

貯法：室温保存
有効期間：2年

	承認番号	販売開始
30 吸入	23100AMX00130000	2019 年 12 月
60 吸入	23100AMX00131000	2019 年 12 月

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「JG」

ブデホル吸入粉末剤60吸入「JG」

BudeForu Dry Powder Inhaler

処方箋医薬品^{注)}

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

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

注) 夾雑物として乳蛋白を含む。

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈気管支喘息〉

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

〈慢性閉塞性肺疾患 (慢性気管支炎・肺気腫) の諸症状の緩解〉

5.2 本剤は増悪時の急性期治療を目的として使用する薬剤ではない。

6. 用法及び用量

〈気管支喘息〉

通常、成人には、維持療法として 1 回 1 吸入 (ブデソニドとして 160µg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 4.5µg) を 1 日 2 回吸入投与する。なお、症状に応じて増減するが、維持療法としての 1 日の最高量は 1 回 4 吸入 1 日 2 回 (合計 8 吸入：ブデソニドとして 1280µg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 36µg) までとする。
維持療法として 1 回 1 吸入あるいは 2 吸入を 1 日 2 回投与している患者は、発作発現時に本剤の頓用吸入を追加で行うこと

ができる。本剤を維持療法に加えて頓用吸入する場合は、発作発現時に 1 吸入する。数分経過しても発作が持続する場合には、さらに追加で 1 吸入する。必要に応じてこれを繰り返すが、1 回の発作発現につき、最大 6 吸入までとする。

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

(参考)

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 ^{注)} 。

注) 維持療法及び頓用吸入としての使用の合計

〈慢性閉塞性肺疾患 (慢性気管支炎・肺気腫) の諸症状の緩解〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈気管支喘息〉

7.1 症状の緩解がみられた場合は、治療上必要最小限の用量を投与し、必要に応じ吸入ステロイド剤への切り替えも考慮すること。

7.2 β 刺激剤の薬理学的作用による症状 (動悸、頻脈、不整脈、振戦、頭痛及び筋痙攣等) の発現等により本剤を治療上必要な用量まで増量できない場合は、他の治療法を考慮すること。

〔本剤を維持療法として使用する場合〕

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

〔本剤を維持療法に加えて頓用吸入としても使用する場合〕

7.4 本剤の頓用吸入は維持療法としての使用に追加して行うこと。本剤は頓用吸入のみに使用しないこと。

7.5 維持療法としての吸入に引き続き頓用吸入を行う場合は、維持療法と頓用吸入の合計で最大 6 吸入までとすること。

7.6 維持療法として 1 回 2 吸入 1 日 2 回を超える用量を投与している場合は、発作発現時に本剤を頓用吸入で使用しないこと (1 回 2 吸入 1 日 2 回を超える用量を投与している時に本剤を発作治療薬として頓用吸入した臨床経験がない)。

7.7 喘息患者を対象とした国際共同臨床試験 (日本人患者を含む) において、本剤の通常 1 日最高量である合計 8 吸入超の使用経

験、及び発作発現時に1回6吸入した使用経験は少ないため、1日最高量の投与は慎重に行うこと。

8. 重要な基本的注意

(効能共通)

- 8.1 本剤の維持療法としての定期吸入は気管支喘息あるいは慢性閉塞性肺疾患の長期管理を目的としており、毎日規則正しく使用すること。
- 8.2 喘息患者及び慢性閉塞性肺疾患患者において、感染を伴う症状の増悪がみられた場合には、ステロイド療法の強化と感染症の治療を考慮すること。
- 8.3 本剤の投与を突然中止すると喘息の急激な悪化を起こすことがあるので、投与を中止する場合には患者の喘息症状を観察しながら徐々に減量すること。なお、慢性閉塞性肺疾患患者においても、投与中止により症状が悪化するおそれがあるので、観察を十分に行うこと。
- 8.4 全身性ステロイド剤と比較して可能性は低いが、吸入ステロイド剤を長期間投与する場合には、副腎皮質機能低下等の全身作用が発現する可能性がある。特に本剤の高用量を長期間投与する場合には、定期的に検査を行うことが望ましい。また、異常が認められた場合には、患者の症状を観察しながら適切な処置を行うこと。
- 8.5 全身性ステロイド剤の減量は本剤吸入開始後症状の安定をみて徐々に行うこと。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 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。

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]

9.2 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上を吸入投与したときに、着床後胚損失率の増加、及び催奇形性作用が認められたことが報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

ブデソニドはヒト乳汁に移行するが、乳児の血液中には検出されないことが報告されている。ホルモテロールのヒト乳汁への移行は不明であるが、ラット乳汁への移行が報告されている。

9.7 小児等

小児等に対する臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

ブデソニドは主として肝代謝酵素CYP3A4で代謝される。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害剤 イトラコナゾール等 [16.7.2 参照]	副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。	CYP3A4による代謝が阻害されることにより、ブデソニドの血中濃度が上昇する可能性がある。
カテコールアミン アドレナリン イソプレナリン等	不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがあるので、副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	併用により、アドレナリン作動性神経刺激の増大が起きる。そのため、不整脈を起こすことがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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]	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。	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]	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。	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。
β 遮断剤 アテノロール等	ホルモテロールの作用を減弱する可能性がある。	β 受容体において競合的に拮抗する。
QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 抗不整脈剤 三環系抗うつ剤等	QT 間隔が延長され心室性不整脈等のリスクが増大するおそれがある。	いずれも QT 間隔を延長させる可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー（頻度不明）

アナフィラキシー（呼吸困難、気管支攣縮、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等）があらわれることがある。

11.1.2 重篤な血清カリウム値の低下（0.1～1%未満）

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

11.2 その他の副作用

	1～5%未満	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症		発疹、蕁麻疹、接触性皮膚炎、血管浮腫等の過敏症状		
口腔・呼吸器	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、気管支攣縮 ^{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 β_2 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回乾燥した布で拭拭すること（水洗いはしないこと）。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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

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

ブデソニド (μ 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 (μ 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

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

16.1.3 バイオアベイラビリティ試験

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

16.3 分布

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

16.4 代謝

ブデソニド

ブデソニドの血漿及び尿中の主代謝物は、16 α -ヒドロキシプレドニゾン及び6 β -ヒドロキシブデソニドであり、尿中に未変化体は検出されなかった⁷⁾。ブデソニドの代謝にはCYP3A4が関与する⁸⁾（*in vitro*試験）。

ホルモテロール

ヒト血漿及び尿中の主代謝物は、ホルモテロールのグルクロン酸抱合体であった。尿中には *O*-脱メチル化体のグルクロン酸抱合体も認められた⁹⁾。ホルモテロールの *O*-脱メチル化反応には主として CYP2D6 及び CYP2C 関与する¹⁰⁾ (*in vitro* 試験)。

16.5 排泄

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

16.7 薬物相互作用

16.7.1 健康成人にブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物吸入剤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投与 (ドライパウダー定量吸入器を使用) したときと同様であった¹¹⁾ (外国人データ)。

16.7.2 健康成人にブデソニド 3mg (カプセル剤) とケトコナゾール 200mg を併用経口投与したとき、ブデソニドの平均 AUC はブデソニド単剤投与時に比べて 6.8 倍上昇した¹²⁾。また、ブデソニド 1,000µg (加圧式定量噴霧吸入器) を吸入時にイトラコナゾール 200mg を経口投与したとき、ブデソニドの平均 AUC はブデソニド単剤投与時に比べて 4.2 倍上昇した¹³⁾。[10.2 参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

(気管支喘息)

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

テオフィリン徐放製剤と吸入ステロイド剤を併用中の成人気管支喘息患者 346 例を対象とした無作為化二重盲検実薬対照並行群間比較試験において、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¹⁴⁾。

表 1 朝のピークフロー値の投与前からの変化量 (L/min)

投与群	症例数	投与前からの変化量 ^{a)}	群間差 ^{b)} 95%信頼区間
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吸入剤群で 8.0% (14/176 例) であった。主な副作用は、筋痙攣 2.3% (4/176 例)、頭痛及び喘息 各 1.1% (2/176 例) であった。

17.1.2 国内長期投与試験

成人気管支喘息患者 138 例を対象とした長期投与試験において、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¹⁵⁾。なお、本試験では、組み入れ時のステロイドの用量に応じてブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物吸入剤 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吸入剤群で 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)、筋痙攣 3.6% (5/138 例)、咽喉頭疼痛 2.9% (4/138 例) であった。

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験

成人気管支喘息患者 2,091 例 (日本人患者 400 例を含む) を対象とした無作為化二重盲検実薬対照並行群間比較試験において、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吸入剤または対照薬 (テルブタリン硫酸塩の吸入剤^{註 1)}) を吸入する治療法を 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吸入剤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吸入する治療法により、初回の重症急性増悪までの期間が有意に延長し (p=0.0007、ログランク検定)、初回の重症急性増悪のリスクは約 30% 低下した。また対照群と比較して重症急性増悪回数は少なく (0.214 回/人・年 対 0.307 回/人・年)、重症急性増悪を発現した患者の割合についても小さかった (16.2% 対 22.0%)¹⁶⁾⁻¹⁸⁾。

副作用発現頻度は、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することに加えて発作発現時に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吸入剤 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^{註 2)} を吸入) と比較して、初回の重症急性増悪までの期間が有意に延長し (p=0.0048、ログランク検定)、初回の重症急性増悪のリスクは 27% 低下した。また、対照群と比較して、重症急性増悪回数は少なかった (0.19 回/人・年 対 0.29 回/人・年)^{19),20)}。有害事象発現頻度は、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することに加えて発作発現時に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) に吸入する治療法により、対照群 (サルメテロール/フルチカゾンプロピオン酸エステル配合剤 100/500µg/日の定期吸入) に加えて発作発現時にテルブタリン硫酸塩^{註 1)} を吸入) 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)^{21),22)}。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吸入剤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) に吸入する治療法により、対照群 (サルメテロール/フルチカゾンプロピオン酸エステル配合剤 100/1,000µg/日を維持療法として定期的吸入し、発作発現時にテルブタリン硫酸塩^{註 1)} を吸入) 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)^{23),24)}。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吸入剤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吸入する治療法群で 39.2% (451/1151 例) であった。主な有害事象は、上気道感染 5.6% (64/1151 例)、鼻咽頭炎 4.7% (54/1151 例) 及び頭痛 3.2% (37/1151 例) であった。

注 1) テルブタリン硫酸塩の吸入剤は本邦未承認

注 2) ホルモテロールの吸入剤は気管支喘息に対して本邦未承認

(慢性閉塞性肺疾患 (慢性気管支炎・肺気腫))

17.1.7 国際共同第Ⅲ相試験

慢性閉塞性肺疾患患者 1,293 例 (日本人患者 312 例を含む) を対象とした 12 週間の国際共同無作為化二重盲検実薬対照並行群間比較試験²⁵⁾ において、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 FEV₁ のベースラインに対する比

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

a) 投与後 4、8 及び 12 週の投与前 FEV₁ の幾何平均値

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

更にブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物吸入剤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吸入剤 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吸入剤 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吸入剤群で 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)、肺炎及び上室期外収縮 各 0.3% (2/636 例) であった。

17.1.8 国内長期投与試験

慢性閉塞性肺疾患患者 260 例を対象とした長期投与試験²⁶⁾において、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 FEV₁ 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吸入剤群で 25.4% (33/130 例) であった。主な副作用は、肺炎及び発声障害各 3.8% (5/130 例)、慢性閉塞性肺疾患、口腔カンジダ症及び食道カンジダ症 各 2.3% (3/130 例) であった。

17.1.9 海外第Ⅲ相試験

外国人の慢性閉塞性肺疾患患者 1,022 例を対象とした 12 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^{注3)}あるいはホルモテロールに比して肺機能を有意に改善した (表 3)^{27),28)}。またブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物吸入剤投与により初回の重度増悪までの期間がプラセボ、ホルモテロールあるいはブデソニド^{注3)}に比して有意に延長した (表 4)。

有害事象発現頻度は、ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物吸入剤群で 62% (157/254 例) であった。主な有害事象は、慢性閉塞性気道疾患 19% (49/254 例) 及び呼吸器感染 14% (36/254 例) であった。

表 3 全投与期間中の平均投与後 FEV₁ のベースラインに対する比

例数	ベースライン (L) ^{a)}	全投与期間中の平均 (L) ^{a), b)}	ベースラインに対する調整済み比 (%) ^{c)}	ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物吸入剤群の各群に対する比 [95%信頼区間] (%) ^{c)}	p 値 ^{c)}
ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物吸入剤群	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)	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)	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)	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^{注2)}までの期間 (日)

	中央値 (日)	ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物吸入剤群の各群に対するハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	p 値 ^{b)}
ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物吸入剤群	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^{注3)}に比して肺機能を有意に改善した (表 5)^{29),30)}。またブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物吸入剤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吸入剤群で 65% (136/208 例) であった。主な有害事象は、慢性閉塞性気道疾患 17% (35/208 例) 及び呼吸器感染 12% (24/208 例) であった。

表 5 全投与期間中の平均投与後 FEV₁ のベースラインに対する比

例数	ベースライン (L) ^{a)}	全投与期間中の平均 (L) ^{a), b)}	ベースラインに対する調整済み比 (%) ^{c)}	ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物吸入剤群の各群に対する比 [95%信頼区間] (%) ^{c)}	p 値 ^{c)}
ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物吸入剤群	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]
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]
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]

- 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^{注2)}回数

例数	平均回数 ^{a)} (人・年)	ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物吸入剤群の各群に対する比 [95%信頼区間] ^{a)}	p 値 ^{a), b)}
ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物吸入剤群	204	—	—
プラセボ群	201	0.758 [0.586, 0.981]	0.035
ブデソニド群	192	0.889 [0.682, 1.159]	0.385
ホルモテロール群	199	0.771 [0.599, 0.992]	0.043

- 注 経口ステロイドまたは抗生物質の使用を必要とした増悪、あるいは入院を必要とした増悪と定義した
 a) 国及び投与群を因子とし、観察期間 (対数) をオフセット変数とし、overdispersion を調整したポアソン分布 (対数連結関数) を仮定した一般化線形モデル (ポアソン回帰モデル)
 b) 有意水準: 両側 5%、検定の多重性の調整あり

注 3) ブデソニド吸入剤は慢性閉塞性肺疾患に対して本邦未承認

17.1.11 治療学的同等性試験

吸入ステロイド剤又は吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 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断、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] またはシムピコートタービュヘイラー 60 吸入を 1 回 2 吸入 1 日 2 回 8 週間反復吸入投与した。得られたパラメータ (吸入 8 週時 (吸入前) のトラフ FEV₁ のベースライン (ブデホル吸入粉末剤 60 吸入 [JG]: 2.700±0.704L、シムピコートタービュヘイラー 60 吸入: 2.827±0.770L) からの変化量) について 95%信頼区間法にて統計解析を行った結果、同等の許容域±0.185L の範囲内であり、両剤の治療学的同等性が確認された²⁾。

吸入 8 週時 (吸入前) のトラフ FEV₁ のベースラインからの変化量 (L)

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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ブデソニド

ブデソニドは、特有の動態学的特性を示す糖質コルチコイドである³¹⁾。吸入ブデソニドは、主に気道組織内で可逆的脂肪酸エステル化を受けるが、この特性はブデソニドの持続的な局所組織結合及び抗炎症作用に寄与すると考えられる³²⁾。

ホルモテロールフマル酸塩水和物

ホルモテロールは長時間作用型の β_2 刺激剤である³³⁾。

ブデソニド+ホルモテロールフマル酸塩水和物

気管支保護作用及び肺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 β_2 刺激剤のクラスエフェクトと考えられ³⁴⁾、その機序の一つとして β_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³⁵⁾。

18.2 抗炎症作用

ブデソニド

ブデソニドは、*in vitro*において各種炎症性メディエータ及びサイトカインの産生及び遊離を抑制し³⁶⁾、動物モデルへの局所投与によって気道内好

酸球数増加^{37),38)}、血管透過性亢進³⁹⁾、炎症性肺浮腫形成⁴⁰⁾及び気道粘液繊毛輸送能低下⁴¹⁾に対して抑制作用を示した。

18.3 気道過敏反応抑制作用

ブデソニド

各種動物喘息モデルにおいて、抗原投与後の即時型及び遅発型喘息反応⁴²⁾、並びに、気道過敏反応^{37),38)}を抑制した。

18.4 気管支拡張作用

ホルモテロール fumarate 水和物

ホルモテロールは迅速かつ持続的な気管支平滑筋弛緩作用を示した³³⁾。また、モルモット喘息モデルにおいて、ホルモテロール fumarate は吸入投与によって経口投与よりも低い用量で抗喘息作用を示し、経口、皮下及び吸入投与のいずれにおいてもサルブタモールより強力な抗喘息作用を示した⁴³⁾。

外国人の成人気管支喘息患者を対象とした試験において、ホルモテロールを単回吸入したとき、吸入投与後3分以内に肺機能 (FEV₁) が有意に改善し、作用は12時間持続した⁴⁴⁾。

18.5 GM-CSF 産生の抑制作用

ブデソニド + ホルモテロール fumarate 水和物

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

18.6 気管支保護作用及び肺浮腫抑制作用

ブデソニド + ホルモテロール fumarate 水和物

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

19. 有効成分に関する理化学的知見

* 19.1 ブデソニド

一般名: ブデソニド (Budesonide)

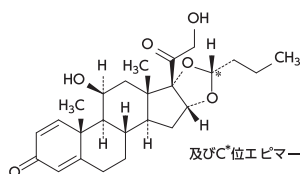
化学名: 16 α ,17-[(1*R*S)-Butylidenebis(oxy)]-11 β ,21-dihydroxypregna-1,4-diene-3,20-dione

分子式: C₂₅H₃₄O₆

分子量: 430.53

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)

構造式:



融点: 約 240°C (分解)

* 19.2 ホルモテロール fumarate 水和物

一般名: ホルモテロール fumarate 水和物 (Formoterol Fumarate Hydrate)

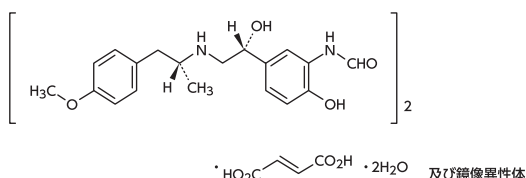
化学名: *N*-(2-Hydroxy-5-[(1*R*S)-1-hydroxy-2-[(2*R*S)-1-(4-methoxyphenyl)propan-2-ylamino]ethyl)phenyl)formamide hemifumarate monohydrate

分子式: (C₁₉H₂₄N₂O₄)₂ · C₄H₄O₄ · 2H₂O

分子量: 840.91

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。

構造式:



融点: 約 138°C (分解)

22. 包装

<ブデホル吸入粉末剤 30 吸入 [JG]>

1 本 [乾燥剤入り]

<ブデホル吸入粉末剤 60 吸入 [JG]>

1 本 [乾燥剤入り]

23. 主要文献

- 1) 深瀬広幸 他: アレルギー・免疫 2009; 16 (10): 1586-1602
- 2) 社内資料: 生物学的同等性試験
- 3) ブデソニドの *in vitro* 血漿蛋白結合 (シムピコートタービュヘイラー: 2009年10月16日承認、申請資料概要 2.6.4.4.2.1)

- 4) ホルモテロール fumarate の *in vitro* 血漿蛋白結合 (843-RD-0354) (シムピコートタービュヘイラー: 2009年10月16日承認、申請資料概要 2.7.2.2)
- 5) 宮本昭正 他: アレルギーの領域 1997; 4 (S-1): 18-25
- 6) ホルモテロール吸入投与時の肺内到達率 (SD-037-0602) (シムピコートタービュヘイラー: 2009年10月16日承認、申請資料概要 2.7.2.2)
- 7) 代謝 (動物種間の比較) (シムピコートタービュヘイラー: 2009年10月16日承認、申請資料概要 2.6.4.5)
- 8) Jönsson, G. et al.: Drug Metab. Dispos. 1995; 23: 137-142
- 9) Rosenborg, J. et al.: Drug Metab. Dispos. 1999; 27: 1104-1116
- 10) ホルモテロールのシトクロム P450 阻害作用の検討 (843-RD-0395) (シムピコートタービュヘイラー: 2009年10月16日承認、申請資料概要 2.7.2.2)
- 11) シムピコートと各単剤の血漿中濃度の比較 (SD-039-0259) (シムピコートタービュヘイラー: 2009年10月16日承認、申請資料概要 2.7.1.2)
- 12) Seidegård, J.: Clin. Pharmacol. Ther. 2000; 68: 13-17
- 13) Raaska, K. et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 2002; 72: 362-369
- 14) 大田健 他: アレルギー・免疫 2010; 17 (4): 624-638
- 15) 足立満: アレルギー・免疫 2010; 17 (2): 266-282
- 16) Atienza, T. et al.: Respirology. 2013; 18 (2): 354-363
- 17) 国際共同第Ⅲ相試験 (D589LC00001) (シムピコートタービュヘイラー: 2012年6月22日承認、申請資料概要 2.7.6.2.1)
- 18) 国際共同第Ⅲ相試験 (D589LC00001) (シムピコートタービュヘイラー: 2012年6月22日承認、審査報告書)
- 19) Rabe, K.F. et al.: Lancet. 2006; 368: 744-753
- 20) 海外第Ⅲ相試験 (SD-039-0734) (シムピコートタービュヘイラー: 2012年6月22日承認、申請資料概要 2.7.6.2.4)
- 21) Kuna, P. et al.: Int. J. Clin. Pract. 2007; 61: 725-736
- 22) 海外第Ⅲ相試験 (SD-039-0735) (シムピコートタービュヘイラー: 2012年6月22日承認、申請資料概要 2.7.6.2.5)
- 23) Bousquet, J. et al.: Respir. Med. 2007; 101: 2437-2446
- 24) 海外第Ⅲ相試験 (D5890C00002) (シムピコートタービュヘイラー: 2012年6月22日承認、申請資料概要 2.7.6.2.6)
- 25) シムピ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 (シムピコートタービュヘイラー: 2012年8月10日承認、申請資料概要 2.7.3.3、2.7.6.2.6)
- 26) シムピ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 (シムピコートタービュヘイラー: 2012年8月10日承認、申請資料概要 2.7.3.3、2.7.6.2.7)
- 27) Calverley, P.M. et al.: Eur. Respir. J. 2003; 22: 912-919
- 28) 海外第Ⅲ相試験 (SD-039-0670) (シムピコートタービュヘイラー: 2012年8月10日承認、審査報告書)
- 29) Szafranski, W. et al.: Eur. Respir. J. 2003; 21: 74-81
- 30) 海外第Ⅲ相試験 (SD-039-0629) (シムピコートタービュヘイラー: 2012年8月10日承認、審査報告書)
- 31) Brattsand, R. et al.: Clin. Ther. 2003; 25 (Suppl C): C28-C41
- 32) Edsbäcker, S. et al.: Annals of Allergy Asthma & Immunology. 2002; 88 (6): 609-616
- 33) Ullman, A. et al.: Allergy. 1992; 47: 384-387
- 34) Barnes, P.J.: Eur. Respir. J. 2002; 19: 182-191
- 35) Roth, M. et al.: The Lancet. 2002; 360: 1293-1299
- 36) Linden, M. et al.: Pulm. Pharmacol. 1994; 7: 43-47
- 37) Woolley, M.J. et al.: J. Appl. Physiol. 1994; 77: 1303-1308
- 38) 気道内好酸球数増加及び喘息モデルにおける気道過敏反応に対する作用 (パルミコート吸入液: 2006年7月26日承認、申請資料概要 2.6.2.2)
- 39) Svensjö, E. et al.: Prog. Resp. Res. 1985; 19: 173-180
- 40) Brattsand, R. et al.: Amsterdam, Excerpta Medica. Proceeding from a Symposium in Basel. 1984; 145-153
- 41) O'Riordan, T.G. et al.: J. Appl. Physiol. 1998; 85 (3): 1086-1091
- 42) Abraham, W.M. et al.: Bull. Eur. Physiopathol. Respir. 1986; 22: 387-392
- 43) Ida, H.: Arzneimittelforschung. 1976; 26 (7): 1337-1340
- 44) Selroos, O. et al.: Pulm. Pharmacol. Ther. 2002; 15: 175-183
- 45) Korn, S.H. et al.: Eur. Respir. J. 2001; 17: 1070-1077
- 46) アレルギーラットモデルの気道過敏性及び炎症に及ぼす影響 (シムピコートタービュヘイラー: 2009年10月16日承認、申請資料概要 2.6.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本ジェネリック株式会社 お客様相談室
〒100-6739 東京都千代田区丸の内一丁目9番1号
TEL 0120-893-170 FAX 0120-893-172

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

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