

貯 法：室温保存
有効期間：2年**ブデホル[®]吸入粉末剤30吸入「MYL」**
ブデホル[®]吸入粉末剤60吸入「MYL」
BudeForu[®]Dry Powder Inhaler 30 doses 「MYL」
BudeForu[®]Dry Powder Inhaler 60 doses 「MYL」

®登録商標

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

	30吸入	60吸入
承認番号	23100AMX00132000	23100AMX00133000
販売開始	2020年5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 本剤の成分に対して過敏症(接触性皮膚炎を含む)の既往歴のある患者

3. 組成・性状**3.1 組成**

販売名	ブデホル吸入粉末剤 30吸入「MYL」	ブデホル吸入粉末剤 60吸入「MYL」
有効成分	1回吸入量(容器から放出される量) 日局 ブデソニド 160µg 日局 ホルモテロールフマル酸塩水和物 4.5µg	
添加剤	乳糖水和物 ^{注)}	

注)夾雑物として乳蛋白を含む。

3.2 製剤の性状

販売名	ブデホル吸入粉末剤 30吸入「MYL」	ブデホル吸入粉末剤 60吸入「MYL」
剤形	ドライパウダー式吸入剤	
性状	白色吸入口、淡オレンジ胴部、オレンジグリップの吸入器に充てんされた吸入剤 内容物は白色～微黄白色の粒	

4. 効能又は効果

- 気管支喘息(吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合)
○慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)の諸症状の緩解(吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合)

5. 効能又は効果に関連する注意**(気管支喘息)**

- 5.1 本剤の投与開始前には、患者の喘息症状を比較的安定な状態にしておくこと。特に、喘息発作重積状態又は喘息の急激な悪化状態のときには原則として本剤は使用しないこと。

(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。

6. 用法及び用量**(気管支喘息)**

通常、成人には、維持療法として1回1吸入(ブデソニドとして160µg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として4.5µg)を1日2回吸入投与する。なお、症状に応じて増減するが、維持療法としての1日の最高量は1回4吸入1日2回(合計8吸入：ブデソニドとして1280µg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として36µg)までとする。

維持療法として1回1吸入あるいは2吸入を1日2回投与している患者は、発作発現時に本剤の頓用吸入を追加で行うことができる。本剤を維持療法に加えて頓用吸入する場合は、発作発現時に1吸入する。数分経過しても発作が持続する場合には、さらに追加で1吸入する。必要に応じてこれを繰り返すが、1回の発作発現につき、最大6吸入までとする。

維持療法と頓用吸入を合計した本剤の1日の最高量は、通常8吸入までとするが、一時的に1日合計12吸入(ブデソニドとして1920µg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として54µg)まで増量可能である。

(参考)

維持療法として用いている場合	維持療法に加えて頓用吸入としても使用する場合 (維持療法として1回1吸入あるいは2吸入を1日2回投与している患者で可能)		
用法・用量	発作発現時の頓用吸入としての用法・用量	1回の発作発現における吸入可能回数	1日最高量
通常1回1吸入 1日2回、症状に応じ1回4吸入 1日2回まで。	1吸入行い、数分経過しても発作が持続する場合は、さらに1吸入する。必要に応じてこれを繰り返す。	6吸入まで。	通常合計8吸入まで、一時的に合計12吸入まで ^{注)} 。

注)維持療法及び頓用吸入としての使用の合計

(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、1回2吸入(ブデソニドとして320µg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として9µg)を1日2回吸入投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意**(気管支喘息)**

- 7.1 症状の緩解がみられた場合は、治療上必要最小限の用量を投与し、必要に応じ吸入ステロイド剤への切り替えも考慮すること。
7.2 β 刺激剤の薬理学的作用による症状(動悸、頻脈、不整脈、振戦、頭痛及び筋痙攣等)の発現等により本剤を治療上必要な用量まで増量できない場合は、他の治療法を考慮すること。

[本剤を維持療法として使用する場合]

- 7.3 喘息患者を対象とした国内臨床試験における本剤の1日最高量(1回4吸入1日2回(1,280/36µg/日))の使用経験は少ないため、最高用量(1回4吸入1日2回)の投与は慎重に行うこと。

[本剤を維持療法に加えて頓用吸入としても使用する場合]

- 7.4 本剤の頓用吸入は維持療法としての使用に追加して行うこと。本剤は頓用吸入のみに使用しないこと。
7.5 維持療法としての吸入に引き続き頓用吸入を行う場合は、維持療法と頓用吸入の合計で最大6吸入までとすること。
7.6 維持療法として1回2吸入1日2回を超える用量を投与している場合は、発作発現時に本剤を頓用吸入で使用しないこと(1回2吸入1日2回を超える用量を投与している時に本剤を発作治療薬として頓用吸入した臨床経験がない)。
7.7 喘息患者を対象とした国際共同臨床試験(日本人患者を含む)において、本剤の通常1日最高量である合計8吸入超の使用経験、及び発作発現時に1回6吸入した使用経験は少ないため、1日最高量の投与は慎重に行うこと。

8. 重要な基本的注意**(効能共通)**

- 8.1 本剤の維持療法としての定期吸入は気管支喘息あるいは慢性閉塞性肺疾患の長期管理を目的としており、毎日規則正しく使用すること。
8.2 喘息患者及び慢性閉塞性肺疾患患者において、感染を伴う症状の増悪がみられた場合には、ステロイド療法の強化と感染症の治療を考慮すること。
8.3 本剤の投与を突然中止すると喘息の急激な悪化を起こすことがあるので、投与を中止する場合には患者の喘息症状を観察しながら徐々に減量すること。なお、慢性閉塞性肺疾患患者においても、投与中止により症状が悪化するおそれがあるので、観察を十分に行うこと。
8.4 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、副腎皮質機能低下等の全身作用が発現する可能性がある。特に本剤の高用量を長期間投与する場合には、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。

- 8.5 全身性ステロイド剤の減量は本剤吸入開始後症状の安定をみて徐々にすること。減量にあたっては一般のステロイド剤の減量法に準ずること。
- 8.6 全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って、鼻炎、湿疹、蕁麻疹、眩暈、動悸、倦怠感、顔のほてり、結膜炎等の症状が発現・増悪することがあるので、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 8.7 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。[13.1参照]

〈気管支喘息〉

- 8.8 以下の事項に注意すること。また患者に注意を与えること。
- 本剤を維持療法として定期吸入する場合は、本剤の投与期間中に発現する発作に対しては、発作治療薬として短時間作動型吸入 β_2 刺激剤等の他の適切な薬剤を使用すること。
 - 本剤を維持療法に加えて頓用吸入としても使用する場合は、発作に対しては、原則として他の発作治療薬は用いず、本剤を使用すること。
- 8.9 発作治療薬(本剤の頓用吸入を含む)の使用量が増加したり、効果が十分でなくなってきた場合には、喘息の管理が十分でないことが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受診し治療を求めようように患者に注意を与えると共に、そのような状態がみられた場合には、生命を脅かす可能性があるため、本剤の維持用量の増量、あるいは全身性ステロイド剤等の他の適切な薬剤の追加を考慮すること。併用薬剤は症状の軽減に合わせて徐々に減量すること。
- 8.10 本剤を維持療法に加えて頓用吸入としても使用し、1日使用量が合計8吸入を超える場合には、医療機関を受診するよう患者に注意を与えること。またこのような患者では、喘息の状態を再度評価し、患者が受けている喘息維持治療の内容についても検討を行うこと。
- 8.11 喘息患者において、本剤を含む吸入ステロイド剤投与後に、潜在していた基礎疾患である好酸球性多発血管炎性肉芽腫症にみられる好酸球増多症がまれにあらわれることがある。この症状は通常、全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って発現しており、本剤との直接的な因果関係は確立されていない。本剤の投与期間中は、好酸球数の推移や、他の好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の症状(しびれ、発熱、関節痛、肺の浸潤等の血管炎症状等)に注意すること。
- 〈慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)の諸症状の緩解〉
- 8.12 本剤の投与期間中に発現する慢性閉塞性肺疾患の急性増悪に対しては、医療機関を受診するよう患者に注意を与えること。

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 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。

9.1.3 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 心疾患のある患者

β_1 作用により症状を増悪させるおそれがある。

9.1.6 糖尿病の患者

グリコーゲン分解作用及びステロイドの作用により症状を増悪させるおそれがある。

9.1.7 低カリウム血症の患者

Na^+/K^+ ATPaseを活性化し細胞外カリウムを細胞内へ移動させることにより低カリウム血症を増悪させるおそれがある。

9.1.8 長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けている患者

全身性ステロイド剤の減量中並びに離脱後も副腎皮質機能検査を行い、外傷、手術、重症感染症等の侵襲には十分に注意を払うこと。また、必要があれば一時的に全身性ステロイド剤の増量を行うこと。これらの患者では副腎皮質機能不全となっていることが考えられる。

9.1.9 喘息悪化により気管支粘液の分泌が著しい患者

全身性ステロイド剤等の併用を考慮すること。

9.1.10 低酸素血症の患者

血清カリウム値をモニターすることが望ましい。低酸素血症は血清カリウム値の低下がリズムに及ぼす作用を増強することがある。[11.1.2参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度な肝機能障害のある患者

本剤の成分であるブデソニド及びホルモテロールはいずれも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。ラットを用いた器管形成毒性試験では、ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物として12/0.66 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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たことが報告されている。

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。

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。ホルモテロールのヒト乳汁への移行は不明であるが、ラット乳汁への移行が報告されている。

9.7 小児等

小児等に対する臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

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 [16.7.2参照]	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減量又は投与を中止するなど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 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。

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)

アナフィラキシー(呼吸困難、気管支攣縮、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等)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(0.1~1%未満)

キサンチン誘導体、ステロイド剤及び利尿剤の併用により増強することがあるので、重症喘息患者では特に注意すること。[9.1.10、10.2参照]

11.2 その他の副作用

	1～5%未満	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症		発疹、蕁麻疹、接触性皮膚炎、血管浮腫等の過敏症状		
口腔・呼吸器	嗝声	咽喉頭の刺激感、口腔カンジダ症、咳嗽、感染、肺炎		味覚異常、気管支痙攣 ^{注)}
消化器			悪心	
精神神経系		頭痛、振戦、神経過敏	情緒不安、めまい、睡眠障害	激越、抑うつ、行動障害
循環器		動悸、不整脈(心房細動、上室性頻脈、期外収縮等)、頻脈、血圧上昇		狭心症
筋・骨格系		筋痙攣		
内分泌			高血糖	
その他				皮膚挫傷

注)短時間作動型吸入β₂刺激剤を投与するなどの適切な処置を行うこと。

13. 過量投与

13.1 症状

ブデソニドの過量投与により副腎皮質系機能が低下することがある。ホルモテロールフマル酸塩水和物の過量投与により、動悸、頻脈、不整脈、振戦、頭痛及び筋痙攣等、β刺激剤の薬理学的作用による全身作用が発現する可能性がある。また、重篤な症状として、血圧低下、代謝性アシドーシス、低カリウム血症、高血糖、心室性不整脈あるいは心停止等が発現する可能性がある。[8.7参照]

13.2 処置

副腎皮質系機能の低下がみられた場合には患者の症状を観察しながら徐々に減量するなど適切な処置を行うこと。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 吸入前

本剤の投与にあたって、吸入器の操作法、吸入法等を十分に説明すること。

- 患者に本剤を交付する際には、包装中に添付している患者用説明文書を渡し、使用方法を指導すること。
- 初めて本剤を投与する患者には、本剤が十分に気道に到達するよう吸入方法をよく説明したうえ、吸入の訓練をさせること。

14.1.2 吸入時

本剤は口腔内への吸入投与のみに使用すること。

14.1.3 吸入後

口腔カンジダ症又は嗝声の予防のため、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、うがいはなく口腔内をすすぐよう指導すること。

14.1.4 保管時

- 使用後は必ずキャップ(カバー)を閉めて保管すること。
- 白色吸入口の外側を週に1～2回乾燥した布で清拭すること(水洗いはしないこと)。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 外国における疫学調査で、吸入ステロイド剤投与によりまれに白内障が発現するとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性(14例)にブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物吸入剤(BUD/FOR-DPI)4吸入(ブデソニド：640μg、ホルモテロールフマル酸塩水和物：18μg)を単回吸入投与したとき、ブデソニド及びホルモテロールはいずれも速やかに最高血漿中濃度(C_{max})に達した。消失半減期(t_{1/2})はブデソニドで約3時間、ホルモテロールで約6時間であった¹⁾。

表1 単回吸入投与後のブデソニドの薬物動態パラメータ(14例の平均値±標準偏差)

ブデソニド(μg)	C _{max} (nmol/L)	T _{max} (min)	AUC _{0-∞} (nmol・h/L)	t _{1/2} (h)
640	10.3±2.37	5.36±1.34	14.0±1.93	3.09±0.49

表2 単回吸入投与後のホルモテロールの薬物動態パラメータ(14例の平均値±標準偏差)

ホルモテロールフマル酸塩水和物(μg)	C _{max} (pmol/L)	T _{max} (min)	AUC _{0-∞} (pmol・h/L)	t _{1/2} (h)
18	175±56.4	5.00±0.00	329±81.0	6.14±2.66

16.1.2 反復投与

健康成人男性(11～12例)にBUD/FOR-DPI 2吸入(ブデソニド：320μg、ホルモテロールフマル酸塩水和物：9μg)または4吸入(ブデソニド：640μg、ホルモテロールフマル酸塩水和物：18μg)を1日2回7日間反復投与したとき、ブデソニド及びホルモテロールはそれぞれ投与後10分以内、投与後5分にC_{max}に達した。t_{1/2}はブデソニドで約3.5時間、ホルモテロールで約5～7時間であった。ブデソニド及びホルモテロールのC_{max}及び血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)は投与量にほぼ比例して増加した。ブデソニド及びホルモテロールともに反復投与による薬物動態の変化は認められなかった¹⁾。

16.1.3 健康成人への単回投与

ブデホル吸入粉末剤60吸入[MYL]とシムピコートタービュヘイラー60吸入を、クロスオーバー法によりそれぞれ4吸入(ブデソニド：640μg、ホルモテロールフマル酸塩水和物：18μg)健康成人男子に絶食単回吸入投与して血漿中ブデソニド濃度及び血漿中ホルモテロール濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(C_{max})について、対数変換値の分散分析を行った結果、被験者内変動要因の薬剤に有意差(p<0.05)が認められず、ブデホル吸入粉末剤60吸入[MYL]のC_{max}はシムピコートタービュヘイラー60吸入のC_{max}を上回らないことが確認された²⁾。

16.3 分布

ヒト血漿蛋白質との結合率はブデソニドで約90%³⁾、ホルモテロールで約50%⁴⁾であった(*in vitro*試験)。分布容積はブデソニドで約3L/kg⁵⁾、ホルモテロールで約5L/kg⁶⁾であった。

16.4 代謝

ブデソニド

ブデソニドの血漿及び尿中の主代謝物は、16α-ヒドロキシプレドニゾン及びβ6-ヒドロキシブデソニドであり、尿中に未変化体は検出されなかった⁷⁾。ブデソニドの代謝にはCYP3A4が関与する⁸⁾(*in vitro*試験)。

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⁹⁾。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が関与する¹⁰⁾(*in vitro*試験)。

16.5 排泄

健康成人に³H標識ホルモテロール37μgを経口投与後直ちに³H標識ホルモテロール16μgを静脈内持続注入(30分)したとき、投与後168時間までに投与放射能の62%が尿中に、24%が糞中に排泄された⁹⁾(外国人データ)。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 健康成人にBUD/FOR-DPI吸入投与後のブデソニド及びホルモテロール各成分の薬物動態パラメータは、ブデソニド及びホルモテロールの各単剤を投与(ドライパウダー定量吸入器を使用)したときと同様であった¹¹⁾(外国人データ)。

16.7.2 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¹²⁾。また、ブデソニド1,000μg(加圧式定量噴霧吸入器)を吸入時にイトラコナゾール200mgを経口投与したとき、ブデソニドの平均AUCはブデソニド単剤投与時に比べて4.2倍上昇した¹³⁾。[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

<気管支喘息>

17.1.1 国内第III相試験

テオフィリン徐放製剤と吸入ステロイド剤を併用中の成人気管支喘息患者346例を対象とした無作為化二重盲検実薬対照並行群間比較試験において、BUD/FOR-DPI(ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物)1回1吸入1日2回、又は対照薬(ブデソニドとテオフィリン徐放製剤の併用)1日2回を8週間投与した結果は、下表のとおりであった¹⁴⁾。

表1 朝のピークフロー値の投与前からの変化量(L/min)

投与群	症例数	投与前からの変化量 ^{a)}	群間差 ^{b)} 95%信頼区間
BUD/FOR-DPI	176	15.2±31.2	8.76 (2.64, 14.88)
対照(ブデソニド+テオフィリン徐放製剤)	170	6.5±26.2	

a) 算術平均±標準偏差、b) 投与前値で調整した平均値の差

副作用発現頻度は、BUD/FOR-DPI群で8.0%(14/176例)であった。主な副作用は、筋痙攣2.3%(4/176例)、頭痛及び喘息 各1.1%(2/176例)であった。

17.1.2 国内長期投与試験

成人気管支喘息患者138例を対象とした長期投与試験において、BUD/FOR-DPI 1回1吸入、2吸入または4吸入1日2回を52週間投与したとき、全投与期間における朝のピークフロー値の平均は観察期間に比較して27.3L/min増加し、その効果は投与52週間にわたって維持された¹⁵⁾。なお、本試験では、組み入れ時のステロイドの用量に応じてBUD/FOR-DPI 1吸入または2吸入1日2回で投与開始し、投与開始2週以降は症状に応じて4吸入1日2回まで適宜増減した。

副作用発現頻度は、BUD/FOR-DPI群で31.9%(44/138例)であった。主な副作用は、発声障害11.6%(16/138例)、動悸5.1%(7/138例)、筋痙縮3.6%(5/138例)、咽喉頭疼痛2.9%(4/138例)であった。

17.1.3 国際共同第III相試験

成人気管支喘息患者2,091例(日本人患者400例を含む)を対象とした無作為化二重盲検実薬対照並行群間比較試験において、BUD/FOR-DPI 1回1吸入1日2回を維持療法として定期吸入することに加えて、発作発現時(咳嗽、喘鳴、胸苦しさ、息切れ等の喘息症状)にBUD/FOR-DPIまたは対照薬(テルブタリン硫酸塩の吸入剤^{注1)})を頓用吸入する治療法を52週間行った。BUD/FOR-DPIを維持療法として定期吸入することに加えて発作発現時に頓用吸入する治療法により、初回の重症急性増悪までの期間が有意に延長し(p=0.0007、ログランク検定)、初回の重症急性増悪のリスクは約30%低下した。また対照群と比較して重症急性増悪回数は少なく(0.214回/人・年 対 0.307回/人・年)、重症急性増悪を発現した患者の割合についても小さかった(16.2% 対 22.0%)^{16)~18)}。

副作用発現頻度は、BUD/FOR-DPIを維持療法として定期吸入することに加えて発作発現時に頓用吸入する治療法群で3.9%(41/1049例)であった。主な副作用は、口腔カンジダ症及び動悸 各0.5%(5/1049例)、発声障害及び細菌性上気道感染 各0.3%(3/1049例)であった。

17.1.4 海外第III相試験

外国人の成人及び思春期気管支喘息患者3,394例を対象とした12ヵ月間の無作為化二重盲検実薬対照並行群間比較試験において、BUD/FOR-DPIを維持療法として定期吸入(1吸入1日2回)することに加えて発作発現時(咳嗽、喘鳴、胸苦しさ、息切れ等の喘息症状)に頓用吸入する治療法により、対照群(BUD/FOR-DPI 1吸入1日2回の定期吸入に加えて発作発現時にホルモテロール^{注2)}を頓用吸入)と比較して、初回の重症急性増悪までの期間が有意に延長し(p=0.0048、ログランク検定)、初回の重症急性増悪のリスクは27%低下した。また、対照群と比較して、重症急性増悪回数は少なかった(0.19回/人・年 対 0.29回/人・年)^{19),20)}。

有害事象発現頻度は、BUD/FOR-DPIを維持療法として定期吸入することに加えて発作発現時に頓用吸入する治療法群で50.2%(556/1107例)であった。主な有害事象は、鼻咽頭炎10.1%(112/1107例)、咽頭炎5.8%(64/1107例)及び上気道感染5.2%(58/1107例)であった。

17.1.5 海外第III相試験

外国人の成人及び思春期気管支喘息患者3,335例を対象とした6ヵ月間の無作為化二重盲検実薬対照並行群間比較試験において、BUD/FOR-DPIを維持療法として定期吸入(1吸入1日2回)することに加えて発作発現時(咳嗽、喘鳴、胸苦しさ、息切れ等の喘息症状)に頓用吸入する治療法により、対照群(サルメテロール/フルチカゾンプロピオン酸エステル配合剤100/500µg/日の定期吸入に加えて発作発現時にテルブタリン硫酸塩^{注1)}を頓用吸入)と比較して、初回の重症急性増悪までの期間が有意に延長し(p=0.0034、ログランク検定)、初回の重症急性増悪のリスクは33%低下した。また、対照群と比較して、重症急性増悪回数は少なかった(0.12回/人・6ヵ月 対 0.19回/人・6ヵ月)^{21),22)}。

有害事象発現頻度は、BUD/FOR-DPIを維持療法として定期吸入することに加えて発作発現時に頓用吸入する治療法群で41.4%(457/1103例)であった。主な有害事象は、上気道感染5.5%(61/1103例)、咽頭炎5.2%(57/1103例)及び鼻咽頭炎4.3%(47/1103例)であった。

17.1.6 海外第III相試験

外国人の成人及び思春期気管支喘息患者2,309例を対象とした26週間の無作為化二重盲検実薬対照並行群間比較試験において、BUD/FOR-DPIを維持療法として定期吸入(2吸入1日2回投与)することに加えて発作発現時(咳嗽、喘鳴、胸苦しさ、息切れ等の喘息症状)に頓用吸入する治療法により、対照群(サルメテロール/フルチカゾンプロピオン酸エステル配合剤100/1,000µg/日を維持療法として定期的に吸入し、発作発現時にテルブタリン硫酸塩^{注1)}を頓用吸入)と比較して重症急性増悪回数は少なかった(0.12回/人・6ヵ月 対 0.16回/人・6ヵ月)が、主要評価項目である初回の重症急性増悪までの期間に関する対比較において有意差は認められなかった(p=0.12、国を層としたCoxの比例ハザードモデル)^{23),24)}。

有害事象発現頻度は、BUD/FOR-DPIを維持療法として定期吸入することに加えて発作発現時に頓用吸入する治療法群で39.2%(451/1151例)であった。主な有害事象は、上気道感染5.6%(64/1151例)、鼻咽頭炎4.7%(54/1151例)及び頭痛3.2%(37/1151例)であった。

注1)テルブタリン硫酸塩の吸入剤は本邦未承認

注2)ホルモテロールの吸入剤は気管支喘息に対して本邦未承認

〈慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)〉

17.1.7 国際共同第III相試験

慢性閉塞性肺疾患患者1,293例(日本人患者312例を含む)を対象とした12週間の国際共同無作為化二重盲検実薬対照並行群間比較試験²⁵⁾において、BUD/FOR-DPI 2吸入1日2回投与により、ホルモテロールフルマ酸塩水和物に比して肺機能が有意に改善した(表2)。

表2 全投与期間中の平均投与前FEV₁のベースラインに対する比

	BUD/FOR-DPI群			ホルモテロール群			BUD/FOR-DPI群のホルモテロール群に対する比 [95%信頼区間] p値 ^{b)}
	例数	幾何平均値 (CV%)	中央値 (範囲)	例数	幾何平均値 (CV%)	中央値 (範囲)	
ベースライン (L)	635	0.971 (38.254)	0.980 (0.33-2.53)	657	0.945 (37.963)	0.950 (0.31-2.61)	
全投与期間の平均 ^{a)} (L)	619	1.021 (41.361)	1.033 (0.35-3.29)	635	0.968 (38.628)	0.967 (0.32-2.58)	-
ベースラインに対する比 (%)	618	104.6 (18.7)	102.6 (37.4-311.1)	635	101.5 (16.6)	100.7 (35.1-218.5)	1.032 [1.013, 1.052] (p=0.0011)

a) 投与後4,8及び12週の投与前FEV₁の幾何平均値

b) 国及び投与群を因子、ベースライン値を共変量とした乗法分散分析モデル(対数線形モデル)

更にBUD/FOR-DPI投与によりホルモテロールに比して増悪回数が減少し(BUD/FOR-DPI 93件、ホルモテロール151件)、増悪を発現した患者の割合についても小さく(BUD/FOR-DPI 11.9%<76/363例>、ホルモテロール16.9%<111/657例>)、初回増悪までの期間が延長した。

副作用発現頻度は、BUD/FOR-DPI群で4.2%(27/636例)であった。主な副作用は、発声障害1.6%(10/636例)、慢性閉塞性肺疾患及び食道カンジダ症 各0.5%(3/636例)、肺炎0.3%(2/636例)であった。

17.1.8 国内長期投与試験

慢性閉塞性肺疾患患者260例を対象とした長期投与試験²⁶⁾において、BUD/FOR-DPI 2吸入1日2回を52週間投与したとき、投与前からのFEV₁の改善が維持された。

副作用発現頻度は、BUD/FOR-DPI群で25.4%(33/130例)であった。主な副作用は、肺炎及び発声障害 各3.8%(5/130例)、慢性閉塞性肺疾患、口腔カンジダ症及び食道カンジダ症 各2.3%(3/130例)であった。

17.1.9 海外第III相試験

外国人の慢性閉塞性肺疾患患者1,022例を対象とした12ヵ月の無作為化二重盲検並行群間比較試験において、BUD/FOR-DPI 2吸入1日2回投与はプラセボ、ブデソニド^{注3)}あるいはホルモテロールに比して肺機能を有意に改善した(表3)^{27),28)}。またBUD/FOR-DPI投与により初回の重度増悪までの期間がプラセボ、ホルモテロールあるいはブデソニド^{注3)}に比して有意に延長した(表4)。

有害事象発現頻度は、BUD/FOR-DPI群で62%(157/254例)であった。主な有害事象は、慢性閉塞性気道疾患19%(49/254例)及び呼吸器感染14%(36/254例)であった。

表3 全投与期間中の平均投与後FEV₁のベースラインに対する比

	例数	ベースライン (L) ^{a)}	全投与期間中の平均 (L) ^{a),b)}	ベースラインに対する調整済み比 (%) ^{c)}	BUD/FOR-DPI群の各群に対する比 [95%信頼区間] (%) ^{c)}	p値 ^{d)}
BUD/FOR-DPI群	234	1.11 (0.3-3.1)	1.10 (0.4-2.8)	98.96	-	-
プラセボ群	214	1.14 (0.4-3.3)	0.98 (0.4-3.2)	86.74	114.09 [110.45, 117.84]	<0.001
ブデソニド群	223	1.13 (0.3-3.3)	1.00 (0.4-2.8)	88.88	111.34 [107.82, 114.97]	<0.001
ホルモテロール群	213	1.18 (0.4-2.7)	1.09 (0.4-3.0)	93.93	105.36 [101.99, 108.84]	0.002

a) 幾何平均値(範囲)

b) 投与後1,2,3,6,9及び12ヵ月の幾何平均値

c) 国及び投与群を因子、ベースライン値を共変量とした乗法分散分析モデル(対数線形モデル)

表4 初回の重度増悪^{注3)}までの期間(日)

	中央値(日)	BUD/FOR-DPI群の各群に対するハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	p値 ^{b)}
BUD/FOR-DPI群	254	-	-
プラセボ群	96	0.715[0.562, 0.910]	0.017
ブデソニド群	178	0.773[0.611, 0.980]	0.037
ホルモテロール群	154	0.705[0.558, 0.891]	0.002

注 経口ステロイドまたは抗生物質の使用を必要とした増悪、あるいは入院を必要とした増悪と定義した

a) Cox比例ハザードモデルに基づき算出

b) ログランク検定

17.1.10 海外第III相試験

外国人の慢性閉塞性肺疾患患者812例を対象とした12ヵ月の無作為化二重盲検並行群間比較試験において、BUD/FOR-DPI 2吸入1日2回投与はプラセボあるいはブデソニド^{注3)}に比して肺機能を有意に改善した(表5)^{29),30)}。またBUD/FOR-DPI投与により重度増悪回数がプラセボあるいはホルモテロールに比して有意に減少した(表6)。

有害事象発現頻度は、BUD/FOR-DPI群で65%(136/208例)であった。主な有害事象は、慢性閉塞性気道疾患17%(35/208例)及び呼吸器感染12%(24/208例)であった。

表5 全投与期間中の平均投与後FEV₁のベースラインに対する比

	例数	ベースライン(L) ^{a)}	全投与期間中の平均(L) ^{a),b)}	ベースラインに対する調整済み比(%) ^{c)}	BUD/FOR-DPI群の各群に対する比[95%信頼区間](%) ^{c)}	p値 ^{c)}
BUD/FOR-DPI群	201	0.96 (0.4-2.0)	1.08 (0.4-2.9)	111.52	—	—
プラセボ群	185	0.98 (0.4-2.8)	0.95 (0.4-2.3)	97.03	114.94 [110.96, 119.06]	<0.001
ブデソニド群	182	0.98 (0.4-2.3)	1.01 (0.5-2.4)	102.14	109.18 [105.38, 113.12]	<0.001
ホルモテロール群	191	1.00 (0.4-2.7)	1.10 (0.4-3.2)	110.15	101.25 [97.76, 104.86]	0.487

a) 幾何平均値(範囲)

b) 投与後1,2,3,6,9及び12ヵ月の幾何平均値

c) 国及び投与群を因子、ベースライン値を共変量とした乗法分散分析モデル(対数線形モデル)

表6 全投与期間中の重度増悪^注回数

	例数	平均回数 ^{a)} (人・年)	BUD/FOR-DPI群の各群に対する比[95%信頼区間] ^{a)}	p値 ^{a),b)}
BUD/FOR-DPI群	204	1.42	—	—
プラセボ群	201	1.87	0.758[0.586, 0.981]	0.035
ブデソニド群	192	1.59	0.889[0.682, 1.159]	0.385
ホルモテロール群	199	1.84	0.771[0.599, 0.992]	0.043

注 経口ステロイドまたは抗生物質の使用を必要とした増悪、あるいは入院を必要とした増悪と定義した

a) 国及び投与群を因子とし、観察期間(対数)をオフセット変数とし、overdispersionを調整したポアソン分布(対数連結関数)を仮定した一般化線形モデル(ポアソン回帰モデル)

b) 有意水準：両側5%、検定の多重性の調整あり

注3)ブデソニド吸入剤は慢性閉塞性肺疾患に対して本邦未承認

17.1.11 治療学的同等性試験

吸入ステロイド剤又は吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入β₂刺激剤の併用による治療を継続的に受けている気管支喘息患者を対象とした部分遮蔽、並行群間比較試験において、ブデホル吸入粉末剤60吸入[MYL]またはシムピコートタービュヘイラー60吸入を1回2吸入1日2回8週間反復吸入投与した。得られたパラメータ(吸入8週時(吸入前)のトラフFEV₁のベースライン(ブデホル吸入粉末剤60吸入[MYL]:2.700±0.704L、シムピコートタービュヘイラー60吸入:2.827±0.770L)からの変化量)について95%信頼区間法にて統計解析を行った結果、同等の許容域±0.185Lの範囲内であり、両剤の治療学的同等性が確認された。

副作用は、ブデホル吸入粉末剤60吸入[MYL]群133例中4例(3.0%)に認められ、血中コレステロール減少2例(1.5%)、発声障害1例(0.8%)、アラニアミノトランスフェラーゼ増加1例(0.8%)であった²⁾。

吸入8週時(吸入前)のトラフFEV₁のベースラインからの変化量(L)

投与群	症例数	ベースラインからの変化量(吸入8週時(吸入前))(L) 平均値±標準偏差	群間差 [95%信頼区間]
ブデホル吸入粉末剤60吸入[MYL]	126	0.065±0.263	-0.036 [-0.101~0.029]
シムピコートタービュヘイラー60吸入	122	0.101±0.252	

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³¹⁾。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³²⁾。

ホルモテロールフマル酸塩水和物

ホルモテロールは長時間作用型のβ₂刺激剤である³³⁾。

ブデソニド+ホルモテロールフマル酸塩水和物

気管支保護作用及び肺浮腫抑制作用で認められた相乗作用の機序は明らかになっていないが、長時間作動型吸入β₂刺激剤のクラスエフェクトと考えられ³⁴⁾、その機序の一つとしてβ₂刺激剤が糖質コルチコイド受容体の核移行を促進することが提唱されている³⁵⁾。

18.2 抗炎症作用

ブデソニド

ブデソニドは、*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³⁶⁾、動物モデルへの局所投与によって気道内好酸球数増加^{37),38)}、血管透過性亢進³⁹⁾、炎症性肺浮腫形成⁴⁰⁾及び気道粘液繊毛輸送能低下⁴¹⁾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⁴²⁾、並びに、気道過敏反応^{37),38)}を抑制した。

18.4 気管支拡張作用

ホルモテロールフマル酸塩水和物

ホルモテロールは迅速かつ持続的な気管支平滑筋弛緩作用を示した³³⁾。また、ホルモテロール喘息モデルにおいて、ホルモテロールフマル酸塩は吸入投与によって経口投与よりも低い用量で抗喘息作用を示し、経口、皮下及び吸入投与のいずれにおいてもサルブタモールより強力な抗喘息作用を示した⁴³⁾。外国人の成人気管支喘息患者を対象とした試験において、ホルモテロールを単回吸入したとき、吸入投与後3分以内に肺機能(FEV₁)が有意に改善し、作用は12時間持続した⁴⁴⁾。

18.5 GM-CSF産生の抑制作用

ブデソニド+ホルモテロールフマル酸塩水和物

*In vitro*のヒト気管支上皮細胞において、ブデソニドとホルモテロールの同時添加によって、TNF-α刺激GM-CSF産生を単独添加よりも強力に抑制した⁴⁵⁾。

18.6 気管支保護作用及び肺浮腫抑制作用

ブデソニド+ホルモテロールフマル酸塩水和物

ラットアレルギーモデルの気管内にブデソニドとホルモテロールを併用投与時、メタコリン誘発気道収縮及び肺浮腫を相乗的に抑制した(各抑制率(%)は、ブデソニド、ホルモテロール、併用の順に、気道収縮：29.1、12.9、73.2、肺浮腫：25.9、15.7、45.3)⁴⁶⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

19.1 ブデソニド

一般名：ブデソニド(Budesonide)

化学名：16α,17-[(1*R*S)-Butylidenebis(oxy)]-11β,21-dihydroxypregna-1,4-diene-3,20-dione

分子式：C₂₅H₃₄O₆

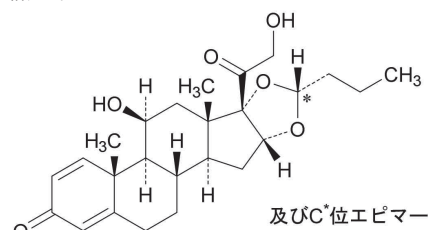
分子量：430.53

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。

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。

融点：約240°C(分解)

構造式：



19.2 ホルモテロールフマル酸塩水和物

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

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

分子式：(C₁₉H₂₄N₂O₄)₂ · C₄H₄O₄ · 2H₂O

分子量：840.91

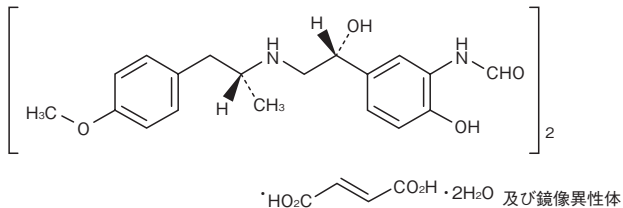
性状：ホルモテロールフマル酸塩水和物は白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。

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。

メタノール溶液(1→100)は旋光性を示さない。

融点：約138°C(分解)

構造式：



22. 包装

〈ブデホル吸入粉末剤30吸入[MYL]〉

1本[乾燥剤入り]

〈ブデホル吸入粉末剤60吸入[MYL]〉

1本[乾燥剤入り]

23. 主要文献

- 1) 深瀬広幸 他：アレルギー・免疫 2009；16(10)：1586-1602
- 2) 社内資料：ブデホル吸入粉末剤30吸入[MYL]、ブデホル吸入粉末剤60吸入[MYL]の生物学的同等性試験
- 3) ブデソニドの*in vitro*血漿蛋白結合(シムビコートタービュヘイラー：2009年10月16日承認、申請資料概要 2.6.4.4.2.1)
- 4) ホルモテロールフマル酸塩の*in vitro*血漿蛋白結合(843-RD-0354)(シムビコートタービュヘイラー：2009年10月16日承認、申請資料概要 2.7.2.2)
- 5) 宮本昭正 他：アレルギーの領域 1997；4(S-1)：18-25
- 6) ホルモテロール吸入投与時の肺内到達率(SD-037-0602)(シムビコートタービュヘイラー：2009年10月16日承認、申請資料概要 2.7.2.2)
- 7) 代謝(動物種間の比較)(シムビコートタービュヘイラー：2009年10月16日承認、申請資料概要 2.6.4.5)
- 8) Jönsson, G. et al. : Drug Metab. Dispos. 1995；23：137-142
- 9) Rosenborg, J. et al. : Drug Metab. Dispos. 1999；27：1104-1116
- 10) ホルモテロールのシトクロムP450阻害作用の検討(843-RD-0395)(シムビコートタービュヘイラー：2009年10月16日承認、申請資料概要 2.7.2.2)
- 11) シムビコートと各単剤の血漿中濃度の比較(SD-039-0259)(シムビコートタービュヘイラー：2009年10月16日承認、申請資料概要 2.7.1.2)
- 12) Seidegård, J. : Clin. Pharmacol. Ther. 2000；68：13-17
- 13) Raaska, K. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 2002；72：362-369
- 14) 大田健 他：アレルギー・免疫 2010；17(4)：624-638
- 15) 足立満：アレルギー・免疫, 2010；17(2)：266-282
- 16) Atienza, T. et al. : Respirology. 2013；18(2)：354-363
- 17) 国際共同第Ⅲ相試験(D589LC00001)(シムビコートタービュヘイラー：2012年6月22日承認、申請資料概要 2.7.6.2.1)
- 18) 国際共同第Ⅲ相試験(D589LC00001)(シムビコートタービュヘイラー：2012年6月22日承認、審査報告書)
- 19) Rabe, K.F. et al. : Lancet. 2006；368：744-753
- 20) 海外第Ⅲ相試験(SD-039-0734)(シムビコートタービュヘイラー：2012年6月22日承認、申請資料概要 2.7.6.2.4)
- 21) Kuna, P. et al. : Int. J. Clin. Pract. 2007；61：725-736
- 22) 海外第Ⅲ相試験(SD-039-0735)(シムビコートタービュヘイラー：2012年6月22日承認、申請資料概要 2.7.6.2.5)
- 23) Bousquet, J. et al. : Respir. Med. 2007；101：2437-2446
- 24) 海外第Ⅲ相試験(D5890C00002)(シムビコートタービュヘイラー：2012年6月22日承認、申請資料概要 2.7.6.2.6)
- 25) シムビコートの慢性閉塞性肺疾患患者における国際共同第Ⅲ相比較試験(シムビコートタービュヘイラー：2012年8月10日承認、申請資料概要 2.7.3.3.2.7.6.2.6)
- 26) シムビコートの日本人慢性閉塞性肺疾患患者における第Ⅲ相長期投与試験(シムビコートタービュヘイラー：2012年8月10日承認、申請資料概要 2.7.3.3.2.7.6.2.7)
- 27) Calverley, P.M. et al. : Eur. Respir. J. 2003；22：912-919
- 28) 海外第Ⅲ相試験(SD-039-0670)(シムビコートタービュヘイラー：2012年8月10日承認、審査報告書)
- 29) Szafranski, W. et al. : Eur. Respir. J. 2003；21：74-81
- 30) 海外第Ⅲ相試験(SD-039-0629)(シムビコートタービュヘイラー：2012年8月10日承認、審査報告書)
- 31) Brattsand, R. et al. : Clin. Ther. 2003；25(Suppl C)：C28-C41
- 32) Edsbäcker, S. et al. : Annals of Allergy Asthma & Immunology. 2002；88(6)：609-616
- 33) Ullman, A. et al. : Allergy. 1992；47：384-387
- 34) Barnes, P.J. : Eur. Respir. J. 2002；19：182-191
- 35) Roth, M. et al. : The Lancet. 2002；360：1293-1299
- 36) Linden, M. et al. : Pulm. Pharmacol. 1994；7：43-47
- 37) Woolley, M.J. et al. : J. Appl. Physiol. 1994；77：1303-1308
- 38) 気道内好酸球数増加及び喘息モデルにおける気道過敏反応に対する作用(バルミコート吸入液：2006年7月26日承認、申請資料概要 2.6.2.2)
- 39) Svensjö, E. et al. : Prog. Resp. Res. 1985；19：173-180
- 40) Brattsand, R. et al. : Amsterdam, Excerpta Medica. Proceeding from a Symposium in Basel. 1984；145-153
- 41) O'Riordan, T.G. et al. : J. Appl. Physiol. 1998；85(3)：1086-1091
- 42) Abraham, W.M. et al. : Bull. Eur. Physiopathol. Respir. 1986；22：387-392
- 43) Ida, H. : Arzneimittelforschung. 1976；26(7)：1337-1340
- 44) Selroos, O. et al. : Pulm. Pharmacol. Ther. 2002；15：175-183
- 45) Korn, S.H. et al. : Eur. Respir. J. 2001；17：1070-1077
- 46) アレルギーラットモデルの気道過敏性及び炎症に及ぼす影響(シムビコートタービュヘイラー：2009年10月16日承認、申請資料概要 2.6.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ヴィアトリス製薬株式会社 メディカルインフォメーション部
〒105-0001 東京都港区虎ノ門5丁目11番2号
フリーダイヤル 0120-419-043

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

東亜薬品株式会社

富山県富山市水橋開発277番10

26.2 販売元

ヴィアトリス製薬株式会社

東京都港区虎ノ門5丁目11番2号