

**2019年7月改訂(第9版)
*2015年1月改訂

日本標準商品分類番号
87229

処方箋医薬品:

注意-医師等の処方箋により使用すること

ドライパウダー吸入式喘息・COPD治療配合剤

シムビコート[®]ターブヘイラ[®] 30吸入

シムビコート[®]ターブヘイラ[®] 60吸入

ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物吸入剤
Symbicort[®] Turbuhaler[®] 30・60doses

	30吸入	60吸入
承認番号	22100AMX02249	22100AMX02250
薬価収載	2009年12月	
販売開始	2010年1月	
効能追加	2012年8月	
国際誕生	2000年8月	

貯法	室温保存
使用期限	外箱に表示の使用期限内に使用すること
注意	「取扱上の注意」の項参照

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 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。〕
- 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。〕

【組成・性状】

1. 組成

販売名	シムビコートターブヘイラ [®] 30吸入	シムビコートターブヘイラ [®] 60吸入
1回吸入量 (容器から放出される量) ^{注1)}	ブデソニド160μg ホルモテロールフマル酸塩水和物4.5μg	
添加物	乳糖水和物 ^{注2)}	

注1) 本剤とバルミコートターブヘイラ(本剤の成分の1つであるブデソニド製剤)の用量対応表を【参考】に記載した。

注2) 夾雑物として乳蛋白を含む。

2. 性状

販売名	シムビコートターブヘイラ [®] 30吸入	シムビコートターブヘイラ [®] 60吸入
剤形	ドライパウダー式吸入剤	
色・形状	本体白色、回転グリップ赤色の合成樹脂製の吸入器(ターブヘイラ [®])に充てんされた吸入剤 内容物は白色～微黄白色の粒	

【効能・効果】

気管支喘息(吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合)

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

<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。

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

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

維持療法と頓用吸入を合計した本剤の1日の最高量は、通常8吸入ま

でとするが、一時的に1日合計12吸入(ブデソニドとして1920μg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として54μg)まで増量可能である。

(参考)

維持療法として用いる場合	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吸入を行い、数分経過しても発作が持続する場合は、さらに1吸入する。必要に応じてこれを繰り返す。	6吸入まで ^{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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 気管支喘息

- 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。
- 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らる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。
- 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。
- β_2 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】

- 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。
 - 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。
 - 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。
 - 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。
 - 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。

【使用上の注意】

1. 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[β₁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。]

2. 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、本剤を維持療法として使用する場合は最高用量(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、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。
- (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β₂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ため、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すること。減量にあたっては一般のステロイド剤の減量法に準ずること。
- (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Churg-Strauss症候群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Churg-Strauss症候群症状(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ため、用法・用量を超えて投与しないよう注意すること。

3. 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。

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。(【薬物動態】の項参照)
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ため、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 プレドニゾン ベタメタソン等		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。

4. 副作用

気管支喘息

本剤を維持療法として定期吸入する治療法を検討した国内臨床試験において、安全性評価対象314例中58例(18.5%)に副作用が認められた。主な副作用は嘔声17例(5.4%)、筋痙攣9例(2.9%)、動悸8例(2.5%)、咽喉頭疼痛4例(1.3%)であった(承認時)。

本剤を維持療法として定期吸入することに加え、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を検討した国際共同臨床試験において、安全性評価対象1,049例(日本人201例含む)中41例(3.9%)に副作用が認められた。主な副作用は、口腔カンジダ症5例(0.5%)、動悸5例(0.5%)であった。日本人患者では201例中18例(9.0%)に副作用が認められ、主な副作用は、動悸3例(1.5%)、口腔咽喉痛2例(1.0%)、口腔咽喉不快感2例(1.0%)であった(用法・用量追加承認時)。

本剤の追加投与時の忍容性を検討した国内臨床試験において、安全性評価対象25例中8例(32.0%)に副作用が認められた。主な副作用は振戦3例(12.0%)、血中カリウム減少2例(8.0%)であった(用法・用量追加承認時)。

慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)

国際共同臨床試験において、安全性評価対象636例(日本人147例含む)中27例(4.2%)に副作用が認められた。主な副作用は、嘔声10例(1.6%)であった。日本人患者では147例中20例(13.6%)に副作用が認められ、主な副作用は、嘔声10例(6.8%)であった(効能・効果追加承認時)。

国内臨床試験において、安全性評価対象130例中33例(25.4%)に副作用が認められた。主な副作用は嘔声5例(3.8%)、肺炎5例(3.8%)であった(効能・効果追加承認時)。

(1) 重大な副作用

- 1) **アナフィラキシー(1%未満)**: アナフィラキシー(呼吸困難、気管支痙攣、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**(1%未満): 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。

(2) その他の副作用

	1~5%未満	1%未満
過敏症 ^{注1)}		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 ^{注2)}
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。発現頻度は国内臨床試験及び国際共同臨床試験(国際共同臨床試験は日本人患者を含む:効能・効果追加承認時)より算出し、これらの試験で認められなかった副作用については1%未満に記載した。

5. **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ため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
6. **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。]
7. **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)。
8. **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。
9. **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。(「取扱い上の注意」の項参照)
(3) 吸入後:口腔カンジダ症又は嘔声の予防のため、本剤吸入後に、うがいを実施するよう患者を指導すること。ただし、うがいがかたがた患者には、うがいではなく口腔内をすすぐよう指導すること。
10. **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¹⁾。
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。

【薬物動態】

<日本人における成績>

血漿中濃度

(1) 健康成人への単回投与

健康成人男子14例に本剤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の血漿中濃度はいずれも速やかに最高濃度に達した。終末相の半減期はブデソニドで約3時間、ホルモテロールで約6時間であった²⁾。

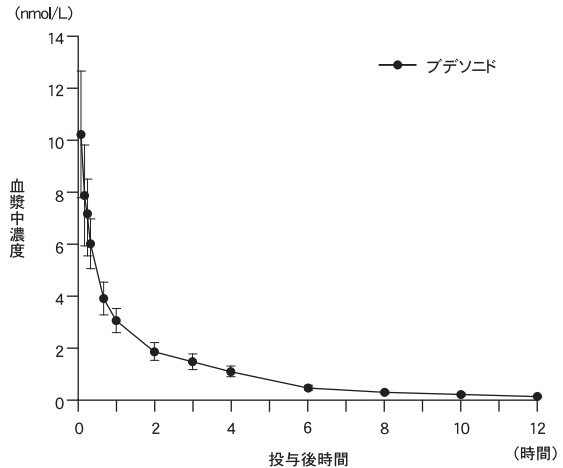


図1 単回吸入投与後の血漿中ブデソニド濃度 (14例の平均値±標準偏差)

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-∞} (nmol·h/L)	t _{1/2} (h)
640	10.3±2.37	5.36±1.34	14.0±1.93	3.09±0.49

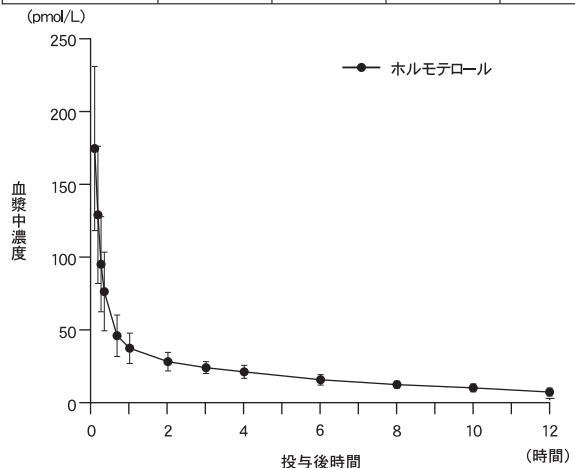


図2 単回吸入投与後の血漿中ホルモテロール濃度 (14例の平均値±標準偏差)

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-∞} (pmol·h/L)	t _{1/2} (h)
18	175±56.4	5.00±0.00	329±81.0	6.14±2.66

(2) 健康成人への反復投与

健康成人男子11または12例に本剤2吸入(ブデソニド:320μg、ホルモテロール/フルマ酸塩水和物:9μg)または4吸入(ブデソニド:640μg、ホルモテロール/フルマ酸塩水和物:18μg)を1日2回7日間反復投与したとき、ブデソニド及びホルモテロールはそれぞれ投与後10分以内、投与後5分に最高血漿中濃度(C_{max})に達した。消失半減期(t_{1/2})はブデソニドで約3.5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反復投与による薬物動態の変化は認められなかった²⁾。

<外国人における成績>

1. 血漿中濃度

健康成人に本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(タービュヘイラーを使用)したときと同様であった³⁾。

2. 分布

ヒト血漿蛋白質との結合率はブデソニドで約90%⁴⁾、ホルモテロールで約50%⁵⁾であった(*in vitro*試験)。分布容積はブデソニドで約3L/kg⁶⁾、ホルモテロールで約5L/kg⁷⁾であった。

3. 代謝・排泄

健康成人に³H標識ブデソニド100μg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。ブデソニドの血漿及び尿中の主代謝物は、16α-ヒドロキシプレドニゾン及び6β-ヒドロキシプレドニドであり、尿中に未変化体は検出されなかった⁸⁾。

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。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⁾。

4. 代謝酵素

ブデソニドの代謝にはCYP3A4が関与する(*in vitro*)¹⁰⁾。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分子種が関与する(*in vitro*)¹¹⁾。

5. 相互作用

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⁾。

【臨床成績】

気管支喘息

1. 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、本剤(ブデソニド/ホルモテロール/フルマ酸塩水和物)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3 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*	群間差** 95%信頼区間
本剤(ブデソニド/ホルモテロール/フルマ酸塩水和物)	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	

*算術平均±標準偏差、**投与前値で調整した平均値の差

2. 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、本剤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、肺機能に関連した評価項目の投与前からの推移は下図の通りであった(図3)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本剤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。

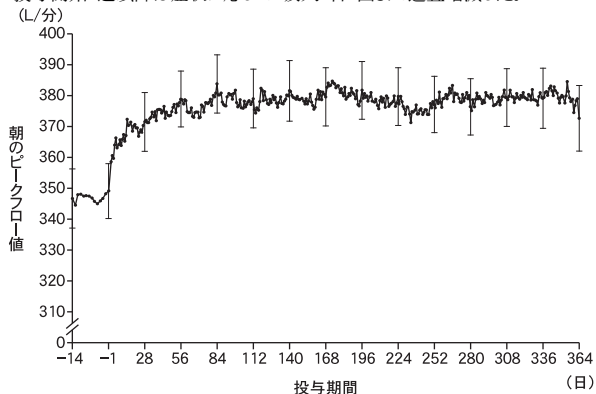


図3 朝のピークフロー値の推移(平均値±標準誤差)

3. 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、本剤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)に本剤または対照薬(テルブタリン硫酸塩の吸入剤¹⁶⁾)を頓用吸

入する治療法を52週間行った。本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(図4)。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⁾。

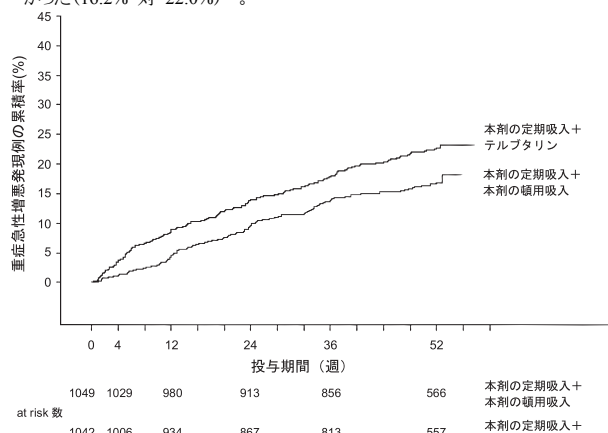


図4 初回の重症急性増悪までの期間

- 外国人の成人及び思春期気管支喘息患者3,394例を対象とした12ヵ月間の無作為化二重盲検実薬対照並行群間比較試験において、本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(本剤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¹⁷⁾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)¹⁷⁾。
- 外国人の成人及び思春期気管支喘息患者3,335例を対象とした6ヵ月間の無作為化二重盲検実薬対照並行群間比較試験において、本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100/500μg/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¹⁸⁾を頓用吸入)と比較して、初回の重症急性増悪までの期間が有意に延長し(p=0.0034, ログランク検定)、初回の重症急性増悪のリスクは33%低下した。また、対照群と比較して、重症急性増悪回数は少なかった(0.12回/人・6ヵ月 対 0.19回/人・6ヵ月)¹⁸⁾。
- 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、本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100/1,000μg/日を維持療法として定期的に吸入し、発作発現時にテルブタリン硫酸塩¹⁹⁾を頓用吸入)と比較して重症急性増悪回数は少なかった(0.12回/人・6ヵ月 対 0.16回/人・6ヵ月)が、主要評価項目である初回の重症急性増悪までの期間に関する対比較において有意差は認められなかった(p=0.12, 国を層としたCoxの比例ハザードモデル)¹⁹⁾。
- 急性気管支収縮を発現している外国人の成人及び思春期気管支喘息患者104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、サルプタモール硫酸塩800μgあるいはブデソニド/ホルモテロール320/9μg配合剤²⁰⁾2吸入を5分間隔で2回行ったところ、投与90分後までの肺機能の改善(平均FEV₁)はほぼ同様であった²⁰⁾。

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

注3:ブデソニド/ホルモテロール320/9μg配合剤は本邦未承認

慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)

1. 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²¹⁾において、本剤2吸入1日2回投与により、ホルモテロール/フルマ酸塩水和物に比して肺機能が有意に改善した(表4)。

表4 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

	本剤群			ホルモテロール群			本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)	

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)

更に本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(本剤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(本剤11.9%<76/363例>、ホルモテロール16.9%<111/657例>)、初回増悪までの期間が延長した。

2. 慢性閉塞性肺疾患患者260例を対象とした長期投与試験²²⁾において、本剤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。

3. 外国人の慢性閉塞性肺疾患患者1,022例を対象とした12カ月の無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本剤はプラセボ、ブデソニド²³⁾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5)²³⁾。また本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²⁴⁾に比して有意に延長した(表6)。

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)}	本剤群の各群に対する比[95%信頼区間](%) ^{c)}	p値 ^{c)}
本剤群	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)	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カ月の幾何平均値
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 初回の重度増悪²³⁾までの期間(日)

	中央値(日)	本剤群の各群に対するハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]	p値 ^{b)}
本剤群	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

4. 外国人の慢性閉塞性肺疾患患者812例を対象とした12カ月の無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本剤はプラセボあるいはブデソニド²⁴⁾に比して肺機能を有意に改善した(表7)²⁴⁾。また本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8)。

表7 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)}	本剤群の各群に対する比[95%信頼区間](%) ^{c)}	p値 ^{c)}
本剤群	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]	<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カ月の幾何平均値
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8 全投与期間中の重度増悪²³⁾回数

	例数	平均回数 ^{a)} (人・年)	本剤群の各群に対する比[95%信頼区間] ^{a)}	p値 ^{a,b)}
本剤群	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を調整したポアンソン分布(対数連結関数)を仮定した一般化線形モデル(ポアンソン回帰モデル)
b) 有意水準: 両側5%、検定の多重性の調整あり

注4: 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

【薬効薬理】

1. 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²⁵⁾。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²⁶⁾。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²⁷⁾、並びに、気道過敏反応^{28),29)}を抑制した。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³⁰⁾、動物モデルへの局所投与によって気

道内好酸球数増加^{28),29)}、血管透過性亢進³¹⁾、炎症性肺浮腫形成³²⁾及び気道粘液繊毛輸送能低下³³⁾に対して抑制作用を示した。

2. ホルモテロールフマル酸塩水和物

ホルモテロールは選択的 β_2 受容体刺激剤で、迅速かつ持続的な気道平滑筋弛緩作用を示した³⁴⁾。モルモット喘息モデルにおいて、本薬は、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³⁵⁾。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³⁶⁾。

日本人を含む慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした12週間の国際共同臨床試験において、投与開始日にホルモテロール吸入投与5分後の肺機能(FEV₁)を測定したところ、プラセボに比して有意な増加が認められた³⁷⁾。

3. シムピコート(ブデソニド+ホルモテロールフマル酸塩水和物)

in vitroのヒト気管支上皮細胞において、ブデソニドとホルモテロールの同時添加によって、TNF- α 刺激GM-CSF産生を単独添加よりも強力に抑制した³⁸⁾。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)³⁹⁾。

これら相乗作用の機序は明らかになっていないが、長時間作用型吸入 β_2 刺激剤のクラスエフェクトと考えられ⁴⁰⁾、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⁴¹⁾。

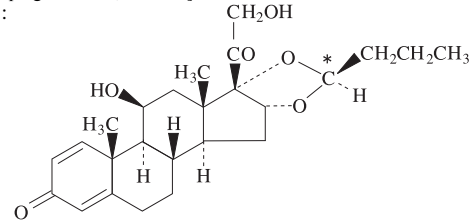
【有効成分に関する理化学的知見】

1. ブデソニド

一般名:ブデソニド(Budesonide)(JAN)

化学名:(+)-[(RS)-16 α ,17 α -butyridenedioxy-11 β ,21-dihydroxy-1,4-pregnadiene-3,20-dione]

構造式:



*: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。

分子式:C₂₅H₃₄O₆

分子量:430.53

融点:約240°C(分解)

性状:ブデソニドは白色〜微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノールにやや溶けやすく、アセトニトリル又はエタノール(95)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

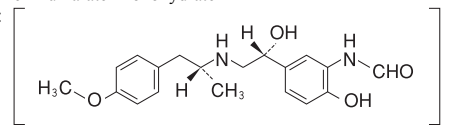
2. ホルモテロールフマル酸塩水和物

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

(JAN)(日局)

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

構造式:



・HO₂C-CH=CH-CO₂H・2H₂O 及び鏡像異性体

分子式:(C₁₉H₂₄N₂O₄)₂・C₄H₄O₄・2H₂O

分子量:840.91

融点:約138°C(分解)

性状:ホルモテロールフマル酸塩水和物は白色〜帯黄白色の結晶性の粉末である。酢酸(100)に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、水又はエタノール(95)に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。本品のメタノール溶液(1→100)は旋光性を示さない。

【取扱い上の注意】

1. 薬剤交付時(患者への説明)

- 患者に本剤を交付する際には、包装中に添付している患者用説明書を渡し、使用方法を指導すること。
- 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。

2. 保管及び手入れ

- 使用後は必ずキャップ(カバー)を閉めて保管すること。
- マウスピースの外側を週に1〜2回乾燥した布で清拭すること(水洗いはしないこと)。

【包装】

シムピコートタービュヘイラー30吸入：1本、10本
シムピコートタービュヘイラー60吸入：1本、10本

【主要文献】

- 1) Nelson, H.S., et al.: Chest, 129, 15, 2006
- 2) 深瀬広幸 他:アレルギー・免疫, 16(10), 94, 2009
- 3) 社内資料(シムピコートと各単剤の血漿中濃度の比較, 1999)
- 4) 社内資料(血漿蛋白結合, 1995)
- 5) 社内資料(血漿蛋白結合, 1996)
- 6) 宮本昭正 他:アレルギーの領域, 4(S-1), 18, 1997
- 7) 社内資料(ホルモテロール吸入投与時の肺内到達率, 2001)
- 8) 社内資料(ヒトにおける代謝排泄, 1984)
- 9) Rosenborg, J., et al.: Drug Metab. Dispos., 27, 1104, 1999
- 10) Jönsson, G., et al.: Drug Metab. Dispos., 23, 137, 1995
- 11) 社内資料(ヒトにおける*in vitro*代謝, 1998)
- 12) Seidegård, J.: Clin. Pharmacol. Ther., 68, 13, 2000
- 13) Raaska, K., et al.: Clin. Pharmacol. Ther., 72, 362, 2002
- 14) 大田 健 他:アレルギー・免疫, 17(4), 624, 2010
- 15) 足立 満:アレルギー・免疫, 17(2), 266, 2010
- 16) Atienza, T., et al.: Respirology, 18(2), 354, 2013
- 17) Rabe, K.F., et al.: Lancet, 368, 744, 2006
- 18) Kuna, P., et al.: Int. J. Clin. Pract., 61, 725, 2007
- 19) Bousquet, J., et al.: Respir. Med., 101, 2437, 2007
- 20) Balanag, V.M., et al.: Pulm. Pharmacol. Ther., 19, 139, 2006
- 21) 社内資料(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, 2011)
- 22) 社内資料(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, 2011)
- 23) Calverley, P.M., et al.: Eur. Respir. J., 22, 912, 2003
- 24) Szafranski, W., et al.: Eur. Respir. J., 21, 74, 2003
- 25) Brattsand, R., et al.: Clin. Ther., 25(Suppl C), C28, 2003
- 26) Edsbäcker, S., et al.: Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 88(6), 609, 2002
- 27) Abraham, W.M., et al.: Bull. Eur. Physiopathol. Respir., 22, 387, 1986
- 28) Woolley, M.J., et al.: J. Appl. Physiol., 77, 1303, 1994
- 29) 社内資料(呼吸困難症SD系ラットにおける卵白アルブミン誘発気道/肺過敏反応及び炎症細胞に対する作用, 1995)
- 30) Linden, M., et al.: Pulm. Pharmacol., 7, 43, 1994
- 31) Svensjö, E., et al.: Prog. Resp. Res., 19, 173, 1985
- 32) Brattsand, R., et al.: Amsterdam, Excerpta Medica. Proceeding from a Symposium in Basel, 145, 1984
- 33) O' Riordan, T.G., et al.: Am. J. Respir. Crit. Care Med., 155, A878, 1997
- 34) Ullman, A., et al.: Allergy, 47, 384, 1992
- 35) Ida, H.: Arzneimittel-Forsch (Drug Res), 26(7), 1337, 1976
- 36) Selroos, O., et al.: Pulm. Pharmacol. Ther., 15, 175, 2002
- 37) Bogdan, M.A., et al.: BMC Pulm. Med., 11: 51, 2011 (doi:10.1186/1471-2466-11-51)
- 38) Korn, S.H., et al.: Eur. Respir. J., 17, 1070, 2001
- 39) 社内資料(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, 2006)
- 40) Barnes, P.J.: Eur. Respir. J., 19, 182, 2002
- 41) Roth, M., et al.: The Lancet, 360, 1293, 2002

**【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター

* 〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号

☎ 0120-189-115

<https://www.astrazeneca.co.jp>

【参考】

本剤のブデソニド用量は、容器(タービュヘイラー)から放出される薬剤量として表記しており、バルミコートタービュヘイラーのブデソニド用量は容器(タービュヘイラー)内で量り取られる薬剤量として表記している。

両薬剤の用量対応は、以下のとおりである。

シムピコートタービュヘイラーとバルミコートタービュヘイラーの
ブデソニドに関する用量対応表

	ブデソニドの用量	
	シムピコート タービュヘイラー 容器から放出される量 (delivered dose)	バルミコート200 μ g タービュヘイラー 容器内で量り取られる量 (metered dose)
1吸入	160 μ g	200 μ g
2吸入	320 μ g	400 μ g
4吸入	640 μ g	800 μ g
8吸入	1280 μ g	1600 μ g

®：アストラゼネカグループの登録商標です。
© AstraZeneca 2009

AstraZeneca 

** 製造販売元
アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号