ビレーズトリ 14.4 エアロスフィア 56 吸入、同 14.4 エアロスフィア 120 吸入に関する資料に関する資料

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

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：ブデソニド／グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物

版番号：[redacted]

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯
ビレーズトリ 14.4 エアロスフィア 56 吸入
ビレーズトリ 14.4 エアロスフィア 120 吸入

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

標題ページ 1
目次 2
1.5.1　開発に至った背景 3
1.5.2　開発の経緯 3
1.5.2.1　品質に関する試験の概略 3
1.5.2.2　非臨床試験の概略 3
1.5.2.2.1　薬理試験 3
1.5.2.2.2　薬物動態試験 3
1.5.2.2.3　毒性試験 4
1.5.2.3　臨床試験の概略 4
1.5.3　申請効能以外の開発状況 4
1.5.4　引用文献 6

図目次

図 1　開発の経緯図 3
図 2　臨床開発計画の概略 5
図 3　第 II 相用量設定試験の試験デザイン案 6

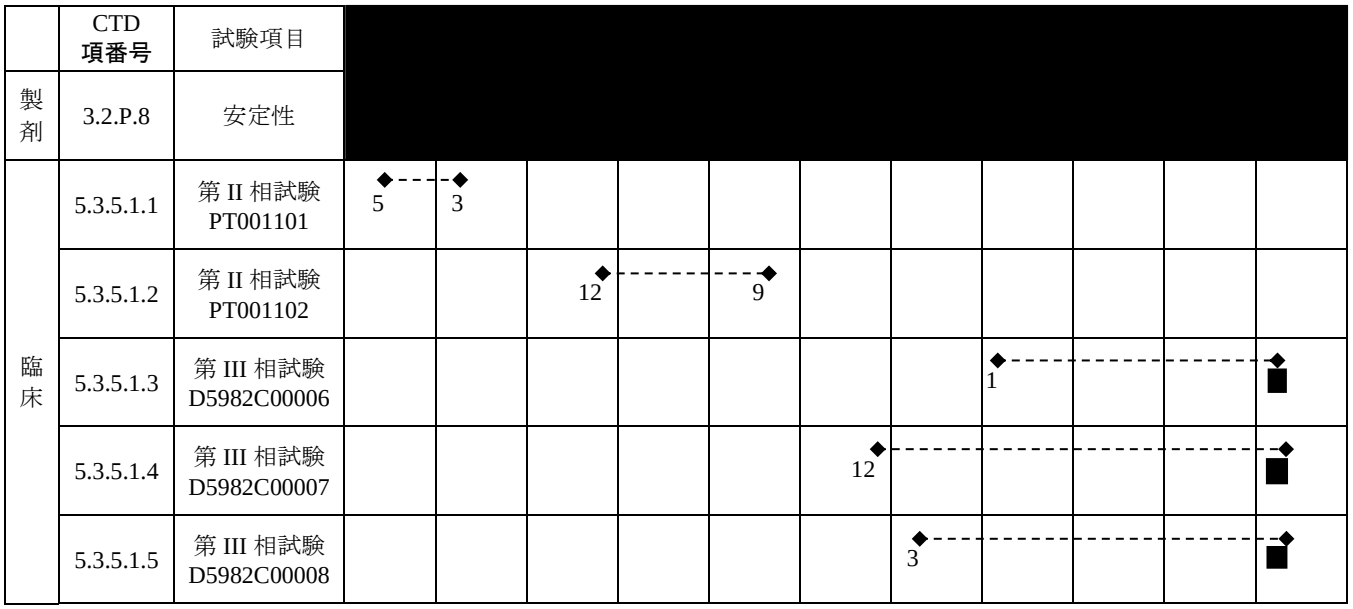
1.5.1　開発に至った背景

当該内容については、第 2 部 5.1 項に示した。

1.5.2　開発の経緯

本申請に係る開発の経緯図を図 1 に示す。

図 1　開発の経緯図



本申請パッケージ内で評価資料とした試験のみ

1.5.2.1　品質に関する試験の概略

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 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 3.P.8 項に示した。

1.5.2.2　非臨床試験の概略

本申請にあたり、新たな非臨床試験は実施していない。

1.5.2.2.1　薬理試験

本薬は有効成分のうちグリコピロニウムの配合量のみが既承認薬と異なるが、ブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールの各々の薬効薬理作用である抗炎症作用、気管支収縮抑制作用及び気管支拡張作用については、慢性閉塞性肺疾患（COPD）を適応とした配合剤としての承認申請時に評価済みであり、本薬は喘息治療においても同じ作用機序により効果を示すと考えられるため、喘息に対し、薬理作用に関する試験を新たに実施していない。

1.5.2.2.2　薬物動態試験

グリコピロニウムの非臨床薬物動態及び吸収・分布・代謝・排泄（ADME）プロファイルは、COPD を適応とした配合剤の承認申請時に実施したグリコピロニウムの DMPK 試験及びグリコ

ピロニウム単独又は他の有効成分（ブデソニド、ホルモテロール）との併用で実施されたトキシコキネティクス試験に基づき評価した。グリコピロニウムの ADME プロファイルは既に確立されており、後述する追加毒性試験も提出されていないため、グリコピロニウムの配合量を 2 倍とした今回の製剤の申請では追加提出を要するデータはない。

1.5.2.2.3　毒性試験

グリコピロニウムの毒性は、COPD を適応とした配合剤の承認申請時に単剤、及び他の有効成分（ブデソニド及びホルモテロール）との 2 剤あるいは 3 剤配合投与毒性試験において評価済みである。グリコピロニウム単剤の単回吸入投与毒性試験、反復吸入投与毒性試験（最長 6 か月間投与）、及び局所刺激性試験にて高用量まで評価されている。グリコピロニウム単剤の単回及び反復吸入投与毒性試験では、定量噴霧式吸入器（MDI）製剤により制限される投与可能な最大用量（単回投与：ラットでは 1.01 mg/kg、イヌでは 0.16 mg/kg（雌雄平均）、6 か月間反復投与：ラットでは 548 µg/kg/日（雌雄平均）、イヌでは 75 µg/kg/日（雌雄平均））まで投与したが、いずれの用量においても意義のある変化は認められなかった。さらに、3 剤併用（ブデソニド/グリコピロニウム/ホルモテロール）の単回吸入投与毒性試験では、ラットでは 2010/375/199 µg/kg（雌雄平均）、イヌでは 474/26/14 µg/kg（雌雄平均）、イヌ 3 か月間反復吸入投与毒性試験においても、60/3.5/2 µg/kg（雌雄平均）まで投与しているが、グリコピロニウムの影響は認められていない（ビレーズトリ COPD 治療配合剤 CTD 2.6.6.2 項及び 2.6.6.3 項）。これらの試験結果から、本承認申請におけるグリコピロニウムの配合量が 2 倍になった場合も安全性は担保される。さらに、ビレーズトリに含まれるグリコピロニウムと他の有効成分との 2 剤及び 3 剤併用毒性試験（最長 3 か月間投与）において、各有効成分のトキシコキネティクス、あるいは毒性学的な相互作用は認められておらず、グリコピロニウムの配合量を 2 倍にしても、他の有効成分（ブデソニド及び/あるいはホルモテロール）の毒性増強や新たな毒性が発現する可能性は低い。従って、グリコピロニウムの配合量が 2 倍となった今回の製剤の申請において、新たな毒性試験の実施は不要と判断した。

1.5.2.3　臨床試験の概略

当該内容については、第 2 部 5.3 項から 5.6 項に示した。

1.5.3　申請効能以外の開発状況

小児気管支喘息患者（4 歳以上 12 歳未満）に対する臨床開発を計画している。小児開発の概要を以下に示す。

治療の現状

JGL 2024 によると、喘息は 6 歳までに 80%～90%が発症し、喘鳴を反復する小児は 6 歳までに気道リモデリングや呼吸機能低下を生じ得るため、より良い予後のためには発症早期の適切な診断に基づく早期介入が重要とされている。また、小児期発症の喘息児で思春期・青少年期までに寛解する児は約 30%～40%と考えられるが、重症喘息児では寛解率は低下する。そのため、思春期・青少年期の喘息管理については、小児を対象とした治療指針に基づく管理・治療から成人を対象とした治療指針に基づく管理・治療への移行、及び小児科的医療から内科的医療への移行が重要とされている。

小児喘息においても成人と同様に重症度を判定して、対応する治療ステップに基づく治療を行う。低用量 ICS は治療ステップ 2 から長期管理薬として開始し、コントロール不十分な場合、低用量 ICS と LABA の併用又は中用量 ICS にステップアップ（治療ステップ 3）する。それでもコ

ントロールが十分でない場合、中用量 ICS と LABA の併用又は高用量 ICS で治療し、なおもコントロール良好とならない場合、生物学的製剤又は経口ステロイドが追加される（治療ステップ 4）（JPGL 2023）。

アンメットニーズ

海外では 6 歳以上を対象に、ICS/LABA で不十分な患者に対する LAMA 追加が治療選択肢として利用可能である（GINA 2025）。一方、現時点において国内では標準治療でコントロール不十分な 15 歳未満の気管支喘息患者を対象とした LAMA の承認及び保険適用はない。そのため、中用量 ICS/LABA 又は高用量 ICS でコントロールが不十分な場合、経口ステロイド又は生物学的製剤しか選択肢がない。経口ステロイドの長期使用は、全身性の副作用や身長抑制を認める可能性があるため、望ましくない。ICS/LABA に LAMA を追加することで経口ステロイドの使用を避けることができるのであれば、小児においてはベネフィットが非常に大きい。生物学的製剤についても小児での適応が限定的であり、6 歳以上で喘息適応を有する薬剤はオマリズマブ、メポリズマブ及びベンラリズマブに限られる。さらに 12 歳以上においてはデュピルマブとテゼペルマブが用いられるが、適応は表現型及びバイオマーカー等の条件により対象患者が限定され、臨床現場で常に適用可能とは限らない。そのような小児喘息患者に対して、侵襲性が低く治療強度の高い治療が望まれる。

以上より、ICS/LABA でコントロール不十分であるが生物学的製剤の適用に至らない、又は適用が困難な小児では全身性ステロイドに依存しやすい状況が生じ得る。その結果、成長期における安全性上の懸念及び増悪反復というアンメットニーズが残存する。したがって、単一吸入器で ICS/LABA に LAMA を追加した本剤は小児喘息のアンメットニーズを補完し得るステップアップ治療の選択肢になりうる。

臨床開発計画

日米欧における国際開発計画の概略を図 2 に示す。

図 2　　臨床開発計画の概略



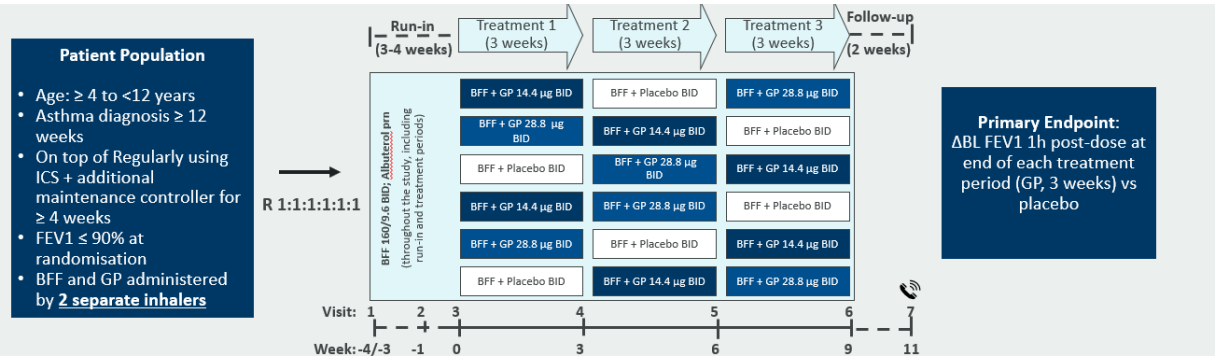
小児気管支喘息患者（4 歳以上 12 歳未満）に対する臨床開発計画には以下の 3 つの臨床試験が含まれる。なお、年齢の下限は本剤が MDI 製剤であることを考慮して 4 歳以上と設定した。

- グリコピロニウムの小児臨床推奨用量を検討する第 II 相用量設定試験
- 小児用製剤を用いた小児薬物動態試験
- 有効性及び安全性を評価する第 III 相試験（52 週間投与）

第 II 相用量設定試験は 2026 年 4 月に米国等にて開始された。本邦からの第 II 相用量設定試験への参加は検討中である。また、本邦から PK 試験には参加せず、第 III 相試験には参加する予定である。

第 II 相用量設定試験の試験デザインの概略は図 3 の通りである。なお、第 III 相試験は第 II 相用量設定試験の結果に基づいて用量設定を行うため現時点で第 III 相試験の詳細は決まっていないが、海外で承認済の小児 BFF MDI 製剤を対照薬として小児用 BGF MDI 製剤との比較試験を実施することを検討中である。

図 3　　第 II 相用量設定試験の試験デザイン案



なお、これらの臨床試験計画は欧米の規制当局との協議により変更される可能性がある。

1.5.4　　引用文献

GINA 2025

GINA. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2025. Available from: https://ginasthma.org/reports/.

JGL 2024

喘息予防・管理ガイドライン 2024. 喘息予防・管理ガイドライン 2024 作成委員会作成；協和企画；2024.

JPGL 2023

小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2023. 一般社団法人日本小児アレルギー学会作成；協和企画；2023.

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：ブデソニド／グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物

版番号：■

1.6　外国における使用状況等に関する資料
ビレーズトリ 14.4 エアロスフィア 56 吸入
ビレーズトリ 14.4 エアロスフィア 120 吸入

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

標題ページ 1
目次 2
1.6.1　外国における使用状況 3
1.6.2　主要国の添付文書の概要 4

表目次

表 1　米国添付文書の概要 4
表 2　欧州添付文書の概要 23

1.6.1　外国における使用状況

気管支喘息の適応については、米国において 20■ 年 ■ 月に承認申請し、2026 年 4 月に承認取得した。また、欧州においては 20■ 年 ■ 月に承認申請し、2026 年 6 月時点で審査中である。なお、2026 年 6 月時点で、慢性閉塞性肺疾患の治療薬として 80 か国以上で承認されている。

1.6.2　主要国の添付文書の概要

米国及び欧州における添付文書の概要をそれぞれ表 1 及び表 2 に示す。原文及び企業中核データシート（CDS）を添付する。

表 1　米国添付文書の概要

	米国
販売名	**BREZTRI AEROSPHERE ® (budesonide, glycopyrrolate, and formoterol fumarate) inhalation aerosol, for oral inhalation use**
効能・効果	**1 効能・効果** **1.1 慢性閉塞性肺疾患の維持療法** 本剤 BREZTRI AEROSPHERE は、成人における慢性閉塞性肺疾患（COPD）の維持療法を適応とする。 **1.2 喘息の維持療法** 本剤 BREZTRI AEROSPHERE は、成人及び 12 歳以上の小児における喘息の維持療法を適応とする。 **1.3 使用法の制限** 本剤は、急性気管支痙攣の緩和は適応としない*［「警告及び使用上の注意」（5.1 項、5.2 項）参照］*。
用法・用量	**2 用法・用量** **2.1 調製及び投与方法** 本剤は、1 回 2 吸入を 1 日 2 回（朝及び夕方）、経口吸入で投与すること。1 日 2 回を超えて吸入してはならない。 吸入後は、水でうがいをし、飲み込まないこと*［「警告及び使用上の注意」（5.4 項）参照］*。 <u>使用前の準備操作</u> 各噴霧で適量の薬物が吸入されるよう、本剤の準備操作が必須である。初回使用前に本剤の準備操作を必ず実施すること。 準備操作としては、吸入器を毎回よく振り、顔から離して空中噴霧を 4 回繰り返す。 7 日を超えて吸入器を使用していなかった場合、吸入器を落とした場合、又は週 1 回のアクチュエーター洗浄後には、再び準備操作として吸入器をよく振り、顔から離して空中噴霧することを 2 回繰り返す。

表 1　　米国添付文書の概要

	米国
	用量カウンター 本剤のキャニスター（缶）には用量インジケーター（噴霧回数インジケーターともいう）が付いており、残りの吸入（噴霧）回数が表示される。用量インジケーターには針がついており、1 回噴霧するごとに針が移動する。薬剤量が終わりに近づくと、針が黄色の部分を指す。針が赤色の部分の「0」を指したら、本剤を廃棄すること。 **2.2 慢性閉塞性肺疾患（COPD）の維持療法における推奨用量** COPD の治療における本剤の推奨される用法・用量は、ブデソニド 320 µg、グリコピロニウム 18 µg、ホルモテロールフマル酸塩 9.6 µg（本剤［ブデソニド／グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩 160 µg/9 µg/4.8 µg］を 1 回 2 吸入）を朝夕 1 日 2 回経口吸入である。 **2.3 喘息の維持療法における推奨用量** 喘息の維持療法に対する本剤の推奨される用法・用量は、ブデソニド 320 µg、グリコピロニウム 36 µg、ホルモテロールフマル酸塩 9.6 µg（本剤［ブデソニド／グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩 160 µg/18 µg/4.8 µg］を 1 回 2 吸入）を朝夕 1 日 2 回経口吸入である。
剤形及び含量	**3 剤形及び含量** 吸入エアゾール剤：用量インジケーター付きの加圧式定量噴霧式吸入器であり、黄色のプラスチック製アクチュエーター、白色のマウスピース、灰色のプラスチック製ダストキャップを備え、以下の配合を 1 吸入ごとに供給する： • 160 µg/9 µg/4.8 µg（ブデソニド 160 µg、グリコピロニウム 9 µg、ホルモテロールフマル酸塩 4.8 µg）/1 吸入あたり • 160 µg/18 µg/4.8 µg（ブデソニド 160 µg、グリコピロニウム 18 µg、ホルモテロールフマル酸塩 4.8 µg）/1 吸入あたり
禁忌	**4 禁忌** 本剤は、以下の状況では禁忌である： • 喘息様又は集中治療を必要とする COPD や喘息の急性発作の初期治療*［「警告及び使用上の注意」（5.2 項）参照］*。 • ブデソニド、グリコピロニウム、ホルモテロール、又は本剤の添加物のいずれかに対する過敏症*［「警告及び使用上の注意」（5.11 項）及び「性状」（11 項）参照］*。

表 1　　米国添付文書の概要

	米国
警告及び使用上の注意	**5 警告及び使用上の注意** **5.1 喘息に関連した重篤な事象－入院、挿管、死亡** 喘息に対する長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）単独投与（吸入ステロイド薬［ICS］の併用なし）では、喘息関連死のリスクが増大する。対照比較試験で得られているデータでも、小児及び青年期の患者で LABA 単独投与により喘息に関連した入院のリスクが増大することが示唆されている。これらの所見は LABA 単独投与のクラスエフェクトである。大規模臨床試験のデータで、LABA を固定用量で ICS と併用投与すると、ICS 単独投与時と比較して喘息に関連した重篤な事象（入院、挿管、死亡）のリスクに有意な増大は認められていない *（ICS/LABA による重篤な喘息関連事象については該当箇所を参照）*。 現在得られているデータから、COPD 患者で LABA 使用による死亡のリスク増大は示唆されていない。 ICS/LABA による重篤な喘息関連事象 喘息患者において、LABA を ICS と定量配合した場合と ICS 単独の場合の重篤な喘息関連事象のリスクを評価するために、26 週間の大規模無作為化・盲検・実薬対照臨床安全性試験が 4 件実施された。このうち 3 件の試験は 12 歳以上の青少年及び成人患者を対象としており、1 件はブデソニド／ホルモテロールとブデソニド、1 件はフルチカゾンプロピオン酸エステル／サルメテロール吸入粉末とフルチカゾンプロピオン酸エステル吸入粉末、1 件はモメタゾンフランカルボン酸エステル／ホルモテロールとモメタゾンフランカルボン酸エステルの比較であった。4 番目の試験は 4～11 歳の小児患者を対象とし、フルチカゾンプロピオン酸エステル／サルメテロール吸入粉末とフルチカゾンプロピオン酸エステル吸入粉末を比較した。なお、本剤は 4～11 歳の患者には適応されていない。 これら 4 試験の主要な安全性評価項目は、喘息関連の重篤な事象（入院、挿管、死亡）であった。喘息関連事象であるか否かは、盲検化された審査委員会によって判断された。成人及び青少年患者対象の 3 試験は、リスクマージン 2.0 を除外するよう設計されており、小児対象試験はリスク 2.7 を除外するよう設計されていた。各試験は、事前に設定された目標を達成し、ICS/LABA 配合剤が ICS 単独と比較して非劣性であることを示した。成人及び青少年患者対象の 3 試験のメタアナリシスでは、ICS 単独と比較して、ICS/LABA 定量配合剤による重篤な喘息関連事象リスクの有意な増加は認められなかった（表 1 参照）。これらの試験は、ICS/LABA 配合剤と ICS 単独との全ての重篤な喘息関連事象リスクを除外するよう設計されたものではない。 表 1：12 歳以上の喘息患者における重篤な喘息関連イベントのメタアナリシス

	ICS/LABA (N=17,537)*	**ICS (N=17,552)***	**ICS/LABA vs ICS Hazard ratio (95% CI)†**
重篤な喘息関連事象‡	116	105	1.10 (0.85, 1.44)

表 1　　米国添付文書の概要

	米国

喘息関連死亡	2	0	
喘息関連挿管（気管内挿管）	1	2	
喘息関連入院（24 時間以上の滞在）	115	105	

ICS：吸入用コルチコステロイド、LABA：長時間作用型β_2アドレナリン刺激薬
*少なくとも 1 回試験薬を投与された無作為化患者。解析には予定された治療を用いた。
†初回イベントまでの期間を、各 3 試験ごとにベースラインハザードを層別化した Cox 比例ハザードモデルで推定した。
‡試験薬の初回使用日から 6 か月以内、又は試験薬の最終投与日から 7 日以内のいずれか遅いほうの時点までに事象が発生した患者数。患者は 1 回以上事象を経験する場合があるが、解析には最初の事象のみをカウントした。事象が喘息関連か否かは、1 つの盲検化された独立審査委員会によって判定された。

小児の安全性試験には、ICS/LABA（フルチカゾンプロピオン酸エステル／サルメテロール吸入粉末）又は ICS（フルチカゾンプロピオン酸エステル吸入粉末）を投与された 4～11 歳の小児患者 6,208 例が含まれていた。この試験では、ICS/LABA 群では 3107 例中 27 例（0.9%）、ICS 群では 3101 例中 21 例（0.7%）に重篤な喘息関連事象が認められた。喘息関連の死亡例や挿管例は報告されていない。ICS/LABA は、事前に設定されたリスクマージン（2.7）に基づき、ICS と比較して重篤な喘息関連事象のリスクが有意に増加しているとは示されなかった。イベント発生までの期間に対する推定ハザード比は 1.29（95%CI：0.73, 2.27）であった。なお、本剤は 11 歳以下の小児患者には適応されていない。

サルメテロール多施設喘息研究試験（SMART）
SMART は、サルメテロール又はプラセボを通常の喘息治療に追加して比較した、28 週間のプラセボ対照米国臨床試験である。サルメテロール投与群では喘息関連死亡が増加したことが報告されている（サルメテロール投与例：13/13,176 例、プラセボ投与例：3/13,179 例、相対リスク：4.37［95%CI：1.25, 15.34］）。SMART においては、背景として ICS の使用は必須ではなかった。喘息関連死亡リスクの増加は、LABA 単独療法に共通するクラス効果と考えられている。

5.2 対象疾患及び急性発作の悪化
本剤は、急激に悪化した COPD や喘息（生命を脅かす可能性のある状態）の患者には開始してはならない。本剤は、このような急性悪化患者に対しては検討されておらず、使用は不適切である。
吸入用短時間作用型β_2刺激薬の使用頻度増加は、喘息の状態悪化の指標である。こうした場合、患者は直ちに再評価が必要であり、治療内容の見直しや追加の治療選択肢の必要性を特に検討することが求められる。本剤は、1 回 2 吸入を朝・夕の 1 日 2 回以上使用してはならない。

表 1　　米国添付文書の概要

	米国
	本剤は急性症状の緩和、すなわち気管支けいれんの急性発作時のレスキュー治療として使用してはならない。本剤による急性症状の緩和は検討されておらず、その目的で追加投与は行わないこと。急性症状には、吸入用短時間作用型β2刺激薬／コルチコステロイド配合剤（喘息のみ）又は吸入用短時間作用型β2刺激薬（COPD 又は喘息）で治療すること。 本剤による治療開始時、吸入用短時間作用型β2刺激薬を定期的（例：1 日 4 回）に使用していた患者には、定期使用を中止し、急性の呼吸症状の症状緩和の目的でのみ使用するよう指導すること。本剤を処方する際、医療従事者は吸入用短時間作用型β2刺激薬／コルチコステロイド配合剤（喘息のみ）又は吸入用短時間作用型β2刺激薬（COPD 又は喘息）も併せて処方し、使用方法について患者に指導すること。 COPD は数時間のうちに急速に悪化することもあれば、数日又はそれ以上の期間を経て慢性的に悪化することもある。本剤で症状をコントロールできなくなった場合、又は短時間作用性吸入 β2 刺激薬の効果が薄れた場合、短時間作用性 β2 刺激薬の吸入回数が通常より多くなる場合は、疾患が悪化している可能性がある。そのような場合は、直ちに患者及び COPD の治療レジメンを評価しなおすこと。本剤の 1 日投与量を推奨用量より増量してはならない。 **5.3 本剤の過剰使用及び他の長時間作用性 β2 刺激薬との併用の回避** β2 刺激薬を含有する他の吸入薬と同様、本剤は推奨回数を上回る頻度又は推奨用量を上回る量での使用や、他の LABA 含有製剤と併用してはならない。このような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な使用による心血管系への臨床的に重大な影響及び死亡が報告されている。 本剤を使用している患者は、いかなる理由であれ他の LABA（サルメテロール、ホルモテロールフマル酸塩、アルホルモテロール酒石酸塩等）含有製剤を使用してはならない。*［「薬物相互作用」（7.1 項）参照］*。 **5.4 中咽頭カンジダ症** 本剤は ICS であるブデソニドを含有している。ブデソニドを含有する経口吸入薬を投与された被験者で、口腔及び咽頭の *Candida albicans* 局所感染が報告されている。この感染が生じた場合は適切な外用又は全身性（すなわち経口）抗真菌薬療法により治療し、本剤の投与は継続すること。本剤投与の中断が必要になる場合もある。中咽頭カンジダ症のリスクを軽減するため、本剤吸入後は口腔を水ですすぎ、その水を飲みこまないよう患者に指示する。 **5.5 肺炎** ステロイド薬吸入後に肺炎をはじめとする下部気道感染が報告されている。肺炎と COPD 増悪の臨床的特徴は重なる部分があるので、医師は COPD 患者で肺炎が発症している可能性がないか警戒を怠らないようにすること。

表 1　　米国添付文書の概要

	米国
	COPD 患者（8,529 例）を対象とした 52 週間の臨床試験で、確定された肺炎の発現率は本剤 320 µg/18 µg/9.6 µg 群（2,144 例）で 4.2%、ブデソニド／グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩（BGF MDI）160 µg/18 µg/9.6 µg 群（2,124 例）で 3.5%、GFF MDI 18 µg/9.6 µg 群（2,125 例）で 2.3%、BFF MDI 320 µg/9.6 µg 群（2,136 例）で 4.5%であった。 肺炎による死亡が BGF MDI 160 µg/18 µg/9.6 µg 群で 2 例、GFF MDI 18 µg/9.6 µg 群で 3 例認められたが、本剤 320 µg/18 µg/9.6 µg 群では認められなかった。 COPD 患者（1,896 例）を対象とした 24 週間の臨床試験で、確定された肺炎の発現率は本剤 320 µg/18 µg/9.6 µg 群（639 例）で 1.9%、グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩（GFF MDI）18 µg/9.6 µg 群（625 例）で 1.6%、ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩（BFF MDI）320 µg/9.6 µg 群（320 例）で 1.9%であった。本試験で肺炎による死亡例はなかった。 **5.6 免疫抑制及び感染リスク** 免疫系を抑制する薬剤を使用している患者は、健康者よりも感染しやすい。例えば水痘及び麻疹は、ステロイド薬を使用していて感染しやすい小児又は成人で重篤化しやすく、死亡に至ることもある。このような患者が未感染又は適切なワクチン接種を受けていない場合、曝露を回避するよう細心の注意を払うこと。ステロイド薬の投与量、投与経路及び投与期間が播種性感染症の発症リスクにどのような影響を及ぼすかは不明である。基礎疾患や過去のステロイド薬投与がリスクにどう関与するかも不明である。患者が水痘に曝露された場合、水痘帯状疱疹免疫グロブリン（VZIG）の予防的投与が適応とされることがある。麻疹に曝露された場合、プールした免疫グロブリン（IG）の予防的筋肉内投与が適応とされることがある（VZIG 及び IG の添付文書を参照）。水痘を発症した場合、抗ウイルス薬の投与を検討することができる。 気道の結核感染（活動期又は休止期）、未治療の真菌、細菌、ウイルス若しくは寄生虫による全身性感染症、又は眼単純ヘルペスの患者に ICS を使用することになった場合は、慎重に使用すること。 **5.7 全身性ステロイド療法からの移行** <u>HPA 抑制／副腎機能不全</u> 全身性ステロイド薬から ICS に移行した患者では、全身に作用するステロイド薬から全身には働きにくい ICS に移行中又は移行後に副腎機能不全による死亡が生じているため、特別な注意を払う必要がある。全身性ステロイド薬の投与を中止後、視床下部・下垂体・副腎皮質系（HPA）の機能が回復するまでに数カ月かかる。 それまでプレドニゾン 20 mg/日以上（又はそれと同等の用量）の投与を維持していた患者は最も影響を受けやすく、全身性ステロイド薬の投与をほぼ完全に中止した場合は特に影響を受けやすい。この HPA 抑制期間中に、外傷、手術若しくは感染（特に消化器系）又は重度の電解質喪失を伴うその他の状況に曝された患者は副腎機能不全の徴候及び症状を呈することがある。このような事態が生じているときに本剤で COPD 又は喘息症状をコントロール可能な場合があるが、推奨用量では全

表 1　　米国添付文書の概要

	米国
	身的に供給される糖質コルチコイドの量が正常な生理学的状態に比べて少なく、これらの緊急事態に対処するのに必要とされるレベルの鉱質コルチコイド活性をもたらすことはない。 ストレス又は重度の COPD 又は喘息の増悪が生じている期間中は、全身性ステロイド薬の投与を中止していた患者に対して直ちに経口ステロイド薬投与（大量投与）を再開し、担当の医療従事者に連絡して更なる指示を仰ぐよう患者に指導すること。これらの患者には、ストレス、もしくは重度の COPD 又は喘息の増悪が生じている期間中に全身性ステロイド薬を追加投与する必要が生じうることを示した警告カードを持ち歩くように指導する。 経口ステロイド薬を必要とする患者では、本剤に移行後、時間をかけて全身性ステロイド薬の投与を中止していく。本剤による治療をしながら、プレドニゾンの 1 日量を毎週 2.5 mg ずつ減量していくことができる。経口ステロイド薬の中止過程では、肺機能（1 秒量［FEV_1］又は朝の最大呼気流量［PEF］）、β 刺激薬の使用状況、及び COPD 又は喘息症状を注意深く監視する。更に、疲労、倦怠感、脱力感、悪心、嘔吐、低血圧等の副腎機能不全の徴候及び症状がないか、患者を観察すること。 それまで全身性ステロイド薬により抑えられていたアレルギー状態の発覚 全身性ステロイド薬から本剤に移行すると、それまで全身性ステロイド薬で抑えられていたアレルギー状態（鼻炎、結膜炎、湿疹、関節炎、好中球性の病態等）が発覚する場合がある。 ステロイド薬離脱症状 一部の患者では経口ステロイド薬から離脱中に、呼吸機能が維持又は改善しているにもかかわらず、全身に作用するステロイド薬の離脱症状（関節痛、筋肉痛、倦怠感、うつ病等）が現れる場合がある。 **5.8 副腎皮質機能亢進症及び副腎抑制** 吸入したブデソニドは血中に吸収され、全身に作用できる。本剤の治療量のブデソニドでは、HPA 軸に対しブデソニドの影響は認められない。ただし、推奨用量を上回る投与又は強力なシトクロム P450 3A4（CYP3A4）阻害剤と併用すると、HPA 機能不全をきたすことがある*［「警告及び使用上の注意」（5.9 項）及び「薬物相互作用」（7.1 項）参照］*。 ICS は全身吸収量が高くなる可能性があるため、本剤を使用している患者ではステロイドの全身性作用の徴候が認められないか注意深く観察する。術後又はストレスが存在する期間中は、副腎反応が不適切でないか特別の注意を払って観察すること。 副腎皮質機能亢進症及び副腎抑制（副腎クリーゼを含む）等の全身性ステロイド作用が、これらの影響を受けやすい少数の患者に現れることがある。このような作用が生じた場合は、必要に応じて適切な治療を開始すること。

表 1　　米国添付文書の概要

	米国
	5.9 強力なシトクロム P450 3A4 阻害剤との薬物相互作用 本剤をケトコナゾール（長期投与）及びその他の既知の強力な CYP3A4 阻害剤（リトナビル、アタザナビル、クラリスロマイシン、インジナビル、イトラコナゾール、ネファゾドン、ネルフィナビル、サキナビル、テリスロマイシン等）と併用投与すると、ブデソニドの全身曝露増加に関連する副作用が発現するおそれがあるため、これらとの併用投与については慎重に検討すること［*「薬物相互作用」（7.1 項）及び「臨床薬理」（12.3 項）参照*］。 **5.10 奇異性気管支痙攣** 他の吸入治療薬と同様、本剤は奇異性気管支痙攣を引き起こす可能性があり、生命を脅かすこともある。本剤投与開始後に奇異性気管支痙攣が認められた場合は直ちに本剤の使用を中止し、他の治療を開始すること。 **5.11 過敏症反応（アナフィラキシーを含む）** 本剤の成分であるブデソニド、グリコピロニウム又はホルモテロールフマル酸塩の投与後に即時型過敏症反応が報告されている。アレルギー反応を示唆する徴候、特に血管性浮腫（呼吸困難、嚥下困難、又は舌、口唇及び顔面の腫脹等）、蕁麻疹又は皮疹が認められた場合は直ちに本剤の使用を中止し、他の治療法を検討すること［*「禁忌」（4 項）参照*］。 **5.12 心血管系への影響** ホルモテロールフマル酸塩は、他の β_2 刺激薬と同様、一部の患者で、脈拍数増加、収縮期血圧又は拡張期血圧の上昇で確認される心血管系への臨床的に重大な影響や、上室性頻脈及び期外収縮等の不整脈をきたす可能性がある［*「臨床薬理」（12.2 項）参照*］。 このような作用が認められた場合、本剤の使用中止が必要になることがある。更に、β 刺激薬は T 波平坦化、QTc 間隔延長、ST 部分下降等の心電図の変化をきたすことが報告されており、これらの所見の臨床的重要性は不明である。したがって、心血管系疾患、特に冠動脈不全、不整脈及び高血圧を有する患者に対しては、本剤を慎重に使用すること。 **5.13 骨密度低下** ICS 含有製剤の長期投与時に骨密度（BMD）の低下が認められている。骨折等の長期的結果に対する BMD のわずかな変化の臨床的重要性は不明である。長期の不動、骨粗鬆症の家族歴、閉経後、喫煙、高齢、栄養不良、骨量を減少させる可能性がある薬剤（抗痙攣薬、経口ステロイド薬等）の慢性的使用など、骨塩量減少の主要リスク因子を有する患者は、モニタリングを行い、確立された標準治療により治療すること。COPD 患者は BMD 低下のリスク因子を複数有する場合が多いので、本

表 1　　米国添付文書の概要

	米国
	剤の使用開始前及びその後は定期的に BMD を測定することが推奨される。BMD の大きな低下が認められたものの、患者の COPD 治療にとって本剤の使用がなお医学的に重要と考えられる場合は、骨粗鬆症の治療薬又は予防薬の使用を必ず検討すること。 本剤 320/18/9.6 µg と GFF MDI 18/9.6 µg を比較した 28 週間の安全性継続投与期間を伴う 24 週間の臨床試験において、COPD 患者の部分集団で評価項目 BMD に対する影響を評価した。BMD を、二重エネルギーX 線吸収法（DEXA）によりベースライン時及び 52 週時に測定した。BMD のベースラインからの平均変化率は、本剤 320/18/9.6 µg 群で−0.1%、GFF MDI 18/9.6 µg 群で 0.4%であった*［「臨床試験」（14.1 項）参照］*。 **5.14 成長への影響** 吸入用コルチコステロイドは、小児患者に投与した場合、成長速度の低下を引き起こす可能性がある。本剤を投与する小児患者については、定期的に（例：スタディオメトリーによる）成長をモニターすること*［「特定の患者集団における使用」（8.4 項）参照］*。 **5.15 緑内障、白内障、及び狭隅角緑内障悪化** ICS を長期投与後又は吸入抗コリン薬の使用により COPD 又は喘息患者で緑内障、眼圧上昇、及び白内障が報告されている。狭隅角緑内障の患者には本剤を慎重に使用すること。本剤を処方する医師及び処方を受ける患者は、急性狭隅角緑内障の徴候及び症状（眼痛、眼部不快感、霧視、暈輪視力、結膜うっ血による充血に起因する色視症、角膜浮腫等）が生じていないか注意する必要がある。これらの徴候や症状のいずれかが発現したならば直ちに受診するよう患者に指導する。眼症状が発現した又は本剤を長期に使用している患者は、眼科医の診察を受けさせることを検討する。 COPD 患者で本剤 320/18/9.6 µg、GFF MDI 18/9.6 µg 及び BFF MDI 320/9.6 µg について検討した 52 週間の臨床試験において、白内障の発現率は各群で 0.7%～1.0%であった。 **5.16 尿閉の悪化** 抗コリン薬を含有するあらゆる治療薬と同様、本剤は尿閉を有する患者には慎重に使用すること。本剤を処方する医師及び患者、特に前立腺肥大症又は膀胱頸部閉塞を有する患者では、前立腺肥大症又は膀胱頸部閉塞の徴候及び症状（排尿困難、排尿痛等）が生じていないか注意する必要がある。これらの徴候や症状のいずれかが発現したならば直ちに受診するよう患者に指導する。 **5.17 併存疾患**

表 1　　米国添付文書の概要

	米国
	交感神経刺激アミンを含有するあらゆる治療薬と同様、痙攣性疾患又は甲状腺中毒症を有する患者、並びに交感神経刺激アミンに異常な反応を示す患者には本剤を慎重に使用すること。関連する β_2 刺激薬アルブテロールでは、静脈内投与により既存の糖尿病及びケトアシドーシスが悪化したことが報告されている。 **5.18 低カリウム血症及び高血糖** β 刺激薬は、おそらく細胞外カリウムの細胞内への移動により、一部の患者で問題となる低カリウム血症をきたすおそれがあり、その結果、心血管系への有害作用を引き起こす可能性がある。血清中カリウムの減少は通常、一時的なものであり、補充の必要はない。一部の患者では β_2 刺激薬療法により一時的な高血糖をきたすおそれがある。
副作用	**6 副作用** 臨床的に重要な下記の副作用については、本文書の別の項に詳しく記載する。 • 重篤な喘息関連事象－入院、挿管、死亡 *［「警告及び使用上の注意」（5.1 項）参照］* • 中咽頭カンジダ症 *［「警告及び使用上の注意」（5.4 項）参照］* • COPD における肺炎のリスク上昇 *［「警告及び使用上の注意」（5.5 項）参照］* • 免疫抑制及び感染リスク *［「警告及び使用上の注意」（5.6 項）参照］* • 副腎皮質機能亢進症及び副腎抑制 *［「警告及び使用上の注意」（5.8 項）参照］* • 奇異性気管支痙攣 *［「警告及び使用上の注意」（5.10 項）参照］* • 過敏症反応（アナフィラキシーを含む） *［「禁忌」（4 項）及び「警告及び使用上の注意」（5.11 項）参照］* • 心血管系への影響 *［「警告及び使用上の注意」（5.12 項）参照］* • 骨密度低下 *［「警告及び使用上の注意」（5.13 項）参照］* • 成長への影響 *［「警告及び使用上の注意」（5.14 項）参照］* • 狭隅角緑内障の悪化及び白内障 *［「警告及び使用上の注意」（5.15 項）参照］* • 尿閉の悪化 *［「警告及び使用上の注意」（5.16 項）参照］* 臨床試験は多様な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験での副作用発現率を別の薬剤の臨床試験での発現率と直接比較することはできず、また試験での発現率は実臨床での発現率を反映しているとは限らない。 **6.1 臨床試験成績** 慢性閉塞性肺疾患

表 1　　米国添付文書の概要

	米国
	本剤の安全性は、52 週間の増悪試験（ETHOS）及び 24 週間の肺機能試験と引き続く 28 週間の安全性継続投与試験（計 52 週間の投与）（KRONOS）の安全性データに基づいている。ETHOS 及び KRONOS で、合計 2,783 例が本剤 320 μg/18 μg/9.6 μg の投与を 1 回以上受けた*［「臨床試験」（14.1 項）参照］*。 ETHOS 及び KRONOS の被験者は、本剤 320 μg/18 μg/9.6 μg、グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩（GFF MDI 18 μg/9.6 μg）、又はブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩（BFF MDI 320 μg/9.6 μg）のいずれかの投与を 1 回以上受けた。いずれも 1 日 2 回投与であった。 ETHOS は 52 週間の無作為化二重盲検試験であり、COPD 患者 2,144 例が本剤 320 μg/18 μg/9.6 μg の投与を 1 回以上受けた（全投与群を通して平均年齢 64.7 歳、84.9%が白人、59.7%が男性）*［「臨床試験」（14.1 項）参照］*。 KRONOS は 24 週間の無作為化二重盲検試験と 28 週間の長期安全性継続投与期間であり（計 52 週間の投与）、被験者 639 例が本剤 320 μg/18 μg/9.6 μg の投与を 1 回以上受けた（全投与群を通して平均年齢 65.2 歳、50.1%が白人、71.2%が男性）*［「臨床試験」（14.1 項）参照］*。 52 週間試験（ETHOS）で本剤 320 μg/18 μg/9.6 μg、GFF MDI 18 μg/9.6 μg 又は BFF MDI 320 μg/9.6 μg の投与を受けた被験者における副作用の発現率を表 2 に示す。

表 2　本剤群での発現率が 2%以上であり、かつ GFF MDI 群及び／又は BFF MDI よりも発現率が高かった副作用（ETHOS）

副作用	**BREZTRI AEROSPHERE[1] 320 μg/18 μg/9.6 μg N=2144（%）**	**GFF MDI[1] 18 μg/9.6 μg N=2125（%）**	**BFF MDI[1] 320 μg/9.6 μg N=2136（%）**
上気道感染	123 (5.7)	102 (4.8)	115 (5.4)
肺炎	98 (4.6)	61 (2.9)	107 (5.0)
背部痛	67 (3.1)	55 (2.6)	64 (3.0)
口腔カンジダ症	65 (3.0)	24 (1.1)	57 (2.7)
インフルエンザ	63 (2.9)	42 (2.0)	61 (2.9)
筋痙縮	60 (2.8)	19 (0.9)	53 (2.5)
尿路感染	58 (2.7)	60 (2.8)	41 (1.9)
咳嗽	58 (2.7)	50 (2.4)	51 (2.4)
副鼻腔炎	56 (2.6)	47 (2.2)	55 (2.6)
下痢	44 (2.1)	37 (1.7)	38 (1.8)

表 1　　米国添付文書の概要

	米国
	[1] BREZTRI AEROSPHERE：ブデソニド／グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩 320 µg/18 µg/9.6 µg、GFF MDI：グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩 18 µg/9.6 µg、BFF MDI：ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩 320 µg/9.6 µg、いずれも 1 日 2 回投与 KRONOS の 24 週間のデータでは、本剤 320 µg/18 µg/9.6 µg 群（639 例）で発現率が 2%以上であった副作用は、発声障害（3.1%）及び筋痙縮（3.3%）であった。 喘息 喘息の維持療法における本剤の安全性評価は、2 つの 24～52 週間の臨床試験（KALOS 及び LOGOS）における安全性データの併合解析に基づいている*［「臨床試験」（14.2 項）参照］*。KALOS 及び LOGOS 試験の併合安全性解析集団では、本剤 320μg/36µg/9.6µg を少なくとも 1 回投与された喘息患者は 1,179 例であった。同剤を 1 日 2 回投与した平均曝露期間は 45 週間であり、678 例（57%）は 52 週間以上治療されていた。 本剤 320µg/36µg/9.6µg 又は BFF MDI 320µg/9.6µg を投与された患者における 24～52 週間試験（KALOS 及び LOGOS）の副作用発現率（2%以上）を表 3 に示す。 表 3　本剤群での発現率が 2%以上であり、かつ BFF MDI 群よりも発現率が高かった副作用（KALOS 及び LOGOS 試験） **副作用** / **BREZTRI AEROSPHERE* 320 µg/36 µg/9.6 µg N=1179 (%)** / **BFF MDI* 320 µg/9.6 µg N=1208 (%)** 鼻咽頭炎 / 111 (9.4) / 101 (8.4) 肺炎† / 33 (2.8) / 27 (2.2) 頭痛 / 26 (2.2) / 15 (1.2) *BREZTRI AEROSPHERE：ブデソニド／グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩 320 µg/36 µg/9.6 µg、 BFF MDI：ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩 320 µg/9.6 µg、いずれも 1 日 2 回投与 †肺炎、細菌性肺炎、真菌性肺炎、マイコプラズマ肺炎、肺炎球菌性肺炎、ウイルス性肺炎から構成される その他の副作用 本剤の各成分の 1 つ又は複数に関連して発現したその他の副作用は、胃食道逆流症、発声障害、口腔咽頭痛、腎及び尿路感染症、高血糖、不安、不眠症、動悸、悪心、過敏症、うつ病、激越、落ち着きのなさ、神経過敏、振戦、浮動性めまい、狭心症、頻脈、不整脈（心房細動、上室性頻脈及び期外収縮等）、咽喉刺激感、気管支痙攣、口内乾燥、挫傷、尿閉、胸痛、糖質ステロイドの全身性作用の徴候又は症状（副腎機能低下等）、異常行動であった。

表 1　　米国添付文書の概要

	米国
薬物相互作用	**7 薬物相互作用** 本剤の正式な薬物相互作用試験は実施していない。 **7.1 シトクロム P450 3A4 阻害剤** 本剤の成分であるブデソニドを含むステロイドの主要代謝経路は、シトクロム P450 分子種 3A4（CYP3A4）である。強力な CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールを経口投与後に、経口投与したブデソニドの平均血漿中濃度が上昇した。CYP3A4 阻害剤を併用投与すると、ブデソニドの代謝が阻害され、全身曝露量が増加することがある。本剤とケトコナゾール（長期投与）及び他の既知の強力な CYP3A4 阻害剤（（リトナビル、アタザナビル、クラリスロマイシン、インジナビル、イトラコナゾール、ネファゾドン、ネルフィナビル、サキナビル、テリスロマイシン等）との併用については慎重に検討すること*［「警告及び使用上の注意」（5.9 項）参照］*。 **7.2 交感神経刺激薬** 交感神経刺激薬を追加投与すると本剤の成分であるホルモテロールの交感神経刺激作用が増強されることがあるため、経路を問わず交感神経刺激薬の追加投与は慎重に行うこと*［「警告及び使用上の注意」（5.3 項）参照］*。 **7.3 キサンチン誘導体、ステロイド薬又は利尿薬** キサンチン誘導体、ステロイド薬又は利尿薬と併用投与すると、本剤の成分であるホルモテロールをはじめとする β_2 刺激薬の血中カリウム濃度低下作用が増強されることがある。 **7.4 非カリウム保持性利尿薬** 非カリウム保持性利尿薬（ループ系利尿薬又はチアジド系利尿薬等）の投与により生じた低カリウム血症や心電図の変化は、β_2 刺激薬の投与、特に推奨用量を上回る β_2 刺激薬の投与により急激に悪化する可能性がある。 **7.5 モノアミン酸化酵素阻害薬、三環系抗うつ薬、QTc 間隔延長作用を有する薬剤** 本剤は、他の β_2 刺激薬と同様、モノアミン酸化酵素阻害薬若しくは三環系抗うつ薬、又は QTc 間隔延長作用を有することが知られているその他の薬剤を投与されている患者には、極めて慎重に使用すること。アドレナリン刺激薬の心血管系への影響が、これらの薬剤により増強されることがある。QTc 間隔延長作用を有すること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がある。

表 1　　米国添付文書の概要

	米国
	7.6 β 遮断薬 β アドレナリン受容体拮抗薬（β 遮断薬）と本剤を併用投与すると、相互に作用を妨げる可能性がある。β 遮断薬は β_2 刺激薬の治療効果を阻害するのみならず、COPD 又は喘息患者で重度の気管支痙攣をきたすおそれがある。したがって、COPD 又は喘息患者には通常、β 遮断薬を投与してはならない。ただし、心筋梗塞後の予防的投与など特定の状況では、COPD 又は喘息患者で β 遮断薬の代わりとして受け入れられる薬剤がない場合がある。この場合は心選択性 β 遮断薬の使用を検討することができるが、慎重に投与すること。 **7.7 抗コリン薬** 抗コリン薬と併用投与すると、相加的な相互作用が起こる可能性がある。したがって、抗コリン薬の有害作用の増大をきたすおそれがあるため、本剤と抗コリン薬含有製剤との併用投与は避けること*［「警告及び使用上の注意」（5.9 項、5.10 項）及び「副作用」（6.1 項）参照］*。
特定の患者集団における使用	**8 特定の患者集団における使用** **8.1　妊婦** リスク概要 本剤又はその成分であるグリコピロニウム及びホルモテロールフマル酸塩の 2 つについて、妊婦への投与に伴う有害作用情報を提供する適切な対照を置いてよく管理された試験は実施されていないが、残る成分のブデソニドについては試験が実施されている。 動物を用いた生殖試験で、ラットではヒトの最大推奨 1 日吸入量（MRHDID）の 0.3 倍、ウサギでは MRHDID の 0.75 倍の投与量のブデソニドを単独で皮下投与したときに、構造的な異常、胚傷害性、胎児体重の低下が認められたが、吸入投与したラットでは MRHDID の 4 倍までの投与量でこれらの影響は認められなかった。妊娠中にブデソニドの吸入投与を受けた妊婦の試験では、異常の発現リスク増大は認められなかった。経口ステロイド薬の使用経験から、げっ歯類はヒトよりもステロイド曝露による催奇形作用を受けやすいことが示唆されている。 ホルモテロールフマル酸塩を単独で経口投与したとき、ラットでは MRHDID の 1,500 倍、ウサギでは 61,000 倍の投与量で構造的な異常が認められた。ラットでは、MRHDID の 110 倍の投与量でホルモテロールフマル酸塩を投与したときも胚傷害性、死産及び乳児の死亡増加、出生時体重低下が認められた。これらの有害作用は一般にホルモテロールフマル酸塩を MRHDID の高い倍数で経口投与して全身曝露量が高くなったときに認められた。吸入投与したラットでは、MRHDID の 350 倍までの投与量で、構造的な異常、胚傷害性又は発達への影響は認められなかった。

表 1　　米国添付文書の概要

	米国
	グリコピロニウムを単独で皮下投与したとき、ラットでは MRHDID の約 1,350 倍、ウサギでは MRHDID の約 2,700 倍の曝露量で構造的な異常又は胎児の生存への影響は認められなかった。グリコピロニウムは、MRHDID の 1,350 倍までの曝露量で、ラット出生児の生理的、機能的及び行動的発達に影響を及ぼさなかった。 本剤の適応となる集団における主要な先天異常及び流産の推定背景リスク率は不明である。米国の一般集団では、臨床的に確認された妊娠例での主要な先天異常及び流産の推定背景リスク率はそれぞれ 2～4%及び 15～20%である。 臨床的検討 *疾患に関連する母体及び／又は胚・胎児リスク：*喘息のコントロールが不良又は中等度に不良な女性では、母体における子癇前症、ならびに新生児における早産、低出生体重、在胎不当過小など、いくつかの周産期有害転帰のリスクが増加する。喘息のある妊婦は、最適な喘息コントロールを維持するために、綿密にモニタリングし、必要に応じて薬剤調整を行う必要がある。 *分娩又は出産：*本剤が早期分娩（早産）又は満期分娩（正期産）に及ぼす影響を検討したヒトでの適切な対照を置いてよく管理された試験はない。β 刺激薬は子宮の収縮性を阻害する可能性があるため、分娩中の本剤の使用は明らかにリスクを上回るベネフィットが見込まれる患者に限定すること。 *データ* *ヒトでのデータ* 妊婦を対象とした試験で、妊娠中にブデソニドを吸入投与しても異常の発現リスク増大は認められなかった。一般集団ベースの大規模な前向きコホート疫学試験で、1995～1997 年の妊娠例の約 99%を把握したスウェーデンの 3 つのレジストリ（Swedish Medical Birth Registry、Registry of Congenital Malformations、Child Cardiology Registry）のデータを検討した結果、妊娠早期に吸入ブデソニドを使用しても先天奇形のリスク増大は示されなかった。主要臓器奇形の多くが発生する時期である妊娠早期（通常は最終月経後 10～12 週）に喘息のため吸入ブデソニドを使用したと報告した母親から出生した乳児 2,014 例を対象に、先天奇形について調べた。記録された先天奇形の発現率（3.8%）は、一般集団での発現率（3.5%）と同程度であった。更に、吸入ブデソニド曝露後、口腔顔面裂を有して出生した乳児の例数（4 例）は、通常集団で予想される例数（3.3 例）と同程度であった。 2 番目の試験では、上記と同じデータを利用し、母親が吸入ブデソニドに曝露されていた乳児 2,534 例について検討した。この試験で、母親が妊娠早期に吸入ブデソニドに曝露されていた乳児での先天奇形の発現率は、同期間中の全新生児における発現率と差がなかった（3.6%）。

表 1　　米国添付文書の概要

	米国
	動物データ ブデソニド 受胎能・生殖試験で、雄ラット及び雌ラットに同居開始前それぞれ 9 週間及び 2 週間、並びに交配期間を通じて皮下投与した。雌には出生児の離乳時まで投与した。MRHDID の 0.3 倍の投与量（μg/m^2 換算で比較、母動物に 20 μg/kg/日以上を皮下投与）によるブデソニド投与で、出生前生存率、出生時生存率及び授乳期生存率の低下、並びに母動物の体重増加抑制が認められた。MRHDID の 0.08 倍の投与量（μg/m^2 換算で比較、母動物に 5 μg/kg/日を皮下投与）では、このような影響は認められなかった。 妊娠ウサギに妊娠 6～18 日の器官形成期中に投与した胚・胎児発生に関する試験では、MRHDID の 0.75 倍の投与量（μg/m^2 換算で比較、母動物に 25 μg/kg/日以上を皮下投与）によるブデソニド投与で、胎児死亡、胎児体重の低下、骨格異常が認められた。妊娠ラットに妊娠 6～15 日の器官形成期中に投与した胚・胎児発生に関する試験では、MRHDID の約 8 倍の投与量（μg/m^2 換算で比較、母動物に 500 μg/kg/日以上を皮下投与）によるブデソニド投与で胎児に同様の有害作用が認められた。妊娠ラットを用いた別の胚・胎児発生に関する試験では、MRHDID の 4 倍までの投与量（μg/m^2 換算で比較、母動物に 250 μg/kg/日までの皮下投与）で構造的な異常又は胚傷害作用は認められなかった。 出生前及び出生後の発生に関する試験で、ラットに妊娠 15 日から分娩後 21 日までブデソニドを投与したところ、分娩に影響はなかったが、出生児の成長及び発達に影響が認められた。MRHDID の 0.3 倍以上の投与量（μg/m^2 換算で比較、母動物に 20 μg/kg/日以上を皮下投与）で、出生児の生存率低下、並びに生存している出生児の出生時及び授乳期の平均体重の低下が認められた。以上の所見は母体毒性がある状態で認められた。 ホルモテロールフマル酸塩 受胎能・生殖試験で、雄ラット及び雌ラットに同居開始前それぞれ 9 週間及び 2 週間、並びに交配期間を通じて経口投与した。雌には分娩後 19 日又は出生児の離乳時まで投与した。雄には 25 週まで投与した。MRHDID の 1,500 倍の投与量での経口投与（μg/m^2 換算で比較、母動物に 3,000 μg/kg/日以上を経口投与）でラット胎児に臍ヘルニアが認められた。MRHDID の 8,000 倍の投与量（μg/m^2 換算で比較、母動物に 15,000 μg/kg/日を経口投与）でラット胎児に下顎短小が認められた。MRHDID の 8,000 倍の投与量（μg/m^2 換算で比較、母動物に 15,000 μg/kg/日を経口投与）では妊娠が長期化した。妊娠中の MRHDID の約 1,500 倍以上の投与量（μg/m^2 換算で比較、母動物に 3,000 μg/kg/日以上を経口投与）で胎児及び出生児の死亡が認められた。

表 1　　米国添付文書の概要

	米国
	妊娠ラットに妊娠 6～15 日の器官形成期中に投与した胚・胎児発生に関する試験では、MRHDID の 350 倍までの投与量（μg/m^2 換算で比較、母動物に 690 μg/kg/日までを吸入投与）で、構造的な異常、胚傷害性作用、発達への影響は認められなかった。 妊娠ウサギに妊娠 6～18 日の器官形成期中に投与した胚・胎児発生に関する試験では、MRHDID の 61,000 倍の投与量（μg/m^2 換算で比較、母動物に 60,000 μg/kg/日を経口投与）で肝臓被膜下嚢胞が認められた。MRHDID の 3,5000 倍までの投与量（μg/m^2 換算で比較、母動物に 3,500 μg/kg/日までを経口投与）で催奇形作用は認められなかった。 出生前及び出生後の発生に関する試験では、妊娠した雌ラットに妊娠 6 日（着床完了）から授乳期を通じて 0、210、840 及び 3,400 μg/k/g 日のホルモテロールを経口投与した。MRHDID の 110 倍以上の投与量（μg/m^2 換算で比較、母動物に 210 μg/kg/日以上を経口投与）で出生後 26 日の出生児の生存率が低下したが、用量-反応関係は認められなかった。ラット出生時の生理的、機能的及び行動的発達に、投与に関連した影響は認められなかった。 <u>グリコピロニウム</u> 妊娠ラットに妊娠 6～17 日の器官形成期中に投与した胚・胎児発生に関する試験では、グリコピロニウムを投与しても構造的な異常又は胎児の生存への影響は認められなかったが、検討した最高用量である MRHDID の 1,350 倍の投与量（μg/m^2 換算で比較、母動物に 10,000 μg/kg/日を皮下投与）で母体毒性が認められ、胎児の体重が若干低下した。MRHDID の 135 倍までの投与量（μg/m^2 換算で比較、母動物に 1000 μg/kg/日までの皮下投与）では胎児の体重に影響は認められなかった。MRHDID の 135 倍以上の投与量（μg/m^2 換算で比較、母動物に 1000 μg/kg/日以上の皮下投与）で母体毒性が認められた。 妊娠ウサギに妊娠 6～18 日の器官形成期中に投与した胚・胎児発生に関する試験では、グリコピロニウムを投与しても構造的な異常又は胎児の生存への影響は認められなかったが、検討した最高用量である MRHDID の 2,700 倍の投与量（μg/m^2 換算で比較、母動物に 10,000 μg/kg/日を皮下投与）によるグリコピロニウム投与で母体毒性が認められ、胎児の体重が若干低下した。MRHDID の 270 倍までの投与量（μg/m^2 換算で比較、母動物に 1000 μg/kg/日までの皮下投与）では、胎児の体重に影響は認められなかった。MRHDID の 270 倍以上の投与量（μg/m^2 換算で比較、母動物に 1000 μg/kg/日以上の皮下投与）で母体毒性が認められた。 出生前及び出生後の発生に関する試験では、妊娠した雌ラットに妊娠 6 日から授乳期を通じて 100、1000 及び 10,000 μg/kg/日のグリコピロニウムを投与した。MRHDID の 1,350 倍の投与量（μg/m^2 換算で比較、母動物に 10,000 μg/kg/日を皮下投与）で、出生から授乳期を通じての出生児の体重増加がやや抑制されたが、離乳後は出生児の体重増加に影響は認められなかった。MRHDID の 1,350 倍までの投与量（μg/m^2 換算で比較、母動物に 10,000 μg/kg/日までを皮下投与）では、ラット出生児の生理的、機能的及び行動駅発達に投与に関連した影響は認められなかった。MRHDID の 135 倍以上の投与量（μg/m^2 換算で比較、母動物に 1000 μg/kg/日以上を皮下投与）で妊娠 6～18 日に母体毒性が認められた。

表 1　　米国添付文書の概要

	米国
	8.2　授乳婦 リスク概要 本剤、ブデソニド、グリコピロニウム又はホルモテロールフマル酸塩の母乳栄養児又は乳汁分泌への影響に関するデータはない。ブデソニドは、他の ICS と同様、ヒト乳汁中に存在する*［「データ」参照］*。グリコピロニウム又はホルモテロールフマル酸塩のヒト乳汁中への移行に関するデータはない。ホルモテロールフマル酸塩及びグリコピロニウムは、曝露された母動物から授乳されている未投与のラット出生児の血漿中で検出されている*［「データ」参照］*。母乳栄養の発育・発達及び健康上の有益性を、母親に対する本剤の臨床的必要性及び本剤又は母親の基礎疾患が母乳栄養児に及ぼしうる有害作用と併せて考慮すること。 *データ* *ヒトでのデータ* ドライパウダー吸入器でブデソニドを吸入したヒトのデータで、母乳を介して乳児に経口投与されるブデソニドの 1 日量は、母親が吸入投与された用量の約 0.3%～1%であることが示されている。本剤の場合、母乳を介して乳児に投与されるブデソニドの用量（母親への投与量に対する割合）は、これと同程度と予想される。 ホルモテロール又はグリコピロニウムに関するヒトでのデータはない *動物データ* ラットを用いた受胎能・生殖試験で、出生後 15 日の新生児でホルモテロールの血漿中濃度を測定した*［「特定の患者集団における使用」（8.1 項）参照］*。最高用量 15 mg/kg で投与された母動物から乳汁を介して新生児に移行したホルモテロールの最高血漿中濃度は、母動物での濃度の 4.4%と推定された（新生児で 0.24 nmol/L、母体で 5.5 nmol/L）。 ラットの生殖・発生毒性試験で、出生後 4 日の新生児でグリコピロニウムの血漿中濃度を測定した。乳児での最高濃度は、10 mg/kg/日を投与された母動物における濃度の 6%であった（投与 1 時間後の新生児における血漿中濃度 96 ng/mL、母動物における投与 0.5 時間後の血漿中濃度は 1610 ng/mL）。 **8.4　小児** 本剤の安全性及び有効性は、12 歳以上の小児における喘息の維持療法において確認されている。本適応に対する本剤の使用は、成人ならびに 12 歳以上の小児を対象にした 2 つの適切かつ十分に管理された臨床試験（KALOS 及び LOGOS）のエビデ

表 1　　米国添付文書の概要

	米国
	ンスにより裏付けられており、これらの試験で 12 歳以上 18 歳未満の小児患者 30 例が本剤 320μg/36μg/9.6μg を 1 日 2 回経口吸入投与されている［*「副作用」（6.1 項）、「臨床試験」（14.2 項）参照*］。 12 歳未満の小児における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。 管理された臨床試験では、ブデソニド（本剤の構成成分のひとつ）を含む ICS 製剤が小児患者において成長速度の低下を引き起こす可能性が示されている。ICS による小児の長期治療が最終身長へ及ぼす影響については不明である。長期治療による潜在的な成長影響は、得られる臨床的ベネフィットと比較して慎重に検討することが望ましい［*「警告及び使用上の注意」（5.14 項）参照*］。 **8.5　高齢者** 現在得られているデータによると、高齢者での使用時に本剤の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。 ETHOS では 1,100 例、KRONOS では 343 例の 65 歳以上の被験者に、本剤 320 μg/18 μg/9.6 μg を 1 日 2 回投与した［*「臨床試験」（14.1 項）参照*］。両試験で、これらの被験者と若年被験者との間で安全性及び有効性に差は認められなかった。 喘息試験（KALOS 及び LOGOS）において、それぞれ 141 例及び 124 例の 65 歳以上患者が、本剤 320μg/36μg/9.6μg を 1 日 2 回投与された［*「臨床試験」（14.2 項）参照*］。両試験で、これらの被験者と若年被験者との間で安全性及び有効性に差は認められなかった。 **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実施していない。ただし、ブデソニド及びホルモテロールフマル酸塩の主な消失経路は肝臓での代謝であるため、肝機能に障害がある患者ではブデソニド及び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。したがって、重度の肝疾患を有する患者は、綿密に観察すること。 **8.7 腎機能患者** 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実施していない。重度腎機能障害（クレアチニンクリアランス 30 mL/min/1.73 m^2 以下）又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に限り本剤を使用すること［*「臨床薬理」（12.3 項）参照*］。
過量投与	**10 過量投与** 本剤はブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールフマル酸塩を含有するため、以下に記載する各成分の過量投与に伴うリスクの全てが本剤に当てはまる。過量投与の治療としては、本剤の使用中止に加え、適切な対症療法及び／又は支持

表 1　　米国添付文書の概要

	米国
	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を考慮しておくこと。過量投与を生じた場合は心モニタリングを行うことが望ましい。 ブデソニド 過剰な用量で長期にわたり使用すると、副腎皮質機能亢進症をはじめとするステロイドの全身作用が生じるおそれがある*［「警告及び使用上の注意」（5.8 項）参照］*。 グリコピロニウム 本剤の成分の一つであるグリコピロニウムは、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、霧視力、眼圧上昇（痛み、視覚障害又は充血を伴うもの）、便秘、排尿困難といった抗コリン作用による徴候及び症状を引き起こす可能性がある。 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過量投与が起こった場合、痙攣発作、狭心症、高血圧、低血圧、頻脈、心房性及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、低カリウム血症等の β_2 刺激薬に典型的な作用が増強されるものとみられる。あらゆる交感神経刺激薬と同様、ホルモテロールフマル酸塩の過量投与では心停止、場合によっては死亡に至るおそれもある。

表 2　　欧州添付文書の概要

	欧州
販売名	**1. 販売名** Riltrava Aerosphere 5 micrograms/7.2 micrograms/160 micrograms pressurised inhalation, suspension
成分及び組成	**2. 成分及び組成** 1 回の噴霧（アクチュエーターからの送達量）で、ホルモテロールフマル酸塩二水和物 5 µg、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）及びブデソニド 160 µg を含有する。

表 2　　欧州添付文書の概要

	欧州
	これは、ホルモテロールフマル酸塩二水和物 5.3 µg、グリコピロニウム臭化物 9.6 µg（グリコピロニウム 7.7 µg 相当）及びブデソニド 170 µg の定量投与量（metered dose）に相当する。 6.1 項に全添加剤の一覧を示す。
剤形	**3. 剤形** 加圧吸入懸濁液 白色懸濁液
効能・効果	**4. 臨床特性** **4.1 効能・効果** 本剤 Riltrava Aerosphere は、吸入ステロイド薬と長時間作用性 β_2 刺激薬の併用又は長時間作用性 β_2 刺激薬と長時間作用性抗コリン薬の併用による治療で効果不十分な中等症～重症の成人慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者における維持療法を適応とする（症状コントロール及び増悪予防に対する効果については 5.1 項参照）。
用法・用量	**4.2 用法・用量** 用量 最大推奨用量は 1 日 2 回 2 吸入（朝 2 吸入、夕 2 吸入）である。 吸入を忘れた場合は、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。欠落分を取り戻すために 2 回分を一度に吸入しないこと。 特別な患者集団 *高齢者* 高齢者に対する用量調節は不要である（5.2 項参照）。 *腎機能障害患者*

表 2　　欧州添付文書の概要

	欧州
	本剤は、軽度～中等度の腎機能障害患者には推奨用量で使用することができる。重度腎機能障害又は透析を要する末期腎疾患の患者に対しても推奨用量で使用できるが、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限り使用すること（4.4 項及び 5.2 項参照）。 *肝機能障害患者* 本剤は、軽度～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。重度肝機能障害患者に対しても推奨用量で使用できるが、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限り使用すること（4.4 項及び 5.2 項参照）。 *小児集団* COPD の適応症に関して、小児及び青少年（18 歳未満）における本剤の使用例はない。 <u>用法</u> 吸入薬として使用する。 *使用方法* 本剤の適正使用を確保するため、医師又はその他の医療従事者が吸入器の正しい使用法を患者に示してみせ、更に、患者の吸入技量が適切か定期的に確認すること。患者には、同梱の使用説明書を注意深く読み、そこに記載されている指示に従うよう指導する。 **注**：患者に下記を指示することが重要である。 • アルミ袋の中の乾燥剤が包みから漏れ出ている場合は、吸入器を使用しないこと。使用前に吸入器を室温に戻しておくことが望ましい。 • 準備操作として、吸入器を振ってから、初回使用前は 4 回、7 日を超えて吸入器を使用していなかった場合、週 1 回の洗浄後又は吸入器を落とした場合は 2 回、空中に噴霧する。

表 2　　欧州添付文書の概要

	欧州
	• 中咽頭カンジダ症のリスクを抑えるため、吸入後は口腔を水ですすぐ。すすぎ水は飲み込まないこと。 本剤を噴霧すると、加圧容器（缶）から懸濁液が排出される。吸入器からの噴霧と同時に吸入口から吸い込むと、薬物が吸気と一緒に気道に入る。 噴霧と吸気を同期させることが困難な患者は、本剤の適切な投与を確保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 Flo-Vu との適合性が実証されている（5.2 項参照）。
禁忌	**4.3 禁忌** 本剤の有効成分又は 6.1 項記載の添加剤のいずれかに対し過敏症がある者。
警告及び使用上の注意	**4.4 警告及び使用上の注意** 急性症状に対して使用しないこと 本剤は、気管支痙攣の急性発作時の治療、すなわちレスキュー薬としての使用は適応とならない。 奇異性気管支痙攣 ホルモテロール／グリコピロニウム／ブデソニドの投与により奇異性気管支炎をきたして投与直後に喘鳴及び息切れが生じることがあり、生命を脅かす場合もある。奇異性気管支痙攣が発現した場合、本剤の使用を直ちに中止すること。患者を評価し、必要とあれば他の治療を開始すること。 COPD の悪化 本剤投与を突然中止することは望ましくない。患者は、治療効果がないと判断する場合、本剤の使用を継続する一方で、医師の診察を受けなければならない。症状緩和薬としての気管支拡張薬の使用が増える場合は、基礎疾患の悪化を示唆しているので、治療法の再評価が必要となる。COPD 症状の突然の又は進行性の悪化は生命を脅かす可能性があるので、患者の医学的評価を緊急に実施すること。 心血管系への影響

表 2　　欧州添付文書の概要

	欧州
	グリコピロニウムやホルモテロール等の抗コリン薬や交感神経刺激薬の投与後に、不整脈（心房細動、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。臨床的に重大でコントロール不良な重度の心血管疾患（不安定な虚血性心疾患、心筋梗塞、心筋症、不整脈、重度心不全等）を有する患者には、本剤を慎重に使用すること。 先天的又は薬剤誘発性のいずれかで QTc 間隔延長（QTc が男性で 450 msec 超、女性で 470 msec 超）が認められている又は疑われる患者に対しても慎重に使用すること。 <u>ステロイドの全身作用</u> 吸入ステロイド薬では、特に高用量で長期に使用した場合、全身への影響が生じることがある。吸入療法では、経口ステロイド薬と比較し、これらの影響が生じる可能性がはるかに低い。全身的な影響としては、クッシング症候群、クッシング様顔貌、副腎抑制、骨密度低下、白内障、緑内障が考えられる。特に、ステロイド薬を高い用量で長期にわたり使用しており、かつ骨粗鬆症のリスク因子も有する患者では、骨密度に対する影響の可能性を考慮すること。 <u>視覚障害</u> 全身性ステロイド薬及び外用ステロイド薬の使用により視覚障害が報告されている。霧視又はその他の視覚障害の症状が認められた患者については、原因を調べるため眼科医の診察を受けさせることを検討すること。考えられる原因としては、全身性ステロイド薬及び外用ステロイド薬の使用後に報告されている白内障、緑内障、又は中心性漿液性脈絡網膜症（CSCR）等の希少疾患がある（4.8 項参照）。 <u>経口療法からの移行</u> 経口ステロイド薬から移行した患者は、かなりの期間にわたり副腎機能障害のリスクが残存する場合があるため、特別な注意を払う必要がある。高用量ステロイド療法又は最高推奨用量での長期投与を必要としていた患者もリスクがありうる。これらの患者は、重度のストレスに曝されたときに副腎機能不全の徴候や症状を呈する場合がある。ストレスがある又は待機的手術の期間中は、全身性ステロイド薬の追加投与を検討すること。

表 2　　欧州添付文書の概要

	欧州
	COPD 患者における肺炎 吸入ステロイド薬を投与された COPD 患者で、入院を要する肺炎を含む肺炎の発現増加が認められている。ステロイドの用量が増加するにしたがい肺炎のリスクが増大するとのデータが一部にあるが、全ての試験で決定的に立証されているわけではない。 肺炎のリスクの程度にクラス内差（吸入ステロイド製剤間での差）があるとの決定的な臨床的証拠はない。 肺炎の様な感染症の臨床的特徴は COPD 増悪の症状と重なる部分があるので、医師は COPD 患者で肺炎が発症している可能性がないか警戒を怠らないようにすること。COPD 患者における肺炎のリスク因子としては、現在の喫煙、高齢、BMI 低値、重症 COPD がある。 低カリウム血症 β_2 刺激薬療法により重篤にもなりうる低カリウム血症をきたすおそれがある。これは、心血管系への有害作用をもたらす可能性がある。COPD では低酸素症によりこの作用が増強されることがあるので、重症 COPD では特に注意を払うことが望ましい。低カリウム血症を引き起こしうる他の薬剤（キサンチン誘導体、ステロイド薬、利尿薬等）の併用投与によっても、低カルシウム血症が増強される場合がある（4.5 項参照）。 高血糖 高用量の β_2 刺激薬吸入により血糖値が上昇する場合がある。したがって、糖尿病患者では確立されたガイドラインに従い、治療中に血糖値モニタリングを実施すること。 併存疾患 甲状腺中毒症の患者には、本剤を慎重に使用すること。 抗コリン作用

表 2　　欧州添付文書の概要

	欧州
	本剤は抗コリン作用を有するため、症候性の前立腺肥大症、尿閉又は狭隅角緑内障の患者には本剤を慎重に使用すること。狭隅角緑内障の徴候及び症状について患者に知らせておき、そのような徴候又は症状が発現したならば直ちに本剤の使用を中止し、主治医に連絡するよう指導する。 抗コリン薬を含有する他の薬剤と本剤との併用投与は推奨されない（4.5 項参照）。 腎機能障害 グリコピロニウムは主として腎経路から排泄されるため、透析を有する末期腎疾患の患者を含む重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満）の患者には、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限り本剤を使用すること（5.2 項）。 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限り本剤を使用すること（5.2 項）。重度の肝機能障害患者では、副作用が生じないか継続的に観察すること。
他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用	**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 本剤の臨床薬物相互作用試験は実施していないが、*in vitro* 試験の結果から、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）。 ホルモテロールは治療上生じる濃度では CYP450 酵素を阻害しない（5.2 項参照）。ブデソニド及びグリコピロニウムは、治療上生じる濃度では CYP450 酵素を阻害も誘導もしない。 ブデソニドの代謝には主として CYP3A4 が関与する（5.2 項参照）。強力な CYP3A4 阻害剤（イトラコナゾール、ケトコナゾール、HIV プロテアーゼ阻害薬、コビシスタット含有製剤等）と併用投与すると、全身性副作用のリスクが増大すると予想されるため、ステロイドの全身性副作用のリスク増大を上回るベネフィットがない限り、併用投与は避けるべきである。併用投与する際は、ステロイドの全身性副作用が生じていないか患者を継続的に観察すること。短期間（1～2 週間）の併用投与であれば臨床的な重要性は限られている。

表 2　　欧州添付文書の概要

	欧州
	高用量吸入ブデソニドに関するこの相互作用についてのデータは限られているが、同データによると、イトラコナゾール 200 mg 1 日 1 回と吸入ブデソニド（1000 μg 単回投与）の併用投与により血漿中濃度の顕著な上昇（平均 4 倍）が生じる場合がある。 グリコピロニウムは主として腎経路から排泄されるため、腎排泄の機序に影響を及ぼす医薬品との間で薬物相互作用が生じる可能性がある。グリコピロニウムは *in vitro* で腎トランスポーター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としては、シメチジン併用投与による全身総曝露量（AUC_{0-t}）の限定的な増加（22%）及び腎クリアランスのわずかな低下（23%）が認められた。 薬力学的相互作用 *その他の抗コリン薬及び交感神経刺激薬* 本剤と他の抗コリン薬及び／又は長時間作用性 β_2 刺激薬含有製剤との併用については検討されていない。吸入抗コリン薬又は β_2 刺激薬の既知の副作用を増強する可能性があるため、併用投与は推奨されない（4.4 項及び 4.9 項参照）。 他の β 刺激薬を併用すると相加作用が生じる可能性があるため、他の β 刺激薬をホルモテロールと同時に処方する場合は注意を要する。 *薬剤性低カリウム血症* キサンチン誘導体、ステロイド薬、カリウム非保持性利尿薬等との併用投与により、投与初期に起こりうる低カリウム血症が増強する可能性がある（4.4 項参照）。低カリウム血症があると、ジギタリス配糖体を投与されている患者で不整脈の生じやすさが増大する可能性がある。 *β 遮断薬* β 遮断薬（点眼薬を含む）はホルモテロールの作用を減弱又は阻害する可能性がある。期待されるベネフィットが潜在的リスクを上回らない限り、β 遮断薬の併用投与は避けること。β 遮断薬の投与が必要な場合は、心選択性 β 遮断薬が望ましい。

表 2　　欧州添付文書の概要

	欧州
	その他の薬力学的相互作用 キニジン、ジソピラミド、プロカインアミド、抗ヒスタミン薬、モノアミン酸化酵素阻害薬、三環系抗うつ薬及びフェノチアジン系薬と併用投与すると、QT 間隔が延長し、心室性不整脈のリスクが増大する可能性がある。更に、L-ドーパ、L-チロキシン、オキシトシン及びアルコールは、心臓の β_2 交感神経刺激薬に対する忍容性を損なう可能性がある。 フラゾリドンやプロカルバジン等の類似する特性を有する医薬品を含め、モノアミン酸化酵素阻害薬と併用投与すると高血圧反応が誘発されることがある。 ハロゲン化炭化水素による麻酔を併用すると、不整脈のリスクが増大する。
生殖能、妊娠、及び授乳	**4.6 生殖能、妊娠、及び授乳** 妊娠 妊婦におけるブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールの使用に関するデータは全くない、又は限られている。 2,500 例を超える妊婦での吸入ブデソニド曝露のデータで、ブデソニド投与による催奇性リスクの増大は示されていない。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。 ヒトの妊娠中又は授乳中における噴射剤 HFO-1234ze(E)の使用経験はない。ただし、動物の生殖機能及び胚・胎児の発生に対する HFO-1234ze(E)の影響について検討した試験では、臨床的に重大な有害作用は明らかにならなかった。 本剤の動物を用いた生殖毒性試験は実施していない。ブデソニドはラット及びウサギで胚・胎児毒性を引き起こすことが示されており、これは糖質コルチコイドのクラスエフェクトである。きわめて高い用量／全身曝露量では、ホルモテロールにより着床損失、並びに出生時体重及び新生児初期の生存率の低下が認められたが、グリコピロニウムは生殖に重大な影響は及ぼさなかった（5.3 項参照）。 妊娠中は、期待される母体へのベネフィットが胎児に対する潜在的リスクを上回る場合に限り、本剤の使用を検討すること。 授乳 臨床薬理試験で、吸入したブデソニドはヒトの乳汁に移行することが示されている。しかし、乳児の血液検体中にブデソニドは検出されなかった。薬物動態パラメータに基づくと、乳児におけるブデソニドの血漿中濃度は、母親の血漿中濃度の

表 2　　欧州添付文書の概要

	欧州
	0.17%未満と推定される。したがって、治療量の本剤の投与を受けている母親が授乳している乳児に、ブデソニドに起因する影響が生じることはないと予測される。グリコピロニウム又はホルモテロールがヒトの乳汁中に移行するかは明らかでない。ラットでは、グリコピロニウム及びホルモテロールが母動物の乳汁中に移行したことが確認されたと報告されている。 授乳中の女性への本剤の投与は、期待される母体へのベネフィットが乳児に予想されるリスクを上回る場合に限って検討すること。 生殖能 ラットを用いた試験で、ホルモテロールはヒトにおける最大曝露量を上回る用量でのみ生殖能に有害作用を及ぼすことが示された（5.3 項）。ブデソニド及びグリコピロニウムは、それぞれラットの生殖能に対し有害作用を示さなかった。推奨用量の本剤を投与した場合に、ヒトの生殖能に影響が及ぶ可能性は低い。
運転及び機械操作能力に対する影響	**4.7 運転及び機械操作能力に対する影響** 本剤は自動車の運転及び機械の操作能力に対しほとんど又は全く影響を及ぼさない。ただし、低頻度の副作用として浮動性めまいがあるため、自動車の運転又は機械の操作時にはこれを考慮すること。
副作用	**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するステロイド薬、抗コリン薬、β_2 刺激薬のクラスエフェクトを特徴とする。本剤を投与された患者での主な副作用は肺炎（4.6%）、頭痛（2.7%）、尿路感染（2.7%）であった。 副作用一覧表 副作用一覧表は、臨床試験における本剤の投与経験及び各成分の使用経験に基づいている。 副作用の頻度は、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（1/10,000 以上 1/1,000 未満）、非常にまれ（1/10,000 未満）、不明（既存データから推測不能）と定義する。

表 1　頻度及び期間別大分類（SOC）別の副作用

器官別大分類	基本語	頻度
感染症および寄生虫症	口腔カンジダ症 肺炎	高頻度
免疫系障害	過敏症	低頻度
	血管性浮腫	不明
内分泌障害	鉱質コルチコイドの全身作用の徴候又は症状（副腎機能低下等）	非常にまれ
代謝および栄養障害	高血糖	高頻度
精神障害	不安 不眠症	高頻度
	うつ病 激越 落ち着きのなさ 神経過敏	低頻度
	異常行動	非常にまれ
神経系障害	頭痛	高頻度
	浮動性めまい 振戦	低頻度
眼障害	霧視（4.4 項参照） 白内障 緑内障	不明
心臓障害	動悸	高頻度
	狭心症 頻脈 不整脈（心房細動、上室性頻脈、期外収縮）	低頻度
呼吸器、胸郭および縦隔障害	発声障害 咳嗽	高頻度

表 2　　欧州添付文書の概要

	欧州		
		咽喉刺激感 気管支痙攣	低頻度
	胃腸障害	悪心	高頻度
		口内乾燥	低頻度
	皮膚および皮下組織障害	挫傷	低頻度
	筋骨格系および結合組織障害	筋痙縮	高頻度
	腎および尿路障害	尿路感染	高頻度
		尿閉	低頻度
	一般・全身障害および投与部位の状態	胸痛	低頻度

主な副作用の説明

肺炎

KRONOS 試験は、中等症～最重症の COPD 患者 1,896 例（スクリーニング時の気管支拡張薬投与後 FEV_1 の予測値に対する割合の平均値：50%、標準偏差［SD］：14%）を対象とした 24 週間の試験であり、組入れ前 1 年間に COPD 増悪歴があった被験者は 26%であった。24 週時までに報告され確定された肺炎事象の発現率は、本剤群（639 例）で 1.9%（12 例）、ホルモテロールフマル酸塩二水和物／グリコピロニウム（FOR/GLY）MDI 5/7.2 µg 群（625 例）で 1.6%（10 例）、ホルモテロールフマル酸塩二水和物／ブデソニド（FOR/BUD）MDI 5/160 µg 群（314 例）で 1.9%（6 例）、ホルモテロールフマル酸塩二水和物／ブデソニド タービュヘイラー（FOR/BUD）TBH 6/200 µg 非盲検投与群（318 例）で 1.3%（4 例）であった。KRONOS 試験の本剤群で、肺炎による死亡例はなかった。

ETHOS 試験は、過去 12 カ月間に中等度又は重度の増悪歴がある中等症～最重症の COPD 患者 8,529 例（スクリーニング時の気管支拡張薬投与後 FEV_1 の予測値に対する割合の平均値：43%、SD：10%）を対象とした 52 週間の試験であった。確定された肺炎の発現率は、本剤群（2,144 例）で 4.2%（90 例）、ホルモテロールフマル酸塩二水和物／グリコピロニウム／ブデソニド（FOR/GLY/BUD）MDI 5/7.2/80 µg 群（2,124 例）で 3.5%（75 例）、FOR/GLY MDI 5/7.2 µg 群（2,125 例）で 2.3%（48

表 2　　欧州添付文書の概要

	欧州
	例）、FOR/BUD MDI 5/160 µg 群（2,136 例）で 4.5%（96 例）であった。ETHOS 試験では、試験の投与期間中に肺炎による死亡が 5 例あった（FOR/GLY/BUD MDI 5/7.2/80 µg 群で 2 例、FOR/GLY MDI 群で 3 例、本剤群で 0 例）。 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ことが求められる。
過量投与	**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 アドレナリン刺激作用の徴候及び症状が増強されることがある。発現頻度が高い徴候・症状は、霧視、口内乾燥、悪心、筋痙縮、振戦、頭痛、動悸、収縮期高血圧である。過剰な用量で慢性的に使用すると、糖質ステロイドの全身性作用が生じる場合がある。 本剤の過量投与に対する特異的な治療法はない。過量投与が認められた場合は、必要に応じて適切なモニタリングを実施しながら支持療法を行うこと。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

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

BREZTRI AEROSPHERE® (budesonide, glycopyrrolate, and formoterol fumarate) inhalation aerosol, for oral inhalation use
Initial U.S. Approval: 2020

---------- RECENT MAJOR CHANGES ----------

Indications and Usage (1.2)	04/2026
Dosage and Administration (2.3)	04/2026
Contraindications (4)	04/2026
Warnings and Precautions (5.1), (5.2), (5.14)	04/2026

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

BREZTRI AEROSPHERE is a combination of budesonide, an inhaled corticosteroid (ICS); glycopyrrolate, an anticholinergic; and formoterol fumarate, a long-acting beta$_2$-adrenergic agonist (LABA), indicated for:

- the maintenance treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in adult patients. (1.1)
- the maintenance treatment of asthma in adult and pediatric patients 12 years of age and older. (1.2)

Limitations of Use: Not indicated for the relief of acute bronchospasm. (1.3, 5.1, 5.2)

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

- For oral inhalation only. (2)
- Prime BREZTRI AEROSPHERE before first time use and re-prime if not used for more than 7 days. (2.1)
- Maintenance treatment of COPD: 2 inhalations of BREZTRI AEROSPHERE 160 mcg/9 mcg/4.8 mcg twice daily administered by oral inhalation. (2.2)
- Maintenance treatment of asthma: 2 inhalations of BREZTRI AEROSPHERE 160 mcg/18 mcg/4.8 mcg twice daily administered by oral inhalation. (2.3)

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

Inhalation aerosol: Pressurized metered dose inhaler with a combination of:

- 160 mcg/9 mcg/4.8 mcg (budesonide 160 mcg, glycopyrrolate 9 mcg, and formoterol fumarate 4.8 mcg) per inhalation. (3)
- 160 mcg/18 mcg/4.8 mcg (budesonide 160 mcg, glycopyrrolate 18 mcg, and formoterol fumarate 4.8 mcg) per inhalation. (3)

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

- Primary treatment of status asthmaticus or other acute episodes of asthma or COPD requiring intensive measures. (4)
- Hypersensitivity to budesonide, glycopyrrolate, formoterol fumarate, or to any of the excipients. (4)

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

- LABA as monotherapy (without an inhaled-corticosteroid) is associated with an increased risk of serious asthma-related events. (5.1)
- Do not initiate in acutely deteriorating COPD or asthma. Do not use to relieve acute symptoms. (5.2)
- Do not use in combination with an additional therapy containing a LABA because of the risk of overdose. (5.3)
- *Candida albicans* infection of the mouth and pharynx may occur. Monitor patients periodically. Advise the patient to rinse his/her mouth with water without swallowing after inhalation to help reduce the risk. (5.4)
- Increased risk of pneumonia in patients with COPD. Monitor patients for signs and symptoms of pneumonia. (5.5)
- Potential worsening of infections (e.g., existing tuberculosis; fungal, bacterial, viral, or parasitic infections; ocular herpes simplex). Use with caution in patients with these infections. More serious or even fatal course of chickenpox or measles can occur in susceptible patients. (5.6)
- Risk of impaired adrenal function when transferring from systemic corticosteroids. Taper patients slowly from systemic corticosteroids if transferring to BREZTRI AEROSPHERE. (5.7)
- Hypercorticism and adrenal suppression may occur with very high dosages or at the regular dosage in susceptible individuals. If such changes occur, consider appropriate therapy. (5.8)
- If paradoxical bronchospasm occurs, discontinue BREZTRI AEROSPHERE and institute alternative therapy. (5.10)
- Use with caution in patients with cardiovascular disorders because of beta-adrenergic stimulation. (5.12)
- Assess for decrease in bone mineral density initially and periodically thereafter. (5.13)
- Monitor growth in pediatric patients. (5.14)
- Glaucoma and cataracts may occur with long-term use of ICS. Worsening of narrow-angle glaucoma may occur. Use with caution in patients with narrow-angle glaucoma and instruct patients to contact a healthcare provider immediately if symptoms occur. Consider referral to an ophthalmologist in patients who develop ocular symptoms or use BREZTRI AEROSPHERE long term. (5.15)
- Worsening of urinary retention may occur. Use with caution in patients with prostatic hyperplasia or bladder-neck obstruction and instruct patients to contact a healthcare provider immediately if symptoms occur. (5.16)
- Use with caution in patients with convulsive disorders, thyrotoxicosis, diabetes mellitus, and ketoacidosis. (5.17)
- Be alert to hypokalemia and hyperglycemia. (5.18)

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

- COPD: Most common adverse reactions (incidence ≥ 2%) are upper respiratory tract infection, pneumonia, back pain, oral candidiasis, influenza, muscle spasm, urinary tract infection, cough, sinusitis and diarrhea. (6.1)
- Asthma: Most common adverse reactions (incidence ≥ 2%) are nasopharyngitis, pneumonia, and headache. (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 ----------

- Strong cytochrome P450 3A4 inhibitors (e.g. ritonavir): Use with caution. May cause systemic corticosteroid effects. (7.1)
- Other adrenergic drugs may potentiate effect: Use with caution. (7.2)
- Diuretics, xanthine derivatives or steroids may potentiate hypokalemia or ECG changes. Use with caution. (7.3, 7.4)
- Monoamine oxidase inhibitors and tricyclic antidepressants: Use with extreme caution. May potentiate effect of formoterol fumarate on cardiovascular system. (7.5)
- Beta-blockers: Use with caution. May block bronchodilatory effects of beta-agonists and produce severe bronchospasm. (7.6)
- Anticholinergics: May interact additively with concomitantly used anticholinergic medications. Avoid administration of BREZTRI AEROSPHERE with other anticholinergic-containing drugs. (7.7)

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

Hepatic impairment: Budesonide and formoterol fumarate systemic exposure may increase in patients with severe hepatic impairment. Monitor patients for signs of increased drug exposure. (8.6, 12.3)

Renal impairment: In patients with severe renal impairment, use should be considered only if the potential benefit of the treatment outweighs the risk (8.7).

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 04/2026

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
1.1 Maintenance Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease
1.2 Maintenance Treatment of Asthma
1.3 Limitations of Use

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Preparation and Administration Information
2.2 Recommended Dosage for Maintenance Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

2.3 Recommended Dosage for Maintenance Treatment of Asthma
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Serious Asthma-Related Events – Hospitalizations, Intubations, Death
5.2 Deterioration of Disease and Acute Episodes
5.3 Avoid Excessive Use of BREZTRI AEROSPHERE and Avoid Use with other Long-Acting Beta$_2$-Agonists
5.4 Oropharyngeal Candidiasis
5.5 Pneumonia
5.6 Immunosuppression and Risk of Infections
5.7 Transferring Patients from Systemic Corticosteroid Therapy
5.8 Hypercorticism and Adrenal Suppression
5.9 Drug Interactions with Strong Cytochrome P450 3A4 Inhibitors
5.10 Paradoxical Bronchospasm
5.11 Hypersensitivity Reactions including Anaphylaxis
5.12 Cardiovascular Effects
5.13 Reduction in Bone Mineral Density
5.14 Effect on Growth
5.15 Glaucoma and Cataracts, Worsening of Narrow-Angle Glaucoma
5.16 Worsening of Urinary Retention
5.17 Coexisting Conditions
5.18 Hypokalemia and Hyperglycemia
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Inhibitors of Cytochrome P450 3A4
7.2 Adrenergic Drugs
7.3 Xanthine Derivatives, Steroids, or Diuretics
7.4 Non-Potassium Sparing Diuretics
7.5 Monoamine Oxidase Inhibitors, Tricyclic Antidepressants, QTc Prolonging Drugs
7.6 Beta-adrenergic Receptor Blocking Agents
7.7 Anticholinergics
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
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 Chronic Obstructive Pulmonary Disease
14.2 Asthma
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

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Maintenance Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

BREZTRI AEROSPHERE is indicated for the maintenance treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in adult patients.

1.2 Maintenance Treatment of Asthma

BREZTRI AEROSPHERE is indicated for the maintenance treatment of asthma in adult and pediatric patients 12 years of age and older.

1.3 Limitations of Use

BREZTRI AEROSPHERE is not indicated for the relief of acute bronchospasm *[see Warnings and Precautions (5.1, 5.2)]*.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Preparation and Administration Information

BREZTRI AEROSPHERE should be administered as 2 inhalations twice daily, in the morning and in the evening, by oral inhalation. Do not take more than two inhalations twice daily.

After inhalation, rinse mouth with water without swallowing *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Priming Before Use

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

Re-prime BREZTRI AEROSPHERE if the inhaler has not been used for more than 7 days, is dropped, or after weekly rinsing. Prime BREZTRI AEROSPHERE by releasing 2 sprays into the air away from the face, shaking well before each spray.

Dose counter

BREZTRI AEROSPHERE canister has an attached dose indicator (also known as puff indicator), which indicates how many inhalations (puffs) remain. The dose indicator display has a pointer which will move after every actuation. When nearing the end of the usable inhalations, the pointer is in the yellow zone. BREZTRI AEROSPHERE should be discarded when the pointer is at zero in the red zone of the dose indicator.

2.2 Recommended Dosage for Maintenance Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

The recommended dosage of BREZTRI AEROSPHERE for treatment of COPD is budesonide 320 mcg, glycopyrrolate 18 mcg, and formoterol fumarate 9.6 mcg (administered as 2 inhalations of BREZTRI AEROSPHERE 160 mcg/9 mcg/4.8 mcg [budesonide 160 mcg, glycopyrrolate 9 mcg, and formoterol fumarate 4.8 mcg]) twice daily, in the morning and in the evening, by oral inhalation.

2.3 Recommended Dosage for Maintenance Treatment of Asthma

The recommended dosage of BREZTRI AEROSPHERE for maintenance treatment of asthma is budesonide 320 mcg, glycopyrrolate 36 mcg, and formoterol fumarate 9.6 mcg (administered as 2 inhalations of BREZTRI AEROSPHERE 160 mcg/18 mcg/4.8 mcg [budesonide 160 mcg, glycopyrrolate 18 mcg, and formoterol fumarate 4.8 mcg]) twice daily, in the morning and in the evening, by oral inhalation.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Inhalation aerosol: a pressurized metered dose inhaler with an attached dose indicator, a yellow plastic actuator, a white mouthpiece, and a grey plastic dust cap that delivers a combination of:

- 160 mcg/9 mcg/4.8 mcg (budesonide 160 mcg, glycopyrrolate 9 mcg, and formoterol fumarate 4.8 mcg) per inhalation.
- 160 mcg/18 mcg/4.8 mcg (budesonide 160 mcg, glycopyrrolate 18 mcg, and formoterol fumarate 4.8 mcg) per inhalation.

4 CONTRAINDICATIONS

BREZTRI AEROSPHERE is contraindicated in the following conditions:

- Primary treatment of status asthmaticus or other acute episodes of COPD or asthma where intensive measures are required *[*see *Warnings and Precautions (5.2)]*.
- Hypersensitivity to budesonide, glycopyrrolate, formoterol, or any of the excipients *[see Warnings and Precautions (5.11) and Description (11)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Serious Asthma-Related Events – Hospitalizations, Intubations, Death

Use of long-acting beta$_2$-adrenergic agonists (LABA) as monotherapy [without inhaled corticosteroid (ICS)] for asthma is associated with an increased risk of asthma-related death. Available data from controlled clinical trials also suggest that use of LABA as monotherapy increases the risk of asthma-related hospitalization in pediatric and adolescent patients. These findings are considered a class effect of LABA monotherapy. When a LABA is used in fixed-dose combination with ICS, data from large clinical trials do not show a significant increase in the risk of serious asthma-related events (hospitalizations, intubations, death) compared with ICS alone *(see Serious Asthma-Related Events with ICS/LABA)*.

Available data do not suggest an increased risk of death with use of LABA in patients with COPD.

Serious Asthma-Related Events with ICS/LABA

Four large, 26-week, randomized, blinded, active-controlled clinical safety trials were conducted to evaluate the risk of serious asthma-related events when LABA were used in fixed-dose combination with ICS compared to ICS alone in patients with asthma. Three trials included adult and adolescent patients aged ≥12 years: one trial compared budesonide/formoterol to budesonide; one trial compared fluticasone propionate/salmeterol inhalation powder to fluticasone propionate inhalation powder; and one trial

compared mometasone furoate/formoterol to mometasone furoate. The fourth trial included pediatric patients 4 to 11 years of age and compared fluticasone propionate/salmeterol inhalation powder to fluticasone propionate inhalation powder. BREZTRI AEROSPHERE is not indicated for patients 4 to 11 years of age. The primary safety endpoint for all four trials was serious asthma-related events (hospitalizations, intubations and death). A blinded adjudication committee determined whether events were asthma-related.

The three adult and adolescent trials were designed to rule out a risk margin of 2.0, and the pediatric trial was designed to rule out a risk of 2.7. Each individual trial met its pre-specified objective and demonstrated non-inferiority of ICS/LABA to ICS alone. A meta-analysis of the three adult and adolescent trials did not show a significant increase in risk of a serious asthma-related event with ICS/LABA fixed-dose combination compared with ICS alone (Table 1). These trials were not designed to rule out all risk for serious asthma-related events with ICS/LABA compared with ICS.

Table 1: Meta-analysis of Serious Asthma-Related Events in Patients with Asthma Aged 12 Years and Older

	ICS/LABA (N=17,537)*	**ICS (N=17,552)***	**ICS/LABA vs ICS Hazard ratio (95% CI)†**
Serious asthma-related event‡	116	105	1.10 (0.85, 1.44)
Asthma-related death	2	0	
Asthma-related intubation (endotracheal)	1	2	
Asthma-related hospitalization (≥24-hour stay)	115	105	

ICS=Inhaled Corticosteroid, LABA=Long-acting Beta2-adrenergic Agonist
*Randomized patients who had taken at least 1 dose of study drug. Planned treatment used for analysis.
†Estimated using a Cox proportional hazards model of time to first event with baseline hazards stratified by each of the 3 trials.
‡Number of patients with event that occurred within 6 months after the first use of study drug or 7 days after the last date of study drug, whichever date was later. Patients can have one or more events, but only the first event was counted for analysis. A single, blinded, independent adjudication committee determined whether events were asthma-related.

The pediatric safety trial included 6208 pediatric patients 4 to 11 years of age who received ICS/LABA (fluticasone propionate/salmeterol inhalation powder) or ICS (fluticasone propionate inhalation powder). In this trial, 27/3107 (0.9%) patients randomized to ICS/LABA and 21/3101 (0.7%) patients randomized to ICS experienced a serious asthma-related event. There were no asthma-related deaths or intubations. ICS/LABA did not show a significantly increased risk of a serious asthma-related event compared to ICS based on the pre-specified risk margin (2.7), with an estimated hazard ratio of time to first event of 1.29 (95% CI: 0.73, 2.27). BREZTRI AEROSPHERE is not indicated for use in pediatric patients aged 11 years and younger.

Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial (SMART)

A 28-week, placebo-controlled U.S. trial that compared the safety of salmeterol with placebo, each added to usual asthma therapy, showed an increase in asthma-related deaths in patients receiving salmeterol (13/13,176 in patients treated with salmeterol vs. 3/13,179 in patients treated with placebo; relative risk: 4.37 [95% CI 1.25, 15.34]). Use of background ICS was not required in SMART. The increased risk of asthma-related death is considered a class effect of LABA monotherapy.

5.2 Deterioration of Disease and Acute Episodes

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

Increasing use of inhaled, short-acting beta$_2$-agonists is a marker of deteriorating asthma. In this situation, the patient requires immediate re-evaluation with reassessment of the treatment regimen, giving special consideration to the possible need for additional therapeutic options. Patients should not use more than 2 inhalations twice daily (morning and evening) of BREZTRI AEROSPHERE.

BREZTRI AEROSPHERE should not be used for the relief of acute symptoms, i.e., as rescue therapy for the treatment of acute episodes of bronchospasm. BREZTRI 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 either an inhaled short-acting beta$_2$-agonist/corticosteroid combination (asthma only) or an inhaled short-acting beta$_2$-agonist (COPD or asthma).

When beginning treatment with BREZTRI 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 drugs and use them only for symptomatic relief of acute respiratory symptoms. When prescribing BREZTRI AEROSPHERE, the healthcare provider should also prescribe either an inhaled short-acting beta$_2$-agonist/corticosteroid combination (asthma only) or an inhaled, short acting beta$_2$-agonist (COPD or asthma) and instruct the patient on how it should be used.

COPD may deteriorate acutely over a period of hours or chronically over several days or longer. If BREZTRI AEROSPHERE no longer controls symptoms, 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, re-evaluate the patient and the COPD treatment regimen at once. The daily dosage of BREZTRI AEROSPHERE should not be increased beyond the recommended dose.

5.3 Avoid Excessive Use of BREZTRI AEROSPHERE and Avoid Use with other Long-Acting Beta$_2$-Agonists

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

5.4 Oropharyngeal Candidiasis

BREZTRI AEROSPHERE contains budesonide, an ICS. Localized infections of the mouth and pharynx with *Candida albicans* have occurred in subjects treated with orally inhaled drug products containing budesonide. When such an infection develops, it should be treated with appropriate local or systemic (i.e.,

oral) antifungal therapy while treatment with BREZTRI AEROSPHERE continues. In some cases, therapy with BREZTRI AEROSPHERE may need to be interrupted. Advise the patient to rinse his/her mouth with water without swallowing following administration of BREZTRI AEROSPHERE to help reduce the risk of oropharyngeal candidiasis.

5.5 Pneumonia

Lower respiratory tract infections, including pneumonia, have been reported following the inhaled administration of corticosteroids. Physicians should remain vigilant for the possible development of pneumonia in patients with COPD as the clinical features of pneumonia and exacerbations frequently overlap.

In a 52-week trial of subjects with COPD (n = 8,529), the incidence of confirmed pneumonia was 4.2% for BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/18 mcg/9.6 mcg (n = 2144), 3.5% for budesonide, glycopyrrolate and formoterol fumarate [BGF MDI 160 mcg/18 mcg/9.6 mcg] (n = 2124), 2.3% for GFF MDI 18 mcg/9.6 mcg (n = 2125) and 4.5% for BFF MDI 320 mcg/9.6 mcg (n = 2136).

Fatal cases of pneumonia occurred in 2 subjects receiving BGF MDI 160 mcg/18 mcg/9.6 mcg, 3 subjects receiving GFF MDI 18 mcg/9.6 mcg, and no subjects receiving BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/18 mcg/9.6 mcg.

In a 24-week trial of subjects with COPD (n = 1,896), the incidence of confirmed pneumonia was 1.9% for BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/18 mcg/9.6 mcg (n = 639), 1.6% for glycopyrrolate and formoterol fumarate [GFF MDI 18 mcg/9.6 mcg] (n = 625) and 1.9% for budesonide and formoterol fumarate [BFF MDI 320 mcg/9.6 mcg] (n = 320). There were no fatal cases of pneumonia in the study.

5.6 Immunosuppression and Risk of Infections

Patients who are using drugs that suppress the immune system are more susceptible to infection than healthy individuals. Chicken pox and measles, for example, can have a more serious or even fatal course in susceptible children or adults using corticosteroids. In such children or adults who have not had these diseases or been properly immunized, particular care should be taken to avoid exposure. How the dose, route, and duration of corticosteroid administration affects the risk of developing a disseminated infection is not known. The contribution of the underlying disease and/or prior corticosteroid treatment to the risk is also not known. If a patient is exposed to chickenpox, prophylaxis with varicella zoster immune globulin (VZIG) may be indicated. If exposed to measles, prophylaxis with pooled intramuscular immunoglobulin (IG) may be indicated (see the Prescribing Information for VZIG and IG). If chicken pox develops, treatment with antiviral agents may be considered.

ICS should be used with caution, if at all, in patients with active or quiescent tuberculosis infections of the respiratory tract; untreated systemic fungal, bacterial, viral, or parasitic infections; or ocular herpes simplex.

5.7 Transferring Patients from Systemic Corticosteroid Therapy

HPA Suppression/Adrenal Insufficiency

Particular care is needed for patients who have been transferred from systemically active corticosteroids to ICS because deaths due to adrenal insufficiency have occurred in patients during and after transfer from systemic corticosteroids to less systemically available ICS. After withdrawal from systemic corticosteroids, a number of months are required for recovery of hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) function.

Patients who have been previously maintained on 20 mg or more per day of prednisone (or its equivalent) may be most susceptible, particularly when their systemic corticosteroids have been almost completely withdrawn. During this period of HPA suppression, patients may exhibit signs and symptoms of adrenal insufficiency when exposed to trauma, surgery, or infection (particularly gastroenteritis) or other conditions associated with severe electrolyte loss. Although BREZTRI AEROSPHERE may provide control of COPD or asthma symptoms during these episodes, in recommended doses it supplies less than normal physiological amounts of glucocorticoid systemically and does not provide the mineralocorticoid activity that is necessary for coping with these emergencies.

During periods of stress, a severe COPD or asthma exacerbation, patients who have been withdrawn from systemic corticosteroids should be instructed to resume oral corticosteroids (in large doses) immediately and to contact their healthcare practitioner for further instruction. These patients should also be instructed to carry a warning card indicating that they may need supplementary systemic corticosteroids during periods of stress, a severe COPD or asthma exacerbation.

Patients requiring oral corticosteroids should be weaned slowly from systemic corticosteroid use after transferring to BREZTRI AEROSPHERE. Prednisone reduction can be accomplished by reducing the daily prednisone dose by 2.5 mg on a weekly basis during therapy with BREZTRI AEROSPHERE. Lung function (forced expiratory volume in 1 second [FEV_1] or morning peak expiratory flow [PEF]), beta-agonist use, and COPD or asthma symptoms should be carefully monitored during withdrawal of oral corticosteroids. In addition, patients should be observed for signs and symptoms of adrenal insufficiency, such as fatigue, lassitude, weakness, nausea and vomiting, and hypotension.

Unmasking of Allergic Conditions Previously Suppressed by Systemic Corticosteroids

Transfer of patients from systemic corticosteroid therapy to BREZTRI AEROSPHERE may unmask allergic conditions previously suppressed by the systemic corticosteroid therapy (e.g., rhinitis, conjunctivitis, eczema, arthritis, eosinophilic conditions).

Corticosteroid Withdrawal Symptoms

During withdrawal from oral corticosteroids, some patients may experience symptoms of systemically active corticosteroid withdrawal (e.g., joint and/or muscular pain, lassitude, depression) despite maintenance or even improvement of respiratory function.

5.8 Hypercorticism and Adrenal Suppression

Inhaled budesonide is absorbed into the circulation and can be systemically active. Effects of budesonide on the HPA axis are not observed with the therapeutic doses of budesonide in BREZTRI AEROSPHERE. However, exceeding the recommended dosage or coadministration with a strong cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) inhibitor may result in HPA dysfunction *[see Warnings and Precautions (5.9) and Drug Interactions (7.1)]*.

Because of the possibility of significant systemic absorption of ICS, patients treated with BREZTRI AEROSPHERE should be observed carefully for any evidence of systemic corticosteroid effects. Particular care should be taken in observing patients postoperatively or during periods of stress for evidence of inadequate adrenal response.

It is possible that systemic corticosteroid effects, such as hypercorticism and adrenal suppression (including adrenal crisis) may appear in a small number of patients who are sensitive to these effects. If such effects occur, appropriate therapy should be initiated as needed.

5.9 Drug Interactions with Strong Cytochrome P450 3A4 Inhibitors

Caution should be exercised when considering the coadministration of BREZTRI AEROSPHERE with long-term ketoconazole, and other known strong CYP3A4 inhibitors (e.g., ritonavir, atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazole, nefazodone, nelfinavir, saquinavir, telithromycin) because adverse effects related to increased systemic exposure to budesonide may occur *[see Drug Interactions (7.1) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

5.10 Paradoxical Bronchospasm

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

5.11 Hypersensitivity Reactions including Anaphylaxis

Immediate hypersensitivity reactions have been reported after administration of budesonide, glycopyrrolate or formoterol fumarate, the components of BREZTRI 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, BREZTRI AEROSPHERE should be stopped at once and alternative treatment should be considered *[see Contraindications (4)]*.

5.12 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, and also cardiac arrhythmias, such as supraventricular tachycardia and extrasystoles *[see Clinical Pharmacology (12.2)]*.

If such effects occur, BREZTRI 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, BREZTRI AEROSPHERE should be used with caution in patients with cardiovascular disorders, especially coronary insufficiency, cardiac arrhythmias, and hypertension.

5.13 Reduction in Bone Mineral Density

Decreases in bone mineral density (BMD) have been observed with long-term administration of products containing ICS. The clinical significance of small changes in BMD with regard to long-term consequences such as fracture is unknown. Patients with major risk factors for decreased bone mineral content, such as prolonged immobilization, family history of osteoporosis, postmenopausal status, tobacco use, advanced age, poor nutrition, or chronic use of drugs that can reduce bone mass (e.g., anticonvulsants, oral corticosteroids) should be monitored and treated with established standards of care. Since patients with COPD often have multiple risk factors for reduced BMD, assessment of BMD is recommended prior to initiating BREZTRI AEROSPHERE and periodically thereafter. If significant reductions in BMD are seen and BREZTRI AEROSPHERE is still considered medically important for that patient's COPD therapy, use of therapy to treat or prevent osteoporosis should be strongly considered.

In a subset of COPD patients in a 24-week trial with a 28-week safety extension that evaluated BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/18 mcg/9.6 mcg and GFF MDI 18 mcg/9.6 mcg, the effects on BMD endpoints were evaluated. BMD evaluations were performed at baseline and 52-weeks using dual energy x-ray absorptiometry (DEXA) scans. Mean percent changes in BMD from baseline was -0.1% for BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/18 mcg/9.6 mcg and 0.4% for GFF MDI 18 mcg/9.6 mcg *[see Clinical Studies (14.1)]*.

5.14 Effect on Growth

Orally inhaled corticosteroids may cause a reduction in growth velocity when administered to pediatric patients. Monitor the growth of pediatric patients receiving BREZTRI AEROSPHERE routinely (e.g., via stadiometry) *[see Use in Specific Populations (8.4)]*.

5.15 Glaucoma and Cataracts, Worsening of Narrow-Angle Glaucoma

Glaucoma, increased intraocular pressure, and cataracts have been reported in patients with COPD or asthma following the long-term administration of ICS or with use of inhaled anticholinergics. BREZTRI 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. Consider referral to an ophthalmologist in patients who develop ocular symptoms or use BREZTRI AEROSPHERE long term.

In a 52-week trial that evaluated BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/18 mcg/9.6 mcg, GFF MDI 18 mcg/9.6 mcg, and BFF MDI 320 mcg/9.6 mcg in subjects with COPD, the incidence of cataracts ranged from 0.7% to 1.0% across groups.

5.16 Worsening of Urinary Retention

BREZTRI AEROSPHERE, like all therapies containing an anticholinergic, should be used with caution in patients with urinary retention. Prescribers and patients should be alert for signs and symptoms of prostatic hyperplasia or bladder-neck obstruction (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.

5.17 Coexisting Conditions

BREZTRI AEROSPHERE, like all therapies 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$_2$-adrenoceptor agonist albuterol, when administered intravenously, have been reported to aggravate preexisting diabetes mellitus and ketoacidosis.

5.18 Hypokalemia and Hyperglycemia

Beta-adrenergic agonists may produce significant hypokalemia in some patients, possibly through intracellular shunting, which has the potential to produce adverse cardiovascular effects. The decrease in serum potassium is usually transient, not requiring supplementation. Beta$_2$-agonist therapies may produce transient hyperglycemia in some patients.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the labeling.

- Serious asthma-related events – hospitalizations, intubations, death *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Oropharyngeal candidiasis infection *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Increased risk of pneumonia in COPD *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Immunosuppression and risk of infections *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- Hypercorticism and adrenal suppression *[see Warnings and Precautions (5.8)]*
- Paradoxical bronchospasm *[see Warnings and Precautions (5.10)]*
- Hypersensitivity reactions including anaphylaxis *[see Contraindications (4) and Warnings and Precautions (5.11)]*
- Cardiovascular effects *[see Warnings and Precautions (5.12)]*
- Reduction in bone mineral density *[see Warnings and Precautions (5.13)]*
- Growth effects in pediatric patients *[see Warnings and Precautions (5.14)]*
- Worsening of narrow-angle glaucoma and cataracts *[see Warnings and Precautions (5.15)]*
- Worsening of urinary retention *[see Warnings and Precautions (5.16)]*

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.

6.1 Clinical Trials Experience

Chronic Obstructive Pulmonary Disease

The safety of BREZTRI AEROSPHERE in COPD is based on the safety data from one 52-week exacerbation trial (ETHOS) and one 24-week lung function trial with a 28-week safety extension study, resulting in up to 52 weeks of treatment (KRONOS). In ETHOS and KRONOS, a total of 2783 subjects have received at least 1 dose of BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/18 mcg/9.6 mcg *[see Clinical Studies (14.1)]*.

In ETHOS and KRONOS, subjects received one of the following treatments: BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/18 mcg/9.6 mcg, glycopyrrolate and formoterol fumarate (GFF MDI 18 mcg/9.6 mcg), or budesonide and formoterol fumarate (BFF MDI 320 mcg/9.6 mcg). Each treatment was administered twice daily.

In ETHOS, a 52-week, randomized, double-blind clinical trial, a total of 2144 subjects with COPD received at least 1 dose of BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/18 mcg/9.6 mcg (mean age: 64.7 years, 84.9% Caucasian, 59.7% male across all treatments) *[see Clinical Studies (14.1)]*.

In KRONOS, a 24-week, randomized, double-blind clinical trial, with a 28-week long-term safety extension resulting in up to 52 weeks of treatment, a total of 639 subjects received at least 1 dose of BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/18 mcg/9.6 mcg (mean age: 65.2 years, 50.1% Caucasian, 71.2% male across all treatments) *[see Clinical Studies (14.1)]*.

The incidence of adverse reactions from the 52-week trial (ETHOS) is presented in Table 2 for subjects treated with BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/18 mcg/9.6 mcg, GFF MDI 18 mcg/9.6 mcg, or BFF MDI 320 mcg/9.6 mcg.

Table 2: Adverse Reactions Occurring at an Incidence of ≥ 2% of Subjects with COPD and More Common in BREZTRI AEROSPHERE Compared to GFF MDI and/or BFF MDI (ETHOS)

Adverse Reaction	**BREZTRI AEROSPHERE*** **320 mcg/18 mcg/9.6 mcg N=2144 (%)**	**GFF MDI*** **18 mcg/9.6 mcg N=2125 (%)**	**BFF MDI*** **320 mcg/9.6 mcg N=2136 (%)**
Upper Respiratory Tract Infection	123 (5.7)	102 (4.8)	115 (5.4)
Pneumonia	98 (4.6)	61 (2.9)	107 (5.0)
Back pain	67 (3.1)	55 (2.6)	64 (3.0)
Oral candidiasis	65 (3.0)	24 (1.1)	57 (2.7)
Influenza	63 (2.9)	42 (2.0)	61 (2.9)
Muscle spasms	60 (2.8)	19 (0.9)	53 (2.5)

Urinary tract infection	58 (2.7)	60 (2.8)	41 (1.9)
Cough	58 (2.7)	50 (2.4)	51 (2.4)
Sinusitis	56 (2.6)	47 (2.2)	55 (2.6)
Diarrhea	44 (2.1)	37 (1.7)	38 (1.8)

[*] BREZTRI AEROSPHERE = budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate 320 mcg/18 mcg/9.6 mcg; GFF MDI = glycopyrrolate/formoterol fumarate 18 mcg/9.6 mcg; BFF MDI = budesonide/formoterol fumarate 320 mcg/9.6 mcg; all treatments were administered twice daily.

In 24-week data from KRONOS, adverse reactions that occurred in subjects treated with BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/18 mcg/9.6 mcg (n=639) at an incidence of ≥ 2% included dysphonia (3.1%) and muscle spasms (3.3%).

Asthma

The safety of BREZTRI AEROSPHERE for the maintenance treatment of asthma is based on the pooled safety data from two, 24 to 52-week, clinical trials (KALOS and LOGOS) *[see Clinical Studies (14.2)]*. In the KALOS and LOGOS pooled safety population, a total of 1179 subjects with asthma received at least one dose of BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/36 mcg/9.6 mcg. The mean duration of exposure to BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/36 mcg/9.6 mcg twice daily was 45 weeks, with 678 (57%) subjects treated for at least 52 weeks.

The incidence of adverse reactions (≥ 2%) from the 24 to 52-week trials (KALOS and LOGOS) is presented in Table 3 for subjects treated with BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/36 mcg/9.6 mcg or BFF MDI 320 mcg/9.6 mcg.

Table 3: Adverse Reactions with BREZTRI AEROSPHERE with an Incidence of ≥ 2% of Subjects with Asthma and More Common than with BFF MDI (KALOS and LOGOS)

Adverse Reaction	**BREZTRI AEROSPHERE* 320 mcg/36 mcg/9.6 mcg N=1179 (%)**	**BFF MDI* 320 mcg/9.6 mcg N=1208 (%)**
Nasopharyngitis	111 (9.4)	101 (8.4)
Pneumonia[†]	33 (2.8)	27 (2.2)
Headache	26 (2.2)	15 (1.2)

[*]BREZTRI AEROSPHERE=budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate 320 mcg/36 mcg/9.6 mcg; BFF MDI=budesonide/formoterol fumarate 320 mcg/9.6 mcg; all treatments were administered twice daily.
[†]Consists of pneumonia, pneumonia bacterial, pneumonia fungal, pneumonia mycoplasma, pneumonia pneumococcal, pneumonia viral.

Additional Adverse Reactions

Other adverse reactions that have been associated with one or more of the individual components of BREZTRI AEROSPHERE include: gastroesophageal reflux disease, dysphonia, oropharyngeal pain, renal and urinary tract infection, hyperglycemia, anxiety, insomnia, palpitations, nausea, hypersensitivity,

depression, agitation, restlessness, nervousness, tremor, dizziness, angina pectoris, tachycardia, cardiac arrhythmias (e.g., atrial fibrillation, supraventricular tachycardia, and extrasystoles), throat irritation, bronchospasm, dry mouth, bruising, urinary retention, chest pain, sign or symptoms of systemic glucocorticoid steroid effects (e.g., hypofunctional adrenal gland), and abnormal behavior.

7 DRUG INTERACTIONS

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

7.1 Inhibitors of Cytochrome P450 3A4

The main route of metabolism of corticosteroids, including budesonide, a component of BREZTRI AEROSPHERE, is via cytochrome P450 isoenzyme 3A4 (CYP3A4). After oral administration of ketoconazole, a strong inhibitor of CYP3A4, the mean plasma concentration of orally administered budesonide increased. Concomitant administration of a CYP3A4 inhibitor may inhibit the metabolism of, and increase the systemic exposure to, budesonide. Caution should be exercised when considering the coadministration of BREZTRI AEROSPHERE with long-term ketoconazole and other known strong CYP3A4 inhibitors (e.g., ritonavir, atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazole, nefazodone, nelfinavir, saquinavir, telithromycin) *[see Warnings and Precautions (5.9)]*.

7.2 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 BREZTRI AEROSPHERE, may be potentiated *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

7.3 Xanthine Derivatives, Steroids, or Diuretics

Concomitant treatment with xanthine derivatives, steroids, or diuretics may potentiate the hypokalemic effect of beta$_2$-adrenergic agonists such as formoterol, a component of BREZTRI AEROSPHERE.

7.4 Non-Potassium Sparing Diuretics

The hypokalemia and/or ECG changes 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.

7.5 Monoamine Oxidase Inhibitors, Tricyclic Antidepressants, QTc Prolonging Drugs

BREZTRI 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.

7.6 Beta-adrenergic Receptor Blocking Agents

Beta-adrenergic receptor antagonists (beta-blockers) and BREZTRI 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 and asthma patients. Therefore,

patients with COPD or asthma 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 or asthma. In this setting, cardioselective beta-blockers could be considered, although they should be administered with caution.

7.7 Anticholinergics

There is a potential for an additive interaction with concomitantly used anticholinergic medications. Therefore, avoid coadministration of BREZTRI 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 (6.1)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no adequate and well-controlled studies with BREZTRI AEROSPHERE or with two of its individual components, glycopyrrolate or formoterol fumarate, in pregnant women to inform a drug-associated risk; however, studies are available for the other component, budesonide.

In animal reproduction studies, budesonide alone, administered by the subcutaneous route, caused structural abnormalities, was embryocidal, and reduced fetal weights in rats and rabbits at 0.3 and 0.75 times maximum recommended human daily inhaled dose (MRHDID), respectively, but these effects were not seen in rats that received inhaled doses up to 4 times the MRHDID. Studies of pregnant women who received inhaled budesonide alone during pregnancy have not shown increased risk of abnormalities. Experience with oral corticosteroids suggests that rodents are more prone to teratogenic effects from corticosteroid exposure than humans.

Formoterol fumarate alone, administered by the oral route in rats and rabbits, caused structural abnormalities at 1500 and 61,000 times the MRHDID, respectively. Formoterol fumarate was also embryocidal, increased pup loss at birth and during lactation, and decreased pup weight in rats at 110 times the MRHDID. These adverse effects generally occurred at large multiples of the MRHDID when formoterol fumarate was administered by the oral route to achieve high systemic exposures. No structural abnormalities, embryocidal, or developmental effects were seen in rats that received inhalation doses up to 350 times the MRHDID.

Glycopyrrolate alone, administered by the subcutaneous route in rats and rabbits, did not cause structural abnormalities or affect fetal survival at exposures approximately 1350 and 2700 times from MRHDID, respectively. Glycopyrrolate had no effects on the physical, functional, and behavioral development of rat pups with exposures up to 1350 times the MRHDID.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal risk: In women with poorly or moderately controlled asthma, there is an increased risk of several perinatal adverse outcomes such as preeclampsia in the mother and prematurity, low birth weight, and small for gestational age in the neonate. Pregnant women with asthma should be closely monitored and medication adjusted as necessary to maintain optimal asthma control.

Labor or Delivery: There are no well-controlled human trials that have investigated the effects of BREZTRI AEROSPHERE on preterm labor or labor at term. Because of the potential for beta-agonist interference with uterine contractility, use of BREZTRI AEROSPHERE during labor should be restricted to those patients in whom the benefits clearly outweigh the risks.

Data

Human Data

Studies of pregnant women have not shown that inhaled budesonide increases the risk of abnormalities when administered during pregnancy. The results from a large population-based prospective cohort epidemiological study reviewing data from three Swedish registries covering approximately 99% of the pregnancies from 1995-1997 (i.e., Swedish Medical Birth Registry; Registry of Congenital Malformations; Child Cardiology Registry) indicate no increased risk for congenital malformations from the use of inhaled budesonide during early pregnancy. Congenital malformations were studied in 2014 infants born to mothers reporting the use of inhaled budesonide for asthma in early pregnancy (usually 10-12 weeks after the last menstrual period), the period when most major organ malformations occur. The rate of recorded congenital malformations was similar compared to the general population rate (3.8% vs. 3.5%, respectively). In addition, after exposure to inhaled budesonide, the number of infants born with orofacial clefts was similar to the expected number in the normal population (4 children vs. 3.3, respectively).

These same data were utilized in a second study bringing the total to 2,534 infants whose mothers were exposed to inhaled budesonide. In this study, the rate of congenital malformations among infants whose mothers were exposed to inhaled budesonide during early pregnancy was not different from the rate for all newborn babies during the same period (3.6%).

Animal Data

Budesonide

In a fertility and reproduction study male rats were subcutaneously dosed for 9 weeks and females for 2 weeks prior to pairing and throughout the mating period. Females were dosed up until weaning of their offspring. Budesonide caused a decrease in prenatal viability and viability of the offspring at birth and during lactation, along with a decrease in maternal body weight gain, at a dose 0.3 times the MRHDID (on a mcg/m^2 basis at maternal subcutaneous doses of 20 mcg/kg/day and above). No such effects were noted at a dose 0.08 times the MRHDID (on a mcg/m^2 basis at a maternal subcutaneous dose of 5 mcg/kg/day).

In an embryo-fetal development study in pregnant rabbits dosed during the period of organogenesis from gestation days 6 to 18, budesonide produced fetal loss, decreased fetal weight, and skeletal abnormalities at a dose 0.75 times the MRHDID (on a mcg/m^2 basis at a maternal subcutaneous dose of 25 mcg/kg/day). In an embryo-fetal development study in pregnant rats dosed during the period of

organogenesis from gestation days 6-15, budesonide produced similar adverse fetal effects at doses approximately 8 times the MRHDID (on a mcg/m^2 basis at a maternal subcutaneous dose of 500 mcg/kg/day). In another embryo-fetal development study in pregnant rats, no structural abnormalities or embryocidal effects were seen at doses up to 4 times the MRHDID (on a mcg/m^2 basis at maternal inhalation doses up to 250 mcg/kg/day).

In a peri-and post-natal development study, rats dosed from gestation day 15 to postpartum day 21, budesonide had no effects on delivery, but did affect growth and development of offspring. Offspring survival was reduced, and surviving offspring had decreased mean body weights at birth and during lactation at doses 0.3 times the MRHDID and higher (on a mcg/m^2 basis at maternal subcutaneous doses of 20 mcg/kg/day and higher). These findings occurred in the presence of maternal toxicity.

Formoterol Fumarate

In a fertility and reproduction study, male rats were orally dosed for at least 9 weeks and females for 2 weeks prior to pairing and throughout the mating period. Females were either dosed up to gestation day 19 or up until weaning of their offspring. Males were dosed up to 25 weeks. Umbilical hernia was observed in rat fetuses at oral doses 1500 times the MRHDID (on a mcg/m^2 basis at maternal oral doses of 3000 mcg/kg/day and higher). Brachygnathia was observed in rat fetuses at a dose 8000 times the MRHDID (on a mcg/m^2 basis at a maternal oral dose of 15,000 mcg/kg/day). Pregnancy was prolonged at a dose 8000 times the MRHDID (on a mcg/m^2 basis at a maternal oral dose of 15,000 mcg/kg/day). Fetal and pup deaths occurred at doses approximately 1500 times the MRHDID and higher (on a mcg/m^2 basis at oral doses of 3000 mcg/kg/day and higher) during gestation.

In an embryo-fetal development study in pregnant rats dosed during the period of organogenesis from gestation days 6 to 15, no structural abnormalities, embryocidal effects, or developmental effects were seen at doses up to 350 times the MRHDID (on a mcg/m^2 basis with maternal inhalation doses up to 690 mcg/kg/day).

In an embryo-fetal development study in pregnant rabbits dosed during the period of organogenesis from gestation days 6 to 18, subcapsular cysts on the liver were observed in the fetuses at a dose 61,000 times the MRHDID (on a mcg/m^2 basis with a maternal oral dose of 60,000 mcg/kg/day). No teratogenic effects were observed at doses up to 3500 times the MRHDID (on a mcg/m^2 basis at maternal oral doses up to 3500 mcg/kg/day).

In a pre- and post-natal development study, pregnant female rats received formoterol at oral doses of 0, 210, 840, and 3400 mcg/kg/day from gestation day 6 (completion of implantation) through the lactation period. Pup survival was decreased from birth to postpartum day 26 at doses 110 times the MRHDID and higher (on a mcg/m^2 basis at maternal oral doses of 210 mcg/kg/day and higher), although there was no evidence of a dose-response relationship. There were no treatment-related effects on the physical, functional, and behavioral development of rat pups.

Glycopyrrolate

In an embryo-fetal development study in pregnant rats dosed during the period of organogenesis from gestation days 6 to 17, glycopyrrolate produced no structural abnormalities or effects on fetal survival; however, slight reductions of fetal body weight in the presence of maternal toxicity at the highest tested dose that was 1350 times the MRHDID (on a mcg/m^2 basis at a maternal subcutaneous dose of 10,000 mcg/kg/day). Fetal body weights were unaffected with doses up to 135 times the MRHDID (on a mcg/m^2

basis with maternal subcutaneous doses up to 1000 mcg/kg/day). Maternal toxicity was observed with doses 135 times the MRHDID and higher (on a mcg/m^2 basis with maternal subcutaneous doses of 1000 mcg/kg/day and higher).

In an embryo-fetal development study in pregnant rabbits dosed during the period of organogenesis from gestation days 6 to 18, glycopyrrolate produced no structural abnormalities or effects on fetal survival; however, slight reductions of fetal body weight in the presence of maternal toxicity at the highest tested dose that was 2700 times the MRHDID (on a mcg/m^2 basis at a maternal subcutaneous dose of 10,000 mcg/kg/day). Fetal body weights were unaffected with doses up to 270 times the MRHDID (on a mcg/m^2 basis with maternal subcutaneous doses up to 1000 mcg/kg/day). Maternal toxicity was observed with doses 270 times the MRHDID and higher (on a mcg/m^2 basis with maternal subcutaneous doses of 1000 mcg/kg/day and higher).

In a pre- and post-natal development study, pregnant female rats received glycopyrrolate at doses of 100, 1000, and 10,000 mcg/kg/day from gestation day 6 through the lactation period. Pup body weight gain was slightly reduced from birth through the lactation period at a dose 1350 times the MRHDID (on a mcg/m^2 basis with a maternal subcutaneous dose of 10,000 mcg/kg/day); however, pup body weight gain was unaffected after weaning. There were no treatment-related effects on the physical, functional, and behavioral development of pups with doses up to 1350 times the MRHDID (on a mcg/m^2 basis with maternal subcutaneous doses up to 10,000 mcg/kg/day). Maternal toxicity was observed from gestation days 6 to 18 with doses 135 times the MRHDID and higher (on a mcg/m^2 basis with maternal subcutaneous doses of 1000 mcg/kg/day and higher).

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no available data on the effects of BREZTRI AEROSPHERE, budesonide, glycopyrrolate, or formoterol fumarate on the breastfed child or on milk production. Budesonide, like other ICS, is present in human milk *[see Data]*. There are no available data on the presence of glycopyrrolate or formoterol fumarate in human milk. Formoterol fumarate and glycopyrrolate have been detected in the plasma of undosed rat pups suckling from exposed dams *[see Data]*. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for BREZTRI AEROSPHERE and any potential adverse effects on the breast-fed child from BREZTRI AEROSPHERE or from the underlying maternal condition.

Data

Human Data

Human data with budesonide delivered via dry powder inhaler indicates that the total daily oral dose of budesonide available in breast milk to the infant is approximately 0.3% to 1% of the dose inhaled by the mother. For BREZTRI AEROSPHERE, the dose of budesonide available to the infant in breast milk, as a percentage of the maternal dose, would be expected to be similar.

There is no available human data for formoterol or glycopyrrolate.

Animal Data

In the fertility and reproduction study in rats, plasma levels of formoterol were measured in pups on post-natal day 15 *[see Use in Specific Populations (8.1)]*. It was estimated that the maximum plasma concentration that the pups received from the maternal animal, at the highest dose of 15 mg/kg, after nursing was 4.4% (0.24 nmol/L for a litter vs. 5.5 nmol/L for the mother).

In the reproductive/developmental toxicity study in rats, plasma levels of glycopyrrolate were measured in pups on post-natal day 4. The maximum concentration in the pups was 6% of the maternal dose of 10 mg/kg/day (pup plasma concentration of 96 ng/mL at 1 hour after dosing corresponded with 1610 ng/mL in the dam at 0.5 hours after dosing).

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of BREZTRI AEROSPHERE have been established for the maintenance treatment of asthma in pediatric patients 12 years of age and older. Use of BREZTRI AEROSPHERE for this indication is supported by evidence from two adequate and well-controlled studies (KALOS and LOGOS) in adults and pediatric patients 12 years of age and older, in which 30 pediatric patients 12 years to less than 18 years of age were treated with BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/36 mcg/9.6 mcg twice daily by oral inhalation *[see Adverse Reactions (6.1) and Clinical Studies (14.2)]*.

The safety and effectiveness of BREZTRI AEROSPHERE in pediatric patients less than 12 years of age have not been established.

Controlled clinical studies have shown that ICS agents, including budesonide, one of the components of BREZTRI AEROSPHERE, may cause a reduction in growth velocity in pediatric patients. The effects of long-term treatment of pediatric patients with ICS on final adult height are not known. The potential growth effects of prolonged treatment should be weighed against the clinical benefits obtained *[see Warnings and Precautions (5.14)]*.

8.5 Geriatric Use

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

In the COPD trials, ETHOS and KRONOS, 1100 subjects and 343 subjects, respectively, aged 65 years and older were administered BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/18 mcg/9.6 mcg twice daily *[see Clinical Studies (14.1)]*. In both trials, no overall differences in safety or effectiveness were observed between these subjects and younger subjects.

In the asthma trials, KALOS and LOGOS, 141 subjects and 124 subjects, respectively, aged 65 years and older were administered BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/36 mcg/9.6 mcg twice daily *[see Clinical Studies (14.2)]*. In both trials, no overall differences in safety or effectiveness were observed between these subjects and younger subjects.

8.6 Hepatic Impairment

Formal pharmacokinetic studies using BREZTRI AEROSPHERE have not been conducted in patients with hepatic impairment. However, since budesonide and formoterol fumarate are predominantly cleared

by hepatic metabolism, impairment of liver function may lead to accumulation of budesonide and formoterol fumarate in plasma. Therefore, patients with severe hepatic disease should be closely monitored.

8.7 Renal Impairment

Formal pharmacokinetic studies using BREZTRI 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, BREZTRI AEROSPHERE should only be used if the expected benefit outweighs the potential risk *[*see *Clinical Pharmacology (12.3)]*.

10 OVERDOSAGE

BREZTRI AEROSPHERE contains budesonide, glycopyrrolate, and formoterol fumarate; therefore, the risks associated with overdosage for the individual components described below apply to BREZTRI AEROSPHERE. Treatment of overdosage consists of discontinuation of BREZTRI 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.

Budesonide

If used at excessive doses for prolonged periods, systemic corticosteroid effects, such as hypercorticism may occur *[see Warnings and Precautions (5.8)]*.

Glycopyrrolate

High doses of glycopyrrolate, a component of BREZTRI 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.

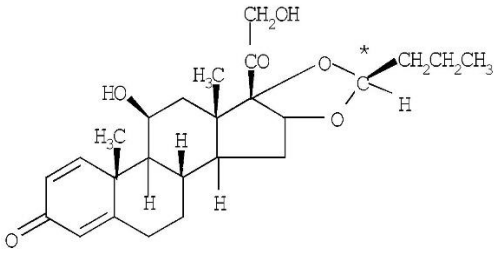
Formoterol Fumarate

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 overdosage of formoterol fumarate.

11 DESCRIPTION

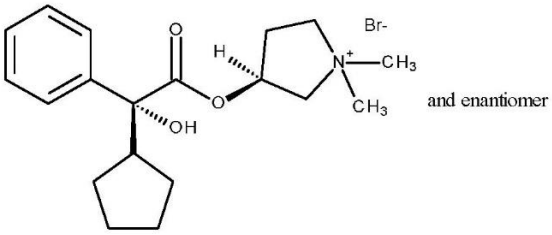
BREZTRI AEROSPHERE (budesonide, glycopyrrolate and formoterol fumarate) Inhalation Aerosol is a pressurized metered-dose inhaler that delivers a combination of micronized budesonide [an inhaled corticosteroid (ICS)], micronized glycopyrrolate (an anticholinergic), and micronized formoterol fumarate [an inhaled long-acting $beta_2$-adrenergic agonist (a LABA)] for oral inhalation.

Budesonide is a corticosteroid with the following chemical name: (RS)-11β, 16α, 17,21-Tetrahydroxypregna-1,4-diene-3,20-dione cyclic 16,17-acetal with butyraldehyde. Budesonide is a white to off-white, powder which is practically insoluble in water. The molecular formula is $C_{25}H_{34}O_6$ and the molecular weight is 430.54. The structural formula is as follows:



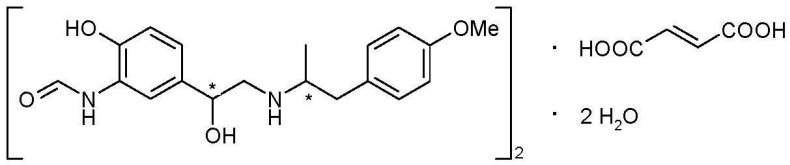
Budesonide contains nine chiral centers and is a mixture of the two epimers (22R and 22S).

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 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 $(C_{19}H_{24}N_2O_4)_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 2H_2O$ and the molecular weight is 840.91 g/mol. The structural formula is as follows:



Formoterol fumarate contains two chiral centers and consists of a single enantiomeric pair (a racemate of R,R and S,S).

BREZTRI 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 yellow plastic actuator and white mouthpiece with a grey dust cap.

After priming, each actuation of the inhaler meters 170 mcg of budesonide, 9.6 or 19.1 mcg of glycopyrrolate (equivalent to 7.7 or 15.3 mcg of glycopyrronium), and 5.1 mcg of formoterol fumarate (equivalent to 4.4 mcg of formoterol) from the valve which delivers 160 mcg of budesonide, 9.0 or 18 mcg of glycopyrrolate (equivalent to 7.2 or 14.4 mcg of glycopyrronium), and 4.8 mcg of formoterol fumarate (equivalent to 4.1 mcg of formoterol) 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. BREZTRI AEROSPHERE also contains porous particles that form a co-suspension with the drug crystals. The porous particles are comprised of the phospholipid, 1,2-distearoyl-s*n*-glycero-3-phosphocholine (DSPC), and calcium chloride. Porous particles and HFA 134a are excipients in the formulation.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

BREZTRI AEROSPHERE

BREZTRI AEROSPHERE contains budesonide, glycopyrrolate, and formoterol fumarate. The mechanism of action described below for the individual components applies to BREZTRI AEROSPHERE. These drugs represent three different classes of medications (a synthetic corticosteroid, an anticholinergic, and a long-acting selective $beta_2$-adrenoceptor agonist) that have different effects on clinical physiology and inflammatory indices of COPD and asthma.

Budesonide

Budesonide is an anti-inflammatory corticosteroid that exhibits potent glucocorticoid activity and weak mineralocorticoid activity. In standard *in vitro* and animal models, budesonide has approximately a 200-fold higher affinity for the glucocorticoid receptor and a 1000-fold higher topical anti-inflammatory potency than cortisol (rat croton oil ear edema assay). As a measure of systemic activity, budesonide is 40 times more potent than cortisol when administered subcutaneously and 25 times more potent when administered orally in the rat thymus involution assay.

In glucocorticoid receptor affinity studies, the 22R epimer of budesonide was two times as active as the 22S epimer. *In vitro* studies indicated that the two forms of budesonide do not interconvert.

Inflammation is an important component in the pathogenesis of COPD and asthma. Corticosteroids have a wide range of inhibitory activities against multiple cell types (e.g., mast cells, eosinophils, neutrophils, macrophages, and lymphocytes) and mediators (e.g., histamine, eicosanoids, leukotrienes, and cytokines) involved in allergic and non-allergic-mediated inflammation. These anti-inflammatory actions of corticosteroids may contribute to their efficacy.

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.

12.2 Pharmacodynamics

Cardiac Electrophysiology

A TQT study was not performed with BREZTRI AEROSPHERE as budesonide is not known to affect the QT interval. However, the potential for QTc interval prolongation with glycopyrrolate/formoterol fumarate 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 glycopyrrolate/formoterol fumarate 9/4.8 mcg 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 glycopyrrolate/formoterol fumarate 9/4.8 mcg and glycopyrrolate/formoterol fumarate 72/19.2 mcg, respectively.

Chronic Obstructive Pulmonary Disease

The effects of BREZTRI AEROSPHERE on cardiac rhythm in subjects with COPD was assessed using 24-hour Holter monitoring at Week 16 in ETHOS.

The Holter monitoring population in ETHOS included 180 subjects on BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/18 mcg/9.6 mcg, 160 subjects on glycopyrrolate and formoterol fumarate (GFF MDI 18 mcg/9.6 mcg), and 183 subjects on budesonide/formoterol fumarate (BFF MDI 320 mcg/9.6 mcg). No clinically meaningful effects on cardiac rhythm were observed.

Asthma

The effects of BREZTRI AEROSPHERE on cardiac rhythm in subjects with asthma was assessed using 24-hour Holter monitoring at Week 4 or Week 24 in KALOS.

The Holter monitoring population in KALOS included 44 subjects on BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/36 mcg/9.6 mcg, 56 subjects on budesonide and formoterol fumarate (BFF MDI) 320 mcg/9.6 mcg, and 36 subjects on budesonide/formoterol fumarate (BUD/FORM MDI) 320 mcg/9 mcg. No clinically meaningful effects on cardiac rhythm were observed.

HPA Axis Effects

Effects of BREZTRI AEROSPHERE on the HPA axis were assessed by measurement of 24-hour serum cortisol at Baseline and Week 24 in subjects with COPD. The geometric mean ratio (Week 24/Baseline) was 0.86 (Co-efficient of variation (CV) =39%) and 0.94 (CV=36.6%) for BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/18mcg/9.6mcg and GFF MDI 18 mcg/9.6 mcg, respectively.

12.3 Pharmacokinetics

Linear pharmacokinetics were demonstrated for budesonide (80 to 320 mcg), glycopyrrolate (18 to 144 mcg), and formoterol fumarate (2.4 to 38.4 mcg). Pharmacokinetic information for glycopyrrolate and formoterol fumarate is for the active moieties, glycopyrronium and formoterol, respectively. The pharmacokinetics of budesonide, glycopyrronium, and formoterol from BREZTRI AEROSPHERE are comparable to the pharmacokinetics of budesonide, glycopyrronium, and formoterol when administered as budesonide/formoterol or glycopyrrolate/formoterol in studies of healthy subjects (single dose) and subjects with COPD (repeated dose).

The pharmacokinetics of the individual components of BREZTRI AEROSPHERE are presented below.

Absorption

Budesonide: Following inhaled administration of BREZTRI AEROSPHERE in subjects with COPD or asthma, C_{max} occurred within 20 to 40 minutes. Steady state is estimated to be achieved after approximately 1 day of repeated dosing of BREZTRI AEROSPHERE via population pharmacokinetic analysis in subjects with COPD and the AUC_{0-12} is approximately 1.3 times higher than after the first dose.

Glycopyrrolate: Following inhaled administration of BREZTRI AEROSPHERE in subjects with COPD or asthma, C_{max} occurred within 2 to 6 minutes. Steady state is estimated to be achieved after approximately 3 days of repeated dosing of BREZTRI AEROSPHERE via population pharmacokinetic analysis in subjects with COPD and the AUC_{0-12} is approximately 1.8 times higher than after the first dose.

Formoterol Fumarate: Following inhaled administration of BREZTRI AEROSPHERE in subjects with COPD or asthma, C_{max} occurred within 20 to 90 minutes. Steady state is estimated to be achieved after approximately 2 days of repeated dosing with BREZTRI AEROSPHERE via population pharmacokinetic analysis in subjects with COPD and the AUC_{0-12} is approximately 1.4 times higher than after the first dose.

Distribution

Budesonide: The estimated budesonide apparent volume of distribution at steady-state in subjects with COPD is approximately 1200 L, via population pharmacokinetic analysis. Over the concentration range of 1-100 nmol/L, mean plasma protein binding of budesonide ranged from 86% to 87%.

Glycopyrrolate: The estimated glycopyrronium apparent volume of distribution at steady-state in subjects with COPD is approximately 5500 L, via population pharmacokinetic analysis. Over the concentration range of 2-500 nmol/L, plasma protein binding of glycopyrronium ranged from 43% to 54%.

Formoterol Fumarate: The estimated formoterol apparent volume of distribution at steady-state in subjects with COPD is approximately 2400 L, via population pharmacokinetic analysis. Over the concentration range of 10-500 nmol/L, plasma protein binding of formoterol ranged from 46% to 58%.

Elimination

Budesonide: Budesonide was excreted in urine and feces in the form of metabolites. Only negligible amounts of unchanged budesonide have been detected in the urine. The effective half-life of budesonide in subjects with COPD derived via population pharmacokinetic analysis was approximately 5 hours.

Glycopyrrolate: After IV administration of a 0.2 mg radiolabeled glycopyrronium, 85% of dose recovered was recovered in urine 48 hours post-dose and some of radioactivity was also recovered in bile. The effective half-life of glycopyrronium in subjects with COPD derived via population pharmacokinetics analysis was approximately 15 hours.

Formoterol Fumarate: The excretion of formoterol was studied in six healthy subjects following simultaneous administration of radiolabeled formoterol via the oral and IV routes. In that study, 62% of the drug related radioactivity of formoterol was excreted in the urine while 24% was eliminated in the feces. The effective half-life of formoterol in subjects with COPD derived via population pharmacokinetics analysis was approximately 10 hours.

Metabolism

Budesonide: In vitro studies with human liver homogenates have shown that budesonide was rapidly and extensively metabolized. Two major metabolites formed via CYP3A4 catalyzed biotransformation have been isolated and identified as 16α-hydroxyprednisolone and 6ß-hydroxybudesonide. The corticosteroid activity of each of these two metabolites was less than 1% of that of the parent compound. No qualitative differences between the *in vitro* and *in vivo* metabolic patterns were detected. Negligible metabolic inactivation was observed in human lung and serum preparations.

Glycopyrrolate: Based on information from the published 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.

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.

Specific Populations

Population pharmacokinetic analysis in subjects with COPD showed no evidence of a clinically significant effect of age, sex, race/ethnicity, or body weight on the pharmacokinetics of budesonide, glycopyrronium, or formoterol.

Patients with Hepatic Impairment:

Dedicated studies of BREZTRI AEROSPHERE evaluating effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of budesonide, glycopyrronium, and formoterol were not conducted.

Reduced liver function may affect the elimination of corticosteroids. Budesonide pharmacokinetics was affected by compromised liver function as evidenced by a doubled systemic availability after oral ingestion. The intravenous budesonide pharmacokinetics were, however, similar in cirrhotic patients and in healthy subjects.

As budesonide and formoterol are primarily eliminated via hepatic metabolism, an increased exposure can be expected in patients with severe hepatic impairment.

Patients with Renal Impairment:

Studies with BREZTRI AEROSPHERE evaluating the effect of renal impairment on the pharmacokinetics of budesonide, glycopyrronium, and formoterol were not conducted.

The effect of renal impairment on the exposure to budesonide, glycopyrronium, and formoterol for up to 24 weeks was evaluated in a population pharmacokinetic analysis. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) varied from 31-192 mL/min representing a range of moderate to no renal impairment. Simulation of the systemic exposure (AUC_{0-12}) in subjects with COPD with moderate renal impairment (eGFR of 45 mL/min) indicates an approximate 68% increase for glycopyrronium compared to subjects with COPD with normal renal function (eGFR of >90 mL/min). Renal function was found not to significantly affect exposure to budesonide or formoterol after drug clearance adjusted by age or body weight in a population pharmacokinetic analysis.

Drug Interaction Studies

No pharmacokinetic interaction has been observed between budesonide, glycopyrrolate, and formoterol fumarate when administered in combination by the inhaled route. Specific drug interaction studies of BREZTRI AEROSPHERE with other co-administered drugs have not been performed.

Ketoconazole and Itraconazole: Ketoconazole and itraconazole, strong inhibitors of cytochrome P450 (CYP) isoenzyme 3A4 (CYP3A4), the main metabolic enzyme for corticosteroids, increased plasma levels of orally ingested budesonide and orally inhaled budesonide, respectively.

Cimetidine: At recommended doses, cimetidine, a non-specific inhibitor of CYP enzymes, had a slight but clinically insignificant effect on the pharmacokinetics of oral budesonide.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No studies of carcinogenicity, mutagenicity, or impairment of fertility were conducted with BREZTRI AEROSPHERE; however, separate studies of budesonide, glycopyrrolate, and formoterol fumarate are described below.

Budesonide

Long-term studies were conducted in rats and mice using oral administration to evaluate the carcinogenic potential of budesonide.

In a 2-year study in Sprague-Dawley rats, budesonide caused a statistically significant increase in the incidence of gliomas in male rats at an oral dose of 50 mcg/kg (approximately equivalent to the MRHDID on a mcg/m^2 basis). No tumorigenicity was seen in male and female rats at respective oral doses up to 25 and 50 mcg/kg (approximately equivalent to the MRHDID on a mcg/m^2 basis). In two additional 2-year studies in male Fischer and Sprague-Dawley rats, budesonide caused no gliomas at an oral dose of 50 mcg/kg (approximately equivalent to the MRHDID on a mcg/m^2 basis). However, in the male Sprague-Dawley rats, budesonide caused a statistically significant increase in the incidence of hepatocellular tumors at an oral dose of 50 mcg/kg (approximately equivalent to the MRHDID on a mcg/m^2 basis). The concurrent reference corticosteroids (prednisolone and triamcinolone acetonide) in these two studies showed similar findings.

In a 91-week carcinogenicity study in mice, budesonide produced no treatment-related increases in the incidence of tumors at oral doses up to 200 mcg/kg (approximately 2 times the MRHDID on a mcg/m^2 basis).

Budesonide was not mutagenic or clastogenic in the Ames *Salmonella*/microsome plate test, mouse micronucleus test, mouse lymphoma test, chromosome aberration test in human lymphocytes, sex-linked recessive lethal test in *Drosophila melanogaster*, and DNA repair analysis in rat hepatocyte culture.

Fertility and reproductive performance were unaffected in rats at subcutaneous doses up to 80 mcg/kg (approximately equal to the MRHDID on a mcg/m^2 basis). However, it caused a decrease in prenatal viability and viability in the pups at birth and during lactation, along with a decrease in maternal body-

weight gain, at subcutaneous doses of 20 mcg/kg and above (0.3 times the MRHDID on a mcg/m^2 basis). No such effects were noted at 5 mcg/kg (0.08 times the MRHDID on a mcg/m^2 basis).

Glycopyrrolate

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

In a 24-month inhalation carcinogenicity study in B6C3F1 mice, glycopyrrolate produced no evidence of tumorigenicity when administered to males or females at doses up to 705 and 335 mcg/kg/day, respectively (approximately 48 and 23 times the MRHDID of glycopyrrolate on a mcg/m^2 basis, respectively).

In a 24-month carcinogenicity study in rats, glycopyrrolate produced no evidence of tumorigenicity when administered to males or females by oral gavage at dosages up to 40,000 mcg/kg/day (approximately 5400 times the MRHDID of glycopyrrolate on a mcg/m^2 basis).

Glycopyrrolate was not mutagenic or clastogenic in the Ames *Salmonella*/microsome plate test, *in vitro* mammalian cell micronucleus assay in TK6 cells, or *in vivo* micronucleus assay in rats.

Fertility and reproductive performance indices were unaffected in male and female rats that received glycopyrrolate by the subcutaneous route at doses up to 10,000 μg/kg/day (approximately 1350 times the MRHDID on a mcg/m^2 basis).

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 100 mcg/kg and above (approximately 25 times MRHDID on a mcg/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, or rat micronucleus test.

A reduction in fertility and/or reproductive performance was identified in male rats treated with formoterol at an oral dose of 15,000 mcg/kg, (approximately 2600 times the MRHDID on an AUC basis). No such effect was seen at 3,000 mcg/kg (approximately 1500 times the MRHDID on a mcg/m^2 basis). In a separate study with male rats treated with an oral dose of 15,000 mcg/kg (approximately 8000 times the MRHDID on a mcg/m^2 basis), there were findings of testicular tubular atrophy and spermatic debris in

the testes and oligospermia in the epididymides. No effect on fertility was detected in female rats at doses up to 15,000 mcg/kg (approximately 1400 times the MRHDID on an AUC basis).

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Chronic Obstructive Pulmonary Disease

The clinical efficacy of BREZTRI AEROSPHERE has been evaluated in two (ETHOS and KRONOS) randomized, double-blind, multicenter, parallel-group trials in subjects with moderate to very severe COPD who remained symptomatic while receiving 2 or more inhaled maintenance treatments for COPD for at least 6 weeks prior to screening.

ETHOS (NCT02465567) was conducted over 52 weeks in a total of 8,588 subjects randomized (1:1:1:1) to receive BREZTRI AEROSPHERE (budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate 320 mcg/18 mcg/9.6 mcg), budesonide, glycopyrrolate and formoterol fumarate (BGF MDI 160 mcg/18 mcg/9.6 mcg) (the BGF MDI 160 mcg/18 mcg/9.6 mcg dosing regimen is not approved), glycopyrrolate and formoterol fumarate (GFF MDI 18 mcg/9.6 mcg), or budesonide and formoterol fumarate (BFF MDI 320 mcg/9.6 mcg), all administered twice daily. GFF MDI and BFF MDI used the same inhaler and excipients as BREZTRI AEROSPHERE.

ETHOS was conducted in subjects with a history of 1 or more moderate or severe exacerbations in the year prior to screening, post-bronchodilator FEV_1/FVC ratio less than 0.7 and the post-bronchodilator FEV_1 less than 65% predicted normal value.

The population demographics across all treatments in ETHOS were: mean age of 65 years, 60% male, 85% Caucasian, and an average smoking history of 48 pack-years, with 41% identified as current smokers. The mean post-bronchodilator percent predicted FEV_1 was 43% (range 16% to 73%). At study entry, the most common COPD medications were ICS + long-acting muscarinic antagonist (LAMA) + LABA (39%), ICS + LABA (31%), and LAMA + LABA (14%).

In ETHOS, the primary endpoint was the rate of moderate or severe COPD exacerbations for BREZTRI AEROSPHERE compared with GFF MDI and BFF MDI.

KRONOS (NCT02497001) was conducted over 24 weeks, in a total of 1,896 subjects randomized (2:2:1:1) to receive BREZTRI AEROSPHERE (budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate 320 mcg/18 mcg/9.6 mcg), glycopyrrolate and formoterol fumarate (GFF MDI 18 mcg/9.6 mcg), budesonide and formoterol fumarate (BFF MDI 320 mcg/9.6 mcg), or open-label active comparator, all administered twice daily. GFF MDI and BFF MDI used the same inhaler and excipients as BREZTRI AEROSPHERE.

KRONOS was conducted in subjects with a screening post-bronchodilator FEV_1/FVC ratio less than 0.7 and post-bronchodilator FEV_1 less than 80% predicted normal value. Subjects in KRONOS were not required to have a history of moderate or severe exacerbations in the year prior to screening.

The population demographics across all treatments in KRONOS were: mean age of 65 years, 71% male, 50% Caucasian, 45% Asian, and an average smoking history of 52 pack-years, with 40% identified as current smokers. The mean post-bronchodilator percent predicted FEV_1 was 50% (range 22% to 84%). At study entry, the most common COPD medications were ICS + LAMA + LABA (27%), ICS + LABA (38%), and LAMA + LABA (20%).

In KRONOS, the primary endpoints were FEV_1 area under the curve from 0-4 hours (FEV_1 AUC_{0-4}) at Week 24 for BREZTRI AEROSPHERE compared to BFF MDI and change from baseline in morning pre-dose trough FEV_1 at Week 24 for BREZTRI AEROSPHERE compared to GFF MDI.

Lung Function

In ETHOS, a subset of subjects were included in a spirometric sub-study with primary endpoints of FEV_1 AUC_{0-4} at Week 24 (mL) and change from baseline in morning pre-dose trough FEV_1 at Week 24 (mL). BREZTRI AEROSPHERE demonstrated an increase in on-treatment FEV_1 AUC_{0-4} and trough FEV_1 at Week 24 relative to BFF MDI and GFF MDI (Table 2). The effects on lung function (mean change from baseline in on-treatment morning pre-dose trough FEV_1) of BREZTRI AEROSPHERE compared with GFF MDI and BFF MDI were observed at all timepoints over the course of the study (Figure 1).

In KRONOS, BREZTRI AEROSPHERE demonstrated an increase in on-treatment FEV_1 AUC_{0-4} at Week 24 relative to BFF MDI and an increase in mean change from baseline in morning pre-dose trough FEV_1 at Week 24 compared with GFF MDI (Table 4). The comparison of BREZTRI AEROSPHERE with GFF MDI in mean change from baseline in morning pre-dose trough FEV_1 at Week 24 was not statistically significant.

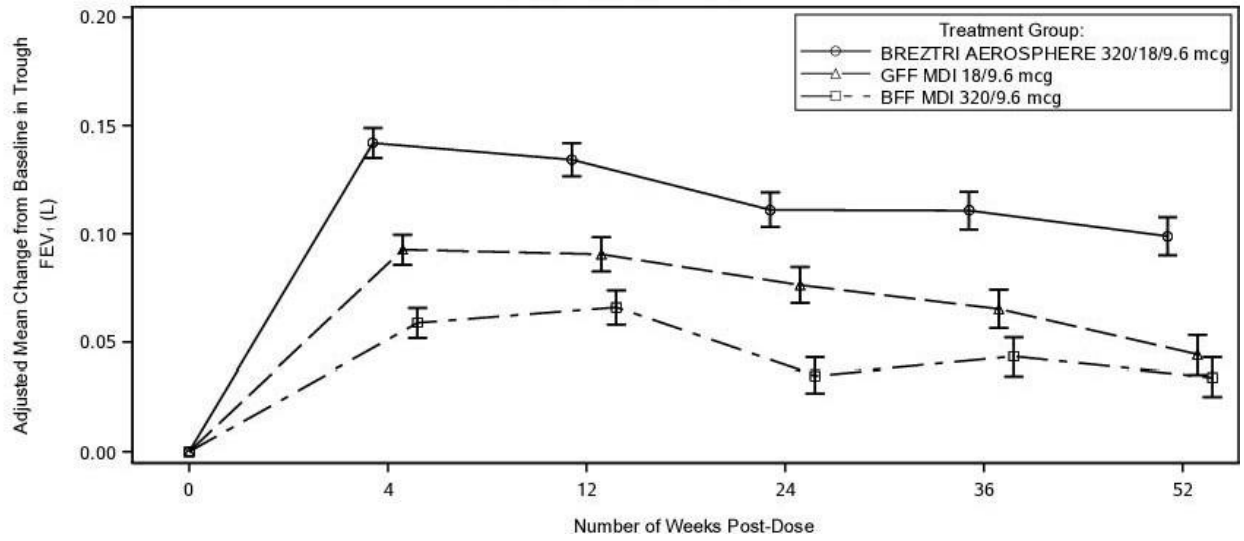
In both trials, there were consistent improvements in lung function in patient subgroups classified by age, sex, degree of airflow limitation (moderate, severe, and very severe), and previous ICS use.

Table 4: Change in FEV_1 AUC_{0-4} and Least Square (LS) Mean Change from Baseline in Morning Pre-dose Trough FEV_1 (mL) at Week 24 in Adult Subjects with COPD in ETHOS (Spirometric Sub-study) and KRONOS[*]

Treatment	N	FEV_1 AUC_{0-4} at Week 24		N	Change from baseline in morning pre-dose trough FEV_1 at Week 24	
		Difference from			Difference from	
		GFF MDI[†]	BFF MDI[†]		GFF MDI[†]	BFF MDI[†]
ETHOS (Sub-study)						
BREZTRI AEROSPHERE[†]	633	N=588 53 mL (29, 77)	N=605 119 mL (95, 143)	634	N=586 35 mL (12, 57)	N=608 76 mL (54, 99)
KRONOS						
BREZTRI AEROSPHERE[†]	436	N=403 5 mL (-25, 34)	N=201 116 mL (80, 152)	565	N=522 13 mL (-9, 36)	N=266 74 mL (47, 102)

[*]The analysis excluded spirometry data collected after discontinuation of study treatment.
[†]BREZTRI (BREZTRI AEROSPHERE) = budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate 320 mcg/18 mcg/9.6 mcg; GFF MDI = glycopyrrolate/formoterol fumarate 18 mcg/9.6 mcg; BFF MDI = budesonide/formoterol fumarate 320 mcg/9.6 mcg

Figure 1: Adjusted Mean Change from Baseline in Trough FEV_1 Over Time in Adult Subjects with COPD (ETHOS)*



*The analysis excluded spirometry data collected after discontinuation of study treatment.

In KRONOS, the median time to onset on Day 1, defined as a 100 mL increase from baseline in FEV_1, was within 5 minutes in subjects receiving BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/18 mcg/9.6 mcg. In ETHOS, subjects treated with BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/18 mcg/9.6 mcg on average used less daily rescue medication over 24 weeks compared to subjects treated with GFF MDI 18 mcg/9.6 mcg and BFF MDI 320 mcg/9.6 mcg.

Exacerbations

In ETHOS, the primary endpoint was the rate of on-treatment moderate or severe COPD exacerbations in subjects treated with BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/18 mcg/9.6 mcg compared with GFF MDI and BFF MDI.

Exacerbations were defined as worsening of 2 or more major symptoms (dyspnea, sputum volume, and sputum color) or worsening of any 1 major symptom together with any 1 of the following minor symptoms: cough, wheeze, sore throat, colds (nasal discharge and/or nasal congestion), and fever without other cause for at least 2 consecutive days. Exacerbations were considered to be moderate severity if treatment with systemic corticosteroids and/or antibiotics was required and were considered to be severe if they resulted in hospitalization or death.

In ETHOS, treatment with BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/18 mcg/9.6 mcg demonstrated a reduction in the rate of on-treatment moderate or severe COPD exacerbations over 52 weeks compared with GFF MDI and BFF MDI (see Table 5).

Table 5: Rates of Moderate or Severe Exacerbations Over 52 Weeks in Adult Subjects with COPD (ETHOS)[*]

Treatment[†] (N)	Mean Annual Rate	Rate Ratio vs. Comparator (95% CI)	% Reduction in Exacerbation Rate (95% CI)	P-Value
BREZTRI AEROSPHERE (N=2137)	1.08	N/A	N/A	N/A
GFF MDI (N=2120)	1.42	0.76 (0.69, 0.83)	24 (17, 31)	p<0.0001
BFF MDI (N=2131)	1.24	0.87 (0.79, 0.95)	13 (5, 21)	p=0.0027

[*]On-treatment analyses excluded exacerbation data collected after discontinuation of study treatment.
[†] BREZTRI (BREZTRI AEROSPHERE) = budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate 320 mcg/18 mcg/9.6 mcg; GFF MDI = glycopyrrolate/formoterol fumarate 18 mcg/9.6 mcg; BFF MDI = budesonide/formoterol fumarate 320 mcg/9.6 mcg

In KRONOS, treatment with BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/18 mcg/9.6 mcg reduced the annual rate of on-treatment moderate or severe COPD exacerbations compared with GFF MDI 18 mcg/9.6 mcg (rate ratio [95% CI]: 0.48 [0.37, 0.64]), and compared with BFF MDI 320 mcg/9.6 mcg (rate ratio [95% CI]: 0.82 [0.58, 1.17]). The comparison of BREZTRI AEROSPHERE with GFF MDI was not statistically significant due to failure higher in the analysis hierarchy.

Health-Related Quality of Life

In both trials, health-related quality of life was assessed using the St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) responder analysis which was defined as an improvement in SGRQ score from baseline of 4 or more.

In ETHOS, the on-treatment percentage of SGRQ responders at Week 24 was greater for subjects treated with BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/18 mcg/9.6 mcg (50%) compared with both GFF MDI 18 mcg/9.6 mcg (43%; odds ratio 1.4; 95% CI: 1.2, 1.5) and BFF MDI 320 mcg/9.6 mcg (45%; odds ratio 1.2; 95% CI: 1.1, 1.4). Similar differences between treatments were observed at Week 52.

In KRONOS, the on-treatment percentage of SGRQ responders at Week 24 was greater for subjects treated with BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/18 mcg/9.6 mcg (50%) compared with both GFF MDI 18 mcg/9.6 mcg (44%; odds ratio 1.3; 95% CI: 1.0, 1.6) and BFF MDI 320 mcg/9.6 mcg (43%; odds ratio 1.3; 95% CI: 1.0, 1.7).

14.2 Asthma

The efficacy of BREZTRI AEROSPHERE for the maintenance treatment of asthma was evaluated in two randomized, double-blind, parallel-group, active-controlled, multicenter clinical trials (KALOS [NCT04609878] and LOGOS [NCT04609904]) of 24 to 52-weeks duration. The trials enrolled adult and pediatric subjects 12 years of age and older with asthma who were inadequately controlled, defined by an Asthma Control Questionnaire (ACQ)-7 score ≥1.5 despite treatment with a medium or high dose of inhaled corticosteroid/long-acting beta$_2$-agonist (ICS/LABA), and pre-bronchodilator FEV_1 <80% predicted normal value for participants ≥18 years of age or <90% predicted normal value for participants

12 to <18 years of age. Subjects who met initial eligibility criteria entered a 5-week run-in period of treatment with BFF MDI 320 mcg/9.6 mcg twice daily. Subjects who remained inadequately controlled (ACQ-7 ≥1.5) were randomized (1:1:1:1) to receive a dose of BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/36 mcg/9.6 mcg, BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/18 mcg/9.6 mcg, BFF MDI 320 mcg/9.6 mcg, or budesonide and formoterol fumarate (BUD/FORM MDI) 320 mcg/9 mcg, all administered as two inhalations twice daily. BFF MDI used the same inhaler and aerosphere delivery platform as BREZTRI AEROSPHERE. The efficacy population is based on 1200 subjects in the KALOS trial and 1187 subjects in the LOGOS trial who received BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/36 mcg/9.6 mcg or BFF MDI 320 mcg/9.6 mcg twice daily by oral inhalation.

The demographics of the efficacy population in KALOS were: mean age of 52 years (range: 12 to 80 years), 63% female, 65% White, 24% Asian, 2% Black or African American, <1% American Indian or Alaska Native, 8% other; and 30% of Hispanic or Latino ethnicity. Subjects had a median asthma duration of 16 years (range: 1.1-74 years) and 65% of subjects reported having at least one severe exacerbation in the prior year. At baseline, the mean pre-bronchodilator percent predicted FEV_1 was 59% (standard deviation [SD] 12%), the mean reversibility was 23% (SD 19%), and the mean ACQ-5 score was 2.5 (SD 0.7).

The demographics of the efficacy population in LOGOS were: mean age of 52 years (range: 12 to 80 years), 61% female, 45% White, 38% Asian, 6% Black or African American, 1% American Indian or Alaska Native, 10% other; and 12% of Hispanic or Latino ethnicity. Subjects had a median asthma duration of 15 years (range: 1.1-76 years) and 48% of subjects reported having at least 1 severe exacerbation in the prior year. At baseline, the mean pre-bronchodilator percent predicted FEV_1 was 59% (SD 13%), the mean reversibility was 22% (SD 18%), and the mean ACQ-5 score was 2.5 (SD 0.7).

Lung Function

The primary endpoint in KALOS and LOGOS was a change from baseline in FEV_1 area under the curve from 0-3 hours (FEV_1 AUC_{0-3}) post-dose at Week 24 for BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/36 mcg/9.6 mcg compared to BFF MDI 320 mcg/9.6 mcg.

The key secondary endpoint in KALOS and LOGOS was a change from baseline in morning pre-dose trough FEV_1 at Week 24 for BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/36 mcg/9.6 mcg compared to BFF MDI 320 mcg/9.6 mcg.

In both KALOS and LOGOS, subjects receiving BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/36 mcg/9.6 mcg resulted in statistically significant increases in change from baseline in FEV_1 AUC_{0-3} and change from baseline in morning pre-dose trough FEV_1 compared to BFF MDI 320 mcg/9.6 mcg at Week 24 (Table 6).

Table 6: Efficacy Results of BREZTRI AEROSPHERE for Lung Function in Adult and Pediatric Subjects 12 Years and Older with Asthma in KALOS and LOGOS[*]

	KALOS		LOGOS	
Treatment[†]	**BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/36 mcg/9.6 mcg (N=594)**	**BFF MDI 320 mcg/9.6 mcg (N=606)**	**BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/36 mcg/9.6 mcg (N=585)**	**BFF MDI 320 mcg/9.6 mcg (N=602)**
Change from baseline in FEV_1 AUC_{0-3} (mL) at Week 24				
n	575	580	555	569
LS Mean Change	316	249	354	219
Difference[‡]	-	68	-	134
95% CI	-	(29, 106)	-	(93, 175)
Change from baseline in morning pre-dose trough FEV_1 (mL) at Week 24				
n	578	582	556	572
LS Mean Change	157	115	177	69
Difference[‡]	-	42	-	107
95% CI	-	(6, 78)	-	(68, 147)

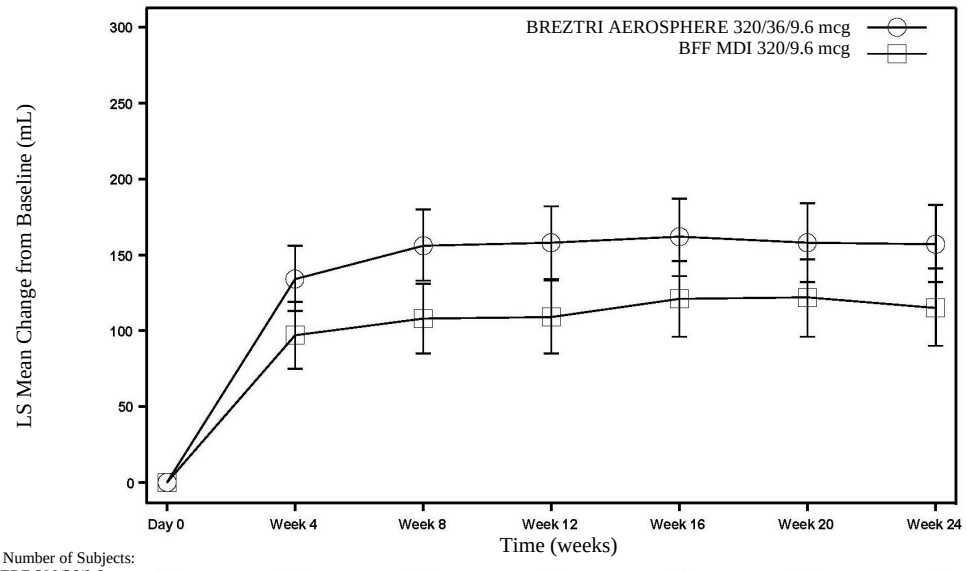
[*]Analyses use all observed data unless subsequent asthma medication is taken in conjunction with premature discontinuation of therapy (considered an unfavorable outcome).
[†]Administered as 2 inhalations taken twice daily.
[‡]Difference between BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/36 mcg/9.6 mcg and BFF MDI 320 mcg/9.6 mcg.
AUC_{0-3} = area under the curve 0 to 3 hours; BFF = budesonide and formoterol fumarate; CI = confidence interval; FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second; LS = least squares; MDI = metered dose inhaler; N = number of subjects in treatment group; n = number of subjects with a non-missing value at Week 24.

In KALOS and LOGOS, the median time to onset of action on Day 1, defined as a 100 mL increase from baseline in FEV_1, was within 5 minutes in subjects receiving BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/36 mcg/9.6 mcg.

In KALOS and LOGOS, the effects on lung function (mean change from baseline in morning pre-dose trough FEV_1) of BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/36 mcg/9.6 mcg compared with BFF MDI 320 mcg/9.6 mcg were maintained over the course of both trials (Figure 2).

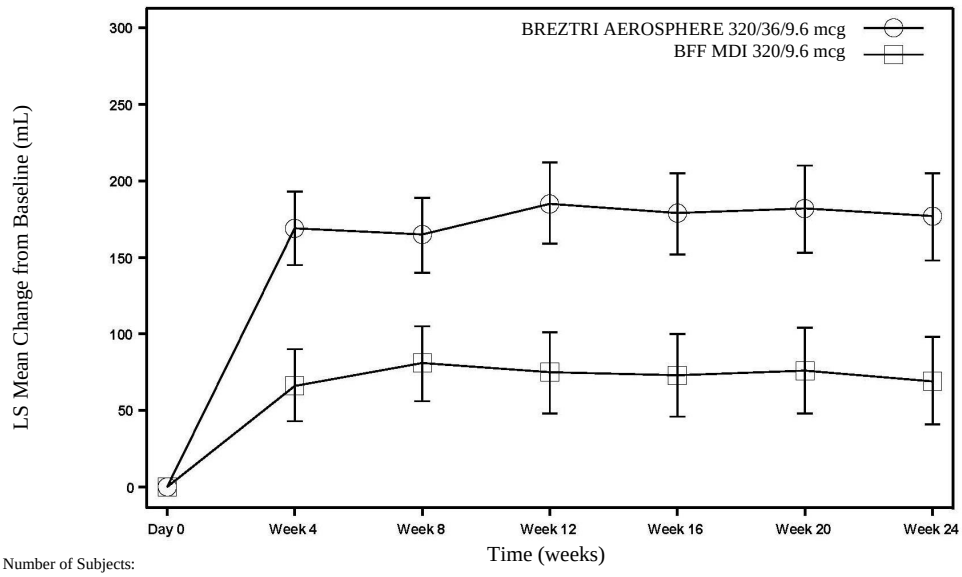
Figure 2: Least Squares Mean (± SE) Change from Baseline in Morning Pre-Dose Trough FEV_1 Over 24 Weeks of Treatment (KALOS and LOGOS)

KALOS



Number of Subjects:	Day 0	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16	Week 20	Week 24
BREZTRI AEROSPHERE 320/36/9.6 mcg	593	582	577	574	575	573	578
BFF MDI 320/9.6 mcg	604	585	587	590	591	588	582

LOGOS



Number of Subjects:	Day 0	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16	Week 20	Week 24
BREZTRI AEROSPHERE 320/36/9.6 mcg	582	563	556	556	558	556	556
BFF MDI 320/9.6 mcg	596	576	574	575	565	574	572

Error bars represent the 95% Confidence Intervals for LS Mean change from baseline at each timepoint.
Number of subjects: Number of subjects with data at each timepoint contributing to the analyses (i.e. with at least 1 change from baseline value and without missing baseline covariates)

Severe Exacerbations

The rate of severe asthma exacerbations endpoint was based on the pooled KALOS and LOGOS trials. A severe asthma exacerbation was defined as a deterioration of asthma symptoms that required at least 3 days of systemic corticosteroids or an emergency department or urgent care visit for asthma symptoms requiring treatment with systemic corticosteroids or resulted in in-patient hospitalization, and/or death. Asthma exacerbations were assessed over the blinded treatment period.

In the pooled efficacy analysis (KALOS and LOGOS), the adjusted mean annualized rate of severe asthma exacerbations was 0.54 for BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/36 mcg/9.6 mcg (398 of 1179 patients, 34%) and 0.60 for BFF MDI 320 mcg/9.6 mcg (444 of 1208 patients, 37%).

The rate ratio of severe asthma exacerbations for BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/36 mcg/9.6 mcg compared to BFF MDI 320 mcg/9.6 mcg was 0.90 (95% CI 0.78, 1.03).

Asthma Control and Health-Related Quality of Life

Asthma control was assessed at Week 24 in each trial using the Asthma Control Questionnaire (ACQ). The ACQ-7 incorporates 5 questions on symptoms, plus FEV_1, and rescue bronchodilator use. ACQ-7 responder was defined as a decrease in score of $\geq$0.5.

The ACQ-7 responder rate was 65% for BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/36 mcg/9.6 mcg and 64% for BFF MDI 320 mcg/9.6 mcg at Week 24 (OR 1.05; 95% CI 0.82, 1.34) in KALOS. The ACQ-7 responder rate was 68% for BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/36 mcg/9.6 mcg and 64% for BFF MDI 320 mcg/9.6 mcg at Week 24 (OR 1.27; 95% CI 0.98, 1.63) in LOGOS.

Responder rates with ACQ-5 (comprising the 5 questions on symptoms from ACQ-7) were similar to those with ACQ-7 at Week 24.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

BREZTRI AEROSPHERE Inhalation Aerosol:

- is supplied as a pressurized aluminum canister with an attached dose indicator, a yellow plastic actuator, a white mouthpiece, and a grey plastic dust cap.
- each canister of BREZTRI AEROSPHERE is packaged in a foil laminate pouch with a desiccant sachet and is placed into a carton.
- each carton contains one canister and Patient Information.

BREZTRI AEROSPHERE is available as presented in Table 7.

Table 7: Package Information for BREZTRI AEROSPHERE

Strength (budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate)	Number of Inhalations per Canister	Net Fill Weight (g)	NDC
160 mcg/9 mcg/4.8 mcg	120	10.7	0310-4616-12
160 mcg/9 mcg/4.8 mcg (institutional pack)	28	5.9	0310-4616-39
160 mcg/18 mcg/4.8 mcg	120	10.7	0310-6616-01
160 mcg/18 mcg/4.8 mcg (institutional pack)	28	5.9	0310-6616-39

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

Dose Counter

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 pointer is at zero in the red zone, even though the canister may not feel completely empty. BREZTRI AEROSPHERE should be discarded when the dose indicator pointer is at zero in the red zone or 3 months (for the 120-inhalation canister) or 3 weeks (for the 28-inhalation canister) 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").

Storage

Store at controlled room temperature 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted to 15°C to 30°C (59°F to 86°F) [see USP]. Keep in a dry place away from heat and sunlight.

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 flames. Exposure to temperatures above 120°F (49°C) 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 (Patient Information and Instructions for Use).

Serious Asthma-Related Events

Inform patients with asthma that LABA when used alone increases the risk of asthma-related hospitalization or asthma-related death. Available data show that when ICS and LABA are used together,

such as with BREZTRI AEROSPHERE, there is not a significant increase in the risk of these events *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Not for Treatment of Acute Symptoms

Inform patients that BREZTRI AEROSPHERE is not meant to relieve acute symptoms of COPD or asthma and extra doses should not be used for that purpose. Advise patients to treat acute symptoms with an inhaled, short-acting beta$_2$-agonist/corticosteroid for asthma or, an inhaled, short-acting beta$_2$-agonist for asthma or COPD *[see Warnings and Precautions (5.2)]*. Provide patients with such medication and instruct them on how it should be used.

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

- Decreasing effectiveness of inhaled, short-acting beta$_2$-agonist/corticosteroid combination, or inhaled, short-acting beta$_2$-agonists.
- Need for more inhalations than usual of inhaled, short-acting beta$_2$-agonist/corticosteroid combination, or inhaled, short-acting beta$_2$-agonists.
- Significant decrease in lung function as outlined by the health care practitioner.

Tell patients they should not stop therapy with BREZTRI AEROSPHERE without physician guidance since symptoms may recur after discontinuation *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Do Not Use Additional Long-acting Beta$_2$-agonists or Anticholinergics

Instruct patients not to use other LABA or anticholinergic medicines *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Oropharyngeal Candidiasis

Inform patients that localized infections with *Candida albicans* occurred in the mouth and pharynx in some patients. If oropharyngeal candidiasis develops, it should be treated with appropriate local or systemic (i.e., oral) antifungal therapy while still continuing therapy with BREZTRI AEROSPHERE, but at times therapy with BREZTRI AEROSPHERE may need to be temporarily interrupted under close medical supervision. Advise patients to rinse the mouth with water without swallowing after inhalation to help reduce the risk of thrush *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Pneumonia

Patients with COPD have a higher risk of pneumonia; instruct them to contact their healthcare providers if they develop symptoms of pneumonia *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

Immunosuppression and Risk of Infections

Warn patients who are on immunosuppressant doses of corticosteroids to avoid exposure to chickenpox or measles and, if exposed, to consult their physicians without delay. Inform patients of potential worsening of existing tuberculosis, fungal, bacterial, viral, or parasitic infections, or ocular herpes simplex *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

Hypercorticism and Adrenal Suppression

Advise patients that BREZTRI AEROSPHERE may cause systemic corticosteroid effects of hypercorticism and adrenal suppression. Additionally, inform patients that deaths due to adrenal insufficiency have occurred during and after transfer from systemic corticosteroids. Patients should taper slowly from systemic corticosteroids if transferring to BREZTRI AEROSPHERE *[see Warnings and Precautions (5.8)]*.

Paradoxical Bronchospasm

As with other inhaled medicines, BREZTRI AEROSPHERE can cause paradoxical bronchospasm. If paradoxical bronchospasm occurs, instruct patients to discontinue BREZTRI AEROSPHERE and contact their healthcare provider right away *[see Warnings and Precautions (5.10)]*.

Hypersensitivity Reactions, including Anaphylaxis

Advise patients that hypersensitivity reactions (e.g., anaphylaxis, angioedema, rash, urticaria) may occur after administration of BREZTRI AEROSPHERE. Instruct patients to discontinue BREZTRI AEROSPHERE if such reactions occur *[see Warnings and Precautions (5.11)]*.

Reduction in Bone Mineral Density

Advise patients who are at an increased risk for decreased BMD that the use of corticosteroids may pose an additional risk *[see Warnings and Precautions (5.13)]*.

Effect on Growth

Inform patients that orally inhaled corticosteroids, a component of BREZTRI AEROSPHERE, may cause a reduction in growth velocity when administered to pediatric patients. Healthcare providers should closely follow the growth of pediatric patients taking corticosteroids by any route *[see Warnings and Precautions (5.14)]*.

Ocular Effects such as Cataracts or Glaucoma

Inform patients that long-term use of ICS may increase the risk of some eye problems (cataracts or glaucoma); consider regular eye examinations.

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 if any of these signs or symptoms develops *[see Warnings and Precautions (5.15)]*.

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 if any of these signs or symptoms develop *[see Warnings and Precautions (5.16)]*.

Risks Associated with Beta-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 healthcare practitioner immediately should any of these signs or symptoms develop *[see Warnings and Precautions (5.12)]*.

Manufactured for: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Wilmington, DE 19850
Manufactured by: AstraZeneca Dunkerque Production (AZDP), Dunkerque, France

BREZTRI and AEROSPHERE are registered trademarks of the AstraZeneca group of companies.
© AstraZeneca 2026

PATIENT INFORMATION

BREZTRI AEROSPHERE® (brez-TREE)

(budesonide, glycopyrrolate, and formoterol fumarate)

inhalation aerosol, for oral inhalation use

What is BREZTRI AEROSPHERE?

BREZTRI AEROSPHERE combines 3 medicines, an inhaled corticosteroid (ICS) medicine (budesonide), an anticholinergic medicine (glycopyrrolate), and a long-acting beta$_2$-adrenergic agonist (LABA) medicine (formoterol fumarate) in 1 inhaler, delivered as a propelled spray.

- ICS medicines such as budesonide help to decrease inflammation in the lungs. Inflammation in the lungs can lead to breathing problems.
- Anticholinergic medicines, such as glycopyrrolate and LABA medicines, such as formoterol fumarate 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.
- BREZTRI AEROSPHERE is a prescription medicine used long term to treat people with:
  Chronic obstructive pulmonary disease (COPD):
  - BREZTRI AEROSPHERE is used to treat COPD in adults. COPD is a chronic lung disease that includes chronic bronchitis, emphysema, or both.
  - BREZTRI AEROSPHERE is used to improve symptoms of COPD for better breathing and to reduce the number of flare-ups (the worsening of your COPD symptoms for several days).

  Asthma:
  - BREZTRI AEROSPHERE is used to prevent and control symptoms of asthma for better breathing and to prevent symptoms such as wheezing in adults and children 12 years of age and older**.**
  - BREZTRI AEROSPHERE contains formoterol fumarate. LABA medicines such as formoterol fumarate when used alone increase the risk of hospitalizations and death from asthma problems. BREZTRI AEROSPHERE contains an ICS, an anticholinergic, and a LABA. When an ICS and LABA are used together, there is not a significant risk in hospitalizations and deaths from asthma problems.
- **BREZTRI AEROSPHERE is not to be used to relieve sudden breathing problems** and will not replace a rescue inhaler**.** Always have a rescue inhaler with you to treat sudden breathing problems. If you do not have a rescue inhaler, contact your healthcare provider to have one prescribed for you.
- **BREZTRI AEROSPHERE should not be used in children less than 12 years of age.** It is not known if BREZTRI AEROSPHERE is safe and effective in children less than 12 years of age.

Do not use BREZTRI AEROSPHERE:

- to treat sudden severe symptoms of COPD or asthma.
- if you are allergic to budesonide, glycopyrrolate, formoterol, or any of the ingredients in BREZTRI AEROSPHERE. See **"What are the ingredients in BREZTRI AEROSPHERE?"** at the end of this Patient Information leaflet below for a complete list of ingredients in BREZTRI AEROSPHERE.

Before using BREZTRI 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 kidney problems.
- have weak bones (osteoporosis).
- have an immune system problem.
- have eye problems such as glaucoma or cataracts. BREZTRI AEROSPHERE may make your glaucoma worse.
- have prostate or bladder problems, or problems passing urine. BREZTRI AEROSPHERE may make these problems worse.
- have any type of viral, bacterial, parasitic, or fungal infection.
- are exposed to chickenpox or measles.
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if BREZTRI AEROSPHERE may harm your unborn baby.
- are breastfeeding. It is not known if the medicines in BREZTRI AEROSPHERE pass into your breast milk and if they can harm your baby. You and your healthcare provider should decide if you will take BREZTRI AEROSPHERE while breastfeeding.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. BREZTRI AEROSPHERE and certain other medicines may affect 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, formoterol fumarate, arformoterol tartrate, vilanterol, olodaterol, and indacaterol)
- atropine
- antifungal or anti-HIV medicines

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 BREZTRI AEROSPHERE?

Read the step-by-step instructions for using BREZTRI AEROSPHERE in the Instructions for Use provided with this Patient Information leaflet.

- Before using BREZTRI AEROSPHERE, make sure your healthcare provider has taught you how to use the inhaler and you understand how to use it correctly.
- Use BREZTRI AEROSPHERE exactly as your healthcare provider tells you to use it. **Do not** use BREZTRI AEROSPHERE more often than prescribed.
- Use 2 inhalations of BREZTRI AEROSPHERE, 2 times each day (2 puffs in the morning and 2 puffs in the evening).
- **Do not** take more than 2 inhalations of BREZTRI AEROSPHERE 2 times each day.
- If a dose (2 puffs) of BREZTRI AEROSPHERE is missed, it should be taken as soon as possible and the next dose should be taken at the usual time. Do not take more than one dose to make up for a forgotten dose.
- Rinse your mouth with water and spit the water out after each dose (2 puffs) of BREZTRI AEROSPHERE. Do not swallow the water. This will help to reduce the chance of getting a fungus infection (thrush) in the mouth and throat.
- If you take too much BREZTRI AEROSPHERE, call your healthcare provider or go to the nearest hospital emergency room right away if you have any unusual symptoms, such as worsening shortness of breath, chest pain, increased heart rate, or shakiness.
- **Do not** spray BREZTRI AEROSPHERE in your eyes. If BREZTRI AEROSPHERE gets in your eyes, rinse them well with water. If redness continues, call your healthcare provider.
- **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.

- Do not change or stop any medicines used to control or treat your breathing problems. Your healthcare provider will change your medicines as needed.
- **BREZTRI AEROSPHERE does not relieve sudden breathing problems and you should not take extra doses of BREZTRI AEROSPHERE to 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 emergency 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 of BREZTRI AEROSPHERE?
BREZTRI AEROSPHERE can cause serious side effects, including:

- **fungal infection in your mouth or throat (thrush).** Rinse your mouth with water without swallowing after using BREZTRI AEROSPHERE to help reduce your chance of getting thrush.
- **pneumonia.** People with COPD have a higher chance of getting pneumonia. BREZTRI AEROSPHERE may increase your chance of getting pneumonia. Call your healthcare provider if you notice any of the following symptoms:
  - increase in mucus (sputum) production
  - change in mucus color
  - fever
  - chills
  - increased cough
  - increased breathing problems
- **weakened immune system and increased chance of getting infections (immunosuppression).**
- **reduced adrenal function (adrenal insufficiency).** Adrenal insufficiency is a condition where the adrenal glands do not make enough steroid hormones. This can happen when you stop taking oral corticosteroid medicines (such as prednisone) and start taking a medicine containing an ICS (such as BREZTRI AEROSPHERE). During this transition period, when your body is under stress from fever, trauma (such as a car accident), infection, surgery, or worse COPD symptoms, adrenal insufficiency can get worse and may cause death.
  Symptoms of adrenal insufficiency include:
  - feeling tired
  - lack of energy
  - weakness
  - nausea and vomiting
  - low blood pressure (hypotension)
- **sudden breathing problems immediately after inhaling your medicine.** If you have sudden breathing problems immediately after inhaling your medicine, stop taking BREZTRI AEROSPHERE and call your healthcare provider right away.
- **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 your face, mouth, and tongue
  - breathing problems
- **effects on your heart.**
  - increased blood pressure
  - a fast or irregular heartbeat
  - chest pain
- **effects on your nervous system.**
  - tremor
  - nervousness
- **bone thinning or weakness (osteoporosis).**
- **slowed growth in children.** A child's growth should be checked regularly while using BREZTRI AEROSPHERE.
- **new or worsened eye problems including acute narrow-angle glaucoma and cataracts.** 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 BREZTRI AEROSPHERE may develop new or worsening urinary retention. Symptoms of urinary retention may include:
  - difficulty urinating
  - urinating frequently
  - painful urination
  - urination in a weak stream or drips

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

The most common side effects of BREZTRI AEROSPHERE include:

- upper respiratory tract infection
- pneumonia
- back pain
- thrush in your mouth and throat. Rinse your mouth with water without swallowing after use to help prevent this.
- joint pain
- flu
- headache
- high blood sugar levels
- muscle spasms
- cough
- inflammation of the sinuses
- diarrhea
- hoarseness
- painful and frequent urination (signs of a urinary tract infection)
- nausea
- difficulty sleeping
- feeling anxious
- awareness of your heart beating (palpitations)

Tell your healthcare provider about any side effect that bothers you or that does not go away.
These are not all the possible side effects of BREZTRI 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 should I store BREZTRI AEROSPHERE?

- Store BREZTRI AEROSPHERE at room temperature between 68ºF to 77ºF (20ºC to 25ºC). Keep in a dry place away from heat and sunlight.
- Store BREZTRI AEROSPHERE in the unopened foil pouch and only open when ready for use.
- **Do not** put a hole in the BREZTRI AEROSPHERE canister.
- **Do not** use or store BREZTRI AEROSPHERE near heat or a flame. Temperatures above 120ºF (49ºC) may cause the canister to burst.
- **Do not** throw the BREZTRI AEROSPHERE canister into a fire or an incinerator.
- Throw away BREZTRI AEROSPHERE 3 months after you open the foil pouch (for the 120-inhalation canister), or 3 weeks after you open the foil pouch (for the 28-inhalation canister), or when the puff indicator reaches zero “0”, whichever comes first.
- **Keep BREZTRI AEROSPHERE and all medicines out of the reach of children.**

General information about the safe and effective use of BREZTRI AEROSPHERE.

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

You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about BREZTRI AEROSPHERE that is written for health professionals.

What are the ingredients in BREZTRI AEROSPHERE?

Active ingredients: micronized budesonide, 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)

BREZTRI AEROSPHERE is a registered trademark of the AstraZeneca group of companies. © AstraZeneca 2026

Manufactured for: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Wilmington, DE 19850; Manufactured by: AstraZeneca Dunkerque Production (AZDP), Dunkerque, France

For more information, go to www.BREZTRI.com or call 1-800-236-9933.

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Revised: April 2026

INSTRUCTIONS FOR USE

BREZTRI AEROSPHERE® (brez-TREE)
(budesonide, glycopyrrolate, and formoterol fumarate)
inhalation aerosol, for oral inhalation use
120-inhalation canister

Read this Instructions for Use before you start using BREZTRI AEROSPHERE and each time you get a new refill. There may be new information. This information does not take the place of talking to your doctor about your medical condition or treatment. Your BREZTRI AEROSPHERE inhaler may be different from inhalers you have used before.

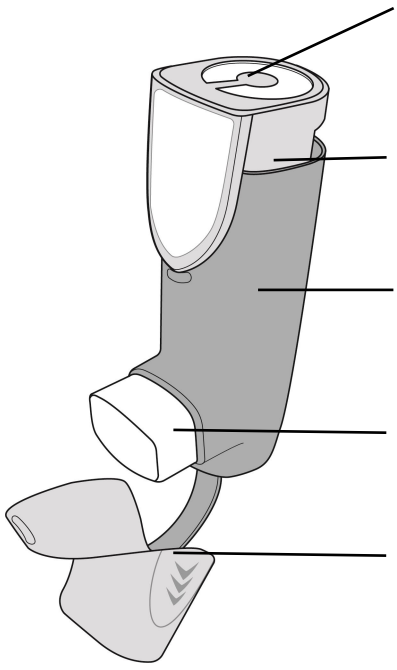
Important information

- **For oral inhalation use only.**
- Prime your BREZTRI AEROSPHERE inhaler before using it for the first time.
- Rinse the yellow actuator 1-time each week.
- Take 2 puffs of medicine in the morning and 2 puffs of medicine in the evening.
- Rinse mouth with water after the 2 puffs to reduce your chance of getting a fungal infection.

Storing your inhaler

- Store your inhaler at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- **Do not store in a humid environment, such as a bathroom.**
- Keep your inhaler and all medicines out of the reach of children.

Parts of your BREZTRI AEROSPHERE inhaler



Puff indicator
Attached to the top of the pressurized canister.

Pressurized canister (inside)
Holds the medicine.

Actuator (yellow)
Contains the pressurized canister.

Mouthpiece
Sprays the medicine.

Mouthpiece cover
Protects the mouthpiece when the inhaler is not in use.

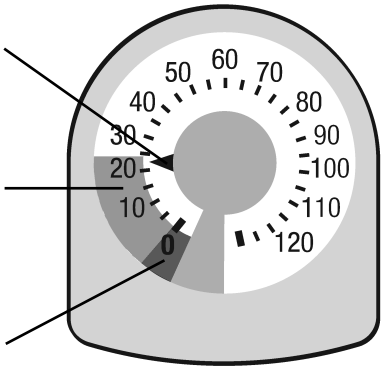
Reading the puff indicator

The puff indicator will count down by 1 each time you spray a puff of medicine.

Pointer
Points to number of puffs remaining.

Yellow zone
Order a new inhaler when the pointer is in the yellow zone.

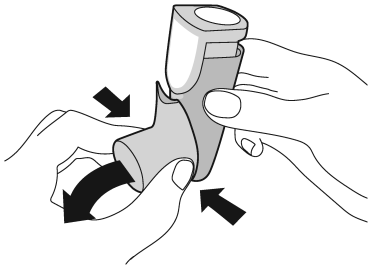
Red zone
Throw away your inhaler when the pointer is at 0 in the red zone.



Do not try to take a puff of medicine when the pointer is at **0** because you will not receive a full dose.

BEFORE FIRST USE – Prime your inhaler 4 times before first use

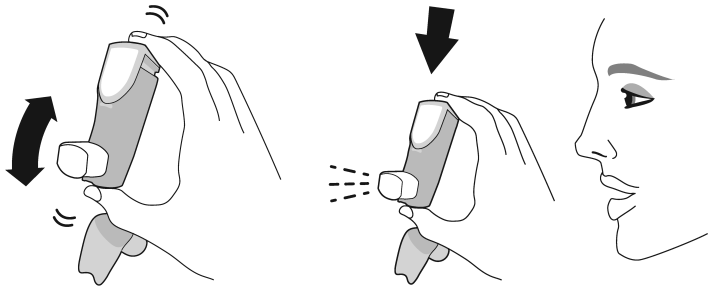
- Before you use your BREZTRI AEROSPHERE inhaler for the first time, prime it so that you will get the right amount of medicine when you use it.

Prime 1
Remove mouthpiece cover by squeezing both sides and pulling out. 

Prime 2

Shake the inhaler well and spray **1 test-puff** into the air facing away from you. Repeat Prime 2 for a total of **4 test-puffs**, shaking the BREZTRI AEROSPHERE inhaler before each test-puff.

4 total
shake and test-puffs



Do not skip priming. Extra puffs are provided for priming.

Re-prime your inhaler:

- after rinsing the yellow actuator
- if dropped
- if not used for more than 7 days

To re-prime, spray **2 test-puffs**, shaking before each test-puff.

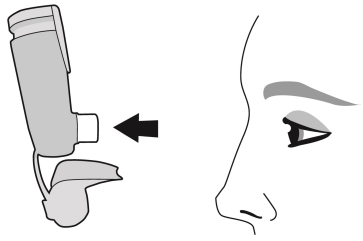
2 total
shake and test-puffs

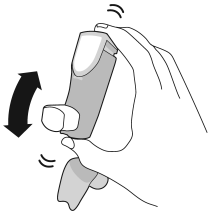
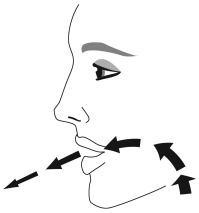
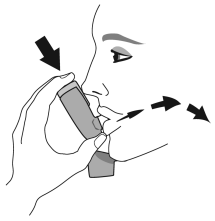
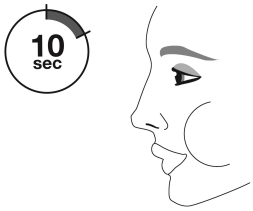
DAILY USE - Using your BREZTRI AEROSPHERE inhaler

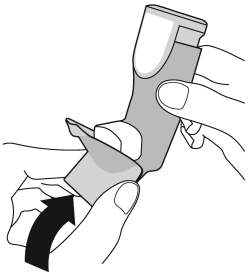
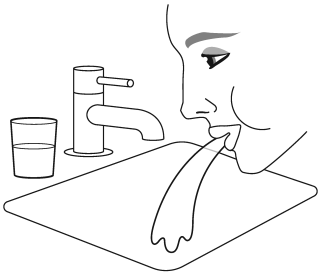
- **Dose: 2 puffs in the morning and 2 puffs in the evening.**
- Rinse mouth with water after the 2 puffs to reduce your chance of getting a fungal infection.

Step 1

Remove mouthpiece cover. Check the mouthpiece for foreign objects and remove objects before use.

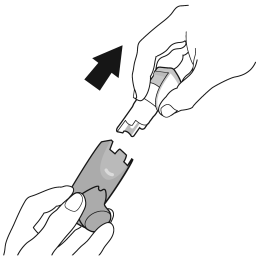
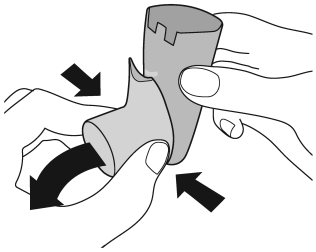


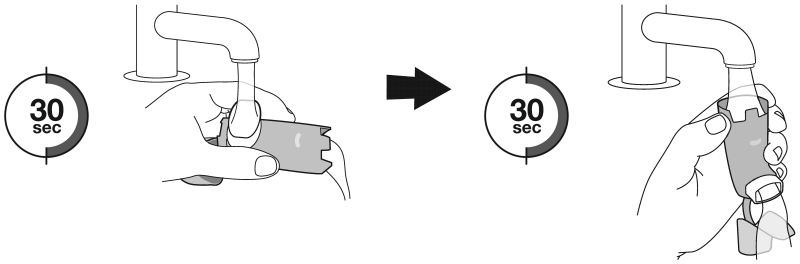
Step 2				
2.1 Shake the inhaler well before each puff. 	**2.2** Breathe out fully. 	**2.3** Place mouthpiece into mouth and close lips around the mouthpiece. 	**2.4** Start to breathe in deeply and slowly while spraying **1 puff**. Continue breathing in until you cannot anymore. 	**2.5** Hold breath for as long as you can, up to **10 seconds.** 

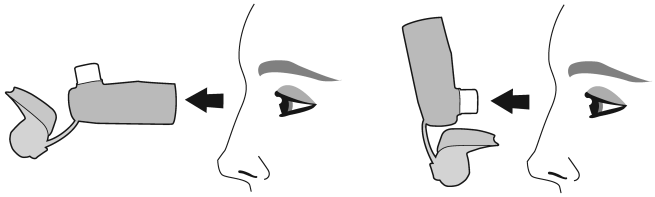
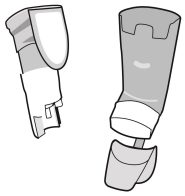
Step 3	Step 4	Step 5
Repeat all parts in Step 2 for the second puff.	Put mouthpiece cover back on. 	Rinse your mouth with water. Spit out the water. Do not swallow the water. 

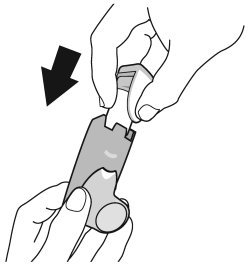
WEEKLY RINSE – Rinse your actuator 1-time each week

- Rinse the yellow actuator 1-time each week so that the medicine does not build up and block the spray through the mouthpiece.
- Keep canister dry.
- Re-prime after rinsing.

Rinse 1	Rinse 2
Remove canister and set aside. **Keep canister dry.** 	Remove the mouthpiece cover. 

Rinse 3	Rinse 4
Run warm water through the mouthpiece for 30 seconds and then through the top of the actuator for 30 seconds. Rinse for 60 seconds in total. 	Shake off as much water as you can.  Do not dry the actuator with a towel or tissue.

Rinse 5	Rinse 6
Look into the actuator and mouthpiece for medicine build-up. If there is any build-up, repeat Rinse 3, 4, and 5. 	Let the actuator air-dry, such as overnight. **Do not** put the canister back into the actuator if it is still wet. 

Rinse 7	Rinse 8
When completely dry, **replace the mouthpiece cover first** and then gently press the canister down into the actuator. 	Re-prime the inhaler by spraying **2 test-puffs,** shaking before each test-puff. **2 total shake and test-puffs**

Throwing away your BREZTRI AEROSPHERE inhaler
Throw away your inhaler in household trash when:

- puff indicator shows **0**

or

- **3 months** after your inhaler has been removed from the foil pouch.

Do not reuse or use the actuator with medicine canisters from other inhalers.
Do not puncture or throw the canister into a fire or incinerator.

Ordering a new BREZTRI AEROSPHERE inhaler

- Order a new BREZTRI AEROSPHERE inhaler when the pointer on the puff indicator is in the yellow zone.

BREZTRI AEROSPHERE is a registered trademark of the AstraZeneca group of companies.
© AstraZeneca 2026

Distributed by: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Wilmington, DE 19850

Revised: April 2026

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

INSTRUCTIONS FOR USE

BREZTRI AEROSPHERE® (brez-TREE)
(budesonide, glycopyrrolate, and formoterol fumarate)
inhalation aerosol, for oral inhalation use
28-inhalation canister

Read this Instructions for Use before you start using BREZTRI AEROSPHERE and each time you get a new refill. There may be new information. This information does not take the place of talking to your doctor about your medical condition or treatment. Your BREZTRI AEROSPHERE inhaler may be different from inhalers you have used before.

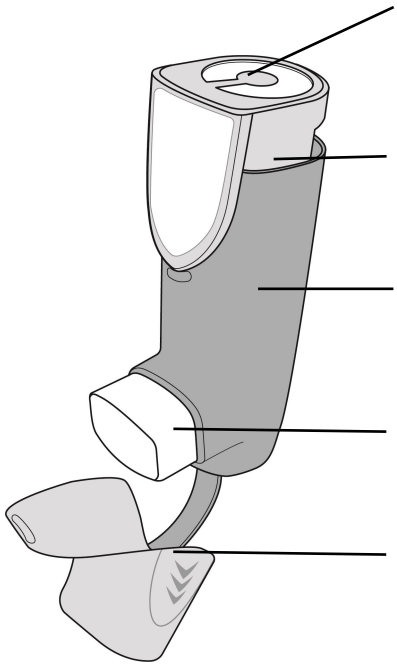
Important information

- **For oral inhalation use only.**
- Prime your BREZTRI AEROSPHERE inhaler before using it for the first time.
- Take 2 puffs of medicine in the morning and 2 puffs of medicine in the evening.
- Rinse mouth with water after the 2 puffs to reduce your chance of getting a fungal infection.

Storing your inhaler

- Store your inhaler at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- **Do not store in a humid environment, such as a bathroom.**
- Keep your inhaler and all medicines out of the reach of children.

Parts of your BREZTRI AEROSPHERE inhaler



Puff indicator
Attached to the top of the pressurized canister.

Pressurized canister (inside)
Holds the medicine.

Actuator (yellow)
Contains the pressurized canister.

Mouthpiece
Sprays the medicine.

Mouthpiece cover
Protects the mouthpiece when the inhaler is not in use.

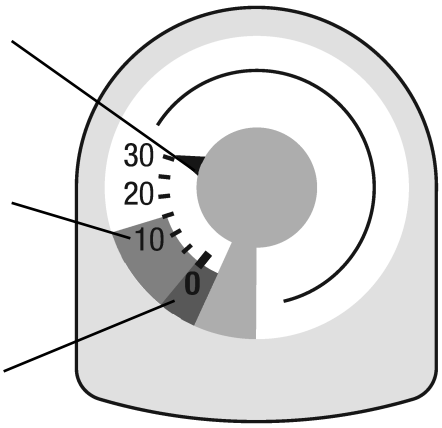
Reading the puff indicator

The puff indicator will count down by 1 each time you spray a puff of medicine.

Pointer
Points to number of puffs remaining.

Yellow zone
Order a new inhaler when the pointer is in the yellow zone.

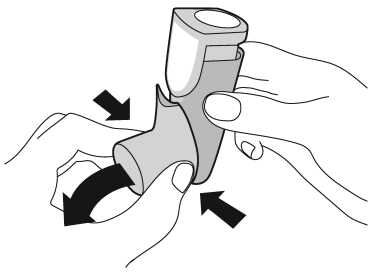
Red zone
Throw away your inhaler when the pointer is at 0 in the red zone.



Do not try to take a puff of medicine when the pointer is at **0** because you will not receive a full dose.

BEFORE FIRST USE – Prime your inhaler 4 times before first use

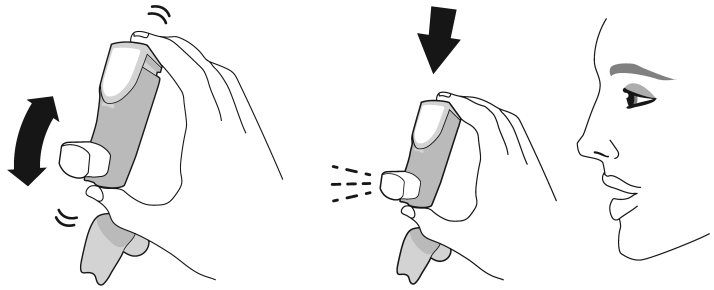
- Before you use your BREZTRI AEROSPHERE inhaler for the first time, prime it so that you will get the right amount of medicine when you use it.

Prime 1
Remove mouthpiece cover by squeezing both sides and pulling out. 

Prime 2

Shake the inhaler well and spray **1 test-puff** into the air facing away from you. Repeat Prime 2 for a total of **4 test-puffs**, shaking the BREZTRI AEROSPHERE inhaler before each test-puff.

4 total
shake and test-puffs



Do not skip priming. Extra puffs are provided for priming.

Re-prime your inhaler:

- if dropped
- if not used for more than 7 days

To re-prime, spray **2 test-puffs**, shaking before each test-puff.

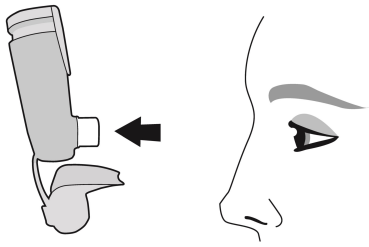
2 total
shake and test-puffs

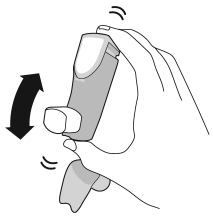
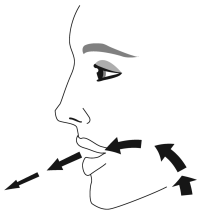
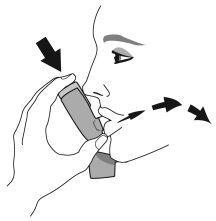
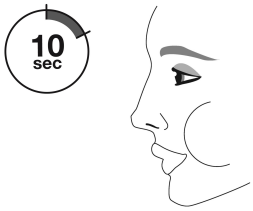
DAILY USE - Using your BREZTRI AEROSPHERE inhaler

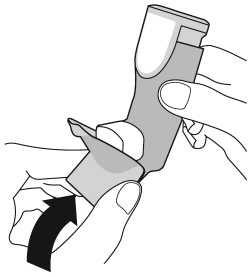
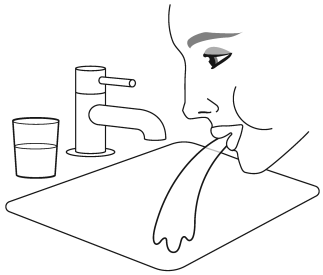
- **Dose: 2 puffs in the morning and 2 puffs in the evening.**
- Rinse mouth with water after the 2 puffs to reduce your chance of getting a fungal infection.

Step 1

Remove mouthpiece cover. Check the mouthpiece for foreign objects and remove objects before use.



Step 2				
2.1 Shake the inhaler well before each puff. 	**2.2** Breathe out fully. 	**2.3** Place mouthpiece into mouth and close lips around the mouthpiece. 	**2.4** Start to breathe in deeply and slowly while spraying **1 puff**. Continue breathing in until you cannot anymore. 	**2.5** Hold breath for as long as you can, up to **10 seconds.** 

Step 3	Step 4	Step 5
Repeat all parts in Step 2 for the second puff.	Put mouthpiece cover back on. 	Rinse your mouth with water. Spit out the water. Do not swallow the water. 

Throwing away your BREZTRI AEROSPHERE inhaler
Throw away your inhaler in household trash when:

- puff indicator shows **0**

or

- **3 weeks** after your inhaler has been removed from the foil pouch.

Do not reuse or use the actuator with medicine canisters from other inhalers.
Do not puncture or throw the canister into a fire or incinerator.

Ordering a new BREZTRI AEROSPHERE inhaler

- Order a new BREZTRI AEROSPHERE inhaler when the pointer on the puff indicator is in the yellow zone.

BREZTRI AEROSPHERE is a registered trademark of the AstraZeneca group of companies.
© AstraZeneca 2026

Distributed by: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Wilmington, DE 19850

Revised: April 2026

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

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Riltrava Aerosphere 5 micrograms/7.2 micrograms/160 micrograms pressurised inhalation, suspension

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each single actuation (delivered dose, ex-actuator) contains 5 micrograms of formoterol fumarate dihydrate, glycopyrronium bromide 9 micrograms, equivalent to 7.2 micrograms of glycopyrronium, and budesonide 160 micrograms.

This corresponds to a metered dose of 5.3 micrograms of formoterol fumarate dihydrate, glycopyrronium bromide 9.6 micrograms, equivalent to 7.7 micrograms of glycopyrronium, and budesonide 170 micrograms.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Pressurised inhalation, suspension.

White suspension.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Riltrava Aerosphere is indicated as a maintenance treatment in adult patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) who are not adequately treated by a combination of an inhaled corticosteroid and a long-acting beta2-agonist or combination of a long-acting beta2-agonist and a long-acting muscarinic antagonist (for effects on symptoms control and prevention of exacerbations see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Posology

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

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
This medicinal product can be used at the recommended dose in patients with mild to moderate renal impairment. It can also be used at the recommended dose in patients with severe renal impairment or

end-stage renal disease requiring dialysis, only if the expected benefit outweighs the potential risk (see sections 4.4 and 5.2).

Hepatic impairment
This medicinal product can be used at the recommended dose in patients with mild to moderate hepatic impairment. It can also be used at the recommended dose in patients with severe hepatic impairment, only if the expected benefit outweighs the potential risk (see sections 4.4 and 5.2).

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

Method of administration

For inhalation use.

Instructions for use
To ensure proper administration of the medicinal product, the patient should be shown how to use the inhaler correctly by a physician or other healthcare professional, who should also regularly check the adequacy of the patient's inhalation technique. The patient should be advised to read the Package Leaflet carefully and follow the instructions for use as given in the leaflet.
Note: It is important to instruct the patients to:

- Not use the inhaler if the drying agent, which is inside the foil pouch, has leaked out of its packet. For best results the inhaler should be at room temperature before use.
- 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, after weekly washing or if it has been dropped.
- Rinse their mouth out with water after inhaling the dose to minimise the risk of oropharyngeal thrush. Do not swallow.

On actuation of Riltrava Aerosphere, a volume of the suspension is expelled from the pressurised container. 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.

Patients who find it difficult to coordinate actuation with inhalation may use Riltrava Aerosphere with a spacer to ensure proper administration of the medicinal product. Riltrava Aerosphere can be used with spacer devices including the Aerochamber Plus Flow-Vu (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

Not for acute use

This medicinal product is not indicated for the treatment of acute episodes of bronchospasm, i.e. as a rescue therapy.

Paradoxical bronchospasm

Administration of formoterol/glycopyrronium/budesonide may produce paradoxical bronchospasm with an immediate wheezing and shortness of breath after dosing and may be life-threatening. Treatment with this medicinal product should be discontinued immediately if paradoxical bronchospasm occurs. The patient should be assessed, and alternative therapy instituted if necessary.

Deterioration of disease

It is recommended that treatment with this medicinal product should not be stopped abruptly. If patients find the treatment ineffective, they should continue treatment, but medical attention must be sought. Increasing use of reliever bronchodilators indicates a worsening of the underlying condition and warrants a reassessment of the therapy. Sudden and progressive deterioration in the symptoms of COPD is potentially life-threatening and the patient should undergo urgent medical assessment.

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 and formoterol. This medicinal product should be used with caution in patients with clinically significant uncontrolled and severe cardiovascular disease such as unstable ischemic heart disease, acute myocardial infarction, cardiomyopathy, cardiac arrhythmias, and severe heart failure.

Caution should also be exercised when treating patients with known or suspected prolongation of the QTc interval (QTc > 450 milliseconds for males, or > 470 milliseconds for females), either congenital or induced by medicinal products.

Systemic corticosteroid effects

Systemic effects may occur with any inhaled corticosteroid, particularly at high doses prescribed for long periods. These effects are much less likely to occur with inhalation treatment than with oral corticosteroids. Possible systemic effects include Cushing's syndrome, Cushingoid features, adrenal suppression, decrease in bone mineral density, cataract and glaucoma. Potential effects on bone density should be considered particularly in patients on high doses for prolonged periods that have co-existing risk factors for osteoporosis.

Visual disturbances

Visual disturbance may be reported with systemic and topical corticosteroid use. If a patient presents with symptoms such as blurred vision or other visual disturbances, the patient should be considered for referral to an ophthalmologist for evaluation of possible causes which may include cataract, glaucoma or rare diseases such as central serous chorioretinopathy (CSCR) which have been reported after use of systemic and topical corticosteroids (see section 4.8).

Transfer from oral therapy

Particular care is needed in patients transferring from oral steroids, since they may remain at risk of impaired adrenal function for a considerable time. Patients who have required high dose corticosteroid therapy or prolonged treatment at the highest recommended dose of inhaled corticosteroids, may also be at risk. These patients may exhibit signs and symptoms of adrenal insufficiency when exposed to severe stress. Additional systemic corticosteroid cover should be considered during periods of stress or elective surgery.

Pneumonia in patients with COPD

An increase in the incidence of pneumonia, including pneumonia requiring hospitalisation, has been observed in patients with COPD receiving inhaled corticosteroids. There is some evidence of an increased risk of pneumonia with increasing steroid dose but this has not been demonstrated conclusively across all studies.

There is no conclusive clinical evidence for intra-class differences in the magnitude of the pneumonia risk among inhaled corticosteroid products.

Physicians should remain vigilant for the possible development of pneumonia in patients with COPD as the clinical features of such infections overlap with the symptoms of COPD exacerbations. Risk factors for pneumonia in patients with COPD include current smoking, older age, low body mass index (BMI) and severe COPD.

Hypokalaemia

Potentially serious hypokalaemia may result from β_2-agonist therapy. This has the potential to produce adverse cardiovascular effects. Particular caution is advised in severe COPD as this effect may be potentiated by hypoxia. Hypokalaemia may also be potentiated by concomitant treatment with other medicinal products which can induce hypokalaemia, such as xanthine derivatives, steroids and diuretics (see section 4.5).

Hyperglycaemia

Inhalation of high doses of β_2-adrenergic agonists may produce increases in plasma glucose. Therefore, blood glucose should be monitored during treatment following established guidelines in patients with diabetes.

Co-existing conditions

This medicinal product should be used with caution in patients with thyrotoxicosis.

Anticholinergic activity

Due to its anticholinergic activity, this medicinal product should be used with caution in patients with symptomatic prostatic hyperplasia, urinary retention or with narrow-angle glaucoma. Patients should be informed about the signs and symptoms of acute narrow-angle glaucoma and should be informed to stop using this medicinal product and to contact their doctor immediately should any of these signs or symptoms develop.

Co-administration of this medicinal product with other anticholinergic containing medicinal products is not recommended (see section 4.5).

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 this medicinal product if the expected benefit outweighs the potential risk (see section 5.2).

Hepatic impairment

In patients with severe hepatic impairment, this medicinal product 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 this medicinal product, however, the potential for metabolic interactions is considered to be low based on *in-vitro* studies (see section 5.2).

Formoterol does not inhibit the CYP450 enzymes at therapeutically relevant concentrations (see section 5.2). Budesonide and glycopyrronium do not inhibit or induce CYP450 enzymes at therapeutically relevant concentrations.

The metabolism of budesonide is primarily mediated by CYP3A4 (see section 5.2). Co-treatment with strong CYP3A inhibitors, e.g. itraconazole, ketoconazole, HIV protease inhibitors and cobicistat-containing products, are expected to increase the risk of systemic side effects, and should be avoided unless the benefit outweighs the increased risk of systemic corticosteroid adverse reactions, in which case patients should be monitored for systemic corticosteroid adverse reactions. This is of limited clinical importance for short-term (1-2 weeks) treatment.

Limited data about this interaction for high-dose inhaled budesonide indicates that marked increases in plasma levels (on average four-fold) may occur if itraconazole, 200 mg once daily, is administered concomitantly with inhaled budesonide (single dose of 1000 micrograms).

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 sympathomimetics
Co-administration of this medicinal product 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 β2-adrenergic agonist adverse reactions (see section 4.4 and section 4.9).

Concomitant use of other beta-adrenergic medicinal products can have potentially additive effects; therefore, caution is required when other beta-adrenergic medicinal products are prescribed concomitantly with formoterol.

Medicinal product-induced hypokalaemia
Possible initial hypokalaemia may be potentiated by concomitant medicinal products, including xanthine derivatives, steroids and non-potassium sparing diuretics (see section 4.4). Hypokalaemia may increase the disposition towards arrhythmias in patients who are treated with digitalis glycosides.

β-adrenergic blockers
β-adrenergic blockers (including eye drops) can weaken or inhibit the effect of formoterol. Concurrent use of β-adrenergic blockers should be avoided unless the expected benefit outweighs the potential risk. If β-adrenergic blockers are required, cardio-selective β-adrenergic blockers are preferred.

Other pharmacodynamic interactions
Concomitant treatment with quinidine, disopyramide, procainamide, antihistamines, monoamine oxidase inhibitors, tricyclic antidepressants and phenothiazines can prolong the QT interval and increase the risk of ventricular arrhythmias. In addition, L-dopa, L-thyroxine, oxytocin and alcohol can impair cardiac tolerance towards beta2-sympathomimetics.

Concomitant treatment with monoamine oxidase inhibitors, including medicinal products with similar properties such as furazolidone and procarbazine, may precipitate hypertensive reactions.

There is an elevated risk of arrhythmias in patients receiving concomitant anaesthesia with halogenated hydrocarbons.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no or limited amount of data from the use of budesonide, glycopyrronium and formoterol in pregnant women.

Data on the use of inhaled budesonide in more than 2,500 exposed pregnancies indicate no increased teratogenic risk associated with budesonide. Single-dose studies in humans found that very small amounts of glycopyrronium passed the placental barrier.

There is no experience with or evidence of safety issues on the use of the propellant norflurane (HFA134a) during human pregnancy or lactation. However, studies on the effect of HFA134a on the reproductive function and embryofoetal development in animals revealed no clinically relevant adverse effects.

No animal reproductive toxicology studies have been conducted with this medicinal product. Budesonide has been shown to induce embryofoetal toxicity in rats and rabbits, a class effect of glucocorticoids. At very high doses/systemic exposure levels, formoterol caused implantation losses as well as decreases in birth weight and early postnatal survival, whereas glycopyrronium had no significant effects on reproduction (see section 5.3).

Administration of this medicinal product to pregnant women should only be considered if the expected benefit to the mother justifies the potential risk to the foetus.

Breast-feeding

A clinical pharmacology study has shown that inhaled budesonide is excreted in breast milk. However, budesonide was not detected in nursing infant blood samples. Based on pharmacokinetic parameters, the plasma concentration in the child is estimated to be less than 0.17% of the mother's plasma concentration. Consequently, no effects due to budesonide are anticipated in breast-fed children whose mothers are receiving therapeutic doses of this medicinal product. It is not known whether glycopyrronium or formoterol are excreted in human milk. Evidence of transfer of glycopyrronium and formoterol into maternal milk in rats has been reported.

Administration of this medicinal product to women who are breast-feeding should only be considered if the expected benefit to the mother is greater than any possible risk to the child.

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). Budesonide and glycopyrronium individually, did not cause any adverse effects on fertility in rats. It is unlikely that this medicinal product administered at the recommended dose will affect fertility in humans.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Riltrava Aerosphere has no or negligible influence on the ability to drive and use machines. However, dizziness is an uncommon side effect 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 corticosteroid, anticholinergic and β_2-adrenergic class effects related to the individual components of the combination. The most commonly reported adverse

reactions in patients receiving this medicinal product were pneumonia (4.6%), headache (2.7%) and urinary tract infection (2.7%).

Tabulated list of adverse reactions

The tabulated list of adverse reactions is based on the experience with this medicinal product 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
Infections and infestations	Oral candidiasis Pneumonia	Common
Immune system disorders	Hypersensitivity	Uncommon
	Angioedema	Not known
Endocrine disorders	Signs or symptoms of systemic glucocorticosteroid effects, e.g. hypofunction of the adrenal gland	Very rare
Metabolism and nutrition disorders	Hyperglycaemia	Common
Psychiatric disorders	Anxiety Insomnia	Common
	Depression Agitation Restlessness Nervousness	Uncommon
	Abnormal behaviour	Very rare
Nervous system disorders	Headache	Common
	Dizziness Tremor	Uncommon
Eye disorders	Vision blurred (see section 4.4) Cataract Glaucoma	Not known
Cardiac disorders	Palpitations	Common
	Angina pectoris Tachycardia Cardiac arrhythmias (atrial fibrillation, supraventricular tachycardia and extrasystoles)	Uncommon
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Dysphonia Cough	Common
	Throat irritation Bronchospasm	Uncommon
Gastrointestinal disorders	Nausea	Common
	Dry mouth	Uncommon
Skin and subcutaneous tissue disorders	Bruising	Uncommon
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Muscle spasms	Common
Renal and urinary disorders	Urinary tract infection	Common
	Urinary retention	Uncommon

System Organ Class	Preferred term	Frequency
General disorders and administration site conditions	Chest pain	Uncommon

Description of selected adverse reactions

Pneumonia

KRONOS was a 24-week study in a total of 1,896 patients with moderate to very severe COPD (mean post-bronchodilator screening FEV_1 50% of predicted, standard deviation [SD] 14%), 26% of whom had experienced a COPD exacerbation in the year prior to study entry. The incidence of confirmed pneumonia events reported up to 24 weeks was 1.9% (12 patients) for Riltrava Aerosphere (n=639), 1.6% (10 patients) for formoterol fumarate dihydrate/glycopyrronium (FOR/GLY) MDI 5/7.2 micrograms (n=625), 1.9% (6 patients) for formoterol fumarate dihydrate/budesonide (FOR/BUD) MDI 5/160 micrograms (n=314) and 1.3% (4 patients) for open-labelled formoterol fumarate dihydrate/budesonide Turbuhaler (FOR/BUD) TBH 6/200 micrograms (n=318). In KRONOS, there were no fatal cases of pneumonia with Riltrava Aerosphere.

ETHOS was a 52-week study in a total of 8,529 patients (in the safety population) with moderate to very severe COPD and a history of moderate or severe exacerbations within the prior 12 months (mean post-bronchodilator screening FEV_1 43% of predicted, SD 10%). The incidence of confirmed pneumonia was 4.2% (90 patients) for Riltrava Aerosphere (n=2144), 3.5% (75 patients) for formoterol fumarate dihydrate/glycopyrronium/budesonide (FOR/GLY/BUD) MDI 5/7.2/80 micrograms (n=2124), 2.3% (48 subjects) for FOR/GLY MDI 5/7.2 micrograms (n=2125) and 4.5% (96 subjects) FOR/BUD MDI 5/160 micrograms (n=2136). In ETHOS, there were five fatal cases of pneumonia during the treatment phase of the study (two with FOR/GLY/BUD MDI 5/7.2/80, three with FOR/GLY MDI and none with Riltrava Aerosphere).

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 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. When used chronically in excessive doses, systemic glucocorticosteroid effects may appear.

There is no specific treatment for an overdose with this medicinal product. 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 including triple combinations with corticosteroids, ATC code: R03AL11

Mechanism of action

Riltrava Aerosphere contains budesonide, a glucocorticosteroid, and two bronchodilators: glycopyrronium, a long-acting muscarinic antagonist (anticholinergic) and formoterol, a long-acting β_2-adrenergic agonist.

Budesonide is a glucocorticosteroid which when inhaled has a rapid (within hours) and dose dependent anti-inflammatory action in the airways.

Glycopyrronium is a long-acting, muscarinic antagonist, which is often referred to as an anticholinergic. The major targets for anticholinergic drugs are muscarinic receptors located in the respiratory tract. In the airways, it exhibits pharmacological effects through inhibition of M3 receptor at the smooth muscle leading to bronchodilation. Antagonism is competitive and reversible. Prevention of methylcholine and acetylcholine-induced bronchoconstrictive effects was dose-dependent and lasted more than 12 hours.

Formoterol is a selective β_2-adrenergic agonist that when inhaled results in rapid and long-acting relaxation of bronchial smooth muscle in patients with reversible airways obstruction. The bronchodilating effect is dose dependent, with an onset of effect within 1-3 minutes after inhalation. The duration of effect is at least 12 hours after a single dose.

Clinical efficacy

The efficacy and safety of Riltrava Aerosphere was evaluated in patients with moderate to very severe COPD in two randomised, parallel-group trials, ETHOS and KRONOS. Both studies were multicentre, double-blind studies. Patients were symptomatic with a COPD Assessment Test (CAT) score ≥10 while receiving two or more daily maintenance therapies for at least 6 weeks prior to screening.

ETHOS was a 52-week trial (N=8,588 randomised; 60% male, mean age of 65) that compared two inhalations twice daily of Riltrava Aerosphere, formoterol fumarate dihydrate/glycopyrronium (FOR/GLY) MDI 5/7.2 micrograms, and formoterol fumarate dihydrate/budesonide (FOR/BUD) MDI 5/160 micrograms. Patients had moderate to very severe COPD (post-bronchodilator FEV_1 ≥25% to <65% predicted) and were required to have a history of one or more moderate or severe COPD exacerbations in the year prior to screening. The proportion of patients with moderate, severe and very severe COPD was 29%, 61% and 11% respectively. The mean baseline FEV_1 across all groups was 1,021-1,066 mL, and during screening the mean post-bronchodilator percent predicted FEV_1 was 43% and mean CAT score was 19.6. The primary endpoint of the ETHOS trial was the rate of on-treatment moderate or severe COPD exacerbations for Riltrava Aerosphere compared with FOR/GLY MDI and FOR/BUD MDI.

KRONOS was a 24-week trial (N=1,902 randomised; 71% male, mean age of 65) that compared two inhalations twice daily of Riltrava Aerosphere, FOR/GLY MDI 5/7.2 micrograms, FOR/BUD MDI 5/160 micrograms and open-label active comparator formoterol fumarate dihydrate/budesonide Turbuhaler (FOR/BUD TBH) 6/200 micrograms. Patients had moderate to very severe COPD (post-bronchodilator FEV_1 ≥25% to <80% predicted). The proportion of patients with moderate, severe and very severe COPD was 49%, 43% and 8% respectively. The mean baseline FEV_1 across all groups was 1,050-1,193 mL, and during screening the mean post-bronchodilator percent predicted FEV_1 was 50%, over 26% of patients reported a history of one or more moderate or severe COPD exacerbation in the past year and the mean CAT score was 18.3. There was a 28-week extension, for up to 52 weeks of treatment, in a subset of subjects. The primary endpoints of the KRONOS trial were the on-treatment FEV_1 area under the curve from 0-4 hours (FEV_1 AUC_{0-4}) over 24 weeks for Riltrava Aerosphere compared to FOR/BUD MDI and the on-treatment change from baseline in morning pre-dose trough FEV_1 over 24 weeks for Riltrava Aerosphere compared to FOR/GLY MDI.

At study entry, the most common COPD medications reported in the ETHOS and KRONOS studies were ICS+LABA+LAMA (39%, 27% respectively), ICS+LABA (31%, 38% respectively) and LAMA+LABA (14%, 20% respectively).

Effect on exacerbations

Moderate or severe exacerbations:
In the 52-week ETHOS study, Riltrava Aerosphere significantly reduced the annual rate of on-treatment moderate/severe exacerbations by 24% (95% CI: 17, 31; p<0.0001) compared with FOR/GLY MDI (rate; 1.08 vs 1.42 events per patient year) and by 13% (95% CI: 5, 21; p=0.0027) compared with FOR/BUD MDI (rate; 1.08 vs 1.24 events per patient year).

The benefits observed on annualised rate of moderate/severe COPD exacerbations over 24 weeks in KRONOS were generally consistent with those observed in ETHOS. Improvements compared with FOR/GLY MDI were statistically significant; however improvements compared with FOR/BUD MDI and FOR/BUD TBH did not reach statistical significance.

Severe exacerbations (resulting in hospitalisation or death):
In ETHOS, Riltrava Aerosphere numerically reduced the annual rate of on-treatment severe exacerbations by 16% (95% CI: -3, 31; p=0.0944) compared with FOR/GLY MDI (rate; 0.13 vs 0.15 events per patient year) and significantly reduced the annual rate of on-treatment severe exacerbations by 20% (95% CI: 3, 34; p=0.0221) compared with FOR/BUD MDI (rate; 0.13 vs 0.16 events per patient year).

In both studies, benefits on exacerbations were observed in patients with moderate, severe and very severe COPD.

Effects on lung function

In ETHOS and KRONOS, Riltrava Aerosphere improved on-treatment lung function (FEV_1) compared with FOR/GLY MDI and FOR/BUD MDI (see Table 2 for ETHOS and Table 3 for KRONOS). There was a sustained effect over the 24-week treatment period in both studies, and over 52 weeks in ETHOS.

Table 2: Lung function analyses – ETHOS (spirometric sub-study)

	Riltrava Aerosphere (N=747)	**FOR/GLY MDI (N=779)**	**FOR/BUD MDI (N=755)**	**Treatment difference 95% CI**	
				Riltrava Aerosphere vs. FOR/GLY MDI	**Riltrava Aerosphere vs. FOR/BUD MDI**
Trough FEV_1 (mL) over 24 weeks, LS mean change from baseline (SE)	129 (6.5)	86 (6.6)	53 (6.5)	43 mL (25, 60) p<0.0001	76 mL (58, 94) p<0.0001#
FEV_1 AUC_{0-4} over 24 weeks; LS mean change from baseline (SE)	294 (6.3)	245 (6.3)	194 (6.3)	49 mL (31, 66) p<0.0001#	99 mL (82, 117) p<0.0001

# p-value not adjusted for multiplicity in hierarchical testing plan
LS = least squares, SE = standard error, CI = confidence intervals, N = number in Intent-to-Treat population

Table 3: Lung function analyses – KRONOS

	Riltrava Aero-sphere (N=639)	FOR/ GLY MDI (N=625)	FOR/ BUD MDI (N=314)	FOR/ BUD TBH (N=318)	Treatment difference 95% CI		
					Riltrava Aerosphere vs. FOR/GLY MDI	Riltrava Aerosphere vs. FOR/BUD MDI	Riltrava Aerosphere vs. FOR/BUD TBH
Trough FEV_1 (mL) over 24 weeks, LS mean change from baseline (SE)	147 (6.5)	125 (6.6)	73 (9.2)	88 (9.1)	22 mL (4, 39) p=0.0139	74 mL (52, 95) p<0.0001	59 mL (38, 80) p<0.0001#
FEV_1 AUC_{0-4} over 24 weeks; LS mean change from baseline (SE)	305 (8.4)	288 (8.5)	201 (11.7)	214 (11.5)	16 mL (-6, 38) p=0.1448#	104 mL (77, 131) p<0.0001	91 mL (64, 117) p<0.0001

# p-value not adjusted for multiplicity in hierarchical testing plan
LS = least squares, SE = standard error, CI = confidence intervals, N = number in Intent-to-Treat population

Symptom relief

In ETHOS, the baseline average dyspnoea scores ranged from 5.8 – 5.9 across the treatment groups. Riltrava Aerosphere significantly improved breathlessness (measured using the Transition Dyspnoea Index (TDI) focal score over 24 weeks) compared with FOR/GLY MDI (0.40 units; 95% CI: 0.24, 0.55; p<0.0001) and compared with FOR/BUD MDI (0.31 units; 95% CI: 0.15, 0.46; p<0.0001). Improvements were sustained over 52 weeks. In KRONOS, the baseline average dyspnoea scores ranged from 6.3 – 6.5 across the treatment groups. Riltrava Aerosphere significantly improved breathlessness over 24 weeks compared with FOR/BUD TBH (0.46 units; 95% CI: 0.16, 0.77; p=0.0031). Improvements compared with FOR/GLY MDI, and FOR/BUD MDI did not reach statistical significance.

Health-related quality of life

In ETHOS, Riltrava Aerosphere significantly improved disease-specific health status (as assessed by the St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ] total score) over 24 weeks compared with FOR/GLY MDI (improvement -1.62; 95% CI: -2.27, -0.97; p<0.0001) and compared with FOR/BUD MDI (improvement -1.38, 95% CI: -2.02, -0.73; p<0.0001). Improvements were sustained over 52 weeks. In KRONOS, improvements compared with FOR/GLY MDI, FOR/BUD MDI and FOR/BUD TBH did not reach statistical significance.

Use of rescue medication

In ETHOS, Riltrava Aerosphere significantly reduced the on-treatment use of rescue medication over 24 weeks compared with FOR/GLY MDI (treatment difference -0.51 puffs/day; 95% CI: -0.68, -0.34; p<0.0001) and FOR/BUD MDI (treatment difference -0.37 puffs/day; 95% CI: -0.54, -0.20; p<0.0001). Reductions were sustained over 52 weeks. In KRONOS, differences compared with FOR/GLY MDI, FOR/BUD MDI and FOR/BUD TBH were not statistically significant.

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Riltrava 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 formoterol, glycopyrronium and budesonide combination, the pharmacokinetics of each component was similar to those observed when each active substance was administered separately.

Effect of a spacer
The use of this medicinal product with the Aerochamber Plus Flow-Vu spacer in healthy volunteers increased the total systemic exposure (as measured by AUC0-t) to budesonide and glycopyrronium by 33% and 55%, respectively, while exposure to formoterol was unchanged. In patients with good inhalation technique, systemic exposure was not increased with the use of a spacer.

Absorption

Budesonide
Following inhaled administration of this medicinal product in subjects with COPD, budesonide C_{max} occurred within 20 to 40 minutes. Steady state is achieved after approximately 1 day of repeated dosing of this medicinal product and the extent of exposure is approximately 1.3 times higher than after the first dose.

Glycopyrronium
Following inhaled administration of this medicinal product in subjects with COPD, glycopyrronium C_{max} occurred at 6 minutes. Steady state is achieved after approximately 3 days of repeated dosing of this medicinal product and the extent of exposure is approximately 1.8 times higher than after the first dose.

Formoterol
Following inhaled administration of this medicinal product in subjects with COPD, formoterol C_{max} occurred within 40 to 60 minutes. Steady state is achieved after approximately 2 days of repeated dosing with this medicinal product and the extent of exposure is approximately 1.4 times higher than after the first dose.

Distribution

Budesonide
The estimated budesonide apparent volume of distribution at steady-state is 1200 L, via population pharmacokinetic analysis. Plasma protein binding is approximately 90% for budesonide.

Glycopyrronium
The estimated glycopyrronium apparent volume of distribution at steady-state is 5500 L, 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 apparent volume of distribution at steady-state is 2400 L, via population pharmacokinetic analysis. Over the concentration range of 10-500 nmol/L, plasma protein binding of formoterol ranged from 46% to 58%.

Biotransformation

Budesonide
Budesonide undergoes an extensive degree (approximately 90%) of biotransformation on first passage through the liver to metabolites of low glucocorticosteroid activity. The glucocorticosteroid activity of the major metabolites, 6 β-hydroxy-budesonide and 16α-hydroxy-prednisolone, is less than 1% of that of budesonide.

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.

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.

Elimination

Budesonide
Budesonide is eliminated via metabolism mainly catalysed by the enzyme CYP3A4. The metabolites of budesonide are excreted in urine as such or in conjugated form. Only negligible amounts of unchanged budesonide have been detected in the urine. The effective terminal elimination half-life of budesonide derived via population pharmacokinetic analysis was 5 hours.

Glycopyrronium
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 effective terminal elimination half-life of glycopyrronium derived via population pharmacokinetic analysis was 15 hours.

Formoterol
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 drug related radioactivity was excreted in the urine while 24% was eliminated in the faeces. The effective terminal elimination half-life of formoterol derived via population pharmacokinetic analysis was 10 hours.

Special populations

Age, gender, race/ethnicity and weight

Dose adjustments are not necessary based on the effect of age, gender or weight on the pharmacokinetic parameters of budesonide, glycopyrronium and formoterol. There were no major differences in total systemic exposure (AUC) for all compounds between healthy Japanese, Chinese and Western subjects. Insufficient pharmacokinetic data is available for other ethnicities or races.

Hepatic impairment
No pharmacokinetic studies have been performed with this medicinal product in patients with hepatic impairment. However, because both budesonide and formoterol are 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 affect systemic exposure.

Renal impairment
Studies evaluating the effect of renal impairment on the pharmacokinetics of budesonide, glycopyrronium and formoterol were not conducted.

The effect of renal impairment on the exposure to budesonide, glycopyrronium and formoterol for up to 24 weeks was evaluated in a population pharmacokinetic analysis. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) varied from 31-192 mL/min representing a range of moderate to no renal impairment. Simulation of the systemic exposure (AUC_{0-12}) in subjects with COPD with moderate renal

impairment (eGFR of 45 mL/min) indicates an approximate 68% increase for glycopyrronium compared to subjects with COPD with normal renal function (eGFR of >90 mL/min). Renal function was found not to affect exposure to budesonide or formoterol. Subjects with COPD with both low body weight and moderate-severe impaired renal function may have an approximate doubling of systemic exposure to glycopyrronium.

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.

No studies have been conducted with the combination of budesonide, glycopyrronium and formoterol in respect of genotoxicity, carcinogenic potential and toxicity to reproduction and development.

In animal reproduction studies, glucocorticosteroids such as budesonide have been shown to induce malformations (cleft palate, skeletal malformations). However, these animal experimental results are not relevant in humans at the recommended doses (see section 4.6). Budesonide demonstrated no tumourigenic potential in mice. In rats, an increased incidence of hepatocellular tumours was observed, considered to be a class-effect in rats from long-term exposure to corticosteroids.

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. 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 foetal weights, and low body weight gain of rat offspring before weaning at considerably higher systemic exposure than those reached during clinical use. No evidence of carcinogenicity was seen 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

3 years

To be used within 3 months of opening the pouch.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C.
Do not expose to temperatures higher than 50°C. Do not pierce the pressurised container. Store in a dry place.

6.5 Nature and contents of container

Riltrava Aerosphere is a pressurised metered dose inhaler, comprising a coated aluminium canister, a yellow plastic actuator and white mouthpiece with an attached grey plastic dust cap, and a dose indicator. Each inhaler is individually packaged in a foil laminate pouch containing a desiccant sachet and packed in to a carton.

Pack sizes of 1 container of 120 actuations.
Multipacks of 360 (3 containers of 120) actuations.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

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/1/21/1604/001 120 actuations
EU/1/21/1604/002 360 actuations (3 packs of 120)

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 6 January 2022

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 (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs 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 (MAH) shall submit the first PSUR 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 marketing authorisation holder (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

CARTON – SINGLE INHALER

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Riltrava Aerosphere 5/7.2/160 micrograms pressurised inhalation, suspension
formoterol fumarate dihydrate/glycopyrronium/budesonide

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each single actuation contains 5 micrograms of formoterol fumarate dihydrate, 9 micrograms glycopyrronium bromide equivalent to 7.2 micrograms of glycopyrronium, and 160 micrograms of budesonide.

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

Shake well before use.
Read the package leaflet 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 30°C.
Do not expose to temperatures higher than 50°C.
Do not pierce the pressurised container.
Store in a dry place.

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/1/21/1604/001 120 actuations

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

riltrava aerosphere

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON FOR MULTIPACK WITH BLUE BOX

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Riltrava Aerosphere 5/7.2/160 micrograms pressurised inhalation, suspension
formoterol fumarate dihydrate/glycopyrronium/budesonide

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each single actuation contains 5 micrograms of formoterol fumarate dihydrate, 9 micrograms glycopyrronium bromide equivalent to 7.2 micrograms of glycopyrronium, and 160 micrograms of budesonide.

3. LIST OF EXCIPIENTS

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

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Pressurised inhalation, suspension.
Multipack: 360 actuations (3 packs of 120)

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

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

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 30°C.
Do not expose to temperatures higher than 50°C.
Do not pierce the pressurised container.
Store in a dry place.

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/1/21/1604/002 360 actuations (3 packs of 120)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

riltrava aerosphere

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

INNER CARTON OF MULTIPACK (WITHOUT BLUE BOX)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Riltrava Aerosphere 5/7.2/160 micrograms pressurised inhalation, suspension
formoterol fumarate dihydrate/glycopyrronium/budesonide

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each single actuation contains 5 micrograms of formoterol fumarate dihydrate, 9 micrograms glycopyrronium bromide equivalent to 7.2 micrograms of glycopyrronium, and 160 micrograms of budesonide.

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). Component of a multipack, can't be sold separately.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Shake well before use.
Read the package leaflet 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 30°C.
Do not expose to temperatures higher than 50°C.
Do not pierce the pressurised container.
Store in a dry place.

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/1/21/1604/002 360 actuations (3 packs of 120)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

riltrava aerosphere

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

FOIL POUCH

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Riltrava Aerosphere 5/7.2/160 micrograms pressurised inhalation, suspension
formoterol fumarate dihydrate/glycopyrronium/budesonide

2. NAME 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.
Do not swallow the desiccant.

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

INHALER LABEL

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

Riltrava Aerosphere 5/7.2/160 mcg pressurised inhalation
formoterol fumarate dihydrate/glycopyrronium/budesonide
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

Opened on:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

PRESSURISED CONTAINER LABEL

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

Riltrava Aerosphere 5/7.2/160 mcg pressurised inhalation
formoterol fumarate dihydrate/glycopyrronium/budesonide
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 patient

Riltrava Aerosphere 5 micrograms/7.2 micrograms/160 micrograms, pressurised inhalation, suspension
formoterol fumarate dihydrate/glycopyrronium/budesonide

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 or pharmacist.
- 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 or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

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

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

Riltrava Aerosphere contains three active substances: formoterol fumarate dihydrate, glycopyrronium, and budesonide.
- Formoterol fumarate dihydrate and glycopyrronium belong to a group of medicines called 'bronchodilators'. They work in different ways to prevent tightening of the muscles around the airways, making it easier for air to get in and out of the lungs.
- Budesonide belongs to a group of medicines called 'corticosteroids'. These work by reducing inflammation in your lungs.

Riltrava Aerosphere is an inhaler that is used for adults with a lung disease called 'chronic obstructive pulmonary disease' (or 'COPD'), a long-term disease of the airways in the lungs.

Riltrava Aerosphere is used to make breathing easier and improve symptoms of COPD such as shortness of breath, wheezing and cough. Riltrava Aerosphere can also prevent flare-ups (exacerbations) of COPD.

Riltrava Aerosphere delivers the active substances into your lungs as you breathe in. If you use this medicine regularly twice a day, it will help to reduce the effects of COPD on your everyday life.

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

Do not use Riltrava Aerosphere
- if you are allergic to formoterol fumarate dihydrate, glycopyrronium, budesonide or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

Warnings and precautions
Riltrava Aerosphere is used as a long-term maintenance treatment for COPD. **Do not use it 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 Riltrava Aerosphere, **stop using it and tell your doctor straight away** (see 'Serious side effects' at the top of Section 4 for more information).

If your breathlessness, tightness of the chest, wheezing or coughing is getting worse while using Riltrava Aerosphere, you should continue to use Riltrava Aerosphere but contact your doctor as soon as possible, as you may need additional treatment.

Talk to your doctor before using Riltrava Aerosphere if:
- you have high blood pressure or heart problems
- you have diabetes
- you have a lung infection
- you have problems with your thyroid gland
- you have low levels of potassium in your blood
- you have prostate problems or any problems passing urine
- you have an eye problem called 'angle-closure glaucoma'
- you have kidney or liver problems.

Talk to your doctor if you think any of these may apply to you.

Children and adolescents
Riltrava Aerosphere has not been studied in children and adolescents. Do not give this medicine to children or adolescents below the age of 18 years.

Other medicines and Riltrava Aerosphere
Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. This includes medicines obtained without a prescription, and herbal medicines. This is because Riltrava Aerosphere can affect the way some medicines work. Also some medicines can affect how Riltrava Aerosphere works, or make it more likely that you will have side effects.

Tell your doctor or pharmacist if you are taking any of the following:
- medicines called beta-blockers (such as atenolol or propranolol), that may be used for high blood pressure or heart problems, or to treat glaucoma (such as timolol)
- medicines which are used to treat fungal infections – such as ketoconazole or itraconazole
- medicines which are used to treat HIV infection – such as ritonavir or cobicistat
- medicines that lower the amount of potassium in your blood, such as:
    - corticosteroids that you take by mouth (such as prednisolone),
    - diuretics – medicines that increase urine production (such as furosemide or hydrochlorothiazide), which can be used for treating high blood pressure,
    - some medicines used to treat breathing problems (such as theophylline) – called 'methylxanthines',
- any medicines that work in the same way as Riltrava Aerosphere – such as tiotropium, ipratropium, aclidinium, umeclidinium or salmeterol, arformoterol, vilanterol, olodaterol or indacaterol. Do not use Riltrava Aerosphere if you already use these medicines.
- medicines which are used to treat heart rhythm problems – such as amiodarone
- medicines which can change some electrical activity of the heart (called the 'QT interval') – such as medicines for:
    - depression (such as monoamine oxidase inhibitors or tricyclic antidepressants),
    - bacterial infections (such as erythromycin, clarithromycin or 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 Riltrava 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 this medicine.

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

Do not use this medicine 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 or use machines. However, dizziness is an uncommon side effect which should be taken into account when driving or using machines.

3. How to use Riltrava Aerosphere

Always use 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 – two puffs in the morning and two puffs in the evening.

It is important to use Riltrava Aerosphere every day – even if you have no COPD symptoms at the time.

Remember: Always rinse your mouth with water after using Riltrava Aerosphere. This is to remove any medicine which is left in the mouth. Spit this water out – do not swallow.

How to use
Riltrava Aerosphere is for inhalation use.
Please read the 'Instructions for Use' at the end of this leaflet. If you are not sure how to use Riltrava Aerosphere, talk to your doctor or pharmacist.

Using Riltrava Aerosphere with a spacer
You may find it difficult breathing in and pressing the inhaler at the same time. If this happens, talk to your doctor or pharmacist. It may help to use a 'spacer' with your inhaler.

If you use more Riltrava Aerosphere than you should
If you have used more Riltrava Aerosphere than you should, talk to a doctor or pharmacist straight away. You may need medical attention. You may notice that your heart is beating faster than usual, you feel shaky, you have problems with your sight, you have a dry mouth or you have a headache or feel sick (nausea).

If you forget to use Riltrava 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 on the same day.

If you stop using Riltrava Aerosphere
This medicine is for long-term use. Use this medicine for as long as your doctor tells you to. 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, talk to your doctor first.

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. The following side effects may happen with this medicine:

Serious side effects

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people)

Immediate breathing difficulties:
- if you get breathing difficulties straight after using Riltrava Aerosphere, such as tightness of the chest, coughing, wheezing or feeling breathless, **stop using this medicine** and **tell your doctor straight away**.

Allergic reactions:
- 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. Stop using this medicine and call for medical help straight away if you notice the serious side effects above.

Other side effects
Tell your doctor or pharmacist if you notice any of the following side effects:

Common (may affect up to 1 in 10 people)
- thrush in the mouth (a fungal infection). Rinsing your mouth out with water immediately after using Riltrava Aerosphere may help prevent this.
- feeling anxious
- difficulty sleeping
- feeling sick (nausea)
- headache
- coughing or a hoarse voice
- muscle cramps
- awareness of your heart beating (palpitations)
- high blood sugar levels (as shown in tests)
- painful and frequent urination (may be signs of a urinary tract infection)
- pneumonia (infection of the lung).

Tell your doctor if you have any of the following while using Riltrava Aerosphere, they could be symptoms of a lung infection:
- fever or chills,
- increased mucus production, change in mucus colour,
- increased cough or increased breathing difficulties.

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people)
- shaking, tremor or feeling dizzy
- dry mouth, or mild irritation in the throat
- bruising of the skin
- feeling restless, nervous or agitated
- depression
- fast heart beat or uneven heart beat
- chest pain or tightening in the chest (angina pectoris)

Very rare (may affect up to 1 in 10,000 people)
- changes in behaviour
- an effect on the adrenal gland

Not known (frequency cannot be estimated from the available data):
- blurred vision
- clouding of the lens of your eyes (signs of cataract)
- increased pressure in the eye (glaucoma)
- swelling of your face, particularly around your mouth (swelling of your tongue or throat may make it difficult to swallow)

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 Riltrava Aerosphere

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

Do not use Riltrava Aerosphere 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.

After opening the pouch, the inhaler must be used within 3 months.

Keep the inhaler inside the sealed pouch – only remove the inhaler from the sealed pouch immediately before first use. On the day the pouch is opened, write the date on the inhaler label in the space provided.

Do not store above 30°C. Store in a dry place.

For best results, the inhaler should be at room temperature before you use it.

Do not break, puncture or burn the pressurised container, even when apparently empty. Do not use or store near heat or open flames.

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 Riltrava Aerosphere contains
The active substances are formoterol fumarate dihydrate, glycopyrronium and budesonide.

Each single inhalation provides a delivered dose (the dose leaving the mouthpiece) of 5 micrograms of formoterol fumarate dihydrate, 9 micrograms glycopyrronium bromide equivalent to 7.2 micrograms glycopyrronium and 160 micrograms of budesonide.

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

What Riltrava Aerosphere looks like and contents of the pack
Riltrava Aerosphere is a pressurised inhalation, suspension.

Riltrava Aerosphere comes as a canister with a dose indicator, supplied with a yellow plastic actuator body and white mouthpiece. The mouthpiece is covered with a removable grey protective cap.

Riltrava Aerosphere is supplied in a foil pouch that contains a drying packing (desiccant) and packed into a carton.

Each inhaler contains 120 puffs. Additionally, there are multipacks containing 3 pressurised containers with 120 puffs, each.

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
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

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

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 BV
Tel: +31 85 808 9900

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

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Portugal
Tecnimede - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A.
Tel: +351 21 041 41 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 (Northern Ireland)
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

This leaflet was last revised in

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

Read prior to using inhaler

INSTRUCTIONS FOR USE

RILTRAVA AEROSPHERE
(formoterol fumarate dihydrate, glycopyrronium and budesonide)
Pressurised inhalation, suspension
For oral inhalation use

Please read these instructions carefully.
Your Riltrava Aerosphere (called "inhaler" in this leaflet) may be different from inhalers you have used before.

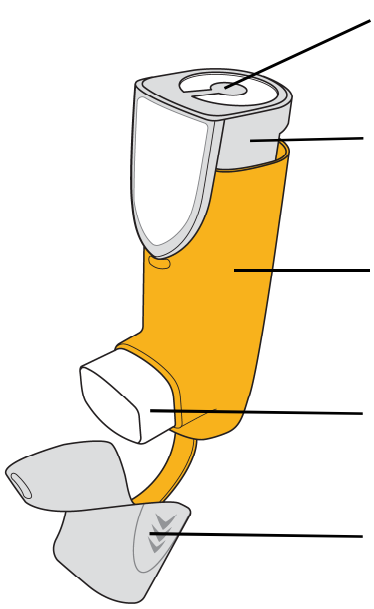
Important information

- **For oral inhalation use only**
- **Prepare your inhaler for its first time use by priming it**
- **Rinse your yellow actuator weekly**
- **Take 2 puffs of medicine in the morning and 2 puffs of medicine in the evening**

Storing your inhaler

- Do not store above 30°C. Store in a dry place
- **Do not store in a humid environment, such as a bathroom**
- Keep your inhaler and all medicines out of the sight and reach of children

Parts of your inhaler



Puff indicator
Attached to the top of the pressurised canister.

Pressurised Canister (inside)
Holds the medicine.

Actuator
Contains the pressurised canister.

Mouthpiece
Sprays the medicine.

Mouthpiece cover
Protects the mouthpiece when the inhaler is not in use.

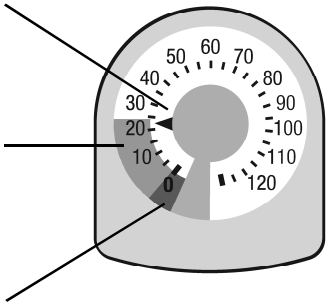
Reading the puff indicator

ⓘ **The puff indicator will count down by 1 each time you spray a puff of medicine.**

Pointer
Points to number of puffs remaining

Yellow zone
Order a new inhaler when the pointer is in the yellow zone

Red zone
Throw away your inhaler when the pointer is at 0 in the red zone



ⓘ **Do not try to take a puff when the pointer is at 0 because you will not receive a full dose.**

Ordering a new inhaler

- Order a new inhaler when the pointer on the puff indicator is in the yellow zone.

Throwing away your inhaler

Throw away your inhaler following local guidelines when:

- puff indicator shows 0

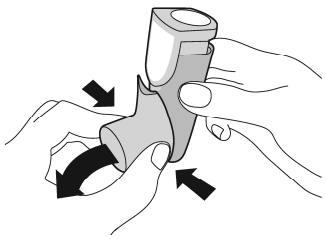
or

- **3 months** after your inhaler has been removed from the foil pouch

Do not reuse or use the actuator with medicine canisters from other inhalers.
Do not puncture or throw the canister into a fire or incinerator.

BEFORE FIRST USE – Prime your inhaler 4 times before first use

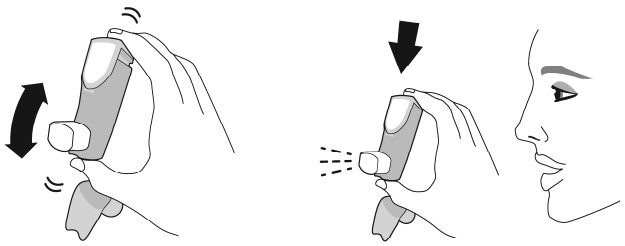
- Before you use your inhaler for the first time, prime it so that you will get the right amount of medicine when you use it.

Prime 1
Remove mouthpiece cover. 

Prime 2

Shake the inhaler well and spray **1 Test-puff** into the air facing away from you. Repeat for a total of
4 Test-puffs, shaking before each Test-puff.

x4 total
Shake and Test-puffs



ⓘ Extra puffs are provided for priming. **Do not skip priming.**

ⓘ **Re-prime your inhaler:**

- after rinsing the actuator
- if dropped
- if not used for more than 7 days

To re-prime, spray **2 Test-puffs**, shaking before each Test-puff.

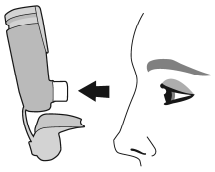
x2 total
Shake and Test-puffs

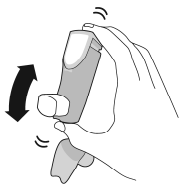
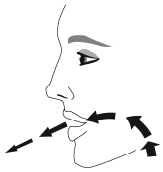
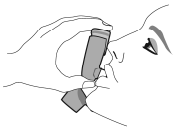
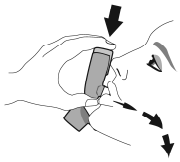
DAILY USE, morning & evening – Inhale your medicine

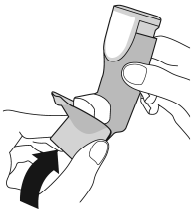
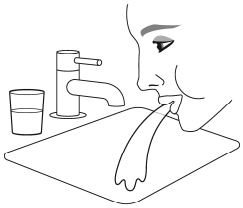
- **Daily Dose: 2 puffs in the morning and 2 puffs in the evening.**
- Rinse mouth with water after the 2 puffs to prevent fungal infection.

Step 1

Remove mouthpiece cover. **Check the mouthpiece for foreign objects and remove objects before use.**

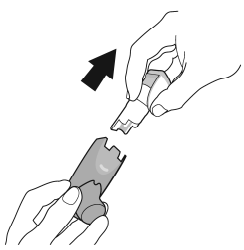
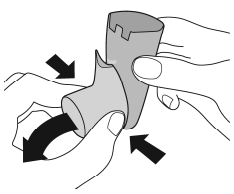


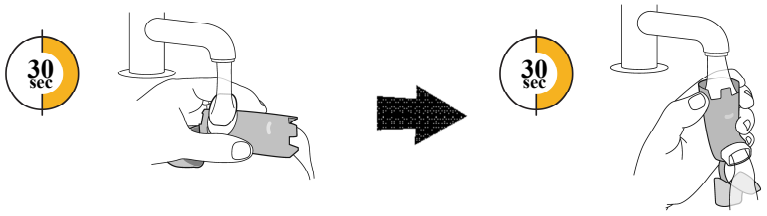
Step 2				
Shake the inhaler well before each puff. 	Breathe out fully. 	Place mouthpiece into mouth and close lips around the mouthpiece. Tilt your head back, keeping your tongue below the mouthpiece. 	Start to breathe in deeply and slowly while spraying **1 puff**. Continue breathing in until you cannot any more. 	Hold breath for as long as you can, up to **10 seconds.** 

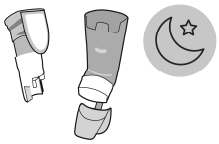
Step 3	Step 4	Step 5
Repeat Step 2 for a second puff	Put mouthpiece cover back on. 	Rinse mouth with water. Spit out water. **Do not swallow.** 

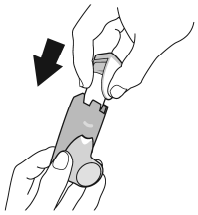
WEEKLY RINSE – Rinse your actuator once a week

- **Rinse yellow actuator weekly** so that medicine does not build up and block the spray through the mouthpiece.
- **Do not allow the canister to get wet.**
- **Re-prime after rinsing.**

Rinse 1	Rinse 2
Remove canister and set aside. **Do not allow the canister to get wet.** 	Remove mouthpiece cover. 

Rinse 3	Rinse 4
Run warm water through the mouthpiece for 30 seconds and then through the top of the actuator for 30 seconds. **Rinse for 60 seconds in total.** 	**Shake off as much water as you can.**  **Do not dry with a towel or tissue.**

Rinse 5	Rinse 6
Look into the actuator and mouthpiece for medicine build-up. If there is any build-up, repeat steps Rinse 3 through 5. 	Air-dry, preferably overnight. **Do not** put the canister back into the actuator if it is still wet. 

Rinse 7	Rinse 8
When dry, **replace the mouthpiece cover first** and then gently press the canister down into the actuator. 	Re-prime the inhaler by spraying **2 Test-puffs,** shaking before each Test-puff. **x2 total Shake and Test-puffs**

CDS	
Drug Substance	budesonide/ glycopyrronium/ formoterol
Document Number	[redacted]
Version	[redacted]
Date	[redacted] 20[redacted]
Supersedes	Version [redacted] / [redacted] 20[redacted]

Core Data Sheet

BREZTRI AEROSPHERE, pressurised inhalation, suspension

budesonide/glycopyrronium/formoterol fumarate dihydrate, 160/7.2/5.0 micrograms/actuation,

budesonide/glycopyrronium/formoterol fumarate dihydrate, 160/14.4/5.0 micrograms/actuation

[redacted]

[redacted]

P2～P33は新薬承認情報提供時に非公表のため削除とした

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：ブデソニド／グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物

版番号：■

1.7　同種同効品一覧表
ビレーズトリ 14.4 エアロスフィア 56 吸入
ビレーズトリ 14.4 エアロスフィア 120 吸入

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

標題ページ 1
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 4

1.7.1　同種同効品一覧表

本剤及び本剤の同種同効品としてエナジア吸入用カプセル中用量／エナジア吸入用カプセル高用量及びテリルジー100 エリプタ 14 吸入用／テリルジー100 エリプタ 30 吸入用／テリルジー200 エリプタ 14 吸入用／テリルジー200 エリプタ 30 吸入用の情報を表 1 に示す。

表 1　　同種同効品一覧

販売名	ビレーズトリ 14.4 エアロスフィア 56 吸入／ ビレーズトリ 14.4 エアロスフィア 120 吸入	エナジア吸入用カプセル中用量／ エナジア吸入用カプセル高用量	テリルジー100 エリプタ 14 吸入用／ テリルジー100 エリプタ 30 吸入用／ テリルジー200 エリプタ 14 吸入用／ テリルジー200 エリプタ 30 吸入用
一般名	ブデソニド／ グリコピロニウム臭化物／ ホルモテロールフマル酸塩水和物	インダカテロール酢酸塩／ グリコピロニウム臭化物／ モメタゾンフランカルボン酸エステル	フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ ウメクリジニウム臭化物／ ビランテロールトリフェニル酢酸塩
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	グラクソ・スミスクライン株式会社
効能又は効果	○慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の諸症状の緩解（吸入ステロイド剤、長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入β2 刺激剤の併用が必要な場合） ○気管支喘息（吸入ステロイド剤、長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入β_2刺激剤の併用が必要な場合）	気管支喘息（吸入ステロイド剤、長時間作用性吸入β_2刺激剤及び長時間作用性吸入抗コリン剤の併用が必要な場合）	テリルジー100 エリプタ ○気管支喘息（吸入ステロイド剤、長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入β_2刺激剤の併用が必要な場合） ○慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解（吸入ステロイド剤、長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入β_2刺激剤の併用が必要な場合） テリルジー200 エリプタ 気管支喘息（吸入ステロイド剤、長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入β_2刺激剤の併用が必要な場合）
添付文書改訂日	2025 年 9 月（承認申請時）	2025 年 5 月（第 7 版）	2023 年 9 月（第 4 版）

＊＊2025年5月改訂（第7版）
＊2021年12月改訂（第6版）

貯法：室温保存

＊＊**有効期間**：36ヵ月

日本標準商品分類番号
87229

	中用量	高用量
承認番号	30200AMX00492000	30200AMX00493000
販売開始	2020年8月	2020年8月

3成分配合喘息治療剤
インダカテロール酢酸塩／グリコピロニウム臭化物／
モメタゾンフランカルボン酸エステル吸入用カプセル

エナジア® 吸入用カプセル中用量
エナジア® 吸入用カプセル高用量
ENERZAIR® inhalation capsules

処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

NOVARTIS

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悪化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。］［9.1.6参照］

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.4 有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症の患者［ステロイドの作用により症状を悪化させるおそれがある。］

2.5 デスモプレシン酢酸塩水和物（男性における夜間多尿による夜間頻尿）を投与中の患者［10.1参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	エナジア吸入用カプセル中用量	エナジア吸入用カプセル高用量
有効成分	1カプセル中インダカテロール酢酸塩173μg（インダカテロールとして150μg）、グリコピロニウム臭化物63μg（グリコピロニウムとして50μg）及びモメタゾンフランカルボン酸エステル80μg※	1カプセル中インダカテロール酢酸塩173μg（インダカテロールとして150μg）、グリコピロニウム臭化物63μg（グリコピロニウムとして50μg）及びモメタゾンフランカルボン酸エステル160μg※
添加剤	乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム	

※：モメタゾンフランカルボン酸エステルの配合量は、本剤中用量とアテキュラ吸入用カプセル中用量で、また本剤高用量とアテキュラ吸入用カプセル高用量でそれぞれ異なるが、肺に到達し薬効発現が期待されるモメタゾンフランカルボン酸エステルの粒子量は、中用量同士、高用量同士で同程度である。（アテキュラ吸入用カプセル：インダカテロール酢酸塩及びモメタゾンフランカルボン酸エステルの配合剤）

3.2 製剤の性状

販売名		エナジア吸入用カプセル中用量	エナジア吸入用カプセル高用量
性状	外観	キャップが緑色透明、ボディが無色透明の硬カプセル	キャップが緑色透明、ボディが無色透明の硬カプセル
	内容物	白色の粉末	白色の粉末
識別コード		㊿・IGM150-50-80	㊿・IGM150-50-160
外形			
			
大きさ（約）		長径：16.0mm 短径：5.8mm 質量：0.074g	長径：16.0mm 短径：5.8mm 質量：0.074g

4．効能又は効果

気管支喘息（吸入ステロイド剤、長時間作用性吸入β_2刺激剤及び長時間作用性吸入抗コリン剤の併用が必要な場合）

5．効能又は効果に関連する注意

患者に対し、次の注意を与えること。
本剤は発現した発作を速やかに軽減する薬剤ではないので、急性の発作に対しては使用しないこと。

6．用法及び用量

通常、成人にはエナジア吸入用カプセル中用量1回1カプセル（インダカテロールとして150μg、グリコピロニウムとして50μg及びモメタゾンフランカルボン酸エステルとして80μg）を1日1回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。
なお、症状に応じてエナジア吸入用カプセル高用量1回1カプセル（インダカテロールとして150μg、グリコピロニウムとして50μg及びモメタゾンフランカルボン酸エステルとして160μg）を1日1回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。

7．用法及び用量に関連する注意

7.1 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。［14.1.2参照］

7.2 本剤は1日1回、時間を問わず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。

8．重要な基本的注意

8.1 本剤は喘息の急性症状を速やかに軽減する薬剤ではないので、毎日規則正しく使用するよう患者を指導すること。

8.2 本剤の投与期間中に発現する気管支喘息の急性の発作に対しては、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。
そのような状態では患者の生命が脅かされる可能性があるので、患者の症状に応じてステロイド療法の強化（本剤のより高い用量への変更等）を考慮すること。

8.3 本剤の投与終了後に症状の悪化があらわれることがあるので、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 本剤の投与期間中に喘息に関連した事象及び喘息の悪化があらわれることがある。本剤の投与開始後に喘息症状がコントロール不良であったり、悪化した場合には、患者自身の判断で本剤の吸入を中止せずに、医師に相談するよう指導すること。

8.5 本剤は患者の喘息症状に応じて最適な用量を選択する必要があるため、本剤の投与期間中は患者を定期的に診察すること。

8.6 全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いが、吸入ステロイド剤の投与により全身性の作用（クッシング症候群、クッシング様症状、副腎皮質機能抑制、小児の成長遅延、骨密度の低下、白内障、緑内障を含む）が発現する可能性があるの

®登録商標

で、吸入ステロイド剤の投与量は患者毎に喘息をコントロールできる最少用量に調節すること。特に長期間、高用量投与の場合には定期的に検査を行い、全身性の作用が認められた場合には患者の喘息症状を観察しながら適切な処置を行うこと。

8.7 本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。

8.8 過度に使用を続けた場合、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・用量を超えて使用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を理解させ、1日1回を超えて使用しないよう注意を与えること。本剤の気管支拡張作用は通常24時間持続するので、その間は次の投与を行わないこと。[13.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 結核性疾患又は感染症（有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症を除く）の患者

症状を悪化させるおそれがある。

9.1.2 甲状腺機能亢進症の患者

症状を悪化させるおそれがある。

9.1.3 心血管障害（冠動脈疾患、急性心筋梗塞、不整脈、高血圧、心不全、QT間隔延長等）の患者又はこれらの既往歴のある患者

症状を悪化させるおそれがある。

9.1.4 糖尿病の患者

血糖値をモニタリングするなど慎重に投与すること。高用量のβ_2刺激剤又はステロイド剤を投与すると、血糖値が上昇するおそれがある。

9.1.5 てんかん等の痙攣性疾患のある患者

痙攣の症状を悪化させるおそれがある。

9.1.6 前立腺肥大（排尿障害のある場合を除く）のある患者

排尿障害が発現するおそれがある。[2.2参照]

9.1.7 低酸素血症の患者

血清カリウム値に注意すること。低酸素血症により血清カリウム値の低下の心リズムに及ぼす影響が増強されることがある。[11.1.2参照]

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/min/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

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。グリコピロニウムの血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。[16.6.2参照]

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。モメタゾンフランカルボン酸エステルの経皮又は経口投与による動物実験（ラット、ウサギ）で催奇形性作用が報告されている。インダカテロールの動物実験（ウサギ）で骨格変異の発生率増加を伴う生殖発生毒性が報告されている。また、インダカテロール及びグリコピロニウムの動物実験で胎盤通過性が報告されている（インダカテロール：ラット、グリコピロニウム：マウス、ウサギ、イヌ）。

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。インダカテロール、グリコピロニウム及びモメタゾンフランカルボン酸エステルの動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。

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

インダカテロールは主に代謝酵素チトクロームP450 3A4（CYP3A4）で代謝され、またP糖蛋白（Pgp）の基質である。モメタゾンフランカルボン酸エステルの代謝にはCYP3A4が関与している。[16.4参照]

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デスモプレシン酢酸塩水和物 ミニリンメルト （男性における夜間多尿による夜間頻尿） [2.5参照]	低ナトリウム血症が発現するおそれがある。	機序不明

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4を阻害する薬剤 エリスロマイシン等 [16.7.1、16.7.4、16.7.7参照]	ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。	CYP3A4の活性を阻害することにより、モメタゾンフランカルボン酸エステルの代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある。
	インダカテロールの血中濃度が上昇するおそれがある。エリスロマイシンとの併用投与によりインダカテロールのCmax及びAUCがそれぞれ1.2倍及び1.4～1.6倍に上昇したとの報告がある。	CYP3A4の活性を阻害することにより、インダカテロールの代謝が阻害され、血中濃度が上昇すると考えられる。
P糖蛋白を阻害する薬剤 ベラパミル等 [16.7.2参照]	インダカテロールの血中濃度が上昇するおそれがある。ベラパミルとの併用投与によりインダカテロールのCmax及びAUCがそれぞれ1.5倍及び1.4～2.0倍に上昇したとの報告がある。	P糖蛋白の活性を阻害することにより、インダカテロールの排泄が阻害され、血中濃度が上昇すると考えられる。
リトナビル [16.7.3参照]	インダカテロールのAUCが上昇するおそれがある。リトナビルとの併用投与によりインダカテロールのAUCが1.6～1.8倍に上昇したとの報告がある。	CYP3A4及びP糖蛋白の活性を阻害することにより、インダカテロールの代謝及び排泄が阻害されると考えられる。
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 MAO阻害剤 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。
交感神経刺激剤	インダカテロールの作用が増強するおそれがある。	交感神経刺激剤との併用により、アドレナリン作動性神経刺激が増大する可能性がある。
キサンチン誘導体 ステロイド剤 利尿剤 サイアザイド系利尿剤 サイアザイド系類似利尿剤 ループ利尿剤 [11.1.2参照]	低カリウム血症による心血管事象（不整脈）を起こすおそれがあるため、血清カリウム値に注意すること。	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が増強する可能性がある。 ステロイド剤及びこれらの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可能性がある。
β遮断剤（点眼剤を含む）	インダカテロールの作用が減弱するおそれがある。やむを得ず併用する場合には、心選択性β遮断剤が望ましいが、注意すること。	β遮断剤との併用により、インダカテロールの作用が拮抗される可能性がある。

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 アナフィラキシー（頻度不明）

血管浮腫、呼吸困難、舌・口唇・顔面の腫脹、蕁麻疹、皮疹などがあらわれることがある。

11.1.2 重篤な血清カリウム値の低下（頻度不明）

[9.1.7、10.2参照]

11.1.3 心房細動（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
感染症および寄生虫症	—	—	カンジダ症、尿路感染
代謝および栄養障害	—	—	高血糖
神経系障害	—	—	頭痛
心臓障害	—	—	頻脈
呼吸器、胸郭および縦隔障害	発声障害(8.7%)	—	口腔咽頭痛、咳嗽
胃腸障害	—	—	胃腸炎、口内乾燥
皮膚および皮下組織障害	—	—	発疹、そう痒症
筋骨格系および結合組織障害	—	筋痙縮、筋骨格痛	—
腎および尿路障害	—	—	排尿困難
一般・全身障害および投与部位の状態	—	—	発熱

13. 過量投与

13.1 症状

β_2刺激剤の薬理学的作用による症状（頻脈、振戦、動悸、頭痛、悪心、嘔吐、傾眠、心室性不整脈、代謝性アシドーシス、低カリウム血症及び高血糖等）、抗コリン剤の薬理学的作用による症状（口内乾燥、動悸、排尿困難、眼圧上昇、便秘等）やステロイド剤による副腎皮質系機能抑制が発現するおそれがある。[8.8参照]

13.2 処置

β刺激作用による心血管症状に対する治療剤として心選択性β遮断剤があるが、気管支痙攣を誘発する可能性があるため、使用にあたっては十分に注意すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 吸入前

(1) 医療従事者は、患者に専用の吸入用器具（ブリーズヘラー®）及び使用説明文書を渡し、正しい使用方法を十分に指導すること。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。

(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。

14.1.2 吸入時

本剤は吸入用カプセルであり、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。[7.1参照]

14.1.3 吸入後

局所的な副作用（カンジダ症又は発声障害等）を予防するため、本剤吸入後に、うがいを実施するよう患者を指導すること。ただし、うがいが困難な場合には、口腔内をすすぐよう指導すること。また、口に含んだ水を飲み込まないよう指導すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

日本人健康成人に本剤中用量（150/50/80μg）又は本剤高用量（150/50/160μg）を反復吸入投与したとき、投与初日及び投与14日目のインダカテロール、グリコピロニウム及びモメタゾンフランカルボン酸エステルの血漿中濃度はそれぞれ15分、5分及び1～2時間（中央値）で最高値に達した。AUCから算出した累積率（Racc、平均値）は、インダカテロールで3.09～3.32、グリコピロニウムで2.74～2.86、モメタゾンフランカルボン酸エステルで1.37～1.50であった。

日本人健康成人に本剤150/50/80又は150/50/160μgを1日1回反復吸入投与したときのインダカテロール、グリコピロニウム及びモメタゾンフランカルボン酸エステルの薬物動態パラメータ

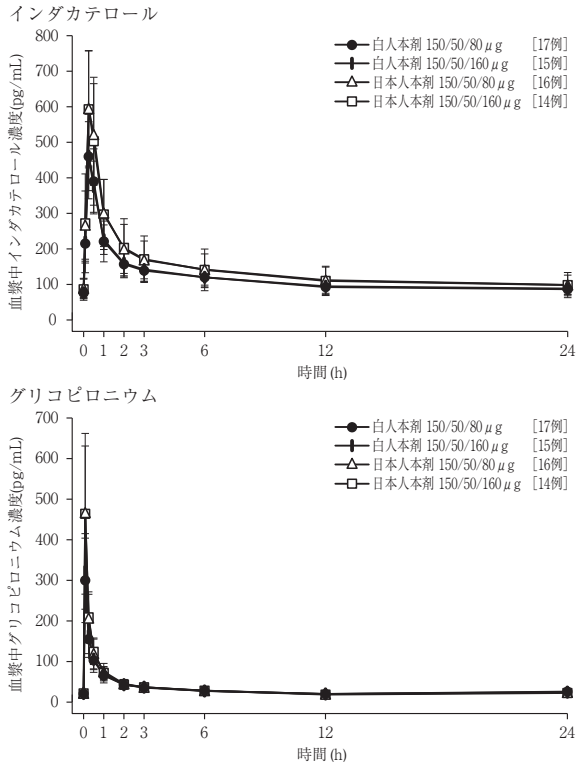
薬物動態パラメータ	投与日	インダカテロール 150/50/80μg 16例	インダカテロール 150/50/160μg 14例
Tmax（h）	Day1	0.250 (0.250-0.500)	0.250 (0.250-0.250)
	Day14	0.250 (0.250-0.250)	0.250 (0.250-0.250)
Cmax（pg/mL）	Day1	388±98.2	338±96.8
	Day14	595±162	593±165
$AUC_{0\text{-}24h}$（h・pg/mL）	Day1	1090±273	1010±347
	Day14	3360±1020	3330±1240

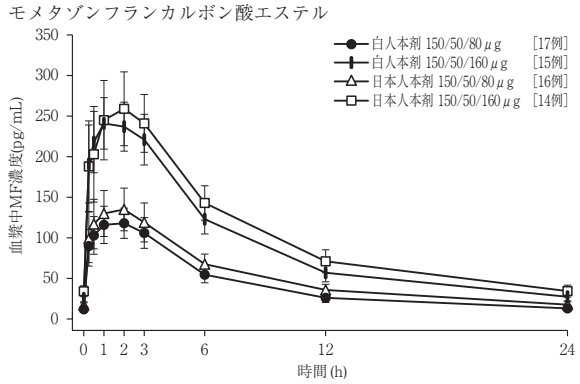
薬物動態パラメータ	投与日	グリコピロニウム 150/50/80μg 16例	グリコピロニウム 150/50/160μg 14例
Tmax（h）	Day1	0.0833 (0.0833-0.0833)	0.0833 (0.0833-0.0833)
	Day14	0.0833 (0.0833-0.0833)	0.0833 (0.0833-0.08330)
Cmax（pg/mL）	Day1	318±170	296±141
	Day14	467±164	464±198
$AUC_{0\text{-}24h}$（h・pg/mL）	Day1	294±74.4	278±87.8
	Day14	772±162	751±131

薬物動態パラメータ	投与日	モメタゾンフランカルボン酸エステル 150/50/80μg 16例	モメタゾンフランカルボン酸エステル 150/50/160μg 14例
Tmax（h）	Day1	2.00 (0.500-3.00)	1.00 (0.250-2.00)
	Day14	2.00 (0.250-3.00)	2.00 (0.250-3.00)
Cmax（pg/mL）	Day1	105±17.2	197±36.0
	Day14	141±26.5	268±50.6
$AUC_{0\text{-}24h}$（h・pg/mL）	Day1	936±141	1730±291
	Day14	1270±202	2540±357

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。

日本人及び白人健康成人に本剤150/50/80又は150/50/160μgを1日1回14日間反復吸入投与したときのインダカテロール、グリコピロニウム及びモメタゾンフランカルボン酸エステルの14日目の血漿中濃度推移





MF：モメタゾンフランカルボン酸エステル
血漿中濃度は、平均値±標準偏差で示した。

本剤を吸入投与したときの定常状態におけるインダカテロール、グリコピロニウム、及びモメタゾンフランカルボン酸エステルの血漿中トラフ濃度は、単剤投与時のインダカテロールマレイン酸塩、グリコピロニウム、及びモメタゾンフランカルボン酸エステル（ツイストヘラーによる中用量400μg及び高用量800μg）と同程度であった。

16.2 吸収

健康成人に本剤を吸入投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、インダカテロールで約43%[1]、グリコピロニウムで40%[2]と推定された（外国人のデータ）。

健康成人にインダカテロールを経口投与[注]したときの吸入投与時に対する相対的バイオアベイラビリティは46%であり、インダカテロールは消化管からも吸収されることが考えられた[3]（外国人のデータ）。

健康成人にグリコピロニウムを吸入投与したときの血漿中曝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]の絶対的バイオアベイラビリティは約5%であった[2]（外国人のデータ）。

16.3 分布

インダカテロールのヒト血清中蛋白結合率は94%～95%、ヒト血漿中蛋白結合率は95%～96%であった[4]。

健康成人にインダカテロールを静脈内投与したときの分布容積は2,560Lであった[1]（外国人のデータ）。

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[5]。

健康成人にグリコピロニウムを静脈内投与したとき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[2]（外国人のデータ）。

モメタゾンフランカルボン酸エステルのヒト血漿蛋白結合率は99.0%～99.5%であった。

16.4 代謝

健康成人男子に^{14}Cインダカテロール800μg[注]を単回経口投与したとき、血清中には主として未変化体が存在し、総放射能の約1/3を占めた。主な代謝経路は、ベンジル炭素の一水酸化、グルクロン酸抱合、酸化的開裂及びN-脱アルキル化反応と推察された[6]。

インダカテロールは主としてCYP3A4とUGT1A1で代謝され、Pgpの低親和性の基質であることが示唆された[7,8]（外国人のデータ）。

*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[9-12]。

グリコピロニウム吸入投与時のカルボン酸誘導体の血漿中曝露量は未変化体と同程度であった[2]。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[13]（外国人のデータ）。

モメタゾンフランカルボン酸エステルはヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験では広範な代謝が認められ、生成する複数の代謝物の1つとして6β水酸化体が確認された。6β水酸化体の生成に関与するP450分子種はCYP3A4であることが確認されている。[10.参照]

16.5 排泄

日本人健康成人男子にインダカテロールを単回吸入投与したとき、未変化体の尿中排泄量は投与量の1.6%～1.9%であった。また、このときの腎クリアランスは1.2～1.7L/hであった。インダカテロールの全身クリアランス（23L/h）との比較から、腎排泄の寄与は小さいことが示唆された。

健康成人男子に^{14}C標識したインダカテロール800μgを単回経口投与したとき、投与量の85%が糞中に排泄され、尿中への排泄は9.7%であった。糞中への排泄は未変化体（投与量の54%）及び水酸化代謝物（投与量の24%）が主であった[1,6,14]（日本人及び外国人のデータ）。

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。

グリコピロニウムの腎クリアランスは21.4～23.5L/hであり、尿細管分泌の関与が考えられた[15]。グリコピロニウムの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[2,16]。グリコピロニウムを吸入投与したときの消失半減期は33～57時間であった[2,17]（外国人のデータ）。

健康成人男性に^{3}H-モメタゾンフランカルボン酸エステル約971μg[注]を単回吸入投与したとき、放射能は主に糞中に排泄され（73.5%）、尿中放射能排泄率は7.57%であった（外国人のデータ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者におけるインダカテロールの薬物動態

軽度及び中等度の肝機能障害患者にインダカテロールを単回吸入投与したとき、インダカテロールのCmaxは健康成人の0.98倍及び0.77倍、AUCは健康成人の0.87～1.0倍及び0.95～1.1倍であった。肝機能障害による血清中蛋白結合率の変化はみられなかった。重度の肝機能障害患者に対する検討は行っていない[18]（外国人のデータ）。

16.6.2 腎機能障害患者におけるグリコピロニウムの薬物動態

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30mL/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[16]（外国人のデータ）。[9.2.1参照]

16.6.3 UGT1A1変異型を有する被験者におけるインダカテロールの薬物動態

活性の低いUGT1A1変異型を有する被験者にインダカテロールを反復吸入投与したとき、定常状態時のCmax及びAUCはそれぞれ野生型を有する被験者の1.2倍であった[19]（外国人のデータ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 インダカテロールとエリスロマイシン

健康成人男子にエリスロマイシン400mg（経口投与）とインダカテロール300μg（吸入投与）を併用したとき、インダカテロールのCmax及びAUCがそれぞれ1.2倍及び1.4～1.6倍に上昇した[20]（外国人のデータ）。[10.2参照]

16.7.2 インダカテロールとベラパミル

健康成人男子にベラパミル80mg（経口投与）とインダカテロール300μg（吸入投与）を併用したとき、インダカテロールのCmax及びAUCがそれぞれ1.5倍及び1.4～2.0倍に上昇した[21]（外国人のデータ）。[10.2参照]

16.7.3 インダカテロールとリトナビル

健康成人にリトナビル300mg（経口投与）とインダカテロール300μg（吸入投与）を併用したとき、インダカテロールのAUCが1.6～1.8倍に上昇した[22]（外国人のデータ）。[10.2参照]

16.7.4 インダカテロールとケトコナゾール（経口剤は国内未発売）

健康成人男子にケトコナゾール200mg（経口投与）とインダカテロール300μg（吸入投与）を併用したとき、インダカテロールのCmax及びAUCがそれぞれ1.3倍及び1.9倍に上昇した[23]（外国人のデータ）。[10.2参照]

16.7.5 グリコピロニウムとシメチジン

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（吸入投与）を併用したとき、グリコピロニウムのAUCは1.2倍に上昇し、腎クリアランスは23%低下した[17]（外国人のデータ）。

16.7.6 グリコピロニウムの*in vitro*試験

グリコピロニウムはCYP2D6及びCYP3A4/5（ミダゾラム水酸化）に対して阻害作用を示し、IC50はそれぞれ100μM及び230μMであった[24,25]。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OCT1及びOCT2に対して阻害作用を示し、IC50はそれぞれ47μM及び17μMであった[26]。

16.7.7 モメタゾンフランカルボン酸エステルとケトコナゾール（経口剤は国内未発売）

健康成人男子にケトコナゾール200mgを1日2回（経口投与）とモメタゾンフランカルボン酸エステル400μgを1日2回（ツイストヘラーによる吸入投与）を併用したとき、血漿中モメタゾンフランカルボン酸エステル濃度の明らかな上昇を示す例が認められた（外国人のデータ）。[10.2参照]

注）承認されたインダカテロールの用法及び用量は、1日1回150μgの吸入投与である。承認されたグリコピロニウムの用法及び用量は、1日1回50μgの吸入投与である。承認されたモメタゾンフランカルボン酸エステルの最大用量は1日800μgである。

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（2302試験）

中用量～高用量ICS/LABAでコントロールが不十分で、過去1年以内の喘息増悪歴を有する成人気管支喘息患者3092例（日本人患者78例を含む）を対象とした52週間の無作為化二重盲検並行群間比較試験で、本剤中用量（150/50/80μg）、高用量（150/50/160μg）、アテキュラ吸入用カプセル中用量（150/160μg）、同吸入用カプセル高用量（150/320μg）を1日1回吸入投与した。投与26週後のトラフFEV_1は下表のとおりであり、本剤中用量とアテキュラ吸入用カプセル中用量及び本剤高用量とアテキュラ吸入用カプセル高用量の対比較において、統計学的に有意な差が認められた。

本剤による副作用は、52週間の治療期間中に本剤高用量群で8.3%（616例中51例）、本剤中用量群で7.5%（617例中46例）に認められた。主な副作用は、本剤高用量群では発声障害3.4%（616例中21例）及び本剤中用量群では発声障害1.3%（617例中8例）であった[27]。

投与26週後におけるトラフFEV_1（L）のベースラインからの変化量（FAS、OC）

投与群		ベースライン	投与26週後	ベースラインからの変化量	本剤群とアテキュラ群との差[95%信頼区間]# 調整後p値#,※
中用量群	本剤	1.726±0.597 (616)	2.032±0.707 (535)	0.301±0.371 (535)	0.074 [0.036,0.112] <0.001
	アテキュラ	1.740±0.617 (607)	1.974±0.722 (526)	0.229±0.352 (526)	
高用量群	本剤	1.738±0.610 (615)	2.039±0.717 (537)	0.319±0.366 (537)	0.065 [0.027,0.103] 0.002
	アテキュラ	1.738±0.610 (611)	1.998±0.709 (527)	0.254±0.373 (527)	
S/F群		1.709±0.588 (612)	1.935±0.695 (504)	0.209±0.375 (504)	

平均値±標準偏差（例数）

アテキュラ吸入用カプセル中用量：インダカテロール／モメタゾンフランカルボン酸エステル（150/160μg）の配合剤を1日1回、アテキュラ吸入用カプセル高用量：インダカテロール／モメタゾンフランカルボン酸エステル（150/320μg）の配合剤を1日1回、S/F：サルメテロールキシナホ酸塩／フルチカゾンプロピオン酸エステル（50/500μg）の配合剤を1日2回

#：投与群、地域、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン値、ベースラインと評価時点の交互作用、気管支拡張薬吸入前のFEV_1及び気管支拡張薬吸入後のFEV_1を固定効果、地域でネスト化した実施医療機関を変量効果としたMMRM、被験者内相関に無構造の分散共分散行列を仮定

※：有意水準は両側5%、generalized Simes testに基づき多重性を調整

18．薬効薬理

18.1 作用機序

〈インダカテロール〉

長時間作用性のβ受容体刺激薬であり、β_1及びβ_3受容体と比較してβ_2受容体に対して高い親和性を示す[28]。

〈グリコピロニウム〉

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[29]。

〈モメタゾンフランカルボン酸エステル〉

合成ステロイドであり、グルココルチコイド受容体に親和性を示す[30]。

18.2 気管支拡張作用

〈インダカテロール/グリコピロニウム〉

モルモット摘出気管を用いたカルバコール誘発収縮に対して濃度依存的な抑制作用を示した。インダカテロールとグリコピロニウムの併用により、相加作用が示された[31]。

〈インダカテロール〉

覚醒下モルモットにおけるセロトニン及び麻酔下アカゲザルにおけるメサコリンによる気管支収縮に対して持続的な抑制作用を示した[32,33]。

〈グリコピロニウム〉

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[34]。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に対して持続的な抑制作用を示した[35,36]。

18.3 抗炎症作用

〈モメタゾンフランカルボン酸エステル〉

ヒトのヘルパーT細胞からのインターロイキン-4（IL-4）及びIL-5産生を抑制した[37]（*in vitro*）。能動感作マウスにおいて、抗原惹起による気管支肺胞洗浄液又は肺組織中における好酸球等の炎症細胞数増加、肺組織におけるIL-4及びIL-5のmRNA発現に対して、吸入投与により抑制作用を示した[38]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

インダカテロール酢酸塩（Indacaterol Acetate）

化学名

5-{(1*R*)-2-[(5,6-Diethyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)amino]-1-hydroxyethyl}-8-hydroxyquinolin-2(1*H*)-one monoacetate

分子式

$C_{24}H_{28}N_2O_3 \cdot C_2H_4O_2$

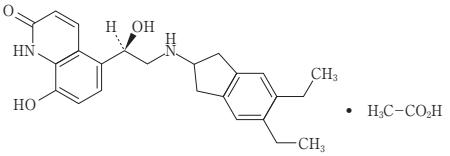
分子量

452.54

性状

白色～黄色又は淡褐色の粉末である。

化学構造式



一般的名称

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

$C_{19}H_{28}BrNO_3$

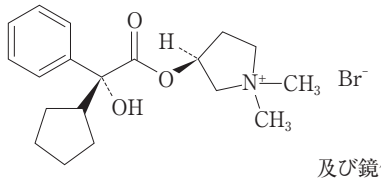
分子量

398.33

性状

白色の粉末である。

化学構造式



及び鏡像異性体

一般的名称

モメタゾンフランカルボン酸エステル
（Mometasone Furoate）

化学名

[(8*S*,9*R*,10*S*,11*S*,13*S*,14*S*,16*R*,17*R*)-9-chloro-17-(2-chloroacetyl)-11-hydroxy-10,13,16-trimethyl-3-oxo-6,7,8,11,12,14,15,16-octahydrocyclopenta[a]phenanthren-17-yl]furan-2-carboxylate

分子式

$C_{27}H_{30}Cl_2O_6$

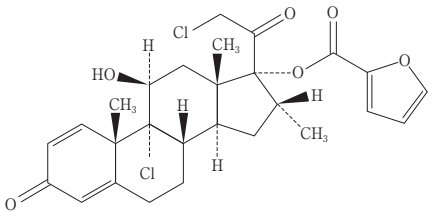
分子量

521.43

性状

白色の粉末である。

化学構造式



20．取扱い上の注意

光及び湿気を避けるため、ブリスター包装のまま保存すること。

21．承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

＊22．包装

〈エナジア吸入用カプセル 中用量〉

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）

〈エナジア吸入用カプセル 高用量〉

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）

23．主要文献

1）社内資料：吸入投与時の絶対的バイオアベイラビリティの評価（オンブレス2011年7月1日承認、CTD2.7.1-2.2.1.1）[20113030]

2）社内資料：吸入投与時のバイオアベイラビリティの評価（シーブリ2012年9月28日承認、CTD2.7.6-1.1.1）[20124340]

3）社内資料：吸入投与時と経口投与時のバイオアベイラビリティの比較（オンブレス2011年7月1日承認、CTD2.7.1-2.2.1.2）[20113031]

4）社内資料：血漿及び血清中蛋白結合率（オンブレス2011年7月1日承認、CTD2.6.4-4.1）[20113032]

5）社内資料：血球移行性及び血漿中蛋白結合率（シーブリ2012年9月28日承認、CTD2.6.4-4.1）[20124349]

6）社内資料：吸収、代謝及び排泄の検討（オンブレス2011年7月1日承認、CTD2.7.2-2.1.2.5）[20113033]

7）社内資料：代謝酵素の同定（オンブレス2011年7月1日承認、CTD2.6.4-5.2）[20113034]

8）社内資料：Caco-2細胞単層膜を用いた膜透過性試験（オンブレス2011年7月1日承認、CTD2.6.4-7.2）[20113035]

9）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（シーブリ2012年9月28日承認、CTD2.6.4-5）[20124350]

10）社内資料：肝細胞での代謝（シーブリ2012年9月28日承認、CTD2.6.4-5）[20124436]

11）社内資料：小腸ミクロソーム及び小腸S9画分での代謝（シーブリ2012年9月28日承認、CTD2.6.4-5）[20124437]

12）社内資料：代謝に関わるCYP分子種の同定（シーブリ2012年9月28日承認、CTD2.6.4-5）[20124351]

13）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（シーブリ2012年9月28日承認、CTD2.7.2-2.2.1）[20124345]

14）社内資料：日本人及び外国人健康成人を対象とした単回投与試験（オンブレス2011年7月1日承認、CTD2.7.2-2.1.1.1）[20113036]

15）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（シーブリ2012年9月28日承認、CTD2.7.2-2.1.1）[20124339]

16）社内資料：腎機能低下が薬物動態に及ぼす影響（シーブリ2012年9月28日承認、CTD2.7.2-2.1.2）[20124342]

17）Dumitras S., et al.：Int J Clin Pharmacol Ther. 2013;51(10):771-779 [20143374]

18）社内資料：肝機能障害が薬物動態に及ぼす影響（オンブレス2011年7月1日承認、CTD2.7.2-2.1.2.6）[20113040]

19）社内資料：UGT1A1変異型の薬物動態（オンブレス2011年7月1日承認、CTD2.7.2-2.1.2.7）[20113041]

20）社内資料：エリスロマイシンとの薬物間相互作用（オンブレス2011年7月1日承認、CTD2.7.2-2.1.2.10）[20113039]

21）社内資料：ベラパミルとの薬物間相互作用（オンブレス2011年7月1日承認、CTD2.7.2-2.1.2.9）[20113038]

22）社内資料：リトナビルとの薬物間相互作用 [20134491]

23）社内資料：ケトコナゾールとの薬物間相互作用（オンブレス2011年7月1日承認、CTD2.7.2-2.1.2.8）[20113037]

24）社内資料：CYP各分子種に対する阻害作用（シーブリ2012年9月28日承認、CTD2.6.4-7.1）[20124438]

25）社内資料：CYP2B6に対する阻害作用（シーブリ2012年9月28日承認、CTD2.7.2-3.3.1）[20124354]

26）社内資料：OCT1及びOCT2に対する阻害作用（シーブリ2012年9月28日承認、CTD2.6.4-7.1）[20124355]

27）社内資料：気管支喘息患者（日本人を含む）を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（2020年6月29日承認、CTD2.7.6-4.1.1）[20200201]

28）社内資料：アドレナリン*β*受容体に対するインダカテロールの*In vitro*における選択性及び機能活性（オンブレス2011年7月1日承認、CTD2.4-3.1.1）[20113374]

29）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（シーブリ2012年9月28日承認、CTD2.6.2-2.1）[20124346]

30）Valotis A., et al.：J. Pharm. Sci. 2004;93:1337-1350. [20200198]

31）社内資料：モルモット摘出気管におけるインダカテロール及びグリコピロニウムの相加作用（ウルティブロ2013年9月20日承認、CTD2.6.2-2.5）[20134483]

32）社内資料：覚醒下モルモットにおけるインダカテロールの作用持続の検討（オンブレス2011年7月1日承認、CTD2.4-3.1.4）[20113370]

33）社内資料：アカゲザルを用いた*β*刺激剤のメサコリン誘発気道収縮に対する抑制作用（オンブレス2011年7月1日承認、CTD2.4-3.1.4）[20113371]

34）Villetti G., et al.：Br. J. Pharmacol. 2006;148(3):291-298. [20124439]

35）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（シーブリ2012年9月28日承認、CTD2.6.2-2.3.1.1）［20124347］
36）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（シーブリ2012年9月28日承認、CTD2.6.2-2.3.1.3）［20124348］
37）Umland SP., et al.：J. Allergy Clin. Immunol. 1997;100:511-519. ［20200199］
38）Chapman RW., et al.：Arzneim-Forsch／Drug Res. 1998;48:384-391. ［20200200］

24．文献請求先及び問い合わせ先

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
（祝日及び当社休日を除く）
www.novartis.co.jp

26．製造販売業者等

26.1 製造販売（輸入）

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

（08）

＊＊2023年9月改訂（第4版）
＊2022年12月改訂（第3版）

日本標準商品分類番号
87229

貯法：室温保存
有効期間：24ヵ月

3成分配合喘息・COPD治療剤
フルチカゾンフランカルボン酸エステル・ウメクリジニウム臭化物・
ビランテロールトリフェニル酢酸塩ドライパウダーインヘラー

テリルジー100エリプタ14吸入用
テリルジー100エリプタ30吸入用

3成分配合喘息治療剤
フルチカゾンフランカルボン酸エステル・ウメクリジニウム臭化物・
ビランテロールトリフェニル酢酸塩ドライパウダーインヘラー

テリルジー200エリプタ14吸入用
テリルジー200エリプタ30吸入用

TRELEGY ELLIPTA

規制区分：
処方箋医薬品[注)]
注)注意－医師等の処方箋により使用すること

	100		200	
	14吸入用	30吸入用	14吸入用	30吸入用
承認番号	23100AMX00294	23100AMX00295	30200AMX00956	30200AMX00955
販売開始	2019年5月	2019年5月	2021年2月	2021年2月

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症の患者［ステロイドの作用により症状を増悪するおそれがある。］
2.2 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。］
2.3 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。］［9.1.6参照］
2.4 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状
3.1 組成

販売名	テリルジー100エリプタ14吸入用	テリルジー100エリプタ30吸入用	テリルジー200エリプタ14吸入用	テリルジー200エリプタ30吸入用
有効成分	1ブリスター中 フルチカゾンフランカルボン酸エステル100μg ウメクリジニウム臭化物74.2μg（ウメクリジニウムとして62.5μg） ビランテロールトリフェニル酢酸塩40μg(ビランテロールとして25μg)		1ブリスター中 フルチカゾンフランカルボン酸エステル200μg ウメクリジニウム臭化物74.2μg（ウメクリジニウムとして62.5μg） ビランテロールトリフェニル酢酸塩40μg（ビランテロールとして25μg）	
添加剤	乳糖水和物[注)]、ステアリン酸マグネシウム			

注）夾雑物として乳蛋白を含む。

3.2 製剤の性状

販売名	テリルジー100エリプタ14吸入用	テリルジー100エリプタ30吸入用	テリルジー200エリプタ14吸入用	テリルジー200エリプタ30吸入用
剤形・性状	白色の吸入粉末剤			

4．効能又は効果
テリルジー100エリプタ
○気管支喘息（吸入ステロイド剤、長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入β_2刺激剤の併用が必要な場合）
○慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解（吸入ステロイド剤、長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入β_2刺激剤の併用が必要な場合）
テリルジー200エリプタ
気管支喘息（吸入ステロイド剤、長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入β_2刺激剤の併用が必要な場合）

5．効能又は効果に関連する注意
〈気管支喘息〉
5.1 患者に対し、次の注意を与えること。
本剤は発現した発作を速やかに軽減する薬剤ではないので、急性症状に対しては使用しないこと。［8.1-8.3、8.11参照］
〈慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解〉
5.2 本剤は慢性閉塞性肺疾患の増悪時の急性期治療を目的として使用する薬剤ではない。［8.1-8.3参照］

6．用法及び用量
〈気管支喘息〉
通常、成人にはテリルジー100エリプタ1吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして100μg、ウメクリジニウムとして62.5μg及びビランテロールとして25μg）を1日1回吸入投与する。なお、症状に応じてテリルジー200エリプタ1吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして200μg、ウメクリジニウムとして62.5μg及びビランテロールとして25μg）を1日1回吸入投与する。
〈慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解〉
通常、成人にはテリルジー100エリプタ1吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして100μg、ウメクリジニウムとして62.5μg及びビランテロールとして25μg）を1日1回吸入投与する。

8．重要な基本的注意
〈効能共通〉
8.1 本剤は喘息の急性症状又は慢性閉塞性肺疾患の増悪を速やかに軽減する薬剤ではないので、毎日規則正しく使用するよう患者を指導すること。［5.1、5.2、8.8参照］
8.2 本剤の投与期間中に発現する喘息の急性症状又は慢性閉塞性肺疾患の急性増悪に対しては、短時間作用性吸入β_2刺激剤（例えば吸入用サルブタモール硫酸塩）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。［5.1、5.2、8.11参照］
8.3 用法及び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。［5.1、5.2参照］
8.4 本剤の投与終了後に症状の悪化があらわれることがあるので、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 本剤の吸入後に喘鳴の増加を伴う気管支痙攣があらわれることがある。そのような状態では、患者の生命が脅かされる可能性があるので、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、短時間作用性気管支拡張剤による治療を行うこと。また、患者を評価し、必要に応じて他の治療法を考慮すること。

8.6 全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いが、吸入ステロイド剤の投与により全身性の作用（クッシング症候群、クッシング様症状、副腎皮質機能抑制、小児の成長遅延、骨密度の低下、白内障、緑内障、中心性漿液性網脈絡膜症を含む）が発現する可能性がある。特に長期間、大量投与の場合には定期的に検査を行い、全身性の作用が認められた場合には患者の症状を観察しながら適切な処置を行うこと。[8.10参照]

8.7 本剤の臨床試験において肺炎が報告された。一般に肺炎の発現リスクが高いと考えられる患者へ本剤を投与する場合には注意すること。[11.1.2参照]

8.8 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、用法及び用量を超えて投与しないよう注意すること。患者に対し、本剤の過度の使用による危険性を理解させ、本剤を1日1回なるべく同じ時間帯に吸入するよう（1日1回を超えて投与しないよう）注意を与えること。[8.1、13.1参照]

〈気管支喘息〉

8.9 本剤の投与期間中に喘息に関連した事象及び喘息の悪化があらわれることがある。本剤の投与開始後に喘息症状がコントロール不良であったり、悪化した場合には、患者自身の判断で本剤の吸入を中止せずに、医師に相談するよう指導すること。

8.10 吸入ステロイド剤の投与により全身性の作用が発現する可能性があるため、喘息患者においては定期的に診察し、吸入ステロイド剤の投与量は患者毎に喘息をコントロールできる最少用量に調節すること。[8.6参照]

8.11 本剤の投与期間中に発現する喘息の急性症状に対して、短時間作用性吸入β_2刺激剤（例えば吸入用サルブタモール硫酸塩）等の薬剤の使用量が増加したり、あるいは効果が十分でなくなってきた場合には、患者の生命が脅かされる可能性があるので、患者の症状に応じてステロイド療法の強化（本剤のより高用量製剤への変更等）を考慮すること。[5.1、8.2参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 結核性疾患又は感染症（有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症を除く）の患者

ステロイドの作用により症状を増悪するおそれがある。

9.1.2 心疾患を有する患者

抗コリン作用により心不全、心房細動、期外収縮が発現又は悪化するおそれがある。β_2刺激作用により上室性頻脈、期外収縮等の不整脈が発現又は悪化するおそれがある。また、QT延長が発現するおそれがある。[11.1.3参照]

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悪化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

血糖値をモニタリングするなど慎重に投与すること。高用量のβ_2刺激剤を投与すると、血糖値が上昇するおそれがある。

9.1.6 前立腺肥大（排尿障害がある場合を除く）のある患者

排尿障害が発現するおそれがある。[2.3参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝障害のある患者

本剤の血中濃度が増加し、全身性の作用が発現する可能性が高くなるおそれがある。[16.6.2参照]

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。フルチカゾンフランカルボン酸エステルの高用量の吸入投与により、ラットの胎児では母動物毒性に関連した胎児の低体重、胸骨の不完全骨化の発現率増加、ウサギでは流産が報告されている。また、ビランテロールの高用量の吸入又は皮下投与により、ウサギの胎児に眼瞼開存、口蓋裂などの所見及び発育抑制が報告されている。

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。他のβ_2刺激剤及び副腎皮質ステロイド剤はヒト乳汁中に移行することが知られている。ラットの授乳期にフルチカゾンフランカルボン酸エステル、ウメクリジニウム又はビランテロールを単独で投与したとき、生後10日の出生児血漿中に薬物が検出された（それぞれ6/54、2/54又は1/54例）。

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

フルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロールは、主としてCYP3A4で代謝される。[16.4参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害作用を有する薬剤 リトナビル ケトコナゾール（経口剤：国内未発売） エリスロマイシン等 [16.7.1参照]	副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。なお、フルチカゾンフランカルボン酸エステル・ビランテロールトリフェニル酢酸塩とケトコナゾール（経口剤）を併用した臨床薬理試験において、血中のフルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロールの曝露量の増加が認められたとの報告がある。	CYP3A4による代謝が阻害されることにより、フルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロールの血中濃度が上昇する可能性がある。
β遮断薬	ビランテロールの作用が減弱するおそれがある。	β受容体においてビランテロールと競合する。
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 [17.3.1参照]	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 アナフィラキシー反応（0.1%未満）

アナフィラキシー反応（咽頭浮腫、気管支痙攣等）があらわれることがある。

11.1.2 肺炎（0.9%）

[8.7参照]

11.1.3 心房細動（0.1%）

[9.1.2参照]

11.2 その他の副作用

		1%以上	1%未満	頻度不明
	過敏症		発疹、蕁麻疹、血管性浮腫	
	感染症	口腔咽頭カンジダ症	ウイルス性気道感染、上気道感染、副鼻腔炎、インフルエンザ、鼻炎、咽頭炎、鼻咽頭炎、気管支炎、尿路感染	
＊＊	精神神経系		頭痛、味覚異常、振戦、不安	
＊＊	循環器		上室性頻脈性不整脈、頻脈、動悸	
	呼吸器		発声障害、咳嗽、口腔咽頭痛	
	消化器		口内乾燥、便秘	
＊＊	筋骨格系		関節痛、背部痛、骨折、筋痙縮	
＊	腎臓・泌尿器		尿閉、排尿困難	
＊＊	眼		霧視、眼痛	眼圧上昇
＊＊	その他		高血糖	

13. 過量投与

13.1 症状

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（口内乾燥、視調節障害及び頻脈等）、β_2刺激剤の薬理学的作用による症状（頻脈、不整脈、振戦、頭痛及び筋痙攣等）や副腎皮質機能抑制等の全身性の作用が発現するおそれがある。また、外国人健康成人にフルチカゾンフランカルボン酸エステル・ビランテロール 800・100μgを1日1回7日間吸入投与したとき、又はウメクリジニウム・ビランテロール 500・100μgを1日1回10日間吸入投与したときQT間隔延長が認められた。[8.8、17.3.1参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 吸入前

(1)患者に使用説明書を渡し、使用方法を十分に説明すること。

(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包装を開封するよう指導すること。

14.1.2 吸入時

本剤は口腔内への吸入投与にのみ使用すること（内服しても効果はみられない）。

14.1.3 吸入後

本剤吸入後に、うがいを実施するよう患者を指導すること（口腔咽頭カンジダ症又は嗄声の予防のため）。ただし、うがいが困難な患者には、うがいではなく、口腔内をすすぐよう指導すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 FF・UMEC・VI配合剤投与時の血中濃度

(1)健康成人（単回投与）

健康成人43例にフルチカゾンフランカルボン酸エステル・ウメクリジニウム・ビランテロール（以下、FF・UMEC・VI）400・250・100μg[注]を単回吸入投与した時の血漿中FF、UMEC及びVIの薬物動態パラメータは以下のとおりである（外国人データ）。

表1 健康成人にFF・UMEC・VI 400・250・100μgを単回吸入投与した時の血漿中FF、UMEC及びVIの薬物動態パラメータ

測定薬物	Cmax（pg/mL）	tmax（h）注1)	$AUC_{0\text{-}t}$（pg・h/mL）注2)
FF	81.1 (72.2，91.1)	0.25 (0.05-2.00)	607 (525，702)
UMEC	539 (443，657)	0.08 (0.05-0.12)	323 (282，369)
VI	638 (580，701)	0.12 (0.08-0.17)	488 (449，531)

幾何平均値（95%信頼区間）、43例

注1）中央値（範囲）

注2）$AUC_{0\text{-}t}$：投与0時間から最終測定時点のAUC

(2)気管支喘息患者（反復投与）

気管支喘息患者にFF・UMEC・VI 100・62.5・25μg又は200・62.5・25μgを反復吸入投与した時の曝露量の推定値（母集団薬物動態解析）は以下のとおりである。

表2 気管支喘息患者にFF・UMEC・VIを反復吸入投与した時の血漿中のFF、UMEC及びVIの曝露量（母集団薬物動態解析による推定値）

測定薬物	患者	例数	Cmax（pg/mL）	$AUC_{0\text{-}\tau}$（pg・h/mL）注1)
FF・UMEC・VI 100・62.5・25μg				
FF	日本人	36	14.3（13.0，15.7）	224（204，246）
	外国人	272	14.1（13.5，14.8）	225（213，237）
UMEC	日本人	36	41.8（36.9，47.3）	379（339，424）
	外国人	272	34.8（33.1，36.7）	360（345，375）
VI	日本人	36	150（140，162）	229（202，259）
	外国人	272	56.2（53.7，58.7）	271（253，290）
FF・UMEC・VI 200・62.5・25μg				
FF	日本人	38	34.4（30.9，38.2）	563（492，643）
	外国人	290	30.2（28.5，31.9）	496（464，531）
UMEC	日本人	38	45.8（40.1，52.3）	410（376，448）
	外国人	288	35.3（33.0，37.8）	357（342，374）
VI	日本人	38	149（145，154）	217（200，235）
	外国人	289	55.5（53.0，58.0）	291（270，313）

幾何平均値（95%信頼区間）

注1）$AUC_{0\text{-}\tau}$：投与0時間から投与間隔（24時間）のAUC

(3)慢性閉塞性肺疾患患者（反復投与）

慢性閉塞性肺疾患患者にFF・UMEC・VI 100・62.5・25μgを反復吸入投与した時の曝露量の推定値（母集団薬物動態解析）は以下のとおりである。

表3 慢性閉塞性肺疾患患者にFF・UMEC・VIを反復吸入投与した時の血漿中のFF、UMEC及びVIの曝露量（母集団薬物動態解析による推定値）

測定薬物	患者	例数	Cmax（pg/mL）	$AUC_{0\text{-}\tau}$（pg・h/mL）注1)
FF	日本人	56	25.3（22.7，28.2）	311（270，358）
	外国人	357	17.8（17.1，18.5）	220（208，232）
UMEC	日本人	56	85.6（78.9，92.8）	529（476，587）
	外国人	357	56.3（53.6，59.2）	389（370，408）
VI	日本人	56	77.8（69.4，87.3）	389（348，434）
	外国人	357	65.9（63.4，68.6）	358（343，374）

幾何平均値（95%信頼区間）

注1）$AUC_{0\text{-}\tau}$：投与0時間から投与間隔（24時間）のAUC

16.1.2 FF単剤投与時の血中濃度

健康成人男性12例にFF 200μgを単回及び反復吸入投与（1日目：単回投与、5～11日目：1日1回7日間投与）した時の血漿中FFの濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである。血漿中FF濃度は投与後2時間（中央値）までにCmaxに達した。血漿中FFの曝露量（AUC及びCmax）は200～800μgの投与量増加の割合にほぼ比例して増加した。$t_{1/2}$は約24～33時間（幾何平均値）であった。また、血漿中FF濃度は反復投与5日目（9日目）までに定常状態に達した[1)]。

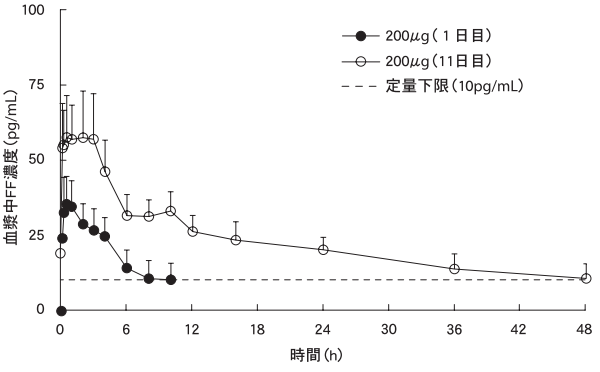


図1 健康成人男性にFF単剤の200μgを単回及び1日1回7日間吸入投与した時の血漿中FF濃度推移（平均値＋標準偏差（1及び11日目、12例））

表4 健康成人男性にFF単剤の200μgを単回及び1日1回7日間吸入投与した時の血漿中FFの薬物動態パラメータ

投与日	Cmax（pg/mL）	tmax（h）注1)	AUC（pg・h/mL）注2)
投与初日 （1日目）	36.50 (30.72，43.36)	0.50 (0.25-1.00)	224.6 (161.6，312.3)
最終投与日 （11日目）	62.31 (54.28，71.52)	2.00 (0.08-3.00)	743.8 (659.5，838.9)

幾何平均値（95%信頼区間）、12例

注1）中央値（範囲）

注2）1日目：投与0時間から最終測定時点のAUC（$AUC_{0\text{-}t}$）

11日目：投与0時間から投与間隔のAUC（$AUC_{0\text{-}\tau}$）

16.1.3 UMEC単剤投与時の血中濃度

健康成人男性12例にUMEC 250μgを単回及び反復吸入投与（1日目：単回投与、4～10日目：1日1回7日間投与）した時の血漿中UMECの濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである。血漿中UMEC濃度は単回投与後5分（中央値）までにCmaxに達した。その後、血漿中UMEC濃度は速やかに消失し、投与後6時間には全被験者で定量下限（0.02ng/mL）未満となった。

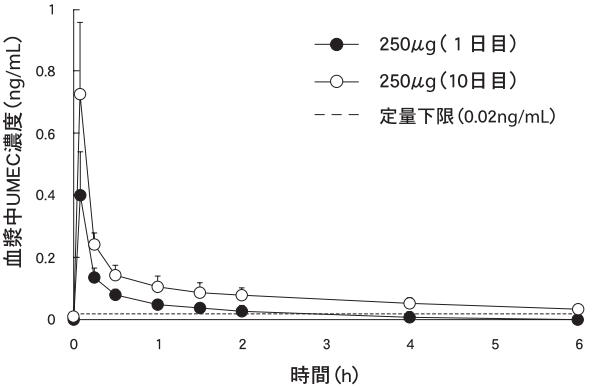


図2 健康成人男性にUMEC単剤の250μgを単回（1日目）及び1日1回7日間（4～10日目）吸入投与した時の血漿中UMEC濃度推移（平均値＋標準偏差（1日目：12例、10日目：11例））

表5　健康成人男性にUMEC単剤の250μgを単回及び1日1回7日間吸入投与した時の血漿中UMECの薬物動態パラメータ

投与日	Cmax（ng/mL）	tmax（h）[注1)]	AUC（ng・h/mL）[注2)]
投与初日（1日目）	0.37（0.28，0.50）	0.08（0.08-0.25）	0.170（0.131，0.220）
最終投与日（10日目）	0.69[注3)]（0.56，0.86）	0.08[注3)]（0.08-0.08）	1.08[注4)]（0.937，1.25）

幾何平均値（95%信頼区間）、12例
注1）中央値（範囲）
注2）1日目：投与0時間から最終測定時点のAUC（AUC_{0-t}）
　　10日目：投与0時間から投与間隔（24時間）のAUC（$AUC_{0-\tau}$）
注3）11例
注4）10例

16.1.4 VI単剤投与時の血中濃度

健康成人男性12例にVI 25μgを1日1回7日間吸入投与（1日目及び7日目は空腹時投与）した時の血漿中VIの濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである。血漿中VI濃度は投与後5～10分までにCmaxに達した。その後、血漿中VI濃度は速やかに消失し、投与後6時間には全被験者で定量下限（30pg/mL）未満となった[1)]。

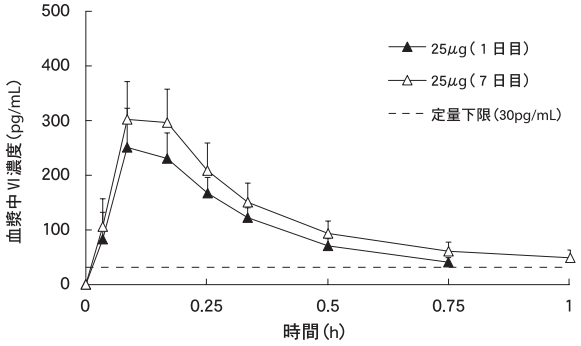


図3　健康成人男性にVI単剤の25μgを1日1回7日間吸入投与した時の血漿中VI濃度推移（平均値＋標準偏差（1及び7日目、12例））

表6　健康成人男性にVI単剤の25μgを1日1回7日間吸入投与した時の血漿中VIの薬物動態パラメータ

投与日	Cmax（pg/mL）	tmax（h）[注1)]	AUC_{0-1}（pg・h/mL）[注2)]
投与初日（1日目）	253.7（218.6，294.5）	0.08（0.08-0.17）	104.3（86.1，126.3）[注3)]
最終投与日（7日目）	310.4（276.2，348.9）	0.13（0.08-0.17）	123.5（108.7，140.2）

幾何平均値（95%信頼区間）、12例
注1）中央値（範囲）
注2）AUC_{0-1}：投与0時間から1時間までのAUC
注3）6例

16.2 吸収

16.2.1 FF及びVI

健康成人16例にFF・VI 800・100μgを吸入投与した時のFF及びVIの絶対的バイオアベイラビリティはそれぞれ15.2及び27.3%であった（外国人データ）。

16.2.2 UMEC

健康成人9例にUMEC 1000μgを吸入した時のUMECの絶対的バイオアベイラビリティは12.8%であった（外国人データ）。

16.3 分布

16.3.1 分布容積

(1) 健康成人16例にFF 250μg及びVI 55μgを静脈内投与した時の定常状態における分布容積の幾何平均値はそれぞれ66l及び165Lであった（外国人データ）。
(2) 健康成人6例にUMEC 65μgを静脈内投与した時の定常状態における分布容積の幾何平均値は86Lであった（外国人データ）。

16.3.2 血漿蛋白結合率

*In vitro*でのFF、UMEC及びVIのヒト血漿蛋白結合率は、それぞれ99%超、88.9%及び93.9%であった。

16.3.3 血球移行

*In vitro*でのFF（0.2～5ng/mL）、UMEC及びVI（いずれも50～500ng/mL）のヒト血液/血漿比は、それぞれ0.55～0.67、0.541～0.560及び0.73～0.81であった。

16.4 代謝

*In vitro*試験において、ヒトでFF及びVIは主にCYP3A4で代謝され、UMECは主にCYP2D6で代謝された。FFはS-フルオロメチルカルボチオエート基が加水分解された代謝物が生成する。UMECは主に酸化（他に、水酸化及びO-脱アルキル化）され、更に抱合体（グルクロン酸抱合等）が生成する。VIは主にO-脱アルキル化された代謝物が生成する。[10.参照]

16.5 排泄

16.5.1 FF

健康成人5例に^{14}C-FF 2mgを単回経口投与した時の放射能は主に代謝物として糞中に排泄され、放射能の尿中排泄率は1%未満であった（外国人データ）。

16.5.2 UMEC

健康成人6例に^{14}C-UMEC 65μgを単回静脈内投与した時の放射能は主に代謝物として尿・糞中に排泄され、放射能の尿・糞中排泄率はそれぞれ約22及び58%であった（外国人データ）。

16.5.3 VI

(1) 健康成人16例にFF・VI 800・100μgを単回吸入投与した時の血漿中VIのみかけの$t_{1/2}$は約2.5時間であった（外国人データ）。
(2) 健康成人6例に^{14}C-VI 200μgを単回経口投与した時の放射能は主に代謝物として尿・糞中に排泄され、放射能の尿・糞中排泄率はそれぞれ約70及び30%であった（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能低下者

(1) 重度の腎機能低下者（CLcr：30mL/分未満）及び健康成人各9例にFF・VI 200・25μgを1日1回7日間吸入投与した時の血漿中のFFのCmax及びAUC_{0-24}は健康成人と比べてそれぞれ4及び9%低下し、VIのCmax及びAUC_{0-24}はそれぞれ8及び56%増加した（外国人データ）。
(2) 重度の腎機能低下者（CLcr：30mL/分未満）及び健康成人各9例にUMEC・VI 125・25μgを単回吸入投与した時のUMECのCmax及びAUC_{0-2}の平均値は健康成人と比べてそれぞれ2%低下及び10%増加し、VIのCmax及びAUC_{0-1}の平均値はそれぞれ3及び21%増加した[2)]（外国人データ）。

16.6.2 肝機能低下者

(1) 軽度及び中等度の肝機能低下者（Child-Pughスコア：A又はB）及び健康成人各9例にFF・VI 200・25μg、重度の肝機能低下者（Child-Pughスコア：C）8例にFF・VI 100・12.5μgを1日1回7日間吸入投与した時のFFのAUC_{0-24}は健康成人と比べて最大約3倍に増加した。投与量で補正したFFの曝露量は中等度及び重度の肝機能低下者（Child-Pughスコア：B又はC）で同程度であった。軽度及び中等度の肝機能低下者（Child-Pughスコア：A又はB）にFF・VI 200・25μg、重度の肝機能低下者（Child-Pughスコア：C）にFF・VI 100・12.5μgを7日間投与した時のVIのCmax及びAUCは健康成人と同様であった（外国人データ）。[9.3.1参照]
(2) 中等度の肝機能低下者（Child-Pughスコア：B）及び健康成人各9例にUMEC・VI 125・25μgを単回吸入投与した時のUMECのCmax及びAUC_{0-1}の平均値は健康成人と比べてそれぞれ15及び6%低下し、VIのCmax及びAUC_{0-t}の平均値はそれぞれ22及び26%低下した。重度の肝機能低下者にUMEC・VIを投与する試験は実施されていない[3)]（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール

健康成人18例にFF・VI 200・25μgとCYP3A4阻害薬であるケトコナゾール400mg（経口）を反復併用投与した時の薬物相互作用を検討した。その結果、併用投与時のFFのCmax及びAUC_{0-24}はそれぞれ33及び36%増加し、VIのCmax及びAUC_{0-t}はそれぞれ22及び65%増加した[4)]（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.2 その他の薬剤

健康成人16例にUMEC・VI 500・25μgとCYP3A4阻害作用及びP-gp阻害作用を有するベラパミル240mg（経口）を反復併用投与した時の血漿中薬物動態に及ぼす影響を検討した。その結果、UMECのCmax及び$AUC_{0-\tau}$の平均値はそれぞれ11%低下及び37%増加し、VIのCmax及びAUC_{0-2}の平均値はそれぞれ5及び14%増加した[5)]（外国人データ）。

注）本剤の承認された通常用量は、FF・UMEC・VI 100・62.5・25μg1日1回吸入投与であり、気管支喘息における最大投与量はFF・UMEC・VI 200・62.5・25μg1日1回吸入投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈気管支喘息〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CAPTAIN試験）

CAPTAIN試験は、成人気管支喘息患者2436例（日本人患者229例を含む）を対象にFF・UMEC・VI 100・62.5・25μg及びFF・UMEC・VI 200・62.5・25μgを1日1回吸入投与した時の有効性及び安全性をFF・VI 100・25μg及びFF・VI 200・25μgの1日1回吸入投与と比較検討する最短24週～最長52週間（治療期間可変）の無作為化二重盲検並行群間比較試験である。被験者は、5週間の前観察期間（フルチカゾンプロピオン酸エステル・サルメテロール 250・50μgの1日2回の3週間吸入投与及びFF・VI 100・25μgの1日1回の2週間吸入投与）の後に無作為化された。

なお、本試験の対象は、Asthma Control Questionnaire-6（ACQ-6）スコア1.5点以上、FEV_1の予測値に対する割合が85%未満（スクリーニング時）であり、過去12ヵ月間に喘息の急性症状がみられ、中用量～高用量のICS・LABAで治療中の成人気管支喘息患者とした。COPDと診断されている患者は除外した。

投与24週後のトラフFEV_1のベースラインからの平均変化量は下表のとおりであり、FF・UMEC・VI 100・62.5・25μg群及びFF・UMEC・VI 200・62.5・25μg群ではいずれもFF・VI 100・25μg群又はFF・VI 200・25μg群と比較し、投与4週後から改善がみられ、投与24週後には統計学的に有意な改善がみられた（110mL及び92mL、いずれも$p<0.001$）。

表1　投与24週後のトラフFEV$_1$のベースラインからの平均変化量（L）（ITT集団）

	FF・UMEC・VI 100・62.5・25 μg群	FF・VI 100・25 μg群	FF・UMEC・VI 200・62.5・25 μg群	FF・VI 200・25 μg群
ベースライン	2.076± 0.6762 (406)	2.008± 0.6813 (405)	1.985± 0.6912 (408)	1.987± 0.6726 (406)
投与24週後	2.210± 0.7396 (390)	2.050± 0.6835 (381)	2.157± 0.7423 (391)	2.075± 0.7392 (385)
変化量	0.130± 0.3701 (390)	0.024± 0.2972 (379)	0.171± 0.3195 (391)	0.079± 0.2985 (385)
FF・VI 100・25μg群との差[注)] [95%信頼区間] p値	0.110 [0.066, 0.153] p<0.001			
FF・VI 200・25μg群との差[注)] [95%信頼区間] p値			0.092 [0.049, 0.135] p<0.001	

平均値±標準偏差（例数）

注）投与群、年齢、性別、地域、ベースライン値、スクリーニング時に投与を受けていたICSの用量、来院、ベースライン値と来院の交互作用、投与群と来院の交互作用を説明変数とした反復測定混合モデル

副作用発現頻度は、FF・UMEC・VI 100・62.5・25μg群で7.1%（29/406例）、FF・UMEC・VI 200・62.5・25μg群で4.7%（19/408例）であった。主な副作用は、FF・UMEC・VI 100・62.5・25μg群では発声障害1.0%（4/406例）、口腔カンジダ症、上咽頭炎、上気道感染、口腔咽頭痛及び咳嗽が各0.5%（各2/406例）であった。FF・UMEC・VI 200・62.5・25μg群では、発声障害0.7%（3/408例）及び胸部不快感0.5%（2/408例）であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験（207236試験）

207236試験は、日本人気管支喘息患者111例を対象に、FF・UMEC・VI 100・62.5・25μg及びFF・UMEC・VI 200・62.5・25μgの1日1回吸入投与を52週間行った時の長期安全性を評価する非盲検試験であった。

副作用発現頻度は、14.4%（16/111例）であった。主な副作用は、味覚異常6.3%（7/111例）及び発声障害3.6%（4/111例）であった。

投与52週後のトラフFEV$_1$のベースラインからの改善は下表のとおりであった。

表2　投与52週後のトラフFEV$_1$のベースラインからの平均変化量（L）（ITT集団）

ベースライン	2.335±0.7115 (111)
投与52週後	2.529±0.7413 (105)
変化量	0.165±0.2941 (105)

平均値±標準偏差（例数）

〈慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）〉

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験（IMPACT試験）

慢性閉塞性肺疾患患者10355例（日本人患者378例を含む）を対象に実施した二重盲検比較試験において、FF・UMEC・VIを1日1回52週間投与した時の中等度[注)]又は重度[注)]の慢性閉塞性肺疾患の年間増悪発現率は下表のとおりであった[6)]。

なお、本試験の対象は、COPD Assessment Test（CAT）スコアが10点以上、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、過去12ヵ月間に中等度又は重度の増悪歴のある慢性閉塞性肺疾患患者とした。喘息と診断されている患者は除外したが、既往歴のある患者は組み入れ可能とした。

注）中等度の増悪：全身性ステロイド薬又は抗菌薬の投与を要するCOPD症状の悪化
重度の増悪：入院又は死亡に至ったCOPD症状の悪化

表3　52週間の治療期間中の中等度又は重度のCOPD増悪の年間発現率（ITT集団）

	FF・UMEC・VI 100・62.5・25 μg群	FF・VI 100・25 μg群	UMEC・VI 62.5・25 μg群
症例数	4151	4134	2070
総観察期間（人・年）	3714.9	3457.9	1698.3
COPD増悪発現件数（回）	3428	3636	1949
年間増悪発現率[注1)]（回/人・年）（例数）[95%信頼区間]	0.91 (4145) [0.87, 0.95]	1.07 (4133) [1.02, 1.12]	1.21 (2069) [1.14, 1.29]
FF・VI群又はUMEC・VI群に対する比[注1)] [95%信頼区間] 調整p値[注1) 注2)]		0.85 [0.80, 0.90] p<0.001	0.75 [0.70, 0.81] p<0.001

注1）COPD増悪発現件数を目的変数、対数変換した観察期間をオフセット、投与群、性別、中等度又は重度のCOPD増悪歴（1回以下、2回以上）、喫煙歴（スクリーニング時）、地域、気管支拡張薬吸入後のFEV$_1$の予測値に対する割合（スクリーニング時）を説明変数とした負の二項回帰モデル

注2）有意水準両側5%、仮説検定の多重性はtruncation parameterを0.6と事前に設定したtruncated Hochberg methodに基づき調整された[7)]。

日本人（378例）における中等度又は重度の慢性閉塞性肺疾患の増悪発現のリスク（年間発現率）は下表のとおりであった。

表4　52週間の治療期間中の中等度又は重度のCOPD増悪の年間発現率（日本人部分集団）

	FF・UMEC・VI 100・62.5・25 μg群	FF・VI 100・25 μg群	UMEC・VI 62.5・25 μg群
症例数	149	149	80
総観察期間（人・年）	138.4	124.7	68.4
COPD増悪発現件数（回）	109	105	81
年間増悪発現率[注)]（回/人・年）（例数）[95%信頼区間]	0.90 (149) [0.71, 1.15]	1.07 (149) [0.83, 1.37]	1.42 (80) [1.04, 1.92]
FF・VI群又はUMEC・VI群に対する比[注)] [95%信頼区間]		0.85 [0.60, 1.20]	0.64 [0.43, 0.94]

注）COPD増悪発現件数を目的変数、対数変換した観察期間をオフセット、投与群、性別、中等度又は重度のCOPD増悪歴（1回以下、2回以上）、喫煙歴（スクリーニング時）、地域、気管支拡張薬吸入後のFEV$_1$の予測値に対する割合（スクリーニング時）、投与群と地域の交互作用を説明変数とした負の二項回帰モデル

副作用発現頻度は、本剤投与群で11.7%（485/4151例）であった。主な副作用は、口腔カンジダ症2.4%（101/4151例）、肺炎1.1%（45/4151例）、発声障害0.6%（26/4151例）であった。

17.3 その他

17.3.1 心電図に対する影響

(1) 健康成人73例にFF・VI 200・25μg又はFF・VI 800・100μgを1日1回7日間、反復吸入投与した時のQTcF間隔の最小二乗平均値のプラセボとの差（及び90%信頼区間上限値）の最大値は、FF・VI 200・25μg投与後30分で4.5（6.9）msec、FF・VI 800・100μg投与後30分で9.6（12.0）msecであった（外国人データ）。[10.2、13.1参照]

(2) 健康成人103例にUMEC・VI 125・25μg、500・100μg、UMEC 500μgを1日1回10日間反復吸入投与した時のQTcF間隔の最小二乗平均値のプラセボとの差（及び90%信頼区間上限値）の最大値は、UMEC・VI 125・25μg投与後10分で4.3（6.4）msec、UMEC・VI 500・100μg投与後30分で8.2（10.2）msec、UMEC 500μg投与後30分で-0.8（1.1）msecであった[8)]（外国人データ）。[10.2、13.1参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

FFは合成コルチコステロイドの一種であり、炎症性サイトカイン産生の抑制、抗炎症蛋白発現の促進、上皮細胞の保護及び好酸球浸潤の抑制等の作用を介して抗炎症作用を示す[9)]。

UMECは長時間作用性の選択的ムスカリン受容体拮抗薬であり、気管支平滑筋に存在するムスカリン受容体へのアセチルコリンの結合を競合的に阻害することにより気管支平滑筋収縮を抑制する。

VIは長時間作用性吸入β_2刺激剤であり、アデニル酸シクラーゼを活性化し細胞内の環状アデノシン一リン酸を増加させることで、気管支平滑筋を弛緩させる。

18.2 抗炎症作用

ヒト末梢血単核球を用いた*in vitro*併用試験において、VIはFFのTNF-α誘発IL-8放出抑制作用を増強した。

FFはラットの卵白アルブミン誘発肺好酸球増加症モデル等の複数のアレルギー疾患モデルにおける症状を抑制した[9)]。

18.3 UMECのムスカリン受容体への作用

UMECは*in vitro*ですべてのムスカリン受容体サブタイプ（M1～M5受容体）に対して高い親和性を示し、UMECのM3受容体に対する拮抗作用は緩徐な回復性を示した。

18.4 気管支収縮に対する作用

UMECはモルモットへの単回気管内投与により、アセチルコリン誘発気管支収縮に対して長時間持続性の抑制作用を示した。

VIはモルモットへの単回噴霧投与によりヒスタミン誘発気管支収縮を持続的に抑制した。

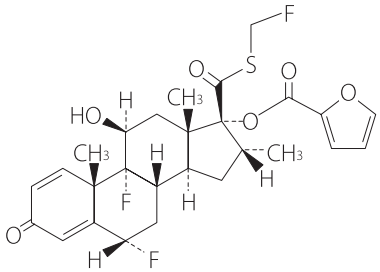
19. 有効成分に関する理化学的知見

〈フルチカゾンフランカルボン酸エステル〉

一般的名称：フルチカゾンフランカルボン酸エステル（Fluticasone Furoate）

化　学　名：6α,9-Difluoro-17β-[(fluoromethylsulfanyl)carbonyl]-11β-hydroxy-16α-methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17α-yl furan-2-carboxylate

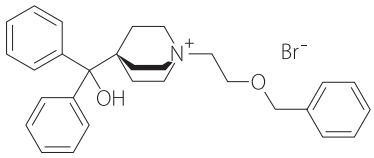
分　子　式：$C_{27}H_{29}F_3O_6S$
分　子　量：538.58
化学構造式：



性　　状：白色の粉末である。

〈ウメクリジニウム臭化物〉

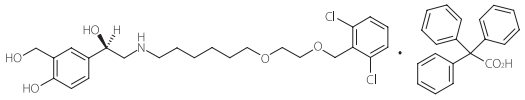
一般的名称：ウメクリジニウム臭化物（Umeclidinium Bromide）
化　学　名：1-[2-(Benzyloxy)ethyl]-4-(hydroxydiphenylmethyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide
分　子　式：$C_{29}H_{34}BrNO_2$
分　子　量：508.49
化学構造式：



性　　状：白色の粉末である。

〈ビランテロールトリフェニル酢酸塩〉

一般的名称：ビランテロールトリフェニル酢酸塩（Vilanterol Trifenatate）
化　学　名：4-{(1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-Dichlorobenzyl)oxy]ethoxy}hexyl)amino]-1-hydroxyethyl}-2-(hydroxymethyl)phenol mono(2,2,2-triphenylacetate)
分　子　式：$C_{24}H_{33}Cl_2NO_5 \cdot C_{20}H_{16}O_2$
分　子　量：774.77
化学構造式：



性　　状：白色の粉末である。

21．承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装

〈テリルジー100エリプタ14吸入用〉
14吸入用［トレイ、乾燥剤入り］×1
〈テリルジー100エリプタ30吸入用〉
30吸入用［トレイ、乾燥剤入り］×1
〈テリルジー200エリプタ14吸入用〉
14吸入用［トレイ、乾燥剤入り］×1
〈テリルジー200エリプタ30吸入用〉
30吸入用［トレイ、乾燥剤入り］×1

23．主要文献

1）Nakahara N, et al.：Int J Clin Pharmacol Ther. 2013；51（8）：660-671
2）Mehta R, et al.：Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015；10：15-23
3）Mehta R, et al.：Clin Ther. 2014；36（7）：1016-1027
4）Kempsford R, et al.：Br J Clin Pharmacol. 2013；75（6）：1478-1487
5）Mehta R, et al.：Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2013；8：159-167
6）Lipson DA, et al.：N Engl J Med. 2018；378：1671-1680
7）Dmitrienko A, et al.：Biometrical J. 2008；50（5）：667-677
8）Kelleher D, et al.：Pulm Pharmacol Ther. 2014；29（1）：49-57
9）McCormack PL, et al.：Drugs. 2007；67：1905-1915

24．文献請求先及び問い合わせ先

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂1-8-1
カスタマー・ケア・センター
TEL：0120-561-007（9：00～17：45/土日祝日及び当社休業日を除く）
FAX：0120-561-047（24時間受付）

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂１－８－１
http://jp.gsk.com

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：ブデソニド／グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物

版番号：■

1.8　添付文書（案）
ビレーズトリ 14.4 エアロスフィア 56 吸入
ビレーズトリ 14.4 エアロスフィア 120 吸入

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

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 3
1.8.1　効能又は効果（案）及びその設定根拠 4
1.8.2　効能又は効果に関連する注意（案）及びその設定根拠 4
1.8.3　用法及び用量（案）及びその設定根拠 5
1.8.4　用法及び用量に関連する注意（案）及びその設定根拠 6
1.8.5　使用上の注意（案）及びその設定根拠 6
1.8.6　添付文書（案） 15

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（英語）	用語の説明（日本語）
ACQ	Asthma Control Questionnaire	－
AQLQ(s)+12	Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 years and older	12 歳以上を対象とした Asthma Quality of Life Questionnaire
BFF MDI	budesonide and formoterol fumarate metered-dose inhaler	ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩定量噴霧式吸入エアゾール剤
BGF MDI	budesonide, glycopyrronium, and formoterol fumarate metered-dose inhaler	ブデソニド／グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩定量噴霧式吸入エアゾール剤
FEV_1	forced expiratory volume in 1 second	1 秒量
FEV_1 AUC_{0-3}	area under the curve for FEV_1 calculated from 0 to 3 hours post dose	投与後 0 時間から 3 時間までの FEV_1 について算出した時間曲線下面積
GINA	Global Initiative for Asthma	－
HRQoL	health related quality of life	健康関連の Quality of Life
ICS	inhaled corticosteroid	吸入ステロイド薬
LABA	long-acting β_2-agonist	長時間作用性 β_2 刺激薬
LAMA	long-acting muscarinic antagonist	長時間作用性抗コリン薬
MDI	metered-dose inhaler	定量噴霧式吸入器
SGRQ	St. George’s Respiratory Questionnaire	－

1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠

効能又は効果（案）は以下のとおり設定した（下線部追加、二重下線部代替新規申請中）。

ビレーズトリ 7.2 エアロスフィア

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

ビレーズトリ 14.4 エアロスフィア

気管支喘息（吸入ステロイド剤、長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入β_2刺激剤の併用が必要な場合）

［設定根拠］

中用量又は高用量 ICS による治療にもかかわらずコントロール不良で、急性増悪を繰り返す患者（難治性喘息）が一定数存在する。GINA ステップ 4 及び 5 の患者の約 50%では、依然として喘息コントロール不良である。GINA では、ステップ 4 及び 5 のコントロール不良な患者に対して、ICS/LABA に LAMA を追加すること（3 剤併用療法）を推奨している。この患者集団では、3 剤併用療法により肺機能が大幅に改善され、喘息増悪が減少する。

コントロール不良な喘息患者を対象にした BGF MDI 臨床開発プログラムの主要な試験である KALOS 試験及び LOGOS 試験では、コントロール不良な喘息を有する 12 歳以上の小児（青少年）及び成人患者に対する BGF MDI 320/28.8/9.6 μg の良好なベネフィット・リスクプロファイルが明確に示された。BFF MDI 320/9.6 μg 群と比較して、BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 群では、肺機能における統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善、重度の喘息増悪の数値的な減少、及び速やかな効果発現が示された。BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 群の患者では、喘息コントロール及び HRQoL（ACQ-7、ACQ-5、AQLQ(s)+12、SGRQ）の改善が示された。BGF MDI 320/28.8/9.6 μg の忍容性は良好であった。

ベネフィット・リスクのエビデンスを総合的に評価した結果、治療効果では BFF MDI 320/9.6 μg に対する BGF MDI 320/28.8/9.6 μg の優越性が示され、安全性プロファイルは BFF MDI 320/9.6 μg と BGF MDI 320/28.8/9.6 μg で同様であった。これは、これまでに十分に確立されている COPD 患者における BGF MDI 320/14.4/9.6 μg の良好なベネフィット・リスクプロファイルを補完するものである。したがって、BGF MDI 320/28.8/9.6 μg は、経口ステロイドによる全身療法又は侵襲的治療に移行する前の GINA ステップ 4 及び 5 の喘息患者にとって重要かつ新たな治療選択肢となりうる。

KALOS 試験から得られた日本人集団の結果で、喘息患者における BGF MDI 320/28.8/9.6 μg の有効性及び安全性プロファイルに民族差が存在することを示唆する結果は認められなかったことから、KALOS 試験及び LOGOS 試験の全体集団で示された BGF MDI 320/28.8/9.6 μg の良好なベネフィット・リスクプロファイルは、日本人集団においても期待できる。

以上より、効能又は効果（案）を「気管支喘息（吸入ステロイド剤、長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入β_2刺激剤の併用が必要な場合）」とした。

1.8.2 効能又は効果に関連する注意（案）及びその設定根拠

効能又は効果に関連する注意（案）は以下のとおり設定した（下線部追加）。

〈慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の諸症状の緩解〉

5.1 本剤は慢性閉塞性肺疾患の症状の長期管理に用いること。本剤は慢性閉塞性肺疾患の増悪時における急性期治療を目的として使用する薬剤ではない。

~~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。~~

〈気管支喘息〉

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

［設定根拠］

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 本剤は気管支喘息に対する長期管理薬として使用する薬剤であり、気管支喘息の急性症状に対する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。

1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定根拠

用法及び用量（案）は以下のとおり設定した（下線部追加、二重下線部代替新規申請中）。

〈慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の諸症状の緩解〉

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

〈気管支喘息〉

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

［設定根拠］

コントロール不良な 12 歳以上の小児及び成人喘息患者を対象にした KALOS 試験及び LOGOS 試験の両試験において、肺機能に関する主要評価項目（朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量）及び主な副次評価項目（FEV_1 AUC_{0-3} のベースラインからの変化量）について、ICS/LABA 対照薬である BFF MDI 320/9.6 μg に対して BGF MDI 320/28.8/9.6 μg の優越性が示された。また、重度の喘息増悪の年間発現率は、BFF MDI 群と比較して、BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 群で数値的に低かった。

肺機能に関する主要評価項目（朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量）及び主な副次評価項目（FEV_1 AUC_{0-3} のベースラインからの変化量）は、KALOS 試験の BGF MDI 320/14.4/9.6 μg 群で達成されず、統計学的に有意な結果ではなかった。一方、補助的な位置づけで実施した LOGOS 試験の解析において、BGF MDI 320/14.4/9.6 μg 群で名目上有意な改善が認められた。

BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 及び BGF MDI 320/14.4/9.6 μg はいずれも忍容性が良好であり、BFF MDI と同様の安全性プロファイルを示した。喘息患者を対象にした臨床開発プログラムで、BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 群及び BGF MDI 320/14.4/9.6 μg 群のいずれにおいても、グリコピロニウムを追加したことによる新たな又は予測できない安全性所見は認められなかった。

BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 群は BFF MDI 群との比較において KALOS 試験及び LOGOS 試験の両試験で一貫した有効性を示したこと、及び両試験で BGF MDI 320/28.8/9.6 μg 群の安全性プロファイルは BGF MDI 320/14.4/9.6 μg 群と同様であったことから、BGF MDI 320/28.8/9.6 μg を申請用量とした。

1.8.4 用法及び用量に関連する注意（案）及びその設定根拠

用法及び用量に関連する注意（案）は以下のとおり設定した。

本剤は 1 日 2 回、できるだけ同じ時間帯に吸入すること。

［設定根拠］

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。

1.8.5 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案） （下線及び取消線は変更箇所）	設定根拠 （下線は変更箇所）
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）	
2.1 閉塞隅角緑内障の患者 ［抗コリン作用により、眼圧が上昇し症状を増悪させるおそれがある。］	2.1 グリコピロニウム及び類薬の添付文書を参考に設定した。グリコピロニウムの抗コリン作用により、眼圧が上昇し、急性緑内障発作を誘発する可能性がある。
2.2 前立腺肥大等による排尿障害がある患者 ［抗コリン作用により、尿閉を誘発するおそれがある。］	2.2 グリコピロニウム及び類薬の添付文書を参考に設定した。グリコピロニウムの抗コリン作用により膀胱括約筋の収縮と排尿筋が弛緩し、尿閉を誘発する可能性がある。
2.3 有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症の患者 ［ステロイドの作用により症状を増悪するおそれがある。］	2.3 ステロイド剤の一般的な注意として設定した。グルココルチコステロイドがもつ免疫抑制作用により症状を増悪させる危険性がある。
2.4 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	2.4 本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者に本剤を投与した場合、重篤な過敏症状が発現する可能性が考えられることから、一般的な注意として設定した。
8. 重要な基本的注意	

使用上の注意（案） （下線及び取消線は変更箇所）	設定根拠 （下線は変更箇所）
＜効能共通＞ 8.1 本剤の投与期間中に発現する気管支喘息の急性症状又は慢性閉塞性肺疾患の急性増悪に対しては、短時間作用性吸入 β_2 刺激剤等の他の適切な薬剤を使用するよう患者に注意を与えること。また、その薬剤の使用量が増加したり、あるいは効果が十分でなくなってきた場合には、疾患の管理が十分でないことが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受診し医師の治療を求めるよう患者に注意を与えること。	8.1 企業中核データシート及び類薬の添付文書を参考に設定した。
8.2 全身性ステロイド剤と比較して可能性は低いが、吸入ステロイド剤を長期間投与する場合には、全身作用（クッシング症候群、クッシング様症状、副腎皮質機能抑制、骨密度の低下、白内障、緑内障を含む）が発現することがあるので、定期的に検査を行うことが望ましい。また、異常が認められた場合には、患者の症状を観察しながら適切な処置を行うこと。	8.2 企業中核データシート、ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩及び類薬の添付文書を参考に設定した。
8.3 気管支痙攣が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。他の吸入薬と同様、本剤の吸入後に気管支痙攣が誘発されるおそれがある。	8.3 類薬の添付文書を参考に設定した。吸入薬使用時の気管支への刺激を考慮し、吸入薬の一般的な注意喚起として記載した。
8.4 本剤の投与中止により症状が悪化するおそれがあるので、患者自身の判断で本剤の使用を中止することがないよう指導すること。また、投与を中止する場合には、観察を十分に行うこと。	8.4 ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩及び類薬の添付文書を参考に設定した。
8.5 用法・用量どおり正しく使用しても効果が認められない場合には、本剤が適当ではないと考えられるので、漫然と投与を継続せず中止すること。	8.5 類薬の添付文書を参考に設定した。
8.6 過度に本剤の使用を続けた場合、不整脈、場合により心停止を起こすおそれがあるので、用法・用量を超えて投与しないよう注意すること。また、患者に対し、本剤の過度の使用による危険性について理解させ、用法・用量を超えて使用しないよう注意を与えること。［13. 参照］	8.6 ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩及び類薬の添付文書を参考に設定した。

使用上の注意（案） （下線及び取消線は変更箇所）	設定根拠 （下線は変更箇所）
〈気管支喘息〉 8.7 本剤の投与期間中に発現する喘息の急性症状に対して、短時間作用性吸入 β_2 刺激剤等の薬剤の使用量が増加したり、あるいは効果が十分でなくなってきた場合には、患者の生命が脅かされる可能性があるので、患者の症状に応じて他の適切な薬剤の追加等、治療の変更を考慮すること。	8.7 類薬の添付文書を参考に設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 **9.1 合併症・既往歴等のある患者**	
9.1.1 結核性疾患又は感染症の患者（有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症を除く） ステロイドの作用により症状を増悪させるおそれがある。	9.1.1 ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩及び類薬の添付文書を参考に設定した。吸入ステロイド剤は気道局所に適用されることから、特に結核性疾患の患者に投与した場合、症状を増悪させる可能性がある。また、局所投与である吸入ステロイド剤は、全身投与に比べ感染防御機能の抑制は少ないと考えられるが、感染症の症状を増悪させる可能性がある。
9.1.2 心血管障害（虚血性心疾患、不整脈、心不全等）及び QT 間隔延長のある患者 β_1 作用により、症状を増悪させるおそれがある。	9.1.2 ホルモテロールフマル酸塩の添付文書を参考に記載した。心血管イベントは、心血管障害を有する患者にとって重要なリスクになる可能性がある。これらの患者における心血管イベントのリスクを低減するため設定した。
9.1.3 前立腺肥大症の患者（排尿障害がある場合を除く） 排尿障害が発現するおそれがある。	9.1.3 グリコピロニウム及び類薬の添付文書を参考に設定した。グリコピロニウムの抗コリン作用による膀胱括約筋の収縮と排尿筋の弛緩により、排尿障害を誘発する可能性がある。
9.1.4 甲状腺機能亢進症の患者 甲状腺機能亢進症の症状を増悪させるおそれがある。	9.1.4 ホルモテロールフマル酸塩及び類薬の添付文書を参考に設定した。甲状腺機能亢進症の患者では様々な組織で β アドレナリン受容体数が増加しており、アドレナリンに対する感受性が高いことから、本剤を含むアドレナリン-β 刺激剤の作用により、甲状腺機能亢進症の症状が増悪する可能性がある。
9.1.5 高血圧の患者 血圧を上昇させるおそれがある。	9.1.5 ホルモテロールフマル酸塩の添付文書を参考に設定した。

使用上の注意（案） （下線及び取消線は変更箇所）	設定根拠 （下線は変更箇所）
9.1.6 糖尿病の患者 グリコーゲン分解作用及びステロイドの作用により症状を増悪させるおそれがある。	9.1.6 ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩及び類薬の添付文書を参考に設定した。ホルモテロールフマル酸塩の β_2 受容体刺激作用による肝臓におけるグリコーゲン分解促進及びグルココルチコステロイドによる耐糖能異常により、血糖値が上昇する可能性がある。
9.1.7 低カリウム血症の患者 Na^+/K^+ ATPase を活性化し細胞外カリウムを細胞内へ移動させることにより低カリウム血症を増悪させるおそれがある。	9.1.7 ホルモテロールフマル酸塩及び類薬の添付文書を参考に設定した。
~~9.1.8 気管支喘息の患者 気管支喘息の管理が十分行われるよう注意すること。~~	9.1.8 本剤の気管支喘息患者に対する有効性・安全性が確認されたため、本記載を削除した。
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 ブデソニド及びホルモテロールは主に肝臓で代謝されるため血中濃度が上昇する可能性がある。	9.3.1 ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩の添付文書を参考に設定した。肝機能障害患者を対象とした本剤の薬物動態試験は実施していないが、ブデソニド及びホルモテロールフマル酸塩はいずれも主に肝代謝によって体内から消失するため、重度の肝機能障害患者では血中濃度が上昇する可能性がある。
9.5 妊婦	

使用上の注意（案） （下線及び取消線は変更箇所）	設定根拠 （下線は変更箇所）
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 ヒトに対する単回投与試験で、グリコピロニウムの極めて低い胎盤通過性が報告されている[1]。ラット及びウサギにグリコピロニウム 10 mg/kg/日を皮下投与したとき、胎児体重の減少がみられ[2),3)]、1 mg/kg/日を皮下投与したとき離乳前新生児の体重増加抑制がみられた[4)]。また、ラットを用いた器官形成期毒性試験では、ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩水和物として 12/0.66μg/kg 以上を吸入投与したときに、着床後胚損失率の増加、及び催奇形性作用が認められている[5)]。	9.5 妊婦を対象とした臨床試験は実施しておらず、妊娠中の投与に関する安全性は確立していないことから設定した。
9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ブデソニドはヒト乳汁に移行するが、乳児の血液中には検出されないことが報告されている[6)]。グリコピロニウム及びホルモテロールのヒト乳汁への移行は不明であるが、動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている[4),7)]。	9.6 授乳中の女性を対象とした本剤の臨床試験は実施していないが、ブデソニドのヒト乳汁移行が知られており、グリコピロニウム及びホルモテロールは、動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されていることから設定した。
9.7 小児等 〈慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の諸症状の緩解〉 9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。 〈気管支喘息〉 9.7.2 12 歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。 9.7.3 長期にわたり吸入ステロイド剤を投与する場合は、患者の成長を十分に観察し、治療上の有益性と成長抑制リスクを慎重に検討すること。	9.7.1慢性閉塞性肺疾患に関しては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。 9.7.2 気管支喘息に関しては 12 歳未満の小児等を対象とした臨床試験を実施していないことから設定した。 9.7.3 企業中核データシートを参考に設定した。
10. 相互作用 ブデソニドは主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。	ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩の添付文書を参考に設定した。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

10.2 本剤において薬物相互作用試験は実施していないことから、ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩及び類薬の添付文書を参考に設定した。

使用上の注意（案） （下線及び取消線は変更箇所）	設定根拠 （下線は変更箇所）
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 本剤の有効成分に含まれるグリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩のCOPD 患者を対象とした臨床試験において、心房細動の発現割合がプラセボ群と比較しグリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩群で高い傾向が認められていることから設定した。
11.1.2 重篤な血清カリウム値の低下（頻度不明）［10.2 参照］	11.1.2 本剤の有効成分に含まれるグリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩のCOPD 患者を対象とした臨床試験において、血清カリウム値の CTCAE Grade がベースラインの Grade 0 から試験期間中に Grade 3 に上昇した被験者が、グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩群及びホルモテロールフマル酸塩群でのみ認められたことから設定した。 なお、本剤の臨床試験において、血清カリウム値の低下に関する重篤な副作用の報告はなかったため、発現頻度は頻度不明とした。

使用上の注意（案） （下線及び取消線は変更箇所）	設定根拠 （下線は変更箇所）
11.2 その他の副作用 1%以上：~~口腔カンジダ、~~発声障害 1%未満：肺炎、咳嗽、咽喉刺激感、口腔カンジダ 頻度不明：気管支痙攣 消化器： 1%以上：— 1%未満：悪心、口内乾燥 頻度不明：— 精神神経系： 1%以上：— 1%未満：不眠症、うつ病、神経過敏、頭痛、振戦、浮動性めまい 頻度不明：不安、激越、落ち着きのなさ、異常行動 循環器： 1%以上：— 1%未満：狭心症、頻脈、動悸、期外収縮 頻度不明：~~動悸、~~上室性頻脈~~、期外収縮~~ 筋・骨格系： 1%以上：~~筋痙縮~~— 1%未満：胸痛、筋痙縮 頻度不明：— 内分泌： 1%以上：— 1%未満：高血糖 頻度不明：— 泌尿器： 1%以上：— 1%未満：— 頻度不明：尿閉、尿路感染 一般的全身障害： 1%以上：— 1%未満：— 頻度不明：過敏症、挫傷	11.2 企業中核データシートを参考に設定した。
13. 過量投与 本剤の過量投与により、抗コリン剤の薬理学的作用による症状（霧視、口内乾燥、悪心等）並びに β_2 刺激剤の薬理学的作用による症状（筋痙縮、振戦、頭痛、動悸、収縮期高血圧等）があらわれるおそれがある。また、ブデソニドの慢性的な過量投与により、グルココルチコイドによる全身性の作用があらわれるおそれがある。［8.6 参照］	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。

使用上の注意（案） （下線及び取消線は変更箇所）	設定根拠 （下線は変更箇所）
14. 適用上の注意 **14.1 薬剤交付時の注意** 14.1.1 吸入前 (1) 患者に本剤を交付する際には、使用説明書を渡し、使用方法を指導するとともに、使用説明書をよく読むよう指導すること。 (2) 本剤は防湿のためアルミ包装されているので、使用開始直前にアルミ袋を開封するよう指導すること。 (3) エアゾール剤の噴霧と吸入の同調が難しいと考えられる患者にはスペーサー（吸入用補助器）を使用させることが望ましい。	14.1.1 企業中核データシートを参考に設定した。
14.1.2 吸入時 (1) 本剤は口腔内への吸入投与のみに使用すること。 (2) よく振ってから使用すること。	14.1.2 企業中核データシートを参考に設定した。
14.1.3 吸入後 口腔カンジダ症又は発声障害の予防のため、本剤吸入後に、うがいを実施するよう患者を指導すること。ただし、うがいが困難な患者には、うがいではなく口腔内をすすぐよう指導すること。	14.1.3 ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩及び類薬の添付文書を参考に、吸入ステロイドの一般的な注意として設定した。
14.1.4 保管時 (1) アルミ袋開封後は湿気を避けて保存すること。 (2) アクチュエーターを週 1 回洗浄すること。	14.1.4 企業中核データシートを参考に設定した。

1.8.6　添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること

**2026年7月改訂（第7版、効能変更、用量変更、用法変更（部会時案））
*2026年2月改訂（第6版）

日本標準商品分類番号
87229

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

COPD治療配合剤
ブデソニド/グリコピロニウム臭化物/
ホルモテロールフマル酸塩水和物製剤

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

**喘息治療配合剤
**ブデソニド/グリコピロニウム臭化物/
ホルモテロールフマル酸塩水和物製剤

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

処方箋医薬品注）

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

	7.2		14.4	
	56吸入	120吸入	56吸入	120吸入
承認番号	30800AMX00065	30800AMX00066		
販売開始				

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 閉塞隅角緑内障の患者
［抗コリン作用により、眼圧が上昇し症状を増悪させるおそれがある。］
2.2 前立腺肥大等による排尿障害がある患者
［抗コリン作用により、尿閉を誘発するおそれがある。］
2.3 有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症の患者
［ステロイドの作用により症状を増悪するおそれがある。］
2.4 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**3. 組成・性状

3.1 組成

** 販売名	ビレーズトリ7.2エアロスフィア 56吸入、120吸入	ビレーズトリ14.4エアロスフィア 56吸入、120吸入
** 有効成分	1回噴霧量（送達量）： ブデソニド 160μg グリコピロニウム臭化物 9.0μg （グリコピロニウムとして 7.2μg） ホルモテロールフマル酸塩水和物 5.0μg （ホルモテロールフマル酸塩として 4.8μg）	1回噴霧量（送達量）： ブデソニド 160μg グリコピロニウム臭化物 18.0μg （グリコピロニウムとして 14.4μg） ホルモテロールフマル酸塩水和物 5.0μg （ホルモテロールフマル酸塩として 4.8μg）
添加剤	多孔性粒子（1,2-ジステアロイル-*sn*-グリセロ-3-ホスホコリン及び塩化カルシウム水和物から成る）、1,1,1,2-テトラフルオロエタン	

3.2 製剤の性状

** 販売名	ビレーズトリ7.2エアロスフィア56吸入、120吸入、 ビレーズトリ14.4エアロスフィア56吸入、120吸入
剤形・性状	用時作動により一定量の薬液が噴霧される吸入エアゾール剤である

**4. 効能又は効果

ビレーズトリ7.2エアロスフィア
慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の諸症状の緩解（吸入ステロイド剤、長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入β_2刺激剤の併用が必要な場合）
ビレーズトリ14.4エアロスフィア
気管支喘息（吸入ステロイド剤、長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入β_2刺激剤の併用が必要な場合）

5. 効能又は効果に関連する注意

〈慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の諸症状の緩解〉
5.1 本剤は慢性閉塞性肺疾患の症状の長期管理に用いること。本剤は慢性閉塞性肺疾患の増悪時における急性期治療を目的として使用する薬剤ではない。

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

**6. 用法及び用量

〈慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の諸症状の緩解〉
通常、成人には、ビレーズトリ7.2エアロスフィア1回2吸入（ブデソニドとして320μg、グリコピロニウムとして14.4μg、ホルモテロールフマル酸塩として9.6μg）を1日2回吸入投与する。

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

7. 用法及び用量に関連する注意

本剤は1日2回、できるだけ同じ時間帯に吸入すること。

8. 重要な基本的注意

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

こと。[13.参照]

〈気管支喘息〉

**8.7 本剤の投与期間中に発現する喘息の急性症状に対して、短時間作用性吸入β_2刺激剤等の薬剤の使用量が増加したり、あるいは効果が十分でなくなってきた場合には、患者の生命が脅かされる可能性があるので、患者の症状に応じて他の適切な薬剤の追加等、治療の変更を考慮すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 結核性疾患又は感染症の患者（有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症を除く）

ステロイドの作用により症状を増悪させるおそれがある。

9.1.2 心血管障害（虚血性心疾患、不整脈、心不全等）及びQT間隔延長のある患者

β_1作用により、症状を増悪させるおそれがある。

9.1.3 前立腺肥大症の患者（排尿障害がある場合を除く）

排尿障害が発現するおそれがある。

9.1.4 甲状腺機能亢進症の患者

甲状腺機能亢進症の症状を増悪させるおそれがある。

9.1.5 高血圧の患者

血圧を上昇させるおそれがある。

9.1.6 糖尿病の患者

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

9.1.7 低カリウム血症の患者

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

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者（eGFRが30mL/分/1.73m^{2}未満の患者）又は透析を必要とする末期腎不全の患者

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

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

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

9.5 妊婦

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

ヒトに対する単回投与試験で、グリコピロニウムの極めて低い胎盤通過性が報告されている[1)]。ラット及びウサギにグリコピロニウム10mg/kg/日を皮下投与したとき、胎児体重の減少がみられ[2),3)]、1mg/kg/日を皮下投与したとき離乳前新生児の体重増加抑制がみられた[4)]。また、ラットを用いた器官形成期毒性試験では、ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩水和物として12/0.66μg/kg以上を吸入投与したときに、着床後胚損失率の増加、及び催奇形性作用が認められている[5)]。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ブデソニドはヒト乳汁に移行するが、乳児の血液中には検出されないことが報告されている[6)]。グリコピロニウム及びホルモテロールのヒト乳汁への移行は不明であるが、動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている[4),7)]。

9.7 小児等

〈慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の諸症状の緩解〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈気管支喘息〉

**9.7.2 12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

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

10. 相互作用

ブデソニドは主として肝代謝酵素CYP3A4で代謝される。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

**11.1.1 心房細動（0.1%）

11.1.2 重篤な血清カリウム値の低下（頻度不明）[10.2参照]

**11.2 その他の副作用

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

13. 過量投与

本剤の過量投与により、抗コリン剤の薬理学的作用による症状(霧視、口内乾燥、悪心等)並びにβ2刺激剤の薬理学的作用による症状(筋痙縮、振戦、頭痛、動悸、収縮期高血圧等)があらわれるおそれがある。また、ブデソニドの慢性的な過量投与により、グルココルチコイドによる全身性の作用があらわれるおそれがある。[8.6参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 吸入前

(1) 患者に本剤を交付する際には、使用説明書を渡し、使用方法を指導するとともに、使用説明書をよく読むよう指導すること。

(2) 本剤は防湿のためアルミ包装されているので、使用開始直前にアルミ袋を開封するよう指導すること。

(3) エアゾール剤の噴霧と吸入の同調が難しいと考えられる患者にはスペーサー(吸入用補助器)を使用させることが望ましい。

14.1.2 吸入時

(1) 本剤は口腔内への吸入投与のみに使用すること。

(2) よく振ってから使用すること。

14.1.3 吸入後

口腔カンジダ症又は発声障害の予防のため、本剤吸入後に、うがいを実施するよう患者を指導すること。ただし、うがいが困難な患者には、うがいではなく口腔内をすすぐよう指導すること。

14.1.4 保管時

(1) アルミ袋開封後は湿気を避けて保存すること。

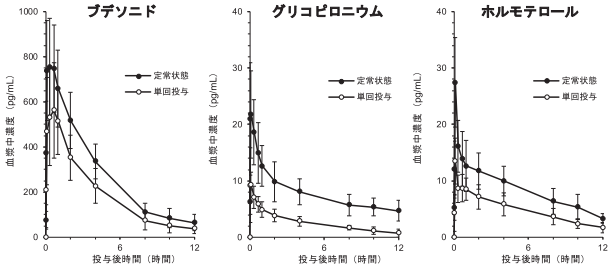
(2) アクチュエーターを週1回洗浄すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人

健康成人(15例)にブデソニド160μg／グリコピロニウム7.2μg／ホルモテロールフマル酸塩4.8μg(BUD160/GLY7.2/FOR4.8μg)2吸入を単回投与したとき、ブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールの血漿中濃度はいずれも速やかに最高濃度に到達した。終末相の半減期(幾何平均値)は、ブデソニドで4.55時間、グリコピロニウムで8.41時間、ホルモテロールで4.49時間であった。BUD160/GLY7.2/FOR4.8μg 2吸入を1日2回7日間反復投与したとき、ブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールはいずれも3日以内に定常状態に到達し、$AUC_{0\text{-}12}$に基づく累積係数はそれぞれ1.48、3.02及び1.74であった[8)]。



単回及び反復吸入投与後の血漿中濃度(15例：平均値±標準偏差)

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

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

a)中央値及び範囲、b)1日2回7日間、c)算出せず

16.1.2 慢性閉塞性肺疾患患者

中等症から重症の慢性閉塞性肺疾患患者(外国人30例)にブデソニド160μg／グリコピロニウム7.2μg／ホルモテロールフマル酸塩4.8μg(BUD160/GLY7.2/FOR4.8μg) 2吸入を1日2回8日間反復投与したとき、$AUC_{0\text{-}12}$に基づく累積係数はブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールについてそれぞれ1.3、1.8及び1.4であった[9)]。

**16.1.3 気管支喘息患者

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

気管支喘息患者における定常状態時の薬物動態パラメータ(幾何平均値及び幾何変動係数%)

測定対象	T_{max}[a)] (h)	C_{max} (pg/mL)	$AUC_{0\text{-}12}$ (pg•h/mL)
ブデソニド	0.67[b)] [0.03-8.00]	777[b)] (61)	3201[b)] (56)
グリコピロニウム	0.10[c)] [0.00-10.00]	27.0[c)] (76)	117[d)] (83)
ホルモテロール	1.52[d)] [0.00-11.92]	12.3[d)] (80)	75.8[e)] (66)

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

16.3 分布

16.3.1 血漿蛋白結合

ブデソニドの血漿蛋白結合率は約90%であった(*in vitro* 試験)[11)]。グリコピロニウム及びホルモテロールの血漿蛋白結合率はいずれも約50%であった(*in vitro* 試験)[12),13)]。

16.3.2 放射性標識体の肺内分布

本剤と同じ吸入デバイスを用い、健康成人男性(外国人10例)に放射能(^{99m}Tc)で標識したエアロゾルを単回吸入投与したとき、投与放射能の約38%が肺内に沈着した[14)]。

16.4 代謝

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

グリコピロニウム：グリコピロニウムの消失に占める代謝の寄与はわずかである。グリコピロニウムの主代謝物は、一水酸化体及び二水酸化体、並びに不飽和化を伴う一水酸化体であった(*in vitro* 試験)[18)]。グリコピロニウムの代謝には主にCYP2D6が関与する(*in vitro* 試験)[19)]。

ホルモテロール：ヒト血漿及び尿中の主代謝物は、ホルモテロールのグルクロン酸抱合体であった。尿中にはO-脱メチル化体のグルクロン酸抱合体も認められた[20)]。ホルモテロールのO-脱メチル化反応には主としてCYP2D6及びCYP2C分子種が関与する(*in vitro* 試験)[21)]。

16.5 排泄

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

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

放射能標識したホルモテロールを経口投与後直ちに静脈内持続注入(30分)したとき、投与放射能の62%が尿中に排泄され、24%が糞中に排泄された[20)]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害の影響

母集団薬物動態解析の結果、グリコピロニウムの曝露量について腎機能低下に伴う増加が示唆された。ブデソニド及びホルモテロールの曝露量に及ぼす腎機能障害の影響は認められなかった[23)]。[9.2.1参照]

16.6.2 肝機能障害の影響

肝機能障害患者を対象とした試験は実施していない。グリコピロニウムは主に腎排泄によって体内から消失するため、肝機能障害による影響を受けにくいと考えられる。ブデソニド及びホルモテ

ロールは主に肝代謝によって体内から消失するため、重度肝機能障害を有する患者では、曝露量の増加が予測される。

16.7 薬物相互作用

健康成人にブデソニド3mg（カプセル剤）とケトコナゾール200mgを併用経口投与したとき、ブデソニドの平均AUCは、ブデソニド単剤投与時に比べて6.8倍上昇した[24]。また、ブデソニド1000μg（加圧式定量噴霧吸入器）を吸入時にイトラコナゾール200mgを経口投与したとき、ブデソニドのAUCはブデソニド単剤投与時に比べて4.2倍上昇した[25]。[10.2参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の諸症状の緩解〉

17.1.1 第III相国際共同臨床試験（KRONOS試験）[26]

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

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

KRONOS試験の有効性の結果

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

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

投与群	BUD160/GLY7.2/FOR4.8μg	GLY7.2/FOR4.8μg	BUD160/FOR4.8μg	シムビコートタービュヘイラー[a)]
ベースライン[b)]	1,183 ±451 (638)	1,167 ±434 (625)	1,174 ±428 (314)	1,195 ±454 (318)
投与12～24週[c)]	1,319 ±474 (593)	1,285 ±455 (561)	1,226 ±444 (278)	1,259 ±456 (289)
ベースラインからの変化量	135 ±175 (592)	113 ±175 (561)	57 ±174 (278)	72 ±150 (289)
BUD160/GLY7.2/FOR4.8μg群と対照群の差[d)] [95%信頼区間] p値[d),e)]	－	20 [1, 39] 0.0424	77 [53, 100] <0.0001	－
BUD160/FOR4.8μg群とシムビコートタービュヘイラー群の差[d)] [95%信頼区間]	－	－	－	-11[f)] [-39, 17][g)]

平均値±標準偏差（例数）

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

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

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

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

b）初回投与60分前及び30分前の測定値の平均値

c）投与12、16、20及び24週後の平均値

d）投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、スクリーニング時のICS使用の有無、ベースライン値、ベースライン時の好酸球数、気管支拡張薬投与後のFEV_1改善率を共変量とし、無構造分散共分散行例を仮定した反復測定線形モデル

e）有意水準は両側5%。検定の多重性は逐次的検定手順により調整された（BUD160/GLY7.2/FOR4.8μg群とBUD160/FOR4.8μg群の比較→BUD160/GLY7.2/FOR4.8μg群とGLY7.2/FOR4.8μg群の比較→BUD160/FOR4.8μg群とシムビコートタービュヘイラー群の比較）

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

g）非劣性マージンは-50mLと設定された

また、中等度又は重度のCOPD増悪率は下表のとおりであった。なお、COPD増悪の重症度は、COPD増悪により全身性ステロイド又は抗菌薬を3日以上投与した場合を中等度、入院又は死亡した場合を重度と定義した。

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

	BUD160/GLY7.2/FOR4.8μg (639例)	GLY7.2/FOR4.8μg (625例)	BUD160/FOR4.8μg (314例)	シムビコートタービュヘイラー[a)] (318例)
総観察期間[b)] （人・年）	272.16	256.08	129.45	133.57
増悪例数	108	157	65	61
増悪発現件数[c)] （回）	132	228	74	77
増悪率[d)] （回／人・年）	0.49	0.89	0.57	0.58
調整した増悪率[e)] （回／人・年） [95%信頼区間]	0.46 [0.37,0.57]	0.95 [0.79,1.14]	0.56 [0.42,0.74]	0.55 [0.41,0.73]
BUD160/GLY7.2/FOR4.8μg群の各2剤配合剤に対する比[e)] [95%信頼区間]	－	0.48 [0.37,0.64]	0.82 [0.58,1.17]	0.83 [0.59,1.18]

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

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

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

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

b）増悪発現中の期間及び増悪発現後7日間は、曝露期間の計算に含めなかった

c）先の増悪の消失日から7日以上経過してから次の増悪が発現した場合、両事象を別事象とみなした

d）増悪の総発現回数／当該治療を受けた全患者での合計曝露年数。増悪発現中の期間及び増悪発現後7日間は、曝露期間の計算に含めなかった

e）気管支拡張薬吸入後のFEV_1の予測値に対する割合、好酸球数、COPD増悪歴（0回・1回・2回以上）、国及びICS使用の有無を共変量とし、観察期間をオフセット変数とした負の二項回帰モデル

KRONOS試験の安全性の結果

KRONOS試験で、BUD160/GLY7.2/FOR4.8μgを1回2吸入1日2回24週間投与した時の副作用発現頻度及び主な副作用は下表のとおりであった。

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

	BUD160/GLY7.2/FOR4.8μg	GLY7.2/FOR4.8μg	BUD160/FOR4.8μg	シムビコートタービュヘイラー[b)]
例数	639	625	314	318
副作用発現頻度	112 (17.5%)	91 (14.6%)	48 (15.3%)	40 (12.6%)

	BUD160/GLY7.2/FOR4.8μg	GLY7.2/FOR4.8μg	BUD160/FOR4.8μg	シムビコートタービュヘイラー[b]
発声障害	19 (3.0%)	3 (0.5%)	13 (4.1%)	5 (1.6%)
筋痙縮	9 (1.4%)	2 (0.3%)	5 (1.6%)	3 (0.9%)
口腔カンジダ症	8 (1.3%)	4 (0.6%)	4 (1.3%)	3 (0.9%)
上気道感染	8 (1.3%)	2 (0.3%)	3 (1.0%)	3 (0.9%)
呼吸困難	5 (0.8%)	3 (0.5%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)
慢性閉塞性肺疾患	4 (0.6%)	7 (1.1%)	3 (1.0%)	4 (1.3%)
気管支炎	4 (0.6%)	3 (0.5%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)
口内乾燥	4 (0.6%)	5 (0.8%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)

BUD160/GLY7.2/FOR4.8μg：ブデソニド160μg／グリコピロニウム7.2μg／ホルモテロールフマル酸塩4.8μg
GLY7.2/FOR4.8μg：グリコピロニウム7.2μg／ホルモテロールフマル酸塩4.8μg
BUD160/FOR4.8μg：ブデソニド160μg／ホルモテロールフマル酸塩4.8μg
a）BUD160/GLY7.2/FOR4.8μg群で発現率0.5%以上の副作用
b）慢性閉塞性肺疾患における承認用法・用量（ブデソニド160μg／ホルモテロールフマル酸塩水和物4.5μgの1回2吸入1日2回）を投与

〈気管支喘息〉

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

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

注）医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令

KALOS試験の有効性の結果

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

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

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

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

KALOS試験の安全性の結果

KALOS試験で、BUD160/GLY14.4/FOR4.8μgを1回2吸入1日2回投与した時の副作用発現頻度及び主な副作用は下表のとおりであった。

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

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

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

**17.3 その他

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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ブデソニド

ブデソニドは、特有の動態学的特性を示す糖質コルチコイドである[29]。吸入ブデソニドは、主に気道組織内で可逆的脂肪酸エステル化を受けるが、この特性はブデソニドの持続的な局所組織結合及び抗炎症作用に寄与すると考えられる[30]。

グリコピロニウム臭化物

グリコピロニウム臭化物は長時間作用性のムスカリン受容体拮抗薬であり、アセチルコリンのM_3受容体結合を阻害することにより気管支収縮抑制作用を示す[31]。

ホルモテロールフマル酸塩水和物

ホルモテロールフマル酸塩水和物は長時間作用性のβ_2刺激薬である[32]。

18.2 抗炎症作用

ブデソニド

In vitro において各種炎症性メディエーター及びサイトカインの産生及び遊離を抑制し[33]、動物モデルへの局所投与によって気道

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

18.3 気道過敏反応抑制作用

ブデソニド

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

18.4 ムスカリン受容体サブタイプに対する選択性

グリコピロニウム臭化物

ヒトムスカリン受容体を発現させたチャイニーズ・ハムスター卵巣細胞を用いた競合結合データから、グリコピロニウム臭化物のM_3受容体及びM_1受容体に対する親和性はM_2受容体に対する親和性よりもわずかに高いことが示唆された[31),40),41),42)]。

18.5 気道収縮抑制作用

グリコピロニウム臭化物

ラットへの気管内投与によりメサコリン誘発気管支収縮を抑制した[43)]。

18.6 気管支拡張作用

ホルモテロールフマル酸塩水和物

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

19. 有効成分に関する理化学的知見

19.1ブデソニド

一般的名称

ブデソニド(Budesonide)(JAN)(日局)

化学名

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

分子式

$C_{25}H_{34}O_6$

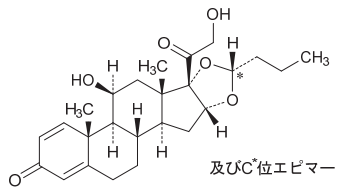
分子量

430.53

性状

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

化学構造式



19.2 グリコピロニウム臭化物

一般的名称

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

化学名

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

分子式

$C_{19}H_{28}BrNO_3$

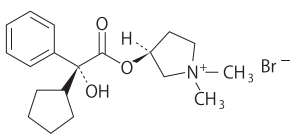
分子量

398.33

性状

グリコピロニウム臭化物は白色の結晶性の粉末である。

化学構造式



及び鏡像異性体

19.3 ホルモテロールフマル酸塩水和物

一般的名称

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

化学名

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

分子式

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

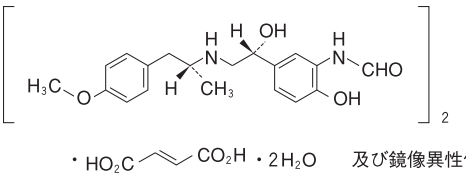
分子量

840.91

性状

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

化学構造式



・$2H_2O$　及び鏡像異性体

20. 取扱い上の注意

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

20.2 地方自治体により定められた廃棄処理法に従うこと。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

**22. 包装

〈ビレーズトリ7.2エアロスフィア56吸入〉

1本[1本(アルミ袋、乾燥剤入り)×1]

〈ビレーズトリ7.2エアロスフィア120吸入〉

1本[1本(アルミ袋、乾燥剤入り)×1]

〈ビレーズトリ14.4エアロスフィア56吸入〉

1本[1本(アルミ袋、乾燥剤入り)×1]

〈ビレーズトリ14.4エアロスフィア120吸入〉

1本[1本(アルミ袋、乾燥剤入り)×1]

**23. 主要文献

1)Ali-Melkkila et al. Anaesthesia. 1990;45:634-637
2)社内資料：ラット胚・胎児発生に関する試験(試験番号14-762)(2019年6月18日承認、CTD2.6.6.6)
3)社内資料：ウサギ胚・胎児発生に関する試験(試験番号14-763)(2019年6月18日承認、CTD2.6.6.6)
4)社内資料：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験(試験番号14-765)(2019年6月18日承認、CTD2.6.6.6)
5)社内資料：pMDIを用いた胚・胎児発生に関する試験(2009年10月16日承認、CTD2.6.6.6)
6)Fält A, et al. J Allergy Clin Immunol. 2007;120(4):798-802
7)社内資料：妊娠前及び妊娠中・授乳期投与試験(2009年10月16日承認、CTD2.6.6.6)
8)社内資料：日本人におけるブデソニド／グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩の単回及び反復投与薬物動態試験(PT010003)(2019年6月18日承認、CTD2.7.2.2)
9)社内資料：COPD患者における反復投与薬物動態試験(PT010018)(2019年6月18日承認、CTD2.7.2.2)
10)社内資料：気管支喘息患者における薬物動態(KALOS試験；D5982C00007)(2026年X月X日承認、CTD2.7.2.2)
11)社内資料：ブデソニドの*in vitro* 血漿蛋白結合、1995
12)社内資料：グリコピロニウムの*in vitro* 血漿蛋白結合

(BS001265-58)(2019年6月18日承認、CTD2.7.2.1)
13)社内資料：ホルモテロールフマル酸塩の*in vitro* 血漿蛋白結合(843-RD-0354)(2009年10月16日承認、CTD2.7.2.2)
14)社内資料：グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩の肺への沈着(PT003020)(2019年6月18日承認、CTD2.7.2.2)
15)社内資料：ブデソニドのヒトにおける代謝排泄、1984
16)Dahlberg E, et al. Mol Pharmacol. 1984;25:70-8
17)Jonsson G, et al. Drug Metab Dispos. 1995;23:137-42
18)社内資料：グリコピロニウムの*in vitro* 代謝(BE001294-70)(2019年6月18日承認、CTD2.7.2.1)
19)社内資料：グリコピロニウムの代謝に関与するシトクロムP450の検討(BS001884-09)(2019年6月18日承認、CTD2.7.2.1)
20)Rösenborg J, et al. Drug Metab Dispos. 1999;27:1104-16.
21)社内資料：ホルモテロールのシトクロムP450阻害作用の検討(843-RD-0395)(2009年10月16日承認、CTD2.7.2.2)
22)Kaltiala E, et al. J Pharm Pharmacol. 1974;26:352-4.
23)社内資料：母集団薬物動態解析(2019年6月18日承認、CTD2.7.2.3)
24)Seidegård J. Clin Pharmacol Ther. 2000;68:13-7
25)Raaska K, et al. Clin Pharmacol Ther. 2002;72:362-9
26)社内資料：中等症から最重症の慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした第III相国際共同臨床試験(KRONOS試験；PT010006)(2019年6月18日承認、CTD2.7.6.2)
27)社内資料：気管支喘息患者を対象とした第III相国際共同臨床試験(KALOS試験；D5982C00007)(2026年X月X日承認、CTD2.7.6.2)
28)社内資料：グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩及びグリコピロニウムの心血管系への影響を検討する安全性試験(PT003009)(2019年6月18日承認、CTD2.7.2.2)
29)Brattsand R, et al. Clin Ther. 2003;25 (Suppl C),C28-C41
30)Edsbäcker S, et al. Annals of Allergy, Asthma & Immunology 2002;88(6):609-16
31)Sykes DA, et al. J Pharmacol Exp Ther. 2012;343(2):520-8
32)Ullman A, et al. Allergy. 1992;47:384-7
33)Linden M, et al. Pulm Pharmacol. 1994;7:43-7
34)Woolley MJ, et al. J Appl Physiol. 1994;77:1303-8
35)社内資料：呼吸困難症SD系ラットにおける卵白アルブミン誘発気道肺過敏反応及び炎症細胞に対する作用、1995
36)Svensjö E, et al. Prog. Resp. Res. 1985;19:173-80
37)社内資料：ブデソニドの肺浮腫に対する作用
38)O'Riordan TG, et al. J Appl Physiol. 1998;85(3):1086-91
39)Abraham WM, et al. Bull Eur Physiopathol Respir. 1986;22:387-92
40)社内資料：ヒトM_1受容体に対するグリコピロニウムの阻害活性(2019年6月18日承認、CTD2.6.2.2)
41)社内資料：ヒトM_2受容体に対するグリコピロニウムの阻害活性(2019年6月18日承認、CTD2.6.2.2)
42)社内資料：ヒトM_3受容体に対するグリコピロニウムの阻害活性(2019年6月18日承認、CTD2.6.2.2)
43)Trifilieff A, et al. Toxicol Appl Pharmacol. 2015;287(1):9-16
44)Ida H. Arzneimittelforschung. 1976;26(7):1337-40

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アストラゼネカ株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒530-0011　大阪市北区大深町3番1号
TEL 0120-189-115
https://www.astrazeneca.co.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

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

AstraZeneca

PI360@C

BRZ

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：ブデソニド／グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物

版番号：[redacted]

1.9　一般的名称に係る文書
ビレーズトリ 14.4 エアロスフィア 56 吸入
ビレーズトリ 14.4 エアロスフィア 120 吸入

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

1.9.1　ブデソニド

JAN：（日本名）ブデソニド、（英名）Budesonide

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

INN：budesonide

1.9.2　グリコピロニウム臭化物

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

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

INN：glycopyrronium bromide

1.9.3　ホルモテロールフマル酸塩水和物

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

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

INN：formoterol

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：ブデソニド／グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物

版番号：■

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
ビレーズトリ 14.4 エアロスフィア 56 吸入
ビレーズトリ 14.4 エアロスフィア 120 吸入

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>気管支喘息（吸入ステロイド剤、長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入β_2刺激剤の併用が必要な場合）</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常、成人及び 12 歳以上の小児には、ビレーズトリ 14.4 エアロスフィア 1 回 2 吸入（ブデソニドとして 320μg、グリコピロニウムとして 28.8μg、ホルモテロールフマル酸塩として 9.6μg）を 1 日 2 回吸入投与する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>ビレーズトリ 14.4 エアロスフィア 56 吸入
ビレーズトリ 14.4 エアロスフィア 120 吸入
1 回噴霧量（送達量）：
ブデソニド 160μg
グリコピロニウム臭化物 18.0μg（グリコピロニウムとして 14.4μg）
ホルモテロールフマル酸塩水和物 5.0μg（ホルモテロールフマル酸塩として 4.8μg）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>急性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>性</th><th>投与量（ブデソニド/グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールフマル酸塩水和物、μg/kg）</th><th>最大非致死量（μg/kg）</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>吸入投与</td><td>雄、雌</td><td>2730/293/167、2010/375/199</td><td>2010/375/199</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td></td><td>雄、雌</td><td>220/14/8.0、474/26/14</td><td>474/26/14</td></tr>
</table>
亜急性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>性</th><th>投与量（ブデソニド/グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールフマル酸塩水和物、μg/kg/日）</th><th>無毒性量(μg/kg/日)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>3 カ月間反復吸入投与</td><td>雄
雌</td><td>3.3/0.21/0.11、
17/1.1/0.62、60/3.5/2.0</td><td>決定できず</td><td>体重増加抑制、アルブミン上昇、副腎及び胸腺重量減少、胸腺萎縮</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>副作用発現率（臨床検査異常を含む）
国際共同第 III 相試験（D5982C00007）本剤群 594 例（うち日本人患者 18 例）中 18 例（3.0%）

副作用の種類 例数
発声障害 6 例
口腔カンジダ症 4 例
コルチゾール減少 2 例 等</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>アストラゼネカ株式会社 製剤：輸入</td></tr>
</table>

CTD No 資料番号	著者	標題	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	申請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.P　製剤（ビレーズトリ14.4エアロスフィア、吸入エアゾール剤）							
3.2.P.1　製剤及び処方（ビレーズトリ14.4エアロスフィア、吸入エアゾール剤）							
3.2.P.1	AstraZeneca	製剤及び処方	-	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2　製剤開発の経緯（ビレーズトリ14.4エアロスフィア、吸入エアゾール剤）							
3.2.P.2 Attachment 8	AstraZeneca	既承認製剤からの変更に関する資料	-	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2 Attachment 9	AstraZeneca	Phase 3の治験製剤から市販製剤の変更に関する資料	-	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2 Attachment 10	AstraZeneca	製剤特性に関する資料	-	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2 Attachment 11	AstraZeneca	抽出物，浸出物に関する資料	-	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.3　製造（ビレーズトリ14.4エアロスフィア、吸入エアゾール剤）							
3.2.P.3.1	AstraZeneca	製造者	-	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.3.2	AstraZeneca	製造処方	-	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.3.3	AstraZeneca	製造工程及びプロセス・コントロール	-	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.3.4	AstraZeneca	重要工程及び重要中間体の管理	-	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.3.5	AstraZeneca	プロセス・バリデーション／プロセス評価	-	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.4　添加剤の管理（ビレーズトリ14.4エアロスフィア、吸入エアゾール剤）							
3.2.P.4.6	AstraZeneca	新規添加剤	-	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5　製剤の管理（ビレーズトリ14.4エアロスフィア、吸入エアゾール剤）							
3.2.P.5.1	AstraZeneca	規格及び試験方法	-	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.2	AstraZeneca	試験方法（分析方法）	-	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.3	AstraZeneca	試験方法（分析方法）のバリデーション	-	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.4	AstraZeneca	ロット分析	-	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.5	AstraZeneca	不純物の特性	-	海外	社内資料	評価	無

CTD No 資料番号	著者	標題	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	申請電子データの提出有無
3.2.P.5.6	AstraZeneca	規格及び試験方法の妥当性	-	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.8 安定性(ビレーズトリ14.4エアロスフィア、吸入エアゾール剤)							
3.2.P.8.1	AstraZeneca	安定性のまとめ及び結論	-	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.8.2	AstraZeneca	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	-	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.8.3	AstraZeneca	安定性データ	-	海外	社内資料	評価	無
第4部(モジュール4) 非臨床試験報告書							
該当なし							
第5部(モジュール5) 臨床試験報告書							
5.2 臨床試験一覧表							
5.2	_	臨床試験一覧表	_	_	_	_	_
5.3 試験報告書及び関連情報							
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	[redacted]	Method Validation Report Addendum 3, TSLR14-053	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.2	[redacted]	Method Validation Report Addendum 4, TSLR14-053	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.3	[redacted]	Method Validation Report Addendum 5, TSLR14-053	20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.4	[redacted]	Method Validation Report Addendum 6, TSLR14-053	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.5	[redacted]	Method Validation Report Addendum 2, TSLR 13-225	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.6	[redacted]	Method Validation Report Addendum 3, TSLR 13-225	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	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							
該当なし							
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書							
該当なし							
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書							

CTD No 資料番号	著者	標題	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	申請電子データの提出有無
該当なし							
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							
該当なし							
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							
該当なし							
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書							
該当なし							
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書							
該当なし							
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							
該当なし							
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	AstraZeneca	PT001101 Study Report	2015.5-2016.3	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.1.2	AstraZeneca	PT001102 Study Report	2017.12-2019.9	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.1.3	AstraZeneca	D5982C00006 Study Report (VATHOS)	2022.1-2025.[redacted]	国内/海外	社内資料	評価	有
5.3.5.1.4	AstraZeneca	D5982C00007 Study Report (KALOS)	2020.12-2025.[redacted]	国内/海外	社内資料	評価	有
5.3.5.1.5	AstraZeneca	D5982C00008 Study Report (LOGOS)	2021.3-2025.[redacted]	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.2 非対照試験報告書							
該当なし							
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3.1	AstraZeneca	KALOS/LOGOS Pooled Efficacy	-	-	社内資料	参考	有
5.3.5.3.2	AstraZeneca	KALOS/LOGOS Pooled Safety	-	-	社内資料	参考	有
5.3.5.3.3	AstraZeneca	KALOS Japan Subset	-	-	社内資料	-	無
5.3.5.3.4	AstraZeneca	VATHOS Japan Subset	-	-	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	AstraZeneca	Periodic Benefit Risk Evaluation Report	-	-	社内資料	-	-

CTD No 資料番号	著者	標題	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	申請電子データの提出有無
5.3.6.2	AstraZeneca	定期的ベネフィット・リスク評価報告	-	-	社内資料	-	-
5.3.6.3	AstraZeneca	市販直後調査報告書	-	-	社内資料	-	-
5.3.7 患者データー覧表及び症例記録							
5.3.7.1	AstraZeneca	症例一覧表	-	-	社内資料	-	-
5.3.7.2	AstraZeneca	有害事象一覧表	-	-	社内資料	-	-
5.3.7.3	AstraZeneca	重篤な有害事象一覧表	-	-	社内資料	-	-
5.3.7.4	AstraZeneca	臨床検査異常値一覧表	-	-	社内資料	-	-
5.4 参考文献							
モジュール2.3、2.5及びモジュール2.7で引用した文献を添付した							