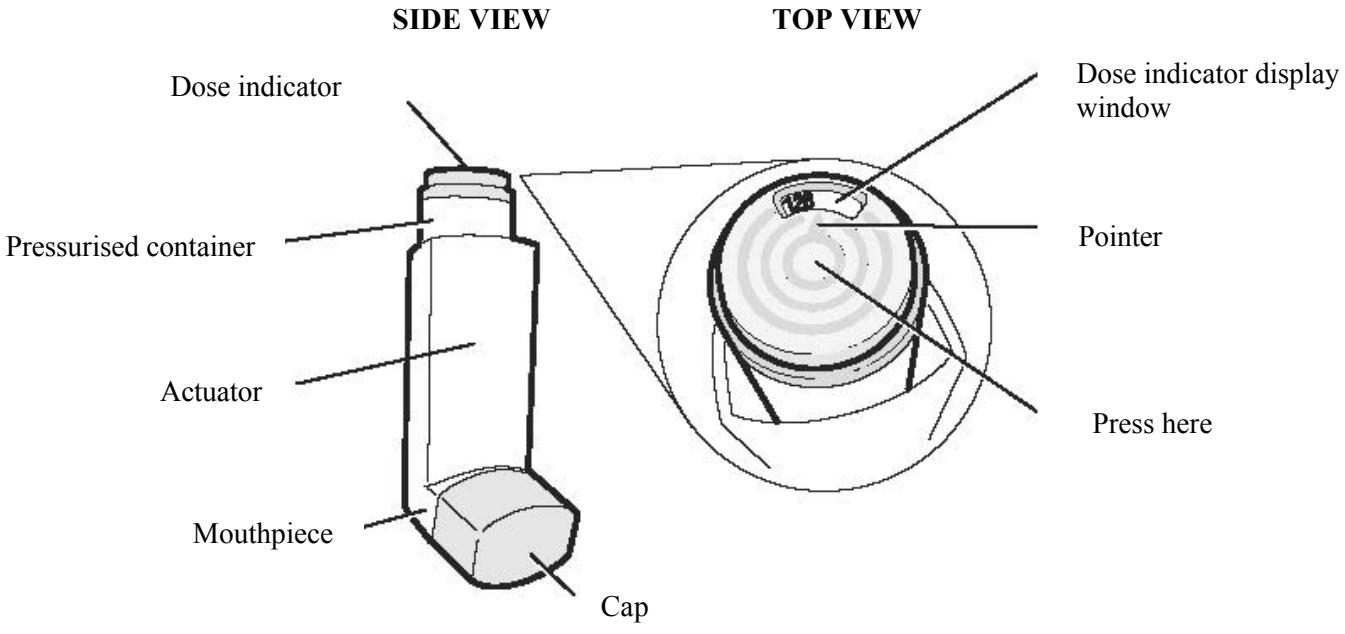


Figure 1

- Bevespi Aerosphere comes with a dose indicator on the top of the pressurised container (**See Figure 1**). The dose indicator display window shows how many puffs of medicine you have left. A puff of medicine is released each time you press the centre of the dose indicator.

Before you use Bevespi Aerosphere for the first time

Before you use Bevespi Aerosphere for the first time, make sure that the pointer on the dose indicator is pointing to the right of the "120" inhalation mark in the dose indicator display window (**See Figure 1**).

- The pointer points to 120 after 10 puffs are delivered from Bevespi Aerosphere. This means that there are 120 puffs of medicine left in the pressurised container (**See Figure 2a**).
- The pointer points between 100 and 120 after you use 10 more puffs. This means that there are 110 puffs of medicine left in the pressurised container (**See Figure 2b**).
- The pointer points to 100 after you take 10 more puffs. This means that there are 100 puffs of medicine left in the pressurised container (**See Figure 2c)**.



Figure 2a
120 puffs



Figure 2b
110 puffs



Figure 2c
100 puffs

- The dose indicator display window will move after every 10 puffs. The number in the dose indicator display window will change after every 20 puffs.

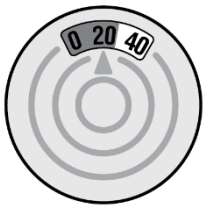


Figure 2d

- The colour in the dose indicator display window will change to red, as shown in the shaded area, when there are only 20 puffs of medicine left in your inhaler (**See Figure 2d).**
- When the arrow reaches '0', you must stop using your inhaler. Your inhaler may not feel empty and it may seem as though it still works. However, you will not get the right amount of medicine if you keep using it.

Preparing your Bevespi Aerosphere inhaler for use:

- Your Bevespi Aerosphere inhaler comes in a foil pouch that contains a drying packet (desiccant).
  - Take the Bevespi Aerosphere inhaler out of the foil pouch.
  - Throw away the pouch and the drying packet. Do not use the inhaler if the drying agent has leaked out of its packet.

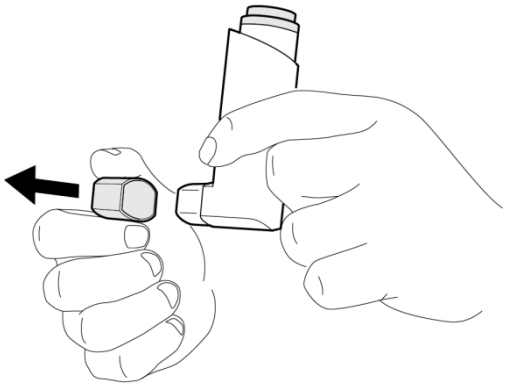


Figure 3

Priming your Bevespi Aerosphere inhaler:

Before you use Bevespi Aerosphere for the first time, you must prime the inhaler.

- Remove the cap from the mouthpiece (**See Figure 3**). Check inside the mouthpiece before you use the inhaler to make sure it is clear.
- Hold the inhaler upright, away from your face and shake it well (**See Figure 4**).

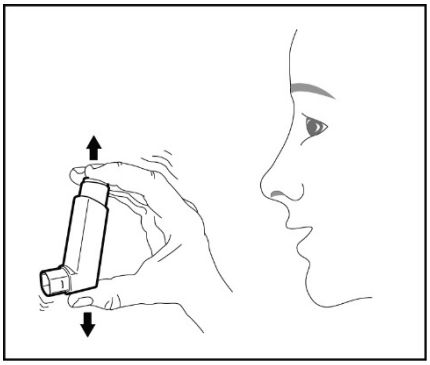


Figure 4

- Press down firmly on the centre of the dose indicator until the pressurised container stops moving in the actuator. This will release a puff of medicine from the mouthpiece (**See Figure 5**). You may hear a soft click from the dose indicator as it counts down during use.

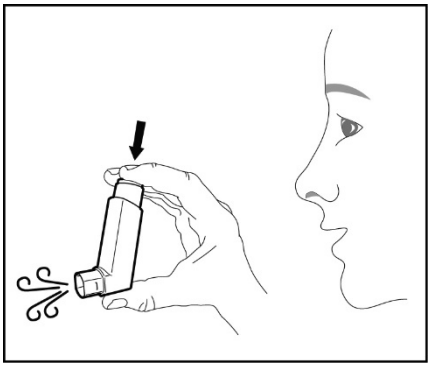


Figure 5

- **Repeat the priming steps 3 more times (See Figure 4 and Figure 5).** Shake the inhaler well before each priming puff.
- After priming 4 times, the dose indicator should be pointing to the right of "**120**" and your inhaler is now ready to use.

Using your Bevespi Aerosphere inhaler:

Step 1: Remove the cap from the mouthpiece (**See Figure 6**).

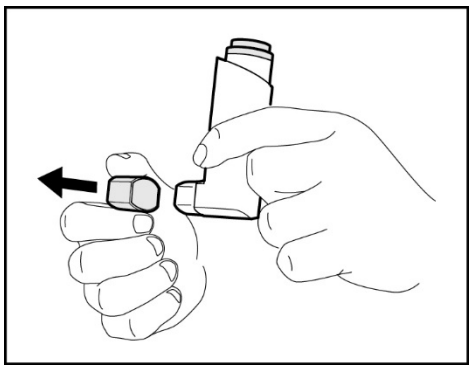


Figure 6

Step 2: Shake the inhaler well before each use (**See Figure 7**).

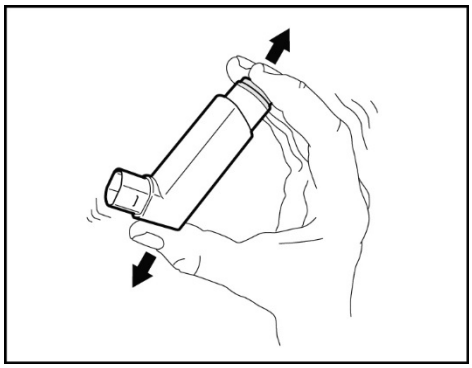


Figure 7

Step 3: Hold the inhaler with the mouthpiece pointing towards you and breathe out as fully as you comfortably can through your mouth (**See Figure 8**).

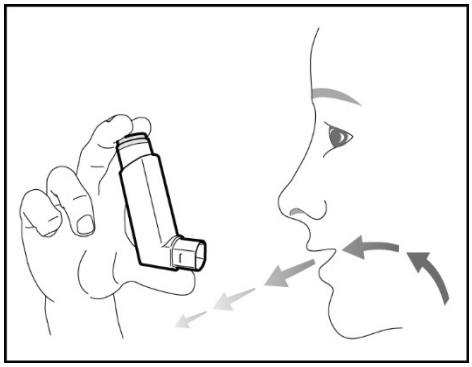


Figure 8

Step 4: Close your lips around the mouthpiece and tilt your head back, keeping your tongue below the mouthpiece (**See Figure 9**).

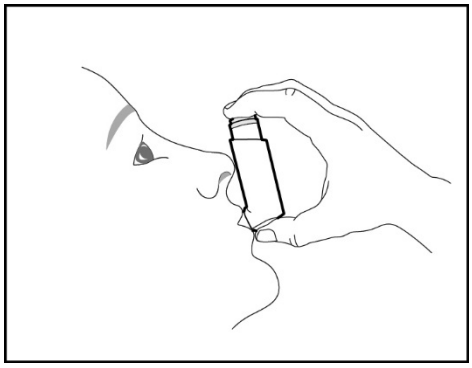


Figure 9

Step 5: While breathing in deeply and slowly, press down on the centre of the dose indicator until the pressurised container stops moving in the actuator and a puff of medicine has been released (**See Figure 10**). Then stop pressing the dose indicator.

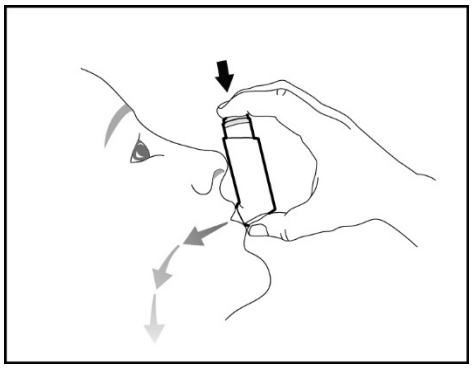


Figure 10

Step 6: When you have finished breathing in, remove the mouthpiece from your mouth. Hold your breath as long as you comfortably can, up to 10 seconds (**See Figure 11**).



Figure 11

Step 7: Breathe out gently (**See Figure 12**). **Repeat steps 2 to 7** to take your second puff of Bevespi Aerosphere.

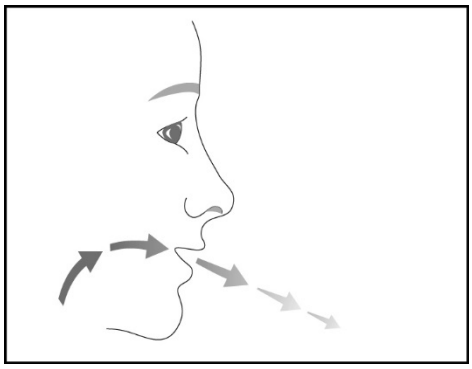


Figure 12

Step 8: Replace the cap over the mouthpiece right away after use (**See Figure 13**).

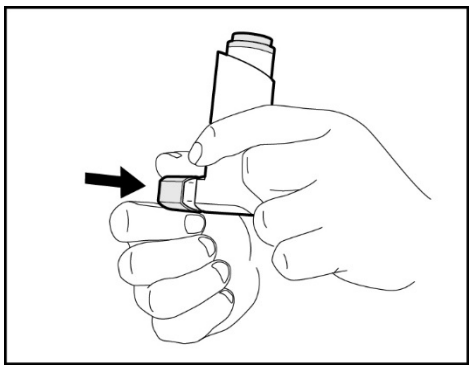


Figure 13

How to clean your Bevespi Aerosphere inhaler:
Clean the inhaler once each week for the first 3 weeks. It is very important to keep your inhaler clean so that medicine does not build-up and block the spray through the mouthpiece (**See Figure 14**).

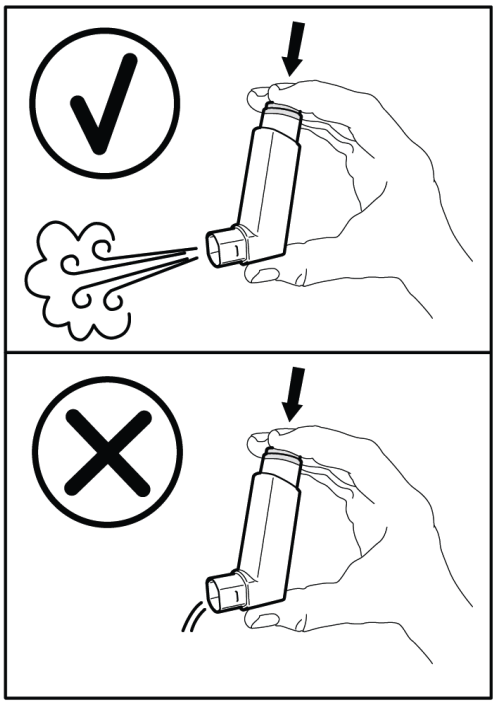


Figure 14

Step 1: Take the pressurised container out of the actuator (**See Figure 15**). **Do not** clean the pressurised container or let it get wet.

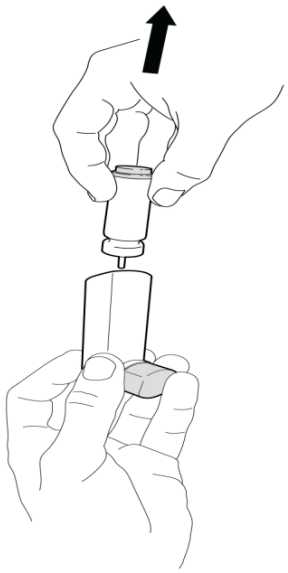


Figure 15

Step 2: Take the cap off the mouthpiece.

Step 3: Hold the actuator under the tap and run warm water through it for about 30 seconds. Turn the actuator upside down and rinse the actuator again through the mouthpiece for about 30 seconds (**See Figure 16**).

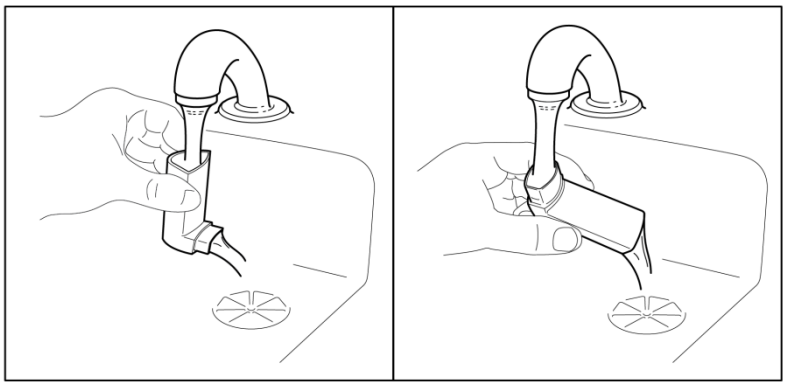


Figure 16

Step 4: Shake off as much water from the actuator as you can.

Step 5: Look into the actuator and the mouthpiece to make sure any medicine build-up has been completely washed away. If there is any built-up medicine, repeat Steps 3 to 5 in the section.

Step 6: Let the actuator air-dry overnight (**See Figure 17**). **Do not** put the pressurised container back into the actuator if it is still wet.

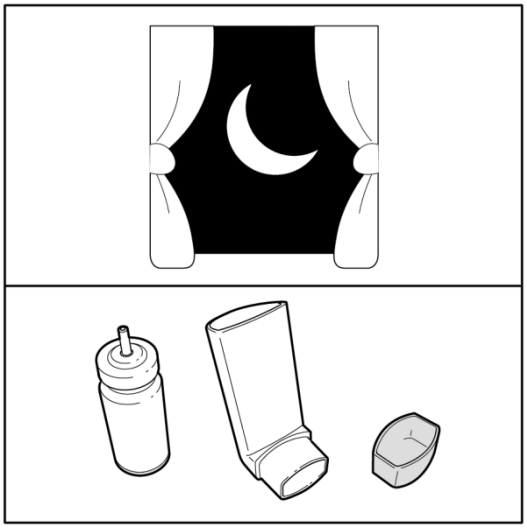


Figure 17

Step 7: When the actuator is dry, gently press the pressurised container down in the actuator (**See Figure 18**). Do not press down too hard on the pressurised container. This could cause a puff of medicine to be released.

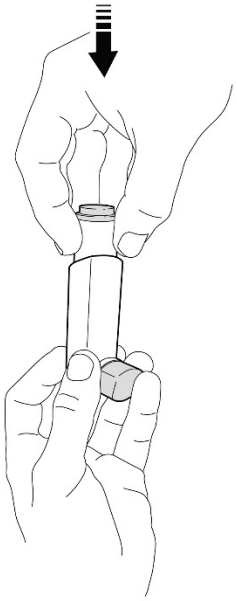


Figure 18

Step 8: Re-prime your **Bevespi Aerosphere** inhaler after each cleaning. To re-prime the inhaler, shake the inhaler well and press down on the centre of the dose indicator twice to release a total of 2 puffs into the air away from your face. Your inhaler is now ready to use.

If you do not use your Bevespi Aerosphere for more than 7 days or if exposed to low temperatures or is dropped:

If you do not use your Bevespi Aerosphere for more than 7 days, or if the inhaler is exposed to low temperatures or has been dropped, you will need to re-prime it before use.

To re-prime the inhaler, shake the inhaler well and press down on the centre of the dose indicator twice to release a total of 2 puffs into the air away from your face. Your inhaler is now ready to use.

AstraZeneca

CDS	
Drug Substance	Glycopyrronium and formoterol fumarate dihydrate
Date	[redacted]
Supersedes	[redacted]

Core Data Sheet
BEVESPI AEROSPHERE, glycopyrronium / formoterol fumarate dihydrate, 7.2/5.0 micrograms, pressurised inhalation, suspension

[redacted]

[redacted]

2ページ～17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

PT003

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	ビベスピエアロスフィア 28 吸入 ビベスピエアロスフィア 120 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	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	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	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）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解（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）	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	—	2016 年 12 月改訂（第 8 版）	2016 年 4 月改訂（第 6 版）

〔＊＊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）

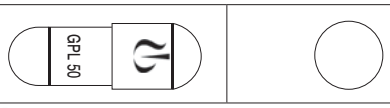
シーブリ® 吸入用カプセル50μg
seebri® inhalation capsules 50μg
グリコピロニウム臭化物吸入用カプセル

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]

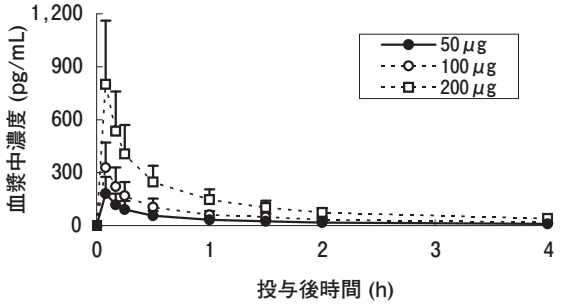
(1) 日本人健康成人にグリコピロニウム50～200μg[注1)]を単回吸入投与したとき、血漿中濃度は5分で最高値に達した。

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。

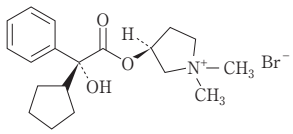
2．気道収縮抑制作用[21]
グリコピロニウムは、ムスカリン受容体刺激によって誘発されたモルモット及びヒトの摘出気管収縮に対して抑制作用を示した。

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。

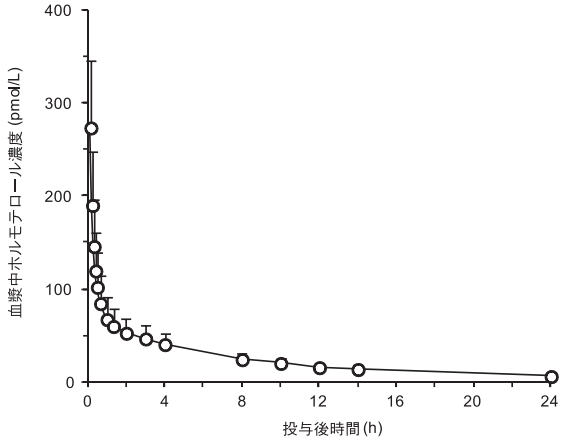


図1 単回吸入投与後の血漿中ホルモテロール濃度（15例の平均値±標準偏差）

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】

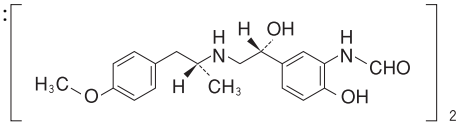
本剤は選択的なβ_2受容体刺激剤で、迅速かつ持続的な気道平滑筋弛緩作用を示した[8]。モルモット喘息モデルにおいて、本薬は、吸入投与によって経口投与よりも低い用量で抗喘息作用を示し、経口、皮下及び吸入投与のいずれにおいてもサルブタモールより強力な抗喘息作用を示した[9]。

【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

1.8　添付文書（案）

PT003

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 4
1.8.2.1 用法・用量（案） 5
1.8.2.2 設定根拠 5
1.8.2.2.1 ホルモテロールフマル酸塩水和物の用量設定 5
1.8.2.2.2 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 GFF MDI の用量設定を裏付ける検証的試験の要約 5
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） 14

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
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

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 PT003（以下、「本剤」あるいは「GFF 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）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解（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を含む肺機能の評価において、本剤はプラセボに比して統計学的に有意な改善を示したことに加えて、本剤の有効成分である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各単剤投与と比較しても統計学的に有意な改善を示した。さらに、COPD 症状やレスキュー薬の使用などの評価においても、ホルモテロールフマル酸塩水和物あるいはグリコピロニウム臭化物の各単剤投与と比較した本剤投与のベネフィットが示唆されている。詳細は第 2 部 2.7.3.2.1 項を参照されたい。

日本では本剤と同様の長時間作用性吸入抗コリン剤と長時間作用性吸入 β_2 刺激剤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。

- グリコピロニウム臭化物とインダカテロールマレイン酸塩の配合剤（商品名：ウルティブロ吸入用カプセル）
- ウメクリジニウム臭化物とビランテロールトリフェニル酢酸塩の配合剤（商品名：アノーロエリプタ 7 吸入用及び 30 吸入用）
- チオトロピウム臭化物水和物とオロダテロール塩酸塩の配合剤（商品名：スピオルトレスピマット 28 吸入及び 60 吸入）

上記医薬品では全て同じ効能・効果が設定されており、本剤についてもそれを参照して効能・効果を「慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解（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（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。

1.8.2.2 設定根拠

1.8.2.2.1 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、2.7.3.4.1.1 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、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単剤投与及びグリコピロニウムとの併用投与の用法・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。

1.8.2.2.2 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。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、並びに本剤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 及び本剤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 及び本剤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。

さらに、FF MDI、GP MDI 並びに本剤の探索的試験のデータを総合すると、本剤の第 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。

1.8.2.2.3 GFF MDI の用量設定を裏付ける検証的試験の要約

中等症から最重症の日本人あるいは外国人の COPD 患者を対象とした本剤の第 III 相臨床試験として、試験 PT003006、試験 PT003007、試験 PT003014 が実施された。試験 PT003014 は日本も参加した国際共同試験であり、他の 2 試験は海外臨床試験であった。これらの試験では本剤の用法・用量として 14.4/9.6 μg 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各単剤（すなわち GP MDI 14.4 μg 1 日 2 回投与、並びに FF MDI 9.6 μg 1 日 2 回投与）を投与する群を設定した。投与期間は 24 週間であった。これらの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、2.7.3.2.1 項を参照されたい。

- 主要評価項目を含む肺機能の評価において、本剤、GP MDI、FF MDI はプラセボと比較して統計学的に有意な肺機能の改善を示し、さらに本剤群における肺機能の改善は GP MDI 及び FF MDI と比較して統計学的に有意であった。
- 症状、レスキュー薬使用、患者の生活の質（QoL）等の評価において、GFF MDI は概してプラセボと比較して統計学的に有意な改善を示した。またこれらの指標の評価から、FF 単剤投与あるいは GP 単剤投与と比較した本剤投与による治療の上乗せ効果が示唆された。
- 安全性の評価において、各単剤投与と比較した本剤投与に対する安全性の懸念を示唆する傾向は特に認められなかった。
- 試験 PT003014 において、日本人サブグループの有効性結果は全体集団と同様の傾向を示しており、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。

また、中等症から最重症の日本人あるいは外国人の COPD 患者を対象にブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物/グリコピロニウム臭化物の定量噴霧式吸入剤（治験薬コード：PT010）を検討した第 III 相試験 PT010006 では、対照群として本剤 14.4/9.6 μg 1 日 2 回投与が行われており、本剤投与群では上記したものと同様の結果が得られている。

これらの有効性及び安全性の結果に基づき、本剤 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。

さらに、試験 PT003006 及び PT003007 の継続試験として実施された試験 PT003008 では、GFF MDI の長期投与時の安全性が検討された。投与期間は 28 週（試験 PT003006 あるいは PT003007 から通算すると計 52 週：患者は試験 PT003006 あるいは PT003007 で割りつけられた治療を当試験でも継続した）。同試験において本剤の長期投与時の安全性が確認されており、有効性評価においても本剤の効果は投与期間を通して継続することが確認された。

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 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	2.3 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。

使用上の注意（案）	設定根拠
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 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。	8.1 類薬の添付文書を参考に設定した。
8.2 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。	8.2 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。
8.3 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。	8.3 類薬の添付文書を参考に設定した。
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 類薬の添付文書を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
8.5 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］	8.5 ホルモテロールフマル酸塩およ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 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。	9.1.1 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。本剤の臨床試験において、発現頻度は低いものの、不整脈、動悸及び頻脈等の副作用が発現しており、これらの心血管イベントは、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。
9.1.2 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。	9.1.2 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る膀胱括約筋の収縮と排尿筋の弛緩により、排尿障害を誘発する可能性がある。
9.1.3 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。	9.1.3 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。
9.1.4 高血圧の患者 血圧を上昇させるおそれがある。	9.1.4 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。なお、本剤の臨床試験で、高血圧は心血管イベントの中で比較的発現率が高かったものの、プラセボ群に比較して本剤群で発現率が低かった。

使用上の注意（案）	設定根拠
9.1.5 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。	9.1.5 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り、肝臓におけるグリコーゲン分解が促進される結果、血糖値が上昇する可能性がある。
9.1.6 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。	9.1.6 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。
9.1.7 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。	9.1.7 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。
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 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 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、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。

使用上の注意（案）	設定根拠
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、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[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。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)5)]。	9.6 授乳中の女性を対象とした臨床試験は実施しておらず、本剤がヒトの乳汁中に移行するかは不明であるが，動物実験（ラット）で本剤が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。
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

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
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。

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、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。

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（0.1%）	11.1.1 本剤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本剤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、本剤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、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。
11.2 その他の副作用	11.2 企業中核データシートを参考に設定した。

	1%未満	頻度不明
消化器	口内乾燥、悪心	—
精神神経系	頭痛、浮動性めまい、落ち着きのなさ、不眠症、振戦	不安、激越
循環器	頻脈、動悸	上室性頻脈、期外収縮
筋・骨格系	筋痙縮	—
内分泌	—	高血糖
泌尿器	尿閉	—
一般的全身障害	胸痛、過敏症	—

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。［8.5 参照］	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。
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 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）120 吸入を使用する場合、アクチュエーターを週 1 回洗浄すること。	14.1.1 企業中核データシートを参考に設定した。 14.1.2 企業中核データシートを参考に設定した。 14.1.3 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
872259

COPD治療配合剤
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

ビベスピエアロスフィア28吸入
ビベスピエアロスフィア120吸入

Bevespi Aerosphere 28･120inhalations

貯　　法：室温保存
有効期間：2年

	28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 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	ビベスピエアロスフィア28吸入	ビベスピエアロスフィア120吸入
有効成分	1回噴霧量（送達量）： 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	ビベスピエアロスフィア28吸入	ビベスピエアロスフィア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）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解（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（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 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。
8.2 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 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。
8.4 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 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 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 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 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 高血圧の患者
血圧を上昇させるおそれがある。

9.1.5 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。

9.1.6 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 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/1.73m²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
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、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[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。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),5)]。

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

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
カテコールアミン アドレナリン イソプレナリン等	不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがあるので、副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。	併用により、アドレナリン作動性神経刺激の増大が起きる。そのため、不整脈を起こすことがある。
キサンチン誘導体 テオフィリン アミノフィリン等 [11.1.2参照]	低カリウム血症による不整脈を起こすおそれがある。血清カリウム値のモニターを行うことが望ましい。	キサンチン誘導体はアドレナリン作動性神経刺激を増大させるため、血清カリウム値の低下を増強することがある。
全身性ステロイド剤 プレドニゾロン ベタメタゾン等 [11.1.2参照]		全身性ステロイド剤及び利尿剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用があるため、血清カリウム値の低下が増強することが考えられる。
利尿剤 フロセミド等 [11.1.2参照]		
β遮断剤 アテノロール等	ホルモテロールの作用を減弱する可能性がある。	β受容体において競合的に拮抗する。
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 抗不整脈剤 キニジン プロカインアミド ジソピラミド等 三環系抗うつ剤等 イミプラミン等	QT間隔が延長され心室性不整脈等のリスクが増大するおそれがある。	いずれもQT間隔を延長させる可能性がある。

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

11.1 重大な副作用
11.1.1 心房細動（0.1%）
11.1.2 重篤な血清カリウム値の低下（頻度不明）[10.2参照]

11.2 その他の副作用

	1%未満	頻度不明
消化器	口内乾燥、悪心	—
精神神経系	頭痛、浮動性めまい、落ち着きのなさ、不眠症、振戦	不安、激越
循環器	頻脈、動悸	上室性頻脈、期外収縮
筋・骨格系	筋痙縮	—
内分泌	—	高血糖
泌尿器	尿閉	—
一般的全身障害	胸痛、過敏症	—

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。[8.5参照]

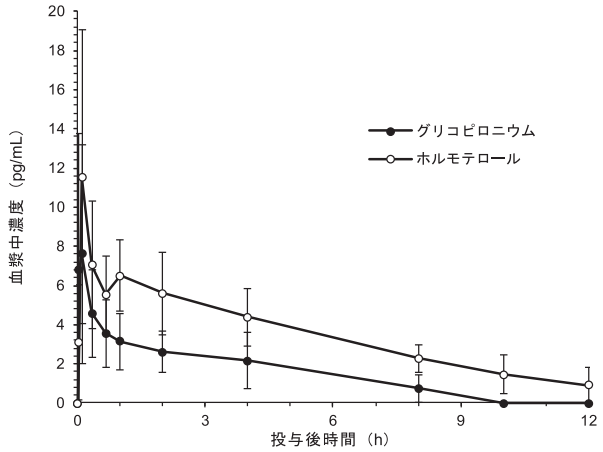
14. 適用上の注意

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 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) 120吸入を使用する場合、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
本剤を吸入投与したとき、グリコピロニウム及びホルモテロールの薬物動態パラメータは、同じ吸入デバイスを用いて各有効成分の同用量を単独投与したときと同様であった[6),7)]。

16.1.1 単回投与
健康成人（23例）に本剤2吸入（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）を単回投与したとき、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（平均値）は、グリコピロニウムで4.14時間、ホルモテロールで5.25時間であった[6)]。



単回投与後の血漿中濃度（23例の平均値±標準偏差）

単回投与後の薬物動態パラメータ（平均値及び変動係数%）

測定対象	T_{max}[a)] (h)	C_{max} (pg/mL)	$AUC_{0\text{-}12}$ (pg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
グリコピロニウム（22例）	0.100 [0.03-0.10]	9.09 (71)	21.8 (41)	4.14[b)] (34)
ホルモテロール（23例）	0.100 [0.10-2.00]	12.0 (59)	42.5 (28)	5.25[c)] (44)

a）中央値及び範囲、b）14例、c）20例

16.1.2 反復投与
中等症から最重症の慢性閉塞性肺疾患患者（外国人83例）に本剤2吸入（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12週間反復投与したとき、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2～3日で定常状態に到達し、$AUC_{0\text{-}12}$に基づく累積係数はそれぞれ約2.3及び約1.5であった[7)]。

16.3 分布

16.3.1 血漿蛋白結合

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）[8),9)]。

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[10)]。

16.4 代謝

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）[11)]。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）[12)]。

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[13)]。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）[14)]。

16.5 排泄

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[15)]。

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[13)]。

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、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。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[16)]。[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。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。

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（PINNACLE4試験）[17)]

PINNACLE4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及びホルモテロールフマル酸塩4.8μg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プラセボと比較検討する多施設共同24週間投与無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験である。本試験における無作為割付け例数は1756例（日本人患者150例を含む）であり、その内訳は、本剤群555例、グリコピロニウム群480例、ホルモテロールフマル酸塩群483例及びプラセボ群238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。

PINNACLE4試験の有効性の結果

PINNACLE4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）（ITT集団）（PINNACLE4試験）

投与群	本剤群	グリコピロニウム群	ホルモテロールフマル酸塩群	プラセボ群
ベースライン[a)]	1,278±452 (550)	1,316±477 (474)	1,279±437 (480)	1,302±485 (235)
12～24週[b)]	1,413±481 (517)	1,403±488 (437)	1,345±456 (436)	1,312±484 (205)
ベースラインからの変化量	131±186 (517)	75±176 (437)	55±173 (436)	-17±220 (205)
プラセボ群との差[c)] [95%信頼区間] p値[c) d)]	153[125, 181] <0.0001	99 [70, 128] <0.0001	80 [50, 109] <0.0001	–
グリコピロニウム群との差[c)] [95%信頼区間] p値[c) d)]	54 [31, 76] <0.0001	–	–	–
ホルモテロールフマル酸塩群との差[c)] [95%信頼区間] p値[c) d)]	73 [51, 96] <0.0001	–	–	–

平均値±標準偏差（例数）

a）初回投与60分前及び30分前の測定値の平均値

b）投与12、16、20及び24週後の平均値

c）投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン値、可逆性の割合を共変量とし、無構造分散共分散行列を仮定した反復測定線形モデル

d）有意水準は両側5%。逐次的に主要な比較を実施し、本剤群とプラセボ群、グリコピロニウム群とプラセボ群、ホルモテロールフマル酸塩群とプラセボ群、本剤群とグリコピロニウム群、本剤群とホルモテロールフマル酸塩群の5つの対比較のすべてにおいて統計学的に有意である場合、本剤の主要評価項目における有効性が示されたと判断する計画により、検定の多重性が調整された

PINNACLE4試験の安全性の結果

PINNACLE4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）（PINNACLE4試験）

	本剤群	グリコピロニウム群	ホルモテロールフマル酸塩群	プラセボ群
例数	551	474	480	235
副作用発現頻度	55 (10.0%)	51 (10.8%)	46 (9.6%)	23 (9.8%)
呼吸困難	6 (1.1%)	5 (1.1%)	4 (0.8%)	3 (1.3%)
咳嗽	4 (0.7%)	2 (0.4%)	2 (0.4%)	0 (0.0%)
口内乾燥	3 (0.5%)	6 (1.3%)	2 (0.4%)	0 (0.0%)
頭痛	3 (0.5%)	3 (0.6%)	2 (0.4%)	2 (0.9%)
発疹	3 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)
高血圧	3 (0.5%)	2 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (0.9%)

a）本剤群で発現率0.5%以上の副作用

17.3その他

健康成人（外国人69例）に本剤（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（115.2μg）及びホルモテロールフマル酸塩（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[18)]。（本剤の承認された用法・用量は、1回2吸入［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

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[19)]。

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[20)]。

18.2 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[19),21),22),23)]。

18.3 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[24)]。

18.4 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[20)]。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を示し、その作用はサルブタモールより強力であった[25)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

19.1 グリコピロニウム臭化物

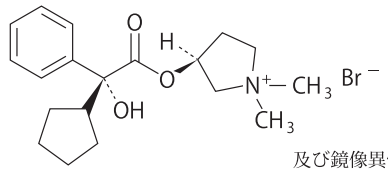
一般名：グリコピロニウム臭化物（Glycopyrronium Bromide）（JAN）

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。

19.2 ホルモテロールフマル酸塩水和物

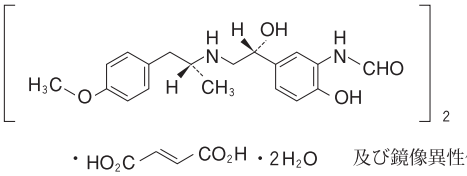
一般名：ホルモテロールフマル酸塩水和物（Formoterol Fumarate Hydrate）（JAN）（日局）

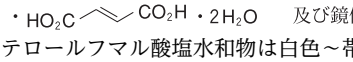
化学名：*N*-(2-Hydroxy-5-{(1*RS*)-1-hydroxy-2-[(1*RS*)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethylamino]ethyl}phenyl) formamide hemifumarate monohydrate

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

＜ビベスピエアロスフィア 28吸入＞

2本［1本（アルミ袋、乾燥剤入り）×2］

＜ビベスピエアロスフィア 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：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）

6）社内資料：日本人におけるグリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩及びグリコピロニウムの単回投与薬物動態（PT003010）（2019年MM月DD日承認、CTD2.7.1.2）

7）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（PINNACLE1試験；PT003006）（2019年MM月DD日承認、CTD2.7.1.2）

8）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）

9）社内資料：ホルモテロールの*in vitro* 血漿蛋白結合（843-RD-0354）（2009年10月16日承認、CTD2.7.2.2）

10）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）

11）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）

12）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）

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

14）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）

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

16）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）

17）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（PINNACLE4試験；PT003014）（2019年MM月DD日承認、CTD2.7.6.2）

18）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）

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

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

21）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）

22）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）

23）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）

24）Trifilieff A, et al. Toxicol Appl Pharmacol. 2015;287(1):9-16.

25）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

PT003

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　　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

1.9.2　　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

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

PT003

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）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解（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（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>ビベスピエアロスフィア 28 吸入
ビベスピエアロスフィア 120 吸入
1 回噴霧量（送達量）：
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（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>126/25、205/41、341/69</td><td>341/69</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>雄、雌</td><td>14/2.7、79/15、129/17（雌のみ）</td><td>79/15</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（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>18/4.5、43/11、61/14</td><td>43/11</td><td>心拍数増加、肺胞マクロファージ増加</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（PT003014）本剤群 551 例（うち日本人患者 49 例）中 55 例（10.0%） 副作用の種類　例数 呼吸困難　6 例 咳嗽　4 例 口内乾燥　3 例 頭痛　3 例 発疹　3 例 高血圧　3 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：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（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
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

1.12　添付資料一覧

一般名：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	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
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

1.12　添付資料一覧

一般名：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	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
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					

1.12　添付資料一覧

一般名：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	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
3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器／用具との適合性	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
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

1.12　添付資料一覧

一般名：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.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
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							

1.12　添付資料一覧

一般名：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							
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	ー	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：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：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：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
4.2.1.2 副次的薬理試験							
該当なし							
4.2.1.3 安全性薬理試験							
該当なし							
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験							
該当なし							
4.2.2 薬物動態試験							
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							

1.12　添付資料一覧

一般名：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
4.2.2.4.1	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							
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 Formoterol Metered Dose Inhaler in Sprague Dawley Rats	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.1.2	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
4.2.3.1.3	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
4.2.3.1.4	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
4.2.3.1.5	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

1.12　添付資料一覧

一般名：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
4.2.3.1.6	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	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
4.2.3.2.2	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
4.2.3.2.3	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
4.2.3.2.4	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
4.2.3.2.5	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
4.2.3.2.6	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
4.2.3.2.7	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

1.12　添付資料一覧

一般名：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
4.2.3.2.8	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
4.2.3.2.9	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
4.2.3.2.10	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
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							

1.12　添付資料一覧

一般名：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
4.2.3.4.3 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							
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							

1.12　添付資料一覧

一般名：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							
4.2.3.7.4 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：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							
該当なし							
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	VAL-RPT-1008試験報告書	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4.2	VAL-RPT-1116試験報告書	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4.3	VAL-RPT-1252試験報告書	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4.4	TSLR13-059試験報告書	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4.5	TSLR14-053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

1.12　添付資料一覧

一般名：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
5.3.2.2.3	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
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	PT0030901試験 治験総括報告書	Pearl Therapeutics	2009.5- 2009.7	海外	社内資料	参考	無
5.3.3.1.2	PT003010試験 治験総括報告書	Pearl Therapeutics	2014.7- 2014.9	海外	社内資料	評価	無
5.3.3.1.3	PT003020試験 治験総括報告書	Pearl Therapeutics	2015.11- 2016.1	海外	社内資料	参考	無
5.3.3.1.4	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
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
該当なし							
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書							
5.3.3.3.1	PBPK simulation report	AstraZeneca	2017.10- 2017.12	国内	社内資料	参考	有

1.12　添付資料一覧

一般名：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
5.3.3.4 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							
5.3.3.5.1	PPK report	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.5.2	PPK simulation report	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	国内	社内資料	参考	有
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	評価	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	PT009001試験 治験総括報告書	Pearl Therapeutics	2014.8-2015.3	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.1.8	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
5.3.5.1.9	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

1.12　添付資料一覧

一般名：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
5.3.5.1.10	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
5.3.5.1.11	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
5.3.5.1.12	PT003006試験 治験総括報告書	Pearl Therapeutics	2013.6-2015.2	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.1.13	PT003007試験 治験総括報告書	Pearl Therapeutics	2013.7-2015.2	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.1.14	PT003014試験 治験総括報告書	Pearl Therapeutics	2015.4-2017.8	国内／海外	社内資料	評価	無
5.3.5.1.15	PT003008試験 治験総括報告書	Pearl Therapeutics	2013.11-2014.12	海外	社内資料	評価	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	PT003011試験 治験総括報告書	Pearl Therapeutics	2015.2-2015.8	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.1.18	PT003012試験 治験総括報告書	Pearl Therapeutics	2015.3-2015.6	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.1.19	PT003018試験 治験総括報告書	AstraZeneca	2016.1-2016.12	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.1.20	PT010007試験 治験総括報告書	AstraZeneca	2016.8-2018.6	国内	社内資料	評価	無
5.3.5.2　非対照試験報告書							
5.3.5.2.1	PT003013試験 治験総括報告書	Pearl Therapeutics	2015.6-2016.3	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.2.2	PT003016試験 治験総括報告書	Pearl Therapeutics	2014.11-2015.1	海外	社内資料	参考	無
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	第II相 ISE - Tables	―	―	―	社内資料	―	無
5.3.5.3.2	第II相 ISE - SGRQ ad-hoc analysis	―	―	―	社内資料	―	無
5.3.5.3.3	第II相 ISE - Figures	―	―	―	社内資料	―	無
5.3.5.3.4	第II相 ISS - Tables	―	―	―	社内資料	―	無
5.3.5.3.5	併合第II相 SAP	―	―	―	社内資料	―	無

1.12　添付資料一覧

一般名：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
5.3.5.3.6	第III 相併合解析 - Figures	―	―	―	社内資料	―	無
5.3.5.3.7	第III 相併合解析 - Tables	―	―	―	社内資料	―	無
5.3.5.3.8	併合第III相 SAP	―	―	―	社内資料	―	無
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							
5.3.6.1	Periodic Safety Update Report	AstraZeneca	―	―	社内資料	―	無
5.3.7　患者データー覧表及び症例記録							
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
5.4　参考文献							
M2.5及びM2.7で引用した文献を添付した							