

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2013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

ブデホル吸入粉末剤30吸入「JG」

ブデホル吸入粉末剤60吸入「JG」

ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物吸入剤

BudeForu Dry Powder Inhaler

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回吸入量（容器から放出される量）中：ブデソニド 160 μ g 含有 日局 ホルモテロールフマル酸塩水和物 4.5 μ g 含有
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・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2019年2月15日 薬価基準収載年月日：2019年12月13日 発売年月日：2019年12月13日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日本ジェネリック株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本ジェネリック株式会社 お客さま相談室 受付時間：9時～18時（土、日、祝日を除く） TEL 0120 - 893 - 170 FAX 0120 - 893 - 172 医療関係者向けホームページ： https://medical.nihon-generic.co.jp/

本IFは2020年5月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)ホームページ「医薬品に関する情報」
<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更に合わせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)ホームページ「医薬品に関する情報」(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する PMDA ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

【IF の作成】

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【IF の発行】

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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 ホームページ「医薬品に関する情報」で確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	12. 力価	12
1. 開発の経緯	1	13. 混入する可能性のある夾雑物	12
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	12
II. 名称に関する項目	2	15. 刺激性	12
1. 販売名	2	16. その他	13
(1)和名	2	V. 治療に関する項目	14
(2)洋名	2	1. 効能又は効果	14
(3)名称の由来	2	2. 用法及び用量	14
2. 一般名	2	3. 臨床成績	15
(1)和名(命名法)	2	(1)臨床データパッケージ	15
(2)洋名(命名法)	2	(2)臨床効果	15
(3)ステム	2	(3)臨床薬理試験	16
3. 構造式又は示性式	2	(4)探索的試験	16
4. 分子式及び分子量	3	(5)検証的試験	16
5. 化学名(命名法)	3	1)無作為化並行用量反応試験	16
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	2)比較試験	16
7. CAS登録番号	3	3)安全性試験	16
III. 有効成分に関する項目	4	4)患者・病態別試験	16
1. 物理化学的性質	4	(6)治療の使用	16
(1)外観・性状	4	1)使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	16
(2)溶解性	4	2)承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要	16
(3)吸湿性	4	VI. 薬効薬理に関する項目	17
(4)融点(分解点)、沸点、凝固点	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	17
(5)酸塩基解離定数	4	2. 薬理作用	17
(6)分配係数	4	(1)作用部位・作用機序	17
(7)その他の主な示性値	4	(2)薬効を裏付ける試験成績	17
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(3)作用発現時間・持続時間	17
3. 有効成分の確認試験法	4	VII. 薬物動態に関する項目	18
4. 有効成分の定量法	5	1. 血中濃度の推移・測定法	18
IV. 製剤に関する項目	6	(1)治療上有効な血中濃度	18
1. 剤形	6	(2)最高血中濃度到達時間	18
(1)投与経路	6	(3)臨床試験で確認された血中濃度	18
(2)剤形の区別、外観及び性状	6	(4)中毒域	19
(3)製剤の物性	6	(5)食事・併用薬の影響	19
(4)識別コード	6	(6)母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因	19
(5)pH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等	6	2. 薬物速度論的パラメータ	19
(6)無菌の有無	6	(1)解析方法	19
2. 製剤の組成	6	(2)吸収速度定数	19
(1)有効成分(活性成分)の含量	6	(3)バイオアベイラビリティ	19
(2)添加物	6	(4)消失速度定数	19
(3)添付溶解液の組成及び容量	6	(5)クリアランス	19
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	6	(6)分布容積	19
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	(7)血漿蛋白結合率	20
5. 製剤の各種条件下における安定性	7	3. 吸収	20
6. 溶解後の安定性	11	4. 分布	20
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	11		
8. 溶出性	12		
9. 生物学的試験法	12		
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	12		
11. 製剤中の有効成分の定量法	12		

(1)血液-脳関門通過性	20	(2)副次的薬理試験	28
(2)血液-胎盤関門通過性	20	(3)安全性薬理試験	28
(3)乳汁への移行性	20	(4)その他の薬理試験	28
(4)髄液への移行性	20	2. 毒性試験	28
(5)その他の組織への移行性	20	(1)単回投与毒性試験	28
5. 代謝	20	(2)反復投与毒性試験	28
(1)代謝部位及び代謝経路	20	(3)生殖発生毒性試験	28
(2)代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の 分子種	20	(4)その他の特殊毒性	28
(3)初回通過効果の有無及びその割合	20	X. 管理的事項に関する項目	29
(4)代謝物の活性の有無及び比率	20	1. 規制区分	29
(5)活性代謝物の速度論的パラメータ	20	2. 有効期間又は使用期限	29
6. 排泄	20	3. 貯法・保存条件	29
(1)排泄部位及び経路	20	4. 薬剤取扱い上の注意点	29
(2)排泄率	20	(1)薬局での取扱い上の留意点について	29
(3)排泄速度	20	(2)薬剤交付時の取扱いについて (患者等に 留意すべき必須事項等)	29
7. トランスポーターに関する情報	21	(3)調剤時の留意点について	29
8. 透析等による除去率	21	5. 承認条件等	29
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	22	6. 包装	30
1. 警告内容とその理由	22	7. 容器の材質	30
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	22	8. 同一成分・同効薬	30
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と その理由	22	9. 国際誕生年月日	30
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と その理由	22	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	30
5. 慎重投与内容とその理由	22	11. 薬価基準収載年月日	30
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	22	12. 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	30
7. 相互作用	24	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	30
(1)併用禁忌とその理由	24	14. 再審査期間	30
(2)併用注意とその理由	24	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	30
8. 副作用	25	16. 各種コード	31
(1)副作用の概要	25	17. 保険給付上の注意	31
(2)重大な副作用と初期症状	25	X I. 文献	32
(3)その他の副作用	25	1. 引用文献	32
(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異 常一覧	25	2. その他の参考文献	32
(5)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有 無等背景別の副作用発現頻度	25	X II. 参考資料	33
(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法	26	1. 主な外国での発売状況	33
9. 高齢者への投与	26	2. 海外における臨床支援情報	33
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	26	X III. 備考	38
11. 小児等への投与	26	その他の関連資料	38
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	26		
13. 過量投与	26		
14. 適用上の注意	26		
15. その他の注意	27		
16. その他	27		
IX. 非臨床試験に関する項目	28		
1. 薬理試験	28		
(1)薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する 項目」参照)	28		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ブデホル吸入粉末剤 30 吸入「JG」及びブデホル吸入粉末剤 60 吸入「JG」はブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物を含有するドライパウダー吸入式喘息・COPD 治療配合剤である。

本邦でブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物を含有するドライパウダー式吸入剤は 2010 年に発売されている。

本剤は日本ジェネリック株式会社が後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の承認申請について（平成 26 年 11 月 21 日 薬食発 1121 第 2 号）」に基づき、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2019 年 2 月に製造販売承認を得て、2019 年 12 月に販売開始した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) β_2 刺激薬の単独使用を避けることができ、ブデソニドとホルモテロールフマル酸塩水和物両剤を一度に吸入できるという利便性がある。さらに同時吸入することにより相乗効果もある。¹⁾
- (2) 重大な副作用として、アナフィラキシー及び重篤な血清カリウム値の低下が報告されている（全て頻度不明）。

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「JG」
- ・ブデホル吸入粉末剤 60 吸入「JG」

(2) 洋名

- ・BudeForu Dry Powder Inhaler 30doses “JG”
- ・BudeForu Dry Powder Inhaler 60doses “JG”

(3) 名称の由来

「統一ブランド名称」＋「剤形」＋「吸入回数」＋「屋号」より命名

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

ブデソニド：

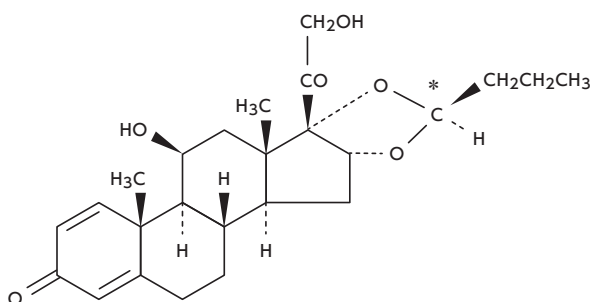
アセタール誘導体の局所使用ステロイド：-onide

ホルモテロールフマル酸塩水和物：

フェネチルアミン誘導体の気管支拡張剤：-terol

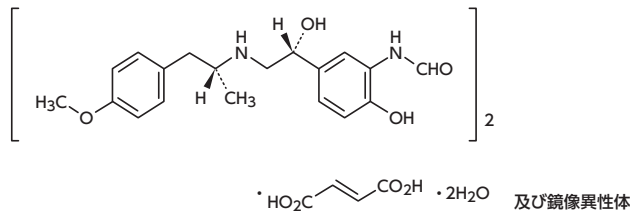
3. 構造式又は示性式

ブデソニド



*：本品は22位の不斉炭素原子におけるエピマーの混合物である。

ホルモテロールフマル酸塩水和物



4. 分子式及び分子量

ブデソニド：

分子式 $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_6$

分子量 430.53

ホルモテロールフマル酸塩水和物：

分子式 $(\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4)_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

分子量 840.91

5. 化学名（命名法）

ブデソニド：

(+) - [(*RS*) -16 α ,17 α -butylidenedioxy-11 β ,21-dihydroxy-1,4-pregnadiene-3,20-dione] (IUPAC)

ホルモテロールフマル酸塩水和物：

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

ホルモテロールフマル酸塩水和物：

別名：フマル酸フォルモテロール

フマル酸ホルモテロール

ホルモテロールフマル酸塩

7. CAS 登録番号

ブデソニド：

51333-22-3

ホルモテロールフマル酸塩水和物：

43229-80-7、無水物

73573-87-2、ホルモテロール

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。

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（95）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

ホルモテロールフマル酸塩水和物：

僅かに吸湿性を示す²⁾

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

ブデソニド：

融点：約 240℃（分解）

ホルモテロールフマル酸塩水和物：

融点：約 138℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

ホルモテロールフマル酸塩水和物：

$pK_{a1} = 7.9$ 、 $pK_{a2} = 9.2$ 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）³⁾

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。

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

ブデソニド：

局外規「ブデソニド」の確認試験による。

- ・ 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

ホルモテロールフマル酸塩水和物：

日局「ホルモテロールフマル酸塩水和物」の確認試験による。

- (1) ジエチルエーテル抽出物の融点約 290℃（分解、封管中）であることを確認する
- (2) 紫外可視吸光度測定法
- (3) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

4. 有効成分の定量法

ブデソニド：

局外規「ブデソニド」の定量法による。

液体クロマトグラフィー

ホルモテロールフマル酸塩水和物：

日局「ホルモテロールフマル酸塩水和物」の定量法による。

電位差滴定法

0.1mol/L 過塩素酸 1mL=40.24mg $(C_{19}H_{24}N_2O_4)_2 \cdot C_4H_4O_4$

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 投与経路

吸入

(2) 剤形の区別、外観及び性状

販 売 名	ブデホル吸入粉末剤 30 吸入「JG」 ブデホル吸入粉末剤 60 吸入「JG」
剤 形	ドライパウダー式吸入剤
色 ・ 形 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

(3) 製剤の物性

該当資料なし

(4) 識別コード

該当しない

(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

該当しない

(6) 無菌の有無

本剤は無菌製剤ではない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 回吸入量（容器から放出される量）

ブデソニド 160 μ g 含有

日局 ホルモテロールフマル酸塩水和物 4.5 μ g 含有

(2) 添加物

乳糖水和物（夾雑物として乳蛋白を含む）。

(3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

ブデホル吸入粉末剤 30 吸入「JG」

◎ 長期保存試験⁴⁾

包装形態：紙箱

保存条件：25℃/60%RH

保存期間：24 ヶ月

試験項目：性状、確認試験、微生物限度試験、送達量均一性試験、微粒子量試験、定量試験

略号：A：ブデソニド、B：ホルモテロールフルマル酸塩水和物

試験項目	性状	確認試験	微生物限度試験	送達量均一性試験				微粒子量試験 (%)		定量試験 (%)	
				(4)		(5)		(6)		(7)	
規格	(1)	(2)	(3)	(A)	(B)	(A)	(B)	(A)	(B)	(A)	(B)
	試験開始時	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	100.0
6 ヶ月後	適合	—	—	適合	適合	適合	適合	適合	適合	—	—
12 ヶ月後	適合	—	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	—	—
18 ヶ月後	適合	—	—	適合	適合	適合	適合	適合	適合	99.9	98.7
24 ヶ月後	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	100.2	99.6

(1) 内容物は白色～微黄白色の粒である。

(2) ブデソニド：試料溶液及び標準溶液のブデソニドエピマー A 及びブデソニドエピマー B のピーク保持時間は等しい。

ホルモテロール：試料溶液及び標準溶液のホルモテロールのピーク保持時間は等しい。

(3) 1 容器あたり、総好気性微生物数の許容基準は 1.2×10^1 CFU、総真菌数の許容基準は 1.2×10^0 CFU である。また、黄色ブドウ球菌、緑膿菌及び胆汁酸抵抗性グラム陰性菌を認めない。

(4) 送達量 10 回の平均送達量を判定の基準値とし、送達量 10 回のうち 9 回が基準値の 75～125% であり、全ての個々の送達量が基準値の 65～135% であるとき適合とする。

また、使用開始時 3 回毎、中間期 4 回毎、使用終了時 3 回毎の平均送達量はそれぞれ 1 吸入量の 65～135%、70～130%、70～130%、平均送達量は 1 吸入量の 85～115% である。これに適合しないときは、10 回の送達量を得る一連の操作を新たに 2 回実施し、合計 30 回の送達量値を得る。このとき、送達量 30 回の平均送達量を判定の基準値とし、基準値の 75～125% を満たさない送達量が 30 回中 3 回以下であり、基準値の 65～135% を超える送達量がないとき適合とする。

また、使用開始時 3 回毎、中間期 4 回毎、使用終了時 3 回毎の平均送達量はそれぞれ 1 吸入量の 65～135%、70～130%、70～130%、平均送達量は 1 吸入量の 85～115% である。

(5) 送達量 10 個の平均送達量を判定の基準値とし、送達量 10 個のうち 9 個が基準値の 75～125% であり、全ての個々の送達量が基準値の 65～135% であるとき適合とする。また、

平均送達量は1吸入量の85～115%である。これに適合しないときは、10個の送達量を得る一連の操作を新たに2回実施し、合計30個の送達量値を得る。このとき、送達量30個の平均送達量を判定の基準値とし、基準値の75～125%を満たさない送達量が30個中3個以下であり、基準値の65～135%を超える送達量がないとき適合とする。また、平均送達量は1吸入量の85～115%である。

- (6) 1放出当たりのステージ1～5 (0.5 μ m～5 μ m) のブデソニド及びホルモテロールフマル酸塩水和物の薬物沈着量は、それぞれ69～106 μ g及び1.9～3.0 μ gである。また、1放出当たりのマウスピースアダプター～ステージ-0 (5 μ m以上) のブデソニド及びホルモテロールフマル酸塩水和物の薬物沈着量は、それぞれ56～96 μ g及び1.6～2.7 μ gである。
- (7) 内容物の90.0～110.0%

最終包装製品を用いた長期保存試験 (25 $^{\circ}$ C、相対湿度60%、24ヵ月) 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。

◎加速試験⁵⁾

包装形態：紙箱

保存条件：40 \pm 1 $^{\circ}$ C/75 \pm 5%RH

保存期間：6ヵ月

試験項目：性状、確認試験、微生物限度試験、送達量均一性試験、微粒子量試験、定量試験

略号：A：ブデソニド、B：ホルモテロールフマル酸塩水和物

試験項目	性状	確認試験	微生物限度試験	送達量均一性試験				微粒子量試験 (%)		定量試験 (%)	
				(4)		(5)		(6)		(7)	
規格	(1)	(2)	(3)	(A)	(B)	(A)	(B)	(A)	(B)	(A)	(B)
試験開始時	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	100.0	99.5
1ヵ月後	適合	適合	—	適合	適合	適合	適合	適合	適合	100.0	99.1
3ヵ月後	適合	適合	—	適合	適合	適合	適合	適合	適合	100.8	99.6
6ヵ月後	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	100.3	99.1

- (1) 内容物は白色～微黄白色の粒である。
- (2) ブデソニド：試料溶液及び標準溶液のブデソニドエピマー A 及びブデソニドエピマー B のピーク保持時間は等しい。
ホルモテロール：試料溶液及び標準溶液のホルモテロールのピーク保持時間は等しい。
- (3) 1容器あたり、総好気性微生物数の許容基準は1.2 \times 10¹CFU、総真菌数の許容基準は1.2 \times 10⁰CFUである。また、黄色ブドウ球菌、緑膿菌及び胆汁酸抵抗性グラム陰性菌を認めない。
- (4) 送達量10回の平均送達量を判定の基準値とし、送達量10回のうち9回が基準値の75～125%であり、全ての個々の送達量が基準値の65～135%であるとき適合とする。

また、使用開始時 3 回毎、中間期 4 回毎、使用終了時 3 回毎の平均送達量はそれぞれ 1 吸入量の 65～135%、70～130%、70～130%、平均送達量は 1 吸入量の 85～115%である。これに適合しないときは、10 回の送達量を得る一連の操作を新たに 2 回実施し、合計 30 回の送達量値を得る。このとき、送達量 30 回の平均送達量を判定の基準値とし、基準値の 75～125%を満たさない送達量が 30 回中 3 回以下であり、基準値の 65～135%を超える送達量がないとき適合とする。

また、使用開始時 3 回毎、中間期 4 回毎、使用終了時 3 回毎の平均送達量はそれぞれ 1 吸入量の 65～135%、70～130%、70～130%、平均送達量は 1 吸入量の 85～115%である。

- (5) 送達量 10 個の平均送達量を判定の基準値とし、送達量 10 個のうち 9 個が基準値の 75～125%であり、全ての個々の送達量が基準値の 65～135%であるとき適合とする。また、平均送達量は 1 吸入量の 85～115%である。これに適合しないときは、10 個の送達量を得る一連の操作を新たに 2 回実施し、合計 30 個の送達量値を得る。このとき、送達量 30 個の平均送達量を判定の基準値とし、基準値の 75～125%を満たさない送達量が 30 個中 3 個以下であり、基準値の 65～135%を超える送達量がないとき適合とする。また、平均送達量は 1 吸入量の 85～115%である。
- (6) 1 放出当たりのステージ 1～5 ($0.5\mu\text{m}$ ～ $5\mu\text{m}$) のブデソニド及びホルモテロールフマル酸塩水和物の薬物沈着量は、それぞれ $69\sim 106\mu\text{g}$ 及び $1.9\sim 3.0\mu\text{g}$ である。また、1 放出当たりのマウスピースアダプター～ステージ-0 ($5\mu\text{m}$ 以上) のブデソニド及びホルモテロールフマル酸塩水和物の薬物沈着量は、それぞれ $56\sim 96\mu\text{g}$ 及び $1.6\sim 2.7\mu\text{g}$ である。
- (7) 内容物の 90.0～110.0%

ブデホル吸入粉末剤 60 吸入「JG」

◎ 長期保存試験⁶⁾

包装形態：紙箱

保存条件：25°C/60%RH

保存期間：24 ヶ月

試験項目：性状、確認試験、微生物限度試験、送達量均一性試験、微粒子量試験、定量試験

略号：A：ブデソニド、B：ホルモテロールフマル酸塩水和物

試験項目	性状	確認試験	微生物限度試験	送達量均一性試験		微粒子量試験 (%)		定量試験 (%)	
				(A)	(B)	(A)	(B)	(A)	(B)
規格	(1)	(2)	(3)	(4)		(5)		(6)	
	(-)	(-)	(-)	(A)	(B)	(A)	(B)	(A)	(B)
試験開始時	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	100.2	99.3
6 ヶ月後	適合	—	—	適合	適合	適合	適合	—	—
12 ヶ月後	適合	—	適合	適合	適合	適合	適合	—	—
18 ヶ月後	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	99.9	99.1
24 ヶ月後	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	99.7	99.4

(1) 内容物は白色～微黄白色の粒である。

(2) ブデソニド：試料溶液及び標準溶液のブデソニドエピマー A 及びブデソニドエピマー B のピーク保持時間は等しい。

ホルモテロール：試料溶液及び標準溶液のホルモテロールのピーク保持時間は等しい。

(3) 1 容器あたり、総好気性微生物数の許容基準は 1.4×10^1 CFU、総真菌数の許容基準は 1.4×10^0 CFU である。また、黄色ブドウ球菌、緑膿菌及び胆汁酸抵抗性グラム陰性菌を認めない。

(4) 送達量 10 回の平均送達量を判定の基準値とし、送達量 10 回のうち 9 回が基準値の 75～125% であり、全ての個々の送達量が基準値の 65～135% であるとき適合とする。

また、使用開始時 3 回毎、中間期 4 回毎、使用終了時 3 回毎の平均送達量はそれぞれ 1 吸入量の 65～135%、70～130%、70～130%、平均送達量は 1 吸入量の 85～115% である。これに適合しないときは、10 回の送達量を得る一連の操作を新たに 2 回実施し、合計 30 回の送達量値を得る。このとき、送達量 30 回の平均送達量を判定の基準値とし、基準値の 75～125% を満たさない送達量が 30 回中 3 回以下であり、基準値の 65～135% を超える送達量がないとき適合とする。

また、使用開始時 3 回毎、中間期 4 回毎、使用終了時 3 回毎の平均送達量はそれぞれ 1 吸入量の 65～135%、70～130%、70～130%、平均送達量は 1 吸入の 85～115% である。

(5) 1 放出当たりのステージ 1～5 ($0.5 \mu\text{m}$ ～ $5 \mu\text{m}$) のブデソニド及びホルモテロールフマル酸塩水和物の薬物沈着量は、それぞれ $69 \sim 106 \mu\text{g}$ 及び $1.9 \sim 3.0 \mu\text{g}$ である。また、1 放出当たりのマウスピースアダプター～ステージ-0 ($5 \mu\text{m}$ 以上) のブデソニド及びホルモテロールフマル酸塩水和物の薬物沈着量は、それぞれ $56 \sim 96 \mu\text{g}$ 及び $1.6 \sim 2.7 \mu\text{g}$ である。

(6) 内容物の 90.0～110.0%

最終包装製品を用いた長期保存試験 (25°C、相対湿度 60%、24 ヶ月) 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。

◎ 加速試験⁷⁾

包装形態：紙箱

保存条件：40±1°C/75±5%RH

保存期間：6 ヶ月

試験項目：性状、確認試験、微生物限度試験、送達量均一性試験、微粒子量試験、定量試験

略号：A：ブデソニド、B：ホルモテロールフマル酸塩水和物

試験項目	性状	確認試験	微生物限度試験	送達量均一性試験		微粒子量試験 (%)		定量試験 (%)	
				(A)	(B)	(A)	(B)	(A)	(B)
規格	(1)	(2)	(3)	(4)		(5)		(6)	
	(-)	(-)	(-)	(A)	(B)	(A)	(B)	(A)	(B)
試験開始時	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	100.2	99.3
1 ヶ月後	適合	—	—	適合	適合	適合	適合	100.2	99.3
3 ヶ月後	適合	—	適合	適合	適合	適合	適合	100.4	99.6
6 ヶ月後	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	100.0	99.1

(1) 内容物は白色～微黄白色の粒である。

(2) ブデソニド：試料溶液及び標準溶液のブデソニドエピマー A 及びブデソニドエピマー B のピーク保持時間は等しい。

ホルモテロール：試料溶液及び標準溶液のホルモテロールのピーク保持時間は等しい。

(3) 1 容器あたり、総好気性微生物数の許容基準は 1.4×10^4 CFU、総真菌数の許容基準は 1.4×10^0 CFU である。また、黄色ブドウ球菌、緑膿菌及び胆汁酸抵抗性グラム陰性菌を認めない。

(4) 送達量 10 回の平均送達量を判定の基準値とし、送達量 10 回のうち 9 回が基準値の 75～125% であり、全ての個々の送達量が基準値の 65～135% であるとき適合とする。

また、使用開始時 3 回毎、中間期 4 回毎、使用終了時 3 回毎の平均送達量はそれぞれ 1 吸入量の 65～135%、70～130%、70～130%、平均送達量は 1 吸入量の 85～115% である。これに適合しないときは、10 回の送達量を得る一連の操作を新たに 2 回実施し、合計 30 回の送達量を得る。このとき、送達量 30 回の平均送達量を判定の基準値とし、基準値の 75～125% を満たさない送達量が 30 回中 3 回以下であり、基準値の 65～135% を超える送達量がないとき適合とする。

また、使用開始時 3 回毎、中間期 4 回毎、使用終了時 3 回毎の平均送達量はそれぞれ 1 吸入量の 65～135%、70～130%、70～130%、平均送達量は 1 吸入の 85～115% である。

(5) 1 放出当たりのステージ 1～5 (0.5 μm～5 μm) のブデソニド及びホルモテロールフマル酸塩水和物の薬物沈着量は、それぞれ 69～106 μg 及び 1.9～3.0 μg である。また、1 放出当たりのマウスピースアダプター～ステージ-0 (5 μm 以上) のブデソニド及びホルモテロールフマル酸塩水和物の薬物沈着量は、それぞれ 56～96 μg 及び 1.6～2.7 μg である。

(6) 内容物の 90.0～110.0%

6. 溶解後の安定性

該当しない

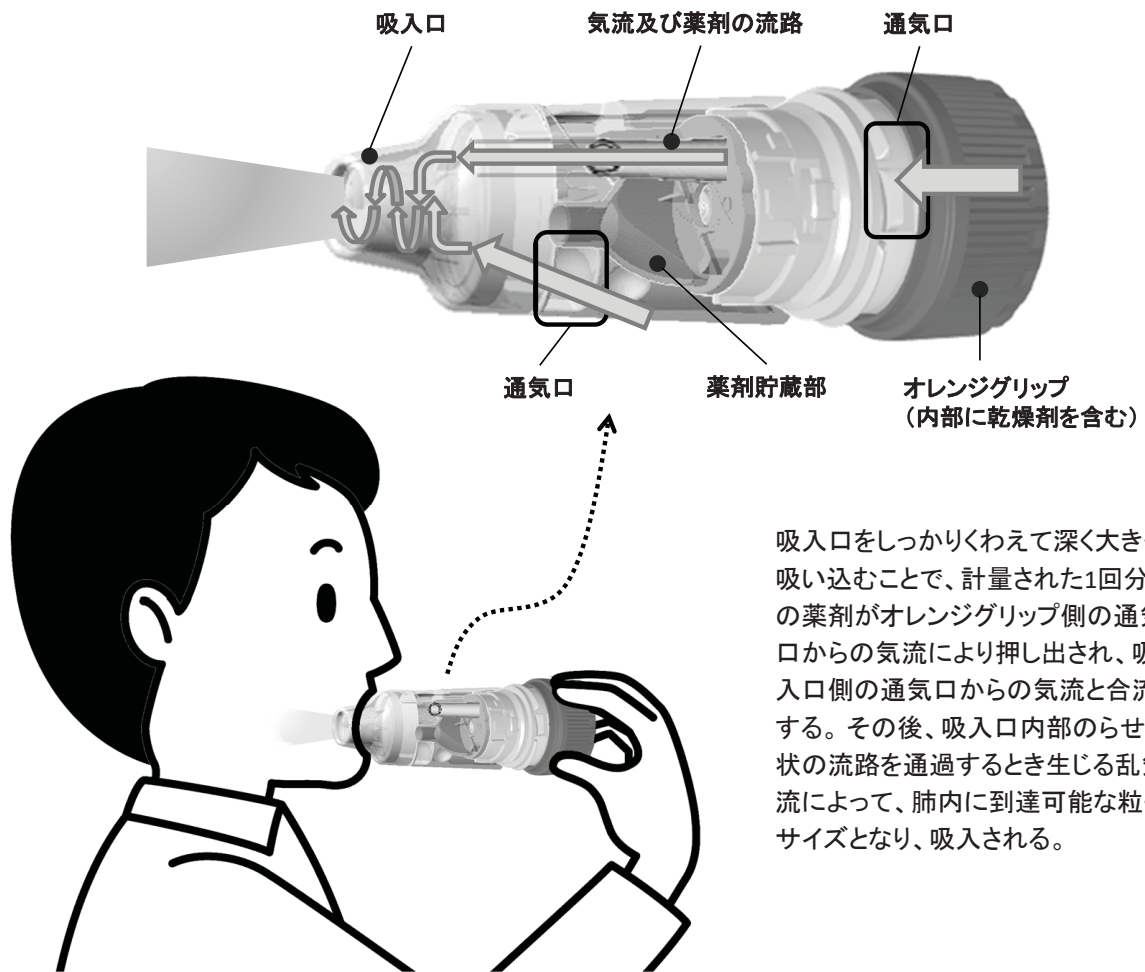
7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

8. 溶出性
該当しない
9. 生物学的試験法
該当しない
10. 製剤中の有効成分の確認試験法
ブデソニド：
液体クロマトグラフィー
ホルモテロールフマル酸塩水和物：
液体クロマトグラフィー
11. 製剤中の有効成分の定量法
ブデソニド：
液体クロマトグラフィー
ホルモテロールフマル酸塩水和物：
液体クロマトグラフィー
12. 力価
該当しない
13. 混入する可能性のある夾雑物
該当資料なし
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報
該当しない
15. 刺激性
該当資料なし

16. その他

【吸入器の内部構造と吸入した時の薬剤の流れ】



吸入口をしっかりくわえて深く大きく吸い込むことで、計量された1回分の薬剤がオレンジグリップ側の通気口からの気流により押し出され、吸入口側の通気口からの気流と合流する。その後、吸入口内部のらせん状の流路を通過するとき生じる乱気流によって、肺内に到達可能な粒子サイズとなり、吸入される。

V. 治療に関する項目

1. 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）

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

(1) 気管支喘息

本剤は吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用による治療が必要な場合に使用すること。

(2) 慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解

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。

2. 用法及び用量

1. 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 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、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 ^{注1)} 。	通常合計8吸入まで、一時的に合計12吸入まで ^{注2)} 。

注1) 用法・用量に関連する使用上の注意〔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〕3) を参照

注2) 維持療法及び頓用吸入としての使用の合計

2. 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。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

(1) 気管支喘息

- 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。
- 2) 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。
- 3) 患者に対し、本剤の過度の使用により不整脈、心停止等の重篤な副作用が発現する危険性があることを理解させ、用法・用量を超えて使用しないよう注意を与えること。
- 4) 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〕

発作に対しては、短時間作動型吸入 β_2 刺激剤等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〕

- 1) 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。
- 2) 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。
- 3) 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。
- 4) 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。
- 5) 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）。

(2) 慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解

患者に対し、本剤の過度の使用により不整脈、心停止等の重篤な副作用が発現する危険性があることを理解させ、用法・用量を超えて使用しないよう注意を与えること。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

【治療学的同等性試験】⁸⁾

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 β_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「JG」または標準製剤（ドライパウダー式吸入剤、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「JG」：2.700±0.704L、標準製剤（ドライパウダー式吸入剤、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。

<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「JG」	126	0.065±0.263	-0.036 [-0.101, 0.029]
標準製剤 (ドライパウダー式吸入剤、 60 吸入)	122	0.101±0.252	

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

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試験の概要

該当しない

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：

フルチカゾンフランカルボン酸エステル、フルチカゾンプロピオン酸エステル等

ホルモテロールフマル酸塩水和物：

ビランテロールトリフェニル酢酸塩、サルメテロールキシナホ酸塩等

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1. ブデソニド¹⁾

ブデソニドは、分子内にハロゲンを含まない合成副腎皮質ステロイドで、気道内の好酸球増加や肺胞マクロファージなどからの炎症性メディエーター、サイトカインの産生・遊離を抑制することにより、抗炎症作用を発現する。気道内に到達後は、一部が脂肪酸エステルとなって組織に保持され、細胞内リパーゼの作用で徐々にブデソニドとして放出されるため、その作用は長時間持続するとされている。

2. ホルモテロールフマル酸塩水和物¹⁾

ホルモテロールは β 受容体刺激薬で、 β_2 受容体に対する選択性が高く、モルモットの摘出気管、心房を用いた実験では、気管支拡張作用は心拍数増加作用よりも約 200 倍強力であったとされている。また、*in vitro* のデータでは、 β_2 受容体への結合選択性は、長時間作用性 β_2 刺激薬 (LABA) のサルメテロールの 1/3、短時間作用性 β_2 受容体刺激薬 (SABA) のサルブタモールの 5 倍、フェノテロールの 12 倍とされている。

ホルモテロールの気管支拡張作用は 12 時間持続することが報告されているが、その一方で作用の発現も速やかで、1 吸入単回投与時に 1 分後より呼吸困難感が軽減し、3 分以内には肺機能 (FEV₁ : 1 秒量) の有意な改善が認められている。

3. ブデホル (ブデソニド+ホルモテロールフマル酸塩水和物)¹⁾

動物実験、*in vitro* の試験では、気管支収縮抑制作用や、上皮細胞からの顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子のようなサイトカインの産生抑制作用が、両剤の併用により単剤投与時に比べて大幅に増強したことが報告されている。

相乗作用の機序としては、ステロイド薬による β_2 受容体数の増加、 β_2 刺激薬によるステロイド薬と結合したステロイド受容体の核内移行の促進が考えられており、これには β_2 刺激薬による細胞内サイクリック AMP の増加によるプロテインキナーゼの活性化が関与している可能性が指摘されている。

該当資料なし

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

健康成人男子

薬剤名	投与量	投与方法	測定物質	Tmax (hr)
ブデホル吸入粉末剤 60 吸入「JG」	1 回 4 吸入 (ブデソニドとして 640 μ g、ホルモテロール フマル酸塩水和物とし て18 μ g)	絶食単回 吸入投与	ブデソニド	0.15 \pm 0.13
			ホルモテロール フマル酸塩水和物	0.11 \pm 0.02

(Mean \pm S.D.,n=40)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度⁸⁾

ブデホル吸入粉末剤 60 吸入「JG」と標準製剤（ドライパウダー式吸入剤、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：640 μ g、ホルモテロールフマル酸塩水和物：18 μ g）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（Cmax）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「JG」の Cmax は標準製剤の Cmax を上回らないことが確認された。^{注)}

注) 試験製剤と標準製剤の Cmax について、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 Cmax は標準製剤の Cmax を上回らないと判定することとした。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、試験製剤の Cmax は標準製剤を上回らないと判定することとした。

1) ブデソニド

<薬物動態パラメータ>

	AUC ₀₋₁₂ (ng \cdot hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ブデホル吸入粉末剤 60 吸入「JG」	4.592 \pm 2.287	3.399 \pm 1.967	0.15 \pm 0.13	2.93 \pm 0.77
標準製剤 (ドライパウダー式吸 入剤、60 吸入)	4.376 \pm 1.502	2.804 \pm 0.951	0.13 \pm 0.04	3.01 \pm 0.81

(Mean \pm S.D.,n=40)

血漿中濃度並びに AUC、Cmax 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。

< Cmax >

対数変換値の平均値の差	被験者内変動要因の薬剤の p 値
log (1.0914)	0.2425

2) ホルモテロール

<薬物動態パラメータ>

	AUC ₀₋₁₂ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ブデホル吸入粉末剤 60 吸入「JG」	0.0479±0.0296	0.0351±0.0185	0.11±0.02	4.85±2.14
標準製剤 (ドライパウダー式吸入剤、60 吸入)	0.0452±0.0201	0.0314±0.0102	0.11±0.02	4.68±2.28

(Mean±S.D.,n=40)

血漿中濃度並びに AUC、Cmax 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。

< Cmax >

対数変換値の平均値の差	被験者内変動要因の薬剤の p 値
log (1.0412)	0.5670

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 7. 相互作用」の項参照

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

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) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

ホルモテロールフマル酸塩水和物：61～64%である。⁹⁾

3. 吸収

該当資料なし

4. 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

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 10. 妊娠、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

(3) 乳汁への移行性

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 10. 妊娠、産婦、授乳婦等への投与」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

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ブデソニド及びホルモテロールフマル酸塩水和物

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 5. 慎重投与（7）」の項参照

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

ブデソニド：CYP3A4

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

ホルモテロールフマル酸塩水和物：初回通過効果を受ける⁹⁾

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

ホルモテロールフマル酸塩水和物：尿中及び胆汁中⁹⁾

(2) 排泄率

ホルモテロールフマル酸塩水和物：

健康成人男子 8 例に 4.5～36 μg を単回吸入投与時の投与後 24 時間までの尿中ホルモテロール排出率は吸入量の 10%。²⁾

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (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) 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

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

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〕

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目 - 1. 効能又は効果」の項参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目 - 2. 用法及び用量」の項参照

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 感染症の患者〔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) 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〕
- (3) 高血圧の患者〔血圧を上昇させるおそれがある〕
- (4) 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〕
- (5) 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〕
- (6) 低カリウム血症の患者〔 Na^+/K^+ ATPase を活性化し細胞外カリウムを細胞内へ移動させることにより低カリウム血症を増悪させるおそれがある〕
- (7) 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〕

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 喘息患者を対象とした国内臨床試験におけるブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物吸入剤の1日最高量（1回4吸入1日2回（1,280/36 μg /日））の使用経験は少ないため、本剤を維持療法として使用する場合の最高用量（1回4吸入1日2回）の投与は慎

- 重に行うこと。また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、維持療法として定期吸入することに加えて頓用吸入する場合に、ブデソニド・ホルモテロールフルマ酸塩水和物吸入剤の通常 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。
- (2) 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。
 - (3) 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。
 - (4) 喘息悪化により気管支粘液の分泌が著しい患者には、全身性ステロイド剤等の併用を考慮すること。
 - (5) 以下の注意喚起を患者に与えること。
 - 1) 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。
 - 2) 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。
 - (6) 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。
 - (7) 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) 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。
 - (9) 全身性ステロイド剤と比較して可能性は低いですが、本剤の高用量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ため、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、患者の喘息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。
 - (10) 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。
 - (11) 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では副腎皮質機能不全が考えられるので、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。
 - (12) 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。
 - (13) 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。

(14) 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。

7. 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。また、ホルモテロールは主としてグルクロン酸抱合を受ける。

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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	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	低カリウム血症による不整脈を起こすおそれがある。血清カリウム値のモニターを行うことが望ましい。	キサンチン誘導体はアドレナリン作動性神経刺激を増大させるため、血清カリウム値の低下を増強することがある。
全身性ステロイド剤 プレドニゾロン ベタメタゾン 等		全身性ステロイド剤及び利尿剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用があるため、血清カリウム値の低下が増強することが考えられる。
利尿剤 フロセミド 等		
β 遮断剤 アテノロール 等	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

(1) 副作用の概要

本剤の治療学的同等性試験において、副作用は133例中4例(3.0%)に認められた。副作用は発声障害1例(0.8%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加1例(0.8%)、血中コルチゾール減少2例(1.5%)であった。
本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用(以下、全て頻度不明)

1) アナフィラキシー

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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 重篤な血清カリウム値の低下

β_2 刺激剤による重篤な血清カリウム値の低下が報告されている。また、 β_2 刺激剤による血清カリウム値の低下作用は、キサンチン誘導体、ステロイド剤及び利尿剤の併用により増強することがあるので、重症喘息患者では特に注意すること。さらに、低酸素血症は血清カリウム値の低下が心リズムに及ぼす作用を増強することがある。このような場合には血清カリウム値をモニターすることが望ましい。

(3) その他の副作用

	頻度不明
過 敏 症 <small>注1)</small>	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	嘔声、咽喉頭の刺激感、口腔カンジダ症、味覚異常、咳嗽、感染、肺炎、気管支痙攣 <small>注2)</small>
消 化 器	悪心
精 神 神 経 系	頭痛、振戦、神経過敏、激越、情緒不安、めまい、睡眠障害、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、狭心症、血圧上昇
筋 ・ 骨 格 系	筋痙攣
内 分 泌	高血糖
そ の 他	皮膚挫傷

注1) このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注2) 短時間作動型吸入 β_2 刺激剤を投与するなどの適切な処置を行うこと。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） - 8. 副作用（2）、（3）「過敏症」の項参照

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

[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 μ g/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]

(2) 授乳中の婦人に対しては、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

[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。ホルモテロールはラット乳汁への移行が報告されている]

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（国内での使用経験がない）。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

(1) 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ので、このような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。

(2) 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。このような症状がみられた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

14. 適用上の注意

(1) 本剤は口腔内への吸入投与のみに使用すること。

(2) 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。（「取り扱い上の注意」の項参照）

(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。

15. その他の注意

- (1) 他の長時間作動型吸入 β_2 刺激剤（サルメテロール（エアゾール剤））での米国大規模プラセボ対照試験において、以下の報告がある。
米国で実施された喘息患者を対象とした 28 週間のプラセボ対照多施設共同試験において、主要評価項目である呼吸器に関連する死亡と生命を脅かす事象の総数は、患者集団全体ではサルメテロール群とプラセボ群間に有意差は認められなかったものの、アフリカ系米国人の患者集団では、サルメテロール群に有意に多かった。また、副次評価項目の 1 つである喘息に関連する死亡数は、サルメテロール群に有意に多かった。なお、吸入ステロイド剤を併用していた患者集団では、主要及び副次評価項目のいずれにおいても両群の間に有意差は認められなかった。
- (2) 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ことが報告されている。

16. その他

該当しない

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」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) 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) 生殖発生毒性試験

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 10. 妊娠、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

(4) 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「JG」 ブデホル吸入粉末剤 60 吸入「JG」	処方箋医薬品※
有 効 成 分	ブデソニド	劇薬
	ホルモテロールフマル酸塩水和物	劇薬

※注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：2 年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

【取扱い上の注意】

1. 薬剤交付時（患者への説明）

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

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 14. 適用上の注意」の項参照

- ・患者向医薬品ガイド：有り
- ・くすりのしおり：有り
- ・患者様用指導箋：有り

https://medical.nihon-generic.co.jp/uploadfiles/medicine/BUDEF00_GUIDE.pdf

(3) 調剤時の留意点について

【取扱い上の注意】

2. 保管及び手入れ

- (1) 使用後は必ずキャップ（カバー）を閉めて保管すること。
- (2) 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）。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

- ・ ブデホル吸入粉末剤 30 吸入「JG」
1 本
- ・ ブデホル吸入粉末剤 60 吸入「JG」
1 本、10 本

7. 容器の材質

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（シリカゲル）（デバイス本体）、ポリエチレン（プラグ、ワイパー）、ポリプロピレン・ポリエチレン（マウスピース）、カバー、紙箱

8. 同一成分・同効薬

同一成分：シムビコート®タービューヘイラー®30 吸入/60 吸入（アルトラゼネカ株式会社）
同 効 薬：サルメテロールキシナホ酸塩/フルチカゾンプロピロン酸エステル

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
ブデホル吸入粉末剤 30 吸入「JG」	2019 年 2 月 15 日	23100AMX00130000
ブデホル吸入粉末剤 60 吸入「JG」	2019 年 2 月 15 日	23100AMX00131000

11. 薬価基準収載年月日

2019 年 12 月 13 日

12. 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

13. 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

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

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。

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算 コード
ブデホル吸入粉末剤 30吸入「JG」	127002001	2290801G1037	622700201
ブデホル吸入粉末剤 60吸入「JG」	127003701	2290801G2033	622700301

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1)国重敦子他：調剤と情報 16 (7)、901 (2010)、じほう
- 2)公益財団法人 日本薬剤師研修センター編集；第十七改正 日本薬局方 医薬品情報 JPDI 2016、719 (2016)、じほう
- 3)日本薬局方外医薬品規格 2002、487、じほう
- 4)日本ジェネリック株式会社 社内資料；
ブデホル吸入粉末剤 30 吸入「JG」の長期保存試験
- 5)日本ジェネリック株式会社 社内資料；
ブデホル吸入粉末剤 30 吸入「JG」の加速試験
- 6)日本ジェネリック株式会社 社内資料；
ブデホル吸入粉末剤 60 吸入「JG」の長期保存試験
- 7)日本ジェネリック株式会社 社内資料；
ブデホル吸入粉末剤 60 吸入「JG」の加速試験
- 8)日本ジェネリック株式会社 社内資料；
ブデホル吸入粉末剤 60 吸入「JG」の生物学的同等性試験
- 9)第十七改正日本薬局方解説書、C-5223 (2016)、廣川書店

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 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

(1) 妊婦に関する海外情報

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

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

[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ている]

(2) 授乳中の婦人に対しては、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[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。ホルモテロールはラット乳汁への移行が報告されている]

出典	記載内容
米国の添付文書 (2017年12月)※	8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.1 Pregnancy Risk Summary There are no adequate and well-controlled studies of SYMBICORT or one of its individual components, formoterol fumarate, in pregnant women; however studies are available for the other component budesonide. In animal reproduction studies, SYMBICORT, administered by the inhalation route, was teratogenic, embryocidal, and reduced fetal weights in rats at less than the maximum recommended human daily inhalation dose (MRHDID) on a mcg/m ² basis. Budesonide alone, administered by the subcutaneous route, was teratogenic, embryocidal, and reduced fetal weights in rats and rabbits at less than the MRHDID, but these effects were not seen in rats that received inhaled doses up to 4 times the MRHDID. Studies of pregnant women have not shown that inhaled budesonide alone increases the risk of abnormalities when administered during pregnancy.

出典	記載内容
米国の添付文書 (2017年12月) ※	<p>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, was teratogenic in rats and rabbits at 1600 and 65,000 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 teratogenic, embryocidal, or developmental effects were seen in rats that received inhalation doses up to 375 times the MRHDID.</p> <p>Clinical Considerations <i>Labor or Delivery</i> There are no well-controlled human studies that have investigated the effects of SYMBICORT during labor and delivery. Because of the potential for beta-agonist interference with uterine contractility, use of SYMBICORT during labor should be restricted to those patients in whom the benefits clearly outweigh the risk.</p> <p>Data <i>Human Data</i> 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).</p>

出典	記載内容
米国の添付文書 (2017年12月) ※	<p>These same data were utilized in a second study bringing the total to 2534 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%).</p> <p>8.2 Lactation Risk Summary There are no available data on the effects of SYMBICORT, budesonide or formoterol fumarate on the breastfed child or on milk production. Budesonide, like other inhaled corticosteroids, is present in human milk [see Data]. There are no available data on the presence of formoterol fumarate in human milk. Formoterol fumarate is present in rat milk [see Data]. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for SYMBICORT and any potential adverse effects on the breastfed infant from SYMBICORT or from the underlying maternal condition.</p> <p>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 [see Clinical Pharmacology (12.3)]. For SYMBICORT, the dose of budesonide available to the infant in breast milk, as a percentage of the maternal dose, would be expected to be similar.</p>

※ : < https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021929s042lbl.pdf > (2019/6/17 アクセス)

《オーストラリア分類》

	分類
ADEC : pregnancy category (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	ブデソニド : A ホルモテロール : B3

参考 : 分類の概要

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.

< <https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database> > (2019/6/17 アクセス)

(2) 小児に関する海外情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SmPC とは異なる。

【使用上の注意】「小児等への投与」

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（国内での使用経験がない）。

出典	記載内容
<p>米国の添付文書 (2017年12月) ※1</p>	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness of SYMBICORT in asthma patients 12 years of age and older have been established in studies up to 12 months. In the two 12-week, double-blind, placebo-controlled US pivotal studies 25 patients 12 to 17 years of age were treated with SYMBICORT twice daily [see <i>Clinical Studies (14.1)</i>]. Efficacy results in this age group were similar to those observed in patients 18 years and older. There were no obvious differences in the type or frequency of adverse events reported in this age group compared with patients 18 years of age and older.</p> <p>The safety and effectiveness of SYMBICORT 80/4.5 in asthma patients 6 to less than 12 years of age have been established in studies of up to 12-week duration [see <i>Clinical Studies (14.1)</i>]. The safety profile in these patients was consistent to that observed in patients 12 years of age and older who also received SYMBICORT [see <i>Adverse Reactions (6.1)</i>].</p> <p>The safety and effectiveness of SYMBICORT in asthma patients less than 6 years of age have not been established.</p>

※1 : < https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021929s042lbl.pdf > (2019/6/17 アクセス)

出典	記載内容
英国の添付文書 (2018年12月) ※2	<p>4. Clinical particulars 4.4 Special warnings and precautions for use <u>Paediatric population</u></p> <p>It is recommended that the height of children receiving prolonged treatment with inhaled corticosteroids is regularly monitored. If growth is slowed, therapy should be re-evaluated with the aim of reducing the dose of inhaled corticosteroid to the lowest dose at which effective control of asthma is maintained, if possible. The benefits of the corticosteroid therapy and the possible risks of growth suppression must be carefully weighed. In addition, consideration should be given to referring the patient to a paediatric respiratory specialist.</p> <p>Limited data from long-term studies suggest that most children and adolescents treated with inhaled budesonide will ultimately achieve their adult target height. However, an initial small but transient reduction in growth (approximately 1 cm) has been observed. This generally occurs within the first year of treatment.</p>

※2 : < <https://www.medicines.org.uk/emc/product/1327/smpc> > (2019/6/17
 アクセス)

X III. 備考

その他の関連資料

該当資料なし



日本ジェネリック株式会社

東京都千代田区丸の内一丁目9番1号