

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018(2019年更新版)に準拠して作成

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

**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*

剤形	ドライパウダー式吸入剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1回吸入中 日本薬局方 ブデソニド 160 $\mu$ g 日本薬局方 ホルモテロールフマル酸塩水和物 4.5 $\mu$ g
一般名	和名：ブデソニド（JAN） ホルモテロールフマル酸塩水和物（JAN） 洋名：Budesonide（JAN） Formoterol Fumarate Hydrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2019年2月15日 薬価基準収載年月日：2020年6月19日 販売開始年月日：2020年6月19日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ニプロ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ニプロ株式会社 医薬品情報室 TEL:0120-226-898 FAX:050-3535-8939 医療関係者向けホームページ： <a href="https://www.nipro.co.jp/">https://www.nipro.co.jp/</a>

本IFは2023年12月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、

## 最新の添付文書

をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」，「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり，その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。

IFは日病薬の要請を受けて，当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する，医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが，記載・表現には医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン，製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは，未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について，製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており，MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより，利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し，その客観性を見抜き，医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり，IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b>	5. 臨床成績	14
1. 開発の経緯	1	
2. 製品の治療学的特性	1	
3. 製品の製剤学的特性	1	
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	
6. RMPの概要	2	
<b>II. 名称に関する項目</b>	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	
1. 販売名	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	21
2. 一般名	2. 薬理作用	21
3. 構造式又は示性式	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	
4. 分子式及び分子量	1. 血中濃度の推移	25
5. 化学名（命名法）又は本質	2. 薬物速度論的パラメータ	28
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	3. 母集団（ポピュレーション）解析	28
<b>III. 有効成分に関する項目</b>	4. 吸収	29
1. 物理化学的性質	5. 分布	29
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6. 代謝	29
3. 有効成分の確認試験法，定量法	7. 排泄	30
<b>IV. 製剤に関する項目</b>	8. トランスポーターに関する情報	30
1. 剤形	9. 透析等による除去率	30
2. 製剤の組成	10. 特定の背景を有する患者	30
3. 添付溶解液の組成及び容量	11. その他	30
4. 力価	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	
5. 混入する可能性のある夾雑物	1. 警告内容とその理由	31
6. 製剤の各種条件下における安定性	2. 禁忌内容とその理由	31
7. 調製法及び溶解後の安定性	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	31
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	31
9. 溶出性	5. 重要な基本的注意とその理由	31
10. 容器・包装	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	32
11. 別途提供される資材類	7. 相互作用	34
12. その他	8. 副作用	35
<b>V. 治療に関する項目</b>	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	36
1. 効能又は効果	10. 過量投与	36
2. 効能又は効果に関連する注意	11. 適用上の注意	36
3. 用法及び用量	12. その他の注意	37
4. 用法及び用量に関連する注意	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	
	1. 薬理試験	38
	2. 毒性試験	38

<b>X. 管理的事項に関する項目</b>		13. 各種コード	40
1. 規制区分	39	14. 保険給付上の注意	40
2. 有効期間	39	<b>XI. 文献</b>	
3. 包装状態での貯法	39	1. 引用文献	41
4. 取扱い上の注意	39	2. その他の参考文献	43
5. 患者向け資材	39	<b>XII. 参考資料</b>	
6. 同一成分・同効薬	39	1. 主な外国での発売状況	44
7. 国際誕生年月日	39	2. 海外における臨床支援情報	44
8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準収載年月日, 販売開始年月日	40	<b>XIII. 備考</b>	
9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	40	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報	46
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及び その内容	40	2. その他の関連資料	46
11. 再審査期間	40		
12. 投薬期間制限に関する情報	40		

## 略語表

略語	略語内容
ATPase	adenosine 5'-triphosphatase : アデノシン 5'-トリホスファターゼ、ATP アーゼ
COPD	chronic obstructive pulmonary disease : 慢性閉塞性肺疾患
CV	coefficient of variation : 変動係数
CYP	cytochrome P450 (シトクロム P450)
GM-CSF	granulocyte-macrophage colony-stimulating factor : 顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィー/タンデムマススペクトロメトリー
RMP	Risk Management Plan : 医薬品リスク管理計画
S.D.	standard deviation : 標準偏差
TNF	tumor necrosis factor : 腫瘍壊死因子
T <sub>max</sub>	Time to reach maximum concentration in plasma : 最高血漿中濃度到達時間

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

ブデソニドは副腎皮質ステロイドであり、吸入により著明な抗喘息作用を有し<sup>1)</sup>、ホルモテロールフマル酸塩水和物は、気管支平滑筋弛緩作用を利用して気管支拡張薬として用いられる<sup>2)</sup>。ブデソニドとホルモテロールフマル酸塩水和物の配合剤は、本邦では2010年に上市されている。

1回吸入中に、ブデソニド160 $\mu$ gとホルモテロールフマル酸塩水和物4.5 $\mu$ gを組み合わせて配合剤としたブデホル吸入粉末剤30吸入「ニプロ」、同60吸入「ニプロ」は、ニプロ株式会社が後発医薬品として開発を企画し、薬食発1121第2号（平成26年11月21日）に基づき規格及び試験方法を設定、長期保存試験、生物学的同等性試験を実施し、2019年2月に承認を取得、2020年6月に販売を開始した。

### 2. 製品の治療学的特性

- ブデホル吸入粉末剤30吸入「ニプロ」、同60吸入「ニプロ」は、吸入ステロイドと長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬の配合剤であり、相互にそれぞれの作用を増強することが知られている<sup>3)</sup>。
- 臨床的には、気管支喘息（吸入ステロイド剤及び長時間作用型吸入 $\beta_2$ 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用型吸入 $\beta_2$ 刺激剤の併用が必要な場合）に有用性が認められている。
- 重大な副作用としては、アナフィラキシー、重篤な血清カリウム値の低下が報告されている。（「VIII.8.(1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

### 3. 製品の製剤学的特性

- 吸入器のキャップに「ブデホル」、「規格」を太く大きく表示し、キャップラベルとグリップは規格毎に色分けしている。（サイズは両規格で同じである。）
- キャップを外しても、本体にも「ブデホル」、「規格」、「屋号」、「ロット番号」、「使用期限」の印字がある。

#### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

#### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

##### (1) 承認条件

該当しない

##### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

#### 6. RMPの概要

該当しない

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

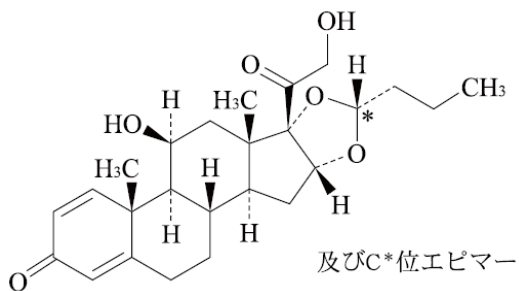
- (1) 和 名 : ブデホル吸入粉末剤 30 吸入「ニプロ」  
ブデホル吸入粉末剤 60 吸入「ニプロ」
- (2) 洋 名 : BudeForu Dry Powder Inhalers
- (3) 名称の由来 : 一般社団法人日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会の登録商標である「ブデホル」に剤形及び社名である「ニプロ」を付した。

### 2. 一般名

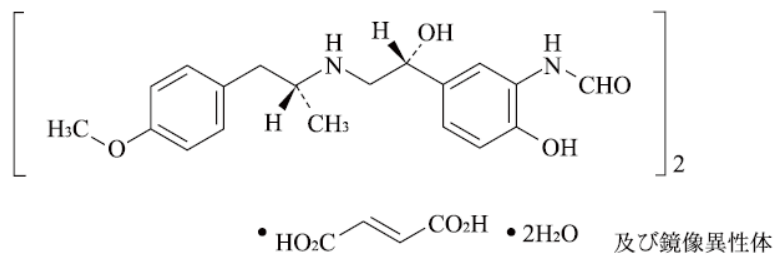
- (1) 和 名 (命名法) : ブデソニド (JAN)  
ホルモテロールフマル酸塩水和物 (JAN)
- (2) 洋 名 (命名法) : Budesonide (JAN)  
Formoterol Fumarate Hydrate (JAN)
- (3) ステム (stem) : ブデソニド  
steroids for topical use, acetal derivatives : -onide  
ホルモテロールフマル酸塩水和物  
bronchodilators, phenethylamine derivatives : -terol

### 3. 構造式又は示性式

ブデソニド



ホルモテロールフマル酸塩水和物



#### 4. 分子式及び分子量

分子式：ブデソニド :  $C_{25}H_{34}O_6$

ホルモテロールフマル酸塩水和物 :  $(C_{19}H_{24}N_2O_4)_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 2H_2O$

分子量：ブデソニド : 430.53

ホルモテロールフマル酸塩水和物 : 840.91

#### 5. 化学名（命名法）又は本質

ブデソニド

16 $\alpha$ , 17-[(1*RS*)-Butylidenebis(oxy)]-11 $\beta$ , 21-dihydroxypregna-1, 4-diene-3, 20-dione (JAN)

ホルモテロールフマル酸塩水和物

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

#### 6. 慣用名，別名，略号，記号番号

該当資料なし

---

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

ブデソニド

白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

結晶多形を有さない。<sup>4)</sup>

ホルモテロールフマル酸塩水和物

白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

ブデソニド

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。

ホルモテロールフマル酸塩水和物

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。

##### (3) 吸湿性

ブデソニド<sup>4)</sup>

吸湿性を示さない。

ホルモテロールフマル酸塩水和物<sup>5)</sup>

僅かに吸湿性を示す

##### (4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

ブデソニド

融点: 約 240°C (分解)。

ホルモテロールフマル酸塩水和物

融点: 約 138°C (分解)。

##### (5) 酸塩基解離定数

ブデソニド

該当資料なし

ホルモテロールフマル酸塩水和物<sup>5)</sup>

pKa1=7.9、pKa2=9.2

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

ブデソニド

旋光度:  $[\alpha]_D^{25}$ : +102～+109° (0.25g、メタノール、25mL、100mm)。

乾燥減量: 0.5%以下 (1g、105°C、3時間)。<sup>4)</sup>

ホルモテロールフマル酸塩水和物

メタノール溶液（1→100）は旋光性を示さない。

水分：4.0～5.0%（0.5g、容量滴定法、直接滴定）。<sup>2)</sup>

強熱残分：0.1%以下（1g）。<sup>2)</sup>

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

## 3. 有効成分の確認試験法，定量法

確認試験法

ブデソニド<sup>4)</sup>

日本薬局方の医薬品各条の「ブデソニド」確認試験法による。

ホルモテロールフマル酸塩水和物<sup>2)</sup>

日本薬局方の医薬品各条の「ホルモテロールフマル酸塩水和物」確認試験法による。

定量法

ブデソニド<sup>4)</sup>

日本薬局方の医薬品各条の「ブデソニド」定量法による。

ホルモテロールフマル酸塩水和物<sup>2)</sup>

日本薬局方の医薬品各条の「ホルモテロールフマル酸塩水和物」定量法による。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

ドライパウダー式吸入剤

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	外観	性状
ブデホル吸入粉末剤 30吸入「ニプロ」	本体うすい橙色、回転グリップ 橙色の吸入器	白色～微黄白色の粒
ブデホル吸入粉末剤 60吸入「ニプロ」		

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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 $\mu$ g	乳糖水和物 <sup>注)</sup>
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 $\mu$ g	

注)夾雑物として乳蛋白を含む

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当資料なし

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

加速試験

試験条件：40±1℃、75±5%RH

最終包装形態（容器：吸入器、外包装：紙箱）

①ブデホル吸入粉末剤 30 吸入「ニプロ」<sup>6)</sup>

項目及び規格	開始時	1 カ月	3 カ月	6 カ月
性状（白色～微黄白色の粒である）	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	適合	適合	適合
微生物限度試験	適合	—	—	適合
送達量均一性試験（吸入器内） 〈ブデソニド〉	適合	適合	適合	適合
送達量均一性試験（吸入器内） 〈ホルモテロールフマル酸塩水和物〉	適合	適合	適合	適合
送達量均一性試験（吸入器間）* 〈ブデソニド〉	適合	適合	適合	適合
送達量均一性試験（吸入器間）* 〈ホルモテロールフマル酸塩水和物〉	適合	適合	適合	適合
微粒子量試験	適合	適合	適合	適合
含量（90.0～110.0%） 〈ブデソニド〉	99.8 100.1 100.1	100.2 99.8 100.0	100.2 101.4 100.8	99.4 100.7 100.8
含量（90.0～110.0%） 〈ホルモテロールフマル酸塩水和物〉	100.0 99.1 99.3	99.9 98.4 99.1	100.3 99.1 99.4	99.6 98.8 98.9

1 ロット（n=3、\*：n=1）、3 ロット

②ブデホル吸入粉末剤 60 吸入「ニプロ」<sup>7)</sup>

項目及び規格	開始時	1 カ月	3 カ月	6 カ月
性状（白色～微黄白色の粒である）	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	適合	適合	適合
微生物限度試験	適合	—	—	適合
送達量均一性試験（吸入器内） 〈ブデソニド〉	適合	適合	適合	適合
送達量均一性試験（吸入器内） 〈ホルモテロールフマル酸塩水和物〉	適合	適合	適合	適合
送達量均一性試験（吸入器間）* 〈ブデソニド〉	適合	適合	適合	適合
送達量均一性試験（吸入器間）* 〈ホルモテロールフマル酸塩水和物〉	適合	適合	適合	適合

項目及び規格	開始時	1 カ月	3 カ月	6 カ月
微粒子量試験	適合	適合	適合	適合
含量 (90.0~110.0%) 〈ブデソニド〉	99.8 100.4 100.4	100.0 100.3 100.2	100.6 100.3 100.4	99.4 100.8 99.8
含量 (90.0~110.0%) 〈ホルモテロールフマル酸塩水和物〉	99.8 98.8 99.3	100.0 99.1 98.7	100.1 98.9 98.8	99.3 98.8 98.4

1 ロット (n=3、\* : n=1)、3 ロット

### 長期保存試験

試験条件 : 25±2℃、60±5%RH

最終包装形態 (容器 : 吸入器、外包装 : 紙箱)

①ブデホル吸入粉末剤 30 吸入「ニプロ」<sup>6)</sup>

項目及び規格	開始時	3 カ月	6 カ月	9 カ月	12 月	18 月	24 月
性状 (白色~微黄白色 の粒である)	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	—	—	—	—	適合	適合
微生物限度試験	適合	—	—	—	適合	—	適合
送達量均一性試験 (吸入器内) 〈ブデソニド〉	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
送達量均一性試験 (吸入器内) 〈ホルモテロールフマル 酸塩水和物〉	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
送達量均一性試験 (吸入器間) * 〈ブデソニド〉	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
送達量均一性試験 (吸入器間) * 〈ホルモテロールフマル 酸塩水和物〉	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
微粒子量試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量 (90.0~110.0%) 〈ブデソニド〉	99.8 100.1 100.1	— — —	— — —	— — —	— — —	99.2 100.5 100.1	99.5 100.9 100.3
含量 (90.0~110.0%) 〈ホルモテロールフマル 酸塩水和物〉	100.0 99.1 99.3	— — —	— — —	— — —	— — —	99.0 98.5 98.7	100.0 99.8 99.1

1 ロット (n=3、\* : n=1)、3 ロット

②ブデホル吸入粉末剤 60 吸入「ニプロ」<sup>7)</sup>

項目及び規格	開始時	3 カ月	6 カ月	9 カ月	12 カ月	18 カ月	24 カ月
性状（白色～微黄白色の粒である）	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	—	—	—	—	適合	適合
微生物限度試験	適合	—	—	—	適合	—	適合
送達量均一性試験 （吸入器内） 〈ブデソニド〉	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
送達量均一性試験 （吸入器内） 〈ホルモテロールフマル酸塩水和物〉	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
送達量均一性試験 （吸入器間）* 〈ブデソニド〉	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
送達量均一性試験 （吸入器間）* 〈ホルモテロールフマル酸塩水和物〉	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
微粒子量試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量（90.0～110.0%） 〈ブデソニド〉	99.8 100.4 100.4	— — —	— — —	— — —	— — —	99.3 100.2 100.2	99.3 99.9 100.1
含量（90.0～110.0%） 〈ホルモテロールフマル酸塩水和物〉	99.8 98.8 99.3	— — —	— — —	— — —	— — —	99.2 98.9 99.1	100.1 98.7 99.5

1 ロット（n=3、\*：n=1）、3 ロット

長期保存試験（25℃、相対湿度 60%、24 カ月）の結果、通常の市場流通下において 2 年間安定であることが確認された。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

該当しない

## 10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装，外観が特殊な容器・包装に関する情報

「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照。

(2) 包装

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

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

デバイス本体：ポリプロピレン・ポリエチレン・ポリブチレンテレフタレート

乾燥剤（回転グリップ内）：シリカゲル

プラグ、ワイパー：ポリエチレン、ポリカーボネート

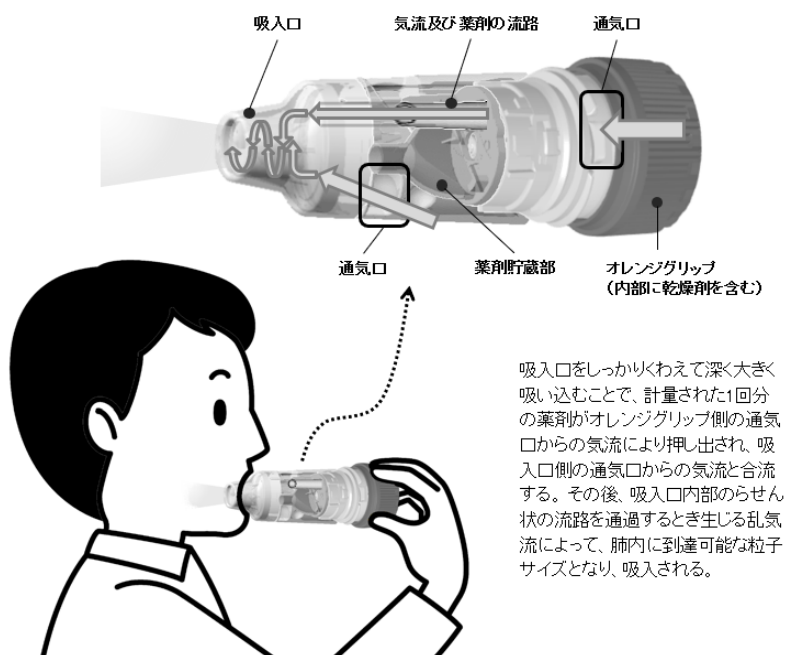
マウスピース、カバー：ポリプロピレン及びポリエチレン

## 11. 別途提供される資材類

該当しない

## 12. その他

吸入器の内部構造と吸入したときの薬剤の流れ



## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 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 $\beta_2$ 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 $\beta_2$ 刺激剤の併用が必要な場合）

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 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。

### 3. 用法及び用量

#### （1）用法及び用量の解説

#### 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 $\mu$ g、ホルモテロールフマル酸塩水和物として4.5 $\mu$ g）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1280 $\mu$ g、ホルモテロールフマル酸塩水和物として36 $\mu$ 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 $\mu$ g、ホルモテロールフマル酸塩水和物として54 $\mu$ 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、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。 <sup>注)</sup>

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 $\mu$ g、ホルモテロールフル酸塩水和物として9 $\mu$ g）を1日2回吸入投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

<p>7. 用法・用量に関連する注意</p> <p>〈気管支喘息〉</p> <p>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、必要に応じて吸入ステロイド剤への切り替えも考慮すること。</p> <p>7.2 <math>\beta</math> 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。</p> <p>[本剤を維持療法として使用する場合]</p> <p>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<math>\mu</math>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。</p> <p>[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]</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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）。</p> <p>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。</p>
---

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

##### 〈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、ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物吸入剤（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<sup>8)</sup>。

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 <sup>a)</sup>	群間差 <sup>b)</sup> 95%信頼区間
ブデソニド・ホルモテロール (ブデソニド/ホルモテロール フマル酸塩水和物吸入剤)	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、ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物群で8.0% (14/176例)であった。主な副作用は、筋痙縮2.3% (4/176例)、頭痛及び喘息各1.1% (2/176例)であった。

##### 〈気管支喘息〉

#### 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、ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物吸入剤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）にブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物または対照薬（テルブタリン硫酸塩の吸入剤<sup>注1)</sup>）を頓用吸入する治療法を52週間行った。ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物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%)<sup>9)、10)</sup>。

副作用発現頻度は、ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物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 ヶ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、ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物吸入剤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 (ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物 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<sup>注2)</sup>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)<sup>11)、12)</sup>。

有害事象発現頻度は、ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物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 ヶ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、ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物吸入剤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 100/500  $\mu$ g/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<sup>注1)</sup>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 ヶ月対 0.19 回/人・6 ヶ月)<sup>13)、14)</sup>。

有害事象発現頻度は、ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物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、ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物吸入剤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 100/1,000  $\mu$ g/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<sup>注1)</sup>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 ヶ月対 0.16 回/人・6 ヶ月）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<sup>15)</sup>、<sup>16)</sup>）。

有害事象発現頻度は、ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物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<sup>17)</sup>、<sup>18)</sup>において、ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物吸入剤 2 吸入 1 日 2 回投与により、ホルモテロールフマル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 FEV<sub>1</sub> のベースラインに対する比

	ブデソニド・ホルモテロール群			ホルモテロール群		
	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 <sup>a)</sup> (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)

a) 投与後 4、8 及び 12 週の投与前 FEV<sub>1</sub> 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）

更にブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物投与によりホルモテロールに比して増悪回数が減少し（ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物 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（ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物 11.9%〈76/636 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、ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物群で 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。

### 〈慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）〉

#### 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 ヶ月の無作為化二重盲検並行群間比較試験において、ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物吸入剤 2 吸入 1 日 2 回投与はプラセボ、ブデソニド<sup>注 3)</sup>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）<sup>19)</sup>、<sup>20)</sup>。またブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物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<sup>注 3)</sup>に比して有意に延長した（表 4）。

有害事象発現頻度は、ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物群で 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 FEV<sub>1</sub> のベースラインに対する比

	例数	ベースライン (L) <sup>a)</sup>	全投与期間中の平均 (L) <sup>a), b)</sup>	ベースラインに対する調整済み比 (%) <sup>c)</sup>	ブデソニド・ホルモテロール群の各群に対する比 [95% 信頼区間] (%) <sup>c)</sup>	p 値 <sup>c)</sup>
ブデソニド・ホルモテロール群	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 ヶ月の幾何平均値

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<sup>注</sup>までの期間（日）

	中央値 （日）	ブデソニド・ホルモテ ロール群の各群に対する ハザード比 <sup>a)</sup> [95%信頼区間]	p 値 <sup>b)</sup>
ブデソニド・ホルモテ ロール群	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 ヶ月の無作為化二重盲検並行群間比較試験において、ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物吸入剤 2 吸入 1 日 2 回投与はプラセボあるいはブデソニド<sup>注 3)</sup>に比して肺機能を有意に改善した（表 5）<sup>20)、21)</sup>。またブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物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、ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物群で 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 FEV<sub>1</sub> のベースラインに対する比

	例 数	ベースライ ン (L) <sup>a)</sup>	全投与期間 中の平均 (L) <sup>a),b)</sup>	ベース ライン に対す る調整 済み比 (%) <sup>c)</sup>	ブデソニ ド・ホルモテ ロール群の 各群に対す る比 [95%信 頼区間] (%) <sup>c)</sup>	p 値 <sup>c)</sup>
ブデソニ ド・ホルモ テロール 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 ヶ月の幾何平均値  
 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<sup>注</sup>回数

	例数	平均回数 <sup>a)</sup> (/人・年)	ブデソニド・ホルモテロール群の各群に対する比 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	p 値 <sup>a), b)</sup>
ブデソニド・ホルモテロール群	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

## 2) 安全性試験

### 〈気管支喘息〉

#### 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、ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物吸入剤 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<sup>22)</sup>。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ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物 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、ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物群で 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。

### 〈慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）〉

#### 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<sup>23)、24)</sup>において、ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物吸入剤 2 吸入 1 日 2 回を 52 週間投与したとき、投与前からの FEV<sub>1</sub> の改善が維持された。

副作用発現頻度は、ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物群で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。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査 (一般使用成績調査, 特定使用成績調査, 使用成績比較調査), 製造販売後データベース調査, 製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ブデソニド：副腎皮質ステロイド薬

ホルモテロールフマル酸塩水和物：選択的アドレナリン $\beta_2$ 受容体作動薬

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

##### 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<sup>25)</sup>。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<sup>26)</sup>。

###### 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 $\beta_2$ 刺激剤である<sup>27)</sup>。

###### 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 $\beta_2$ 刺激剤のクラスエフェクトと考えられ<sup>28)</sup>、その機序の一つとして $\beta_2$ 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<sup>29)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 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及びサイトカインの産生及び遊離を抑制し<sup>30)</sup>、<sup>31)</sup>、動物モデルへの局所投与によって気道内好酸球数増加<sup>31)</sup>、<sup>32)</sup>、血管透過性亢進<sup>33)</sup>、炎症性肺浮腫形成<sup>34)</sup>及び気道粘液繊毛輸送能低下<sup>35)</sup>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<sup>36)</sup>、並びに、気道過敏反応<sup>31)</sup>、<sup>32)</sup>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<sup>27)</sup>。また、モルモット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<sup>37)</sup>。

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(FEV<sub>1</sub>)が有意に改善し、作用は12時間持続した<sup>38)</sup>。

### 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- $\alpha$  刺激 GM-CSF 産生を単独添加よりも強力に抑制した<sup>39)</sup>。

### 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）<sup>40)</sup>。

#### 生物学的同等性試験<sup>41)</sup>

##### 製剤学的同等性試験

##### 試験方法

試験製剤：ブデホル吸入粉末剤 60 吸入「ニプロ」

（1 回吸入中ブデソニドとして 160  $\mu$ g、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 4.5  $\mu$ g を含有）

標準製剤：吸入粉末剤、60 吸入

（1 回吸入中ブデソニドとして 160  $\mu$ g、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 4.5  $\mu$ g を含有）

評価項目	①吸入量均一性：平均送達量（1 吸入中に含まれる有効成分量）
	②微粒子量測定：粒子径毎の微粒子量（肺に到達できる有効成分量）
吸入流量*	40L/min、60L/min、90L/min
試験数	n=10
測定法	液体クロマトグラフィー
評価基準	平均値（%LC）の差の信頼区間が $\pm 15\%$ の範囲内

\*吸入流量：40L/min；薬効試験の対象患者よりも重症の患者を想定した吸入流量  
60L/min；薬効試験の対象患者の中心的吸入流量

90L/min；薬効試験の対象患者よりも軽症の患者を想定した吸入流量

##### 結果

①平均送達量；いずれの流量においても、両成分ともに製剤学的同等性の判定基準を満たした。

#### (1) ブデソニド

吸入流量 (L/min)	平均送達量の平均値 (%LC)		平均値の差 (%)	平均値の差の 90%信頼区間 (%)	備考
	標準製剤	試験製剤			
40	83.7	88.1	5.31	1.54~9.07	*1
60	95.8	92.9	-3.11	-6.20~-0.02	*1
90	97.0	101.6	4.68	0.96~8.40	*1

## (2) ホルモテロールフマル酸塩水和物

吸入流量 (L/min)	平均送達量の平均値 (%LC)		平均値の差 (%)	平均値の差の 90%信頼区間 (%)	備考
	標準製剤	試験製剤			
40	79.1	85.9	8.61	4.91~12.31	*1
60	92.1	92.2	0.08	-3.57~3.72	*1
90	92.8	102.3	10.30	6.52~14.07	*1

\*1 : 90%信頼区間が±15%以内

\*2 : 90%信頼区間の上限が+15%を超える

②微粒子量 : 40L/min と 60L/min においてはブデソニド、ホルモテロールフマル酸塩水和物ともに 90%信頼区間が±15%以内の結果が得られた。  
90L/min は、ブデソニドにおいて 90%信頼区間が±15%以内の結果であったが、ホルモテロールフマル酸塩水和物において 90%信頼区間の上限が+15%を上回る結果であった。

## (1) ブデソニド

吸入流量 (L/min)	粒子径 範囲 ( $\mu$ m)	薬物量の平均値 (%LC)		平均値の 差 (%)	平均値の差の 90%信頼区間 (%)	備考
		標準製剤	試験製剤			
40	0.5~5	42.4	40.6	-4.22	-9.25~0.81	*1
60		60.4	60.2	-0.35	-3.74~3.04	*1
90		58.5	60.7	3.82	-0.36~7.99	*1

## (2) ホルモテロールフマル酸塩水和物

吸入流量 (L/min)	粒子径 範囲 ( $\mu$ m)	薬物量の平均値 (%LC)		平均値の 差 (%)	平均値の差の 90%信頼区間 (%)	備考
		標準製剤	試験製剤			
40	0.5~5	39.3	38.7	-1.45	-7.10~4.19	*1
60		57.9	61.2	5.73	2.82~8.65	*1
90		53.3	60.7	13.98	9.49~18.48	*2

\*1 : 90%信頼区間が±15%以内

\*2 : 90%信頼区間の上限が+15%を超える

〈慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）〉

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 $\beta_2$ 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 FEV<sub>1</sub>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<sup>41)</sup>。

吸入 8 週時（吸入前）のトラフ FEV<sub>1</sub> 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	

（3）作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 16.1 血中濃度

##### 16.1.1 単回投与

(1) 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 4 吸入 (ブデソニド: 640  $\mu$ g、ホルモテロールフマル酸塩水和物: 18  $\mu$ g) 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<sup>42)</sup>。

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 ( $\mu$ g)	$C_{max}$ (nmol/L)	$T_{max}$ (min)	$AUC_{0-\infty}$ (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 ( $\mu$ g)	$C_{max}$ (pmol/L)	$T_{max}$ (min)	$AUC_{0-\infty}$ (pmol·h/L)	$t_{1/2}$ (h)
18	175 ±56.4	5.00 ±0.00	329 ±81.0	6.14 ±2.66

(2) 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  $\mu$ g、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 18  $\mu$ g) 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<sup>41)</sup>。

##### 16.1.2 反復投与

健康成人男性 (11~12 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 2 吸入 (ブデソニド: 320  $\mu$ g、ホルモテロールフマル酸塩水和物: 9  $\mu$ g) または 4 吸入 (ブデソニド: 640  $\mu$ g、ホルモテロールフマル酸塩水和物: 18  $\mu$ g) 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<sup>42)</sup>。

#### 生物学的同等性試験<sup>41)</sup>

##### 薬物動態試験

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン (平成 9 年 12 月 22 日 医薬審第 487 号、平成 13 年 5 月 31 日一部改正 医薬審発第 786 号、平成 18 年 11 月 24 日一部改正 薬食審査発第 1124004 号及び平成 24 年 2 月 29 日一部改正 薬食審査発 0229 第 10 号)

##### 試験方法

試験製剤：ブデホル吸入粉末剤 60 吸入「ニプロ」

(1 回吸入中ブデソニドとして 160  $\mu$ g、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 4.5  $\mu$ g を含有)

標準製剤：吸入粉末剤、60 吸入

(1 回吸入中ブデソニドとして 160  $\mu$ g、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 4.5  $\mu$ g を含有)

##### 治験の実施

被験者	日本人の健康成人男子志願者 (n=40)
試験製剤	ブデホル吸入粉末剤 60 吸入「ニプロ」：4 吸入
標準製剤	吸入粉末剤、60 吸入：4 吸入
投与量	ブデソニドとして 640 $\mu$ g、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 18 $\mu$ g
投与条件	クロスオーバー法 (休薬期間：14 日間以上) 10 時間以上の絶食後に、口腔内に 1 回 4 吸入投与する。なお、吸入投与後、うがいをさせることとする。また、治験薬投与前 1 時間から治験薬投与後 4 時間までは飲水を禁止することとする。
採血時間	0、0.05、0.083、0.117、0.167、0.25、0.33、0.67、1、2、3、4、6、8、10、12hr
測定対象物質	ブデソニド、ホルモテロール
測定方法	LC/MS/MS 法
評価基準	対数変換値の分散分析表の被験者内変動要因の薬剤に有意差 ( $p < 0.05$ ) が認められない場合、試験製剤の $C_{max}$ は標準製剤の $C_{max}$ を上回らないと判定する。ただし、薬剤に有意差が認められても対数変換値の平均値の差が $\log(1.25)$ 以下の場合には上回らないと判定する。

結果

(1) 血中濃度測定 (Mean±S. D.、n=40)

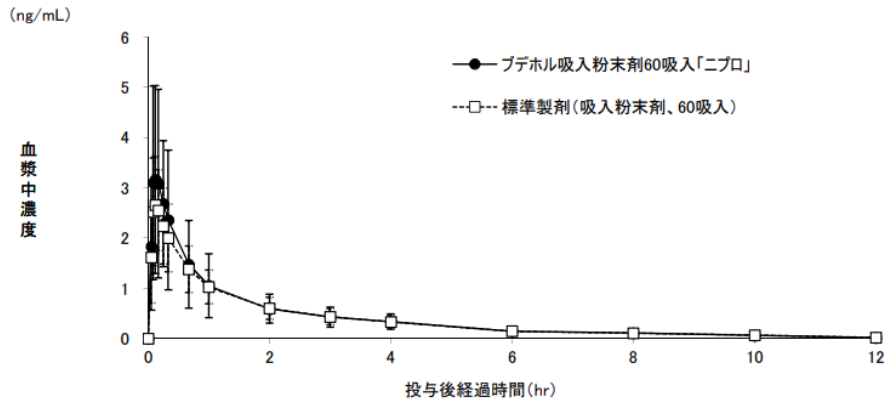


図1-1 血漿中ブデソニド濃度推移

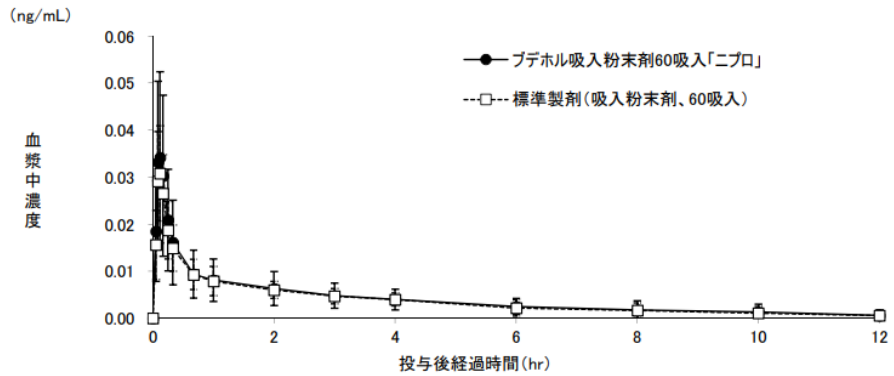


図1-2 血漿中ホルモテロール濃度推移

(2) 統計解析

		判定パラメータ	参考パラメータ		
		$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0 \rightarrow 12hr}$ (ng·hr/mL)	$T_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ブデソニド	試験製剤	3.3986± 1.9668	4.5924± 2.2874	0.15± 0.13	2.93± 0.77
	標準製剤	2.8037± 0.9507	4.3761± 1.5019	0.13± 0.04	3.01± 0.81
ホルモテロール	試験製剤	0.0351± 0.0185	0.0479± 0.0296	0.11± 0.02	4.85± 2.14
	標準製剤	0.0314± 0.0102	0.0452± 0.0201	0.11± 0.02	4.68± 2.28

(Mean±S. D.、n=40)

血漿中濃度並びに  $C_{max}$ 、 $AUC_{0 \rightarrow 12hr}$  等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

16.7 薬物相互作用

16.7.1 健康成人にブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物吸入剤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<sup>43)</sup>（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<sup>44)</sup>。また、ブデソニド1,000 $\mu$ g（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<sup>45)</sup>。[10.2参照]

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

健康成人単回経口投与

投与量	ブデソニド (160 $\mu$ g $\times$ 4回、n=40)	ホルモテロール (4.5 $\mu$ g $\times$ 4回、n=40)
kel (/hr)	0.2510 $\pm$ 0.0600	0.1942 $\pm$ 0.2137

(Mean $\pm$ S. D.)

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

16.3 分布

分布容積はブデソニドで約3L/kg<sup>46)</sup>、ホルモテロールで約5L/kg<sup>47)</sup>、<sup>48)</sup>であった。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

#### 4. 吸収

該当資料なし

#### 5. 分布

##### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

##### (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

##### (3) 乳汁への移行性

「Ⅷ. 6. (6)授乳婦」の項参照。

##### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

##### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

##### (6) 血漿蛋白結合率

#### 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%<sup>49)</sup>、ホルモテロールで約 50%<sup>50)</sup>であった (*in vitro* 試験)。

#### 6. 代謝

##### (1) 代謝部位及び代謝経路

#### 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、16 $\alpha$ -ヒドロキシプレドニゾロン及び 6 $\beta$ -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<sup>51)</sup>。ブデソニドの代謝には CYP3A4 が関与する<sup>51)、52)</sup> (*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<sup>53)</sup>。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<sup>54)</sup> (*in vitro* 試験)。

##### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種, 寄与率

「Ⅶ. 6. (1)代謝部位及び代謝経路」及び「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照。

##### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

##### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比, 存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

### 16.5 排泄

健康成人に  $^3\text{H}$  標識ブデソニド  $100\ \mu\text{g}$  を静脈内投与したとき、投与後 96 時間までに投与量の 57% が尿中に、34% が糞中に排泄された<sup>55)</sup> (外国人データ)。

健康成人に  $^3\text{H}$  標識ホルモテロール  $37\ \mu\text{g}$  を経口投与後直ちに  $^3\text{H}$  標識ホルモテロール  $16\ \mu\text{g}$  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<sup>53)</sup> (外国人データ)。

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

## 11. その他

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 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. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 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行うこと。減量にあたっては一般のステロイド剤の減量法に準ずること。
- 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 $\beta_2$ 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るように患者に注意を与えると共に、そのような状態がみられた場合には、生命を脅かす可能性があるため、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。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 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

$\beta_1$ 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<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>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]

### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

### (3) 肝機能障害患者

#### 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。

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

### (5) 妊婦

#### 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。

### (6) 授乳婦

#### 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。

### (7) 小児等

#### 9.7 小児等

小児等に対する臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

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。

7. 相互作用

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。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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]		

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

## 8. 副作用

### 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。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 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]

#### (2) その他の副作用

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 <sup>注)</sup>
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		

	1～5%未満	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
内分泌			高血糖	
その他				皮膚挫傷

注) 短時間作動型吸入 $\beta_2$ 刺激剤を投与するなどの適切な処置を行うこと。

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

### 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、 $\beta$ 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。

## 11. 適用上の注意

### 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文書を渡し、使用方法を指導すること。
- (2) 初めて本剤を投与する患者には、本剤が十分に気道に到達するよう吸入方法をよく説明したうえ、吸入の訓練をさせること。

##### 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嗄声の予防のため、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）。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 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。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

---

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

---

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照。

#### (2) 安全性薬理試験

該当資料なし

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

#### (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

#### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

#### (4) がん原性試験

該当資料なし

#### (5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

〈参考〉

「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」の項参照。

#### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

#### (7) その他の特殊毒性

該当資料なし

---

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤：ブデホル吸入粉末剤 30 吸入「ニプロ」	処方箋医薬品 <sup>注)</sup>
ブデホル吸入粉末剤 60 吸入「ニプロ」	処方箋医薬品 <sup>注)</sup>
有効成分：日本薬局方 ブデソニド	劇薬
日本薬局方 ホルモテロールフマル酸塩水和物	劇薬

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

### 2. 有効期間

2 年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

該当しない

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド : あり

くすりのしおり : あり

その他の患者向け資材：ブデホル吸入粉末剤「ニプロ」を使用される喘息患者さんへ  
(SMART 療法対応)

ブデホル吸入粉末剤 30 吸入・60 吸入「ニプロ」を使用される患者さんへ

「X III. 2. その他の関連資料」の項参照

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：シムビコートタービュヘイラー30 吸入、同 60 吸入（アストラゼネカ）  
他

同 効 薬：ブデソニド：副腎皮質ステロイド薬

ホルモテロールフマル酸塩水和物：選択的アドレナリン  $\beta_2$  受容体作動  
薬

### 7. 国際誕生年月日

該当しない

8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日

製造販売承認年月日：2019年2月15日

承認番号：ブデホル吸入粉末剤30吸入「ニプロ」：23100AMX00134000  
ブデホル吸入粉末剤60吸入「ニプロ」：23100AMX00135000

薬価基準収載年月日：2020年6月19日

販売開始年月日：2020年6月19日

9. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT（9桁） 番号	レセプト電算 処理システム 用コード
ブデホル吸入粉 末剤 30 吸入「ニ プロ」	2290801G1053	2290801G1053	128166801	622816601
ブデホル吸入粉 末剤 60 吸入「ニ プロ」	2290801G2050	2290801G2050	128167501	622816701

14. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬上の後発医薬品に該当する。

---

## XI. 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) 高折修二 他監訳：グッドマン・ギルマン薬理書（上）第12版：p.1342、2013、  
廣川書店
- 2) 第十八改正 日本薬局方 解説書（廣川書店） C-5482(2021)
- 3) 相澤久道ほか：診断と治療, 98 (9), 147 (2010)
- 4) 第十八改正 日本薬局方 第一追補解説書（廣川書店） C-93(2022)
- 5) 日本薬剤師研修センター編：日本薬局方 医薬品情報 2021（じほう） 737(2021)
- 6) ニプロ(株)社内資料：加速安定性試験・長期保存試験（30吸入）
- 7) ニプロ(株)社内資料：加速安定性試験・長期保存試験（60吸入）
- 8) 大田 健 他：アレルギー・免疫, 2010;17(4):624-638 (L20230990)
- 9) Atienza T, et al. *Respirology*. 2013;18(2):354-363 (L20201418)
- 10) 国際共同第Ⅲ相試験(D589LC00001)（シムビコートタービューヘイラー：2012年6月  
22日承認、CTD2.7.6.2.1）(L20240480)
- 11) Rabe KF, et al. *Lancet*. 2006;368:744-753 (L20201419)
- 12) 海外第Ⅲ相試験(SD-039-0734)（シムビコートタービューヘイラー：2012年6月22  
日承認、CTD2.7.6.2.4）(L20240481)
- 13) Kuna P, et al. *Int J Clin Pract*. 2007;61:725-736 (L20201420)
- 14) 海外第Ⅲ相試験（SD-039-0735）（シムビコートタービューヘイラー：2012年6月22  
日承認、CTD2.7.6.2.5）(L20240482)
- 15) Bousquet J, et al. *Respir Med*. 2007;101:2437-2446 (L20201421)
- 16) 海外第Ⅲ相試験(D5890C00002)（シムビコートタービューヘイラー：2012年6月22  
日承認、CTD2.7.6.2.6）(L20240483)
- 17) 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  
ートタービューヘイラー：2012年8月10日承認、CTD2.7.3.3）(L20201422)
- 18) シムビコート国内第Ⅲ相試験(D589DC00007)（シムビコートタービューヘイラー：2012  
年8月10日承認、CTD2.7.6.2.6）(L20240484)
- 19) Calverley PM, et al. *Eur Respir J*. 2003;22:912-919 (L20201423)
- 20) 海外第Ⅲ相試験（シムビコートタービューヘイラー：2012年8月10日承認、審査報  
告書）(L20240486)
- 21) Szafranski W, et al. *Eur Respir J*. 2003;21:74-81 (L20201424)
- 22) 足立 満：アレルギー・免疫, 2010;17(2):266-282 (L20230991)
- 23) 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  
コートタービューヘイラー：2012年8月10日承認、CTD2.7.3.3）(L20230982)
- 24) シムビコート国内長期投与試験(D589DC00008)（シムビコートタービューヘイラー：  
2012年8月10日承認、CTD2.7.6.2.7）(L20240485)

- 25) Brattsand R, et al. Clin Ther. 2003;25(Suppl C):C28-C41 (L20201425)
- 26) Edsbäcker S, et al. Annals of Allergy Asthma & Immunology. 2002;88(6):609-616 (L20201426)
- 27) Ullman A, et al. Allergy. 1992;47:384-387 (L20201427)
- 28) Barnes PJ. Eur Respir J. 2002;19:182-191 (L20201428)
- 29) Roth M, et al. The Lancet. 2002;360:1293-1299 (L20201429)
- 30) Linden M, et al. Pulm Pharmacol. 1994;7:43-47 (L20201430)
- 31) 既承認申請資料の薬効薬理試験成績のまとめ (パルミコート吸入液：2006年7月26日承認、CTD2.6.2.2) (L20240487)
- 32) Woolley MJ, et al. J Appl Physiol. 1994;77:1303-1308 (L20201431)
- 33) Svensjö E, et al. Prog Resp Res. 1985;19:173-180 (L20201432)
- 34) Brattsand R, et al. Amsterdam, Excerpta Medica. Proceeding from a Symposium in Basel. 1984;145-153 (L20230992)
- 35) O' Riordan TG, et al. J Appl Physiol. 1998;85(3):1086-1091 (L20201433)
- 36) Abraham WM, et al. Bull Eur Physiopathol Respir. 1986;22:387-392 (L20201434)
- 37) Ida H. Arzneimittelforschung. 1976;26(7):1337-1340 (L20201435)
- 38) Selroos O. et al. Pulm Pharmacol Ther. 2002;15:175-183 (L20201436)
- 39) Korn SH, et al. Eur Respir J. 2001;17:1070-1077 (L20201437)
- 40) 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、CTD2.6.2.2) (L20201438)
- 41) ニプロ(株)社内資料：生物学的同等性試験 (60吸入)
- 42) 深瀬広幸 他：アレルギー・免疫, 2009;16(10):1586-1602 (L20230988)
- 43) 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、CTD2.7.1.2) (L20201415)
- 44) Seidegård J. Clin Pharmacol Ther. 2000;68:13-17 (L20201416)
- 45) Raaska K, et al. Clin Pharmacol Ther. 2002;72:362-369 (L20201417)
- 46) 宮本昭正 他：アレルギーの領域, 1997;4(S-1):18-25 (L20230989)
- 47) 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、CTD2.7.2.2) (L20230980)
- 48) 第I相単回投与試験 (シムビコートタービュヘイラー：2009年10月16日承認、CTD2.7.6.2) (L20240477)
- 49) 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、CTD2.6.4.4) (L20240476)
- 50) 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、CTD2.7.2.2) (L20201412)
- 51) 肝における代謝 (シムビコートタービュヘイラー：2009年10月16日承認、CTD2.6.4.5) (L20240478)

- 52) Jönsson G, et al. Drug Metab Dispos. 1995;23:137-142 (L20201413)
- 53) Rosenborg J, et al. Drug Metab Dispos. 1999;27:1104-1116 (L20201414)
- 54) 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、CTD2.7.2.2) (L20230981)
- 55) 既提出資料の要約 (ゼンタコートカプセル : 2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.5.3.2)  
(L20240479)

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

該当しない

### 2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 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  $\mu\text{g}/\text{kg}$  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。

	分類*
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	ブデソニド : A ホルモテロール : B3

\* : Prescribing medicines in pregnancy database (Australian Government)  
<<https://www.tga.gov.au/australian-categorisation-system-prescribing-medicines-pregnancy>> (2026年5月アクセス)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：

A : Drugs which have been taken by a large number of pregnant women and women of childbearing age without any proven increase in the frequency of malformations or other direct or indirect harmful effects on the fetus having been observed.

B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of

malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

---

### XIII. 備考

---

#### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

##### (1) 粉碎

該当しない

##### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

#### 2. その他の関連資料

患者向け資料

- ブデホル吸入粉末剤「ニプロ」を使用される喘息患者さんへ（SMART療法対応）
- ブデホル吸入粉末剤 30 吸入・60 吸入「ニプロ」を使用される患者さんへ

医療関係者向け情報 医薬品情報 <https://med.nipro.co.jp/pharmaceuticals>

【MEMO】

【MEMO】

**ニフ.ロ株式会社**

大阪府摂津市千里丘新町3番26号