

貯法：室温保存
有効期間：2年

ドライパウダー吸入式喘息・COPD治療配合剤
ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物吸入剤
処方箋医薬品^{注)}

日本標準商品分類番号
87229

ブデホル[®]吸入粉末剤30吸入「ニプロ」

ブデホル[®]吸入粉末剤60吸入「ニプロ」

BudeForu[®] Dry Powder Inhalers

	吸入粉末剤 30 吸入	吸入粉末剤 60 吸入
承認番号	23100AMX00134	23100AMX00135
販売開始	2020年6月	2020年6月

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 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	有効成分	添加剤
ブデホル吸入粉末剤 30吸入「ニプロ」	1回吸入中 日本薬局方 ブデソニド 160 μ g	乳糖水和物 ^{注)}
ブデホル吸入粉末剤 60吸入「ニプロ」	日本薬局方 ホルモテロールフ マル酸塩水和物 4.5 μ g	

注) 夾雑物として乳蛋白を含む

3.2 製剤の性状

販売名	剤形	性状
ブデホル吸入粉末剤 30吸入「ニプロ」	ドライパウダー式 吸入剤	白色～微黄白色 の粒
ブデホル吸入粉末剤 60吸入「ニプロ」		

4. 効能・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・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・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160 μ g、ホルモテロールフマル酸塩水和物として4.5 μ g)を1日2回吸入投与する。なお、症状に

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1280 μ g、ホルモテロールフマル酸塩水和物として36 μ g)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1920 μ g、ホルモテロールフマル酸塩水和物として54 μ g)まで増量可能である。

(参考)

維持療法として用いる場合	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320 μ g、ホルモテロールフマル酸塩水和物として9 μ g)を1日2回吸入投与する。

7. 用法・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(1,280/36 μ g/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心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12/0.66 μg/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 [16.7.1 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。	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	嗄声	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。

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

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嘔声の予防のため、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) 使用後は必ずキャップ(カバー)を閉めて保管すること。
- (2) 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 ブデホル吸入粉末剤 60 吸入「ニプロ」とシムビコートタービュヘイラー 60 吸入のそれぞれ 1 回 4 吸入(ブデソニドとして 640 μg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 18 μg)を、クロスオーバー法により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た。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「ニプロ」の C_{max} はシムビ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¹⁾。

16.2 薬物相互作用

16.2.1 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²⁾。また、ブデソニド 1,000 μg(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³⁾。
[10.2 参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 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用型吸入 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「ニプロ」又はシムビ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「ニプロ」: 2.700 ± 0.704L、シムビ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⁴⁾。

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「ニプロ」	126	0.065 ± 0.263	-0.036 [-0.101, 0.029]
シムビ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⁵⁾。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⁶⁾。

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⁷⁾。

ブデホル(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、長時間作用型吸入 β₂ 刺激剤のクラスエフェクトと考えられ⁸⁾、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⁹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的見聞

〈ブデソニド〉

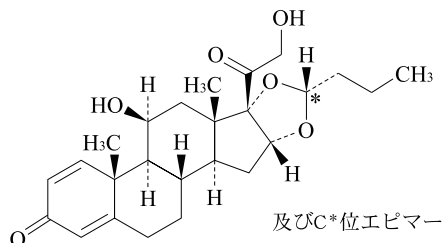
一般名：ブデソニド (Budesonide)

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

分子式：C₂₅H₃₄O₆

分子量：430.53

構造式：



- 性状：
- ・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。
 - ・旋光度[α]_D²⁵：+ 102~+ 109° (0.25g、メタノール、25mL、100mm)。
 - ・融点：約 240°C(分解)。

〈ホルモテロールフマル酸塩水和物〉

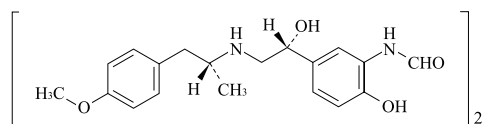
一般名：ホルモテロールフマル酸塩水和物 (Formoterol Fumarate Hydrate)

化学名：N-(2-Hydroxy-5-[(1RS)-1-hydroxy-2-[(2RS)-1-(4-methoxyphenyl)propan-2-ylamino]ethyl]phenyl)formamide hemifumarate monohydrate

分子式：(C₁₉H₂₄N₂O₄)₂ · C₄H₄O₄ · 2H₂O

分子量：840.91

構造式：



•HO₂C—CH=CH—CO₂H •2H₂O 及び鏡像異性体

- 性状：
- ・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℃(分解)。

22. 包装

〈ブデホル吸入粉末剤 30 吸入「ニプロ」〉

1 本

〈ブデホル吸入粉末剤 60 吸入「ニプロ」〉

1 本

23. 主要文献

- 1) 社内資料：血漿中濃度(吸入粉末剤 60 吸入)
- 2) Seidegård J., Clin Pharmacol Ther. 2000; 68: 13-17 (L20201416)
- 3) Raaska K, et al., Clin Pharmacol Ther. 2002; 72: 362-369 (L20201417)
- 4) 社内資料：治療学的同等性試験(吸入粉末剤 60 吸入)
- 5) Brattsand R, et al., Clin Ther. 2003; 25 (Suppl C): C28 (L20201425)
- 6) Edsbacker S, et al., Annals of Allergy Asthma & Immunology. 2002; 88 (6): 609-616 (L20201426)
- 7) Ullman A, et al., Allergy. 1992; 47: 384-387 (L20201427)
- 8) Barnes PJ., Eur Respir J. 2002; 19: 182-191 (L20201428)
- 9) Roth M, et al., The Lancet. 2002; 360: 1293-1299 (L20201429)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ニプロ株式会社 医薬品情報室
〒566-8510 大阪府摂津市千里丘新町3番26号
TEL 0120-226-898
FAX 050-3535-8939

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



NIPRO

ニプロ株式会社
大阪府摂津市千里丘新町3番26号

®登録商標