

\*2010年1月改訂(第2版)  
2009年10月作成

処方せん医薬品：  
注意—医師等の処方せんにより使用すること

|            |
|------------|
| 日本標準商品分類番号 |
| 87229      |

ドライパウダー吸入式喘息治療配合剤

**シムビコート<sup>®</sup>タービュヘイラ<sup>®</sup> 30吸入**

**シムビコート<sup>®</sup>タービュヘイラ<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> Turbuhaler<sup>®</sup> 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       |               |
| 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  
注 意：「取扱以上の注意」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                                  | シムビコートタービュヘイラー<br>30吸入                         | シムビコートタービュヘイラー<br>60吸入 |
|--------------------------------------|--|------------------------|
| 1回吸入量<br>(容器から放出される量) <sup>注1)</sup> | ブデソニド160 $\mu$ g<br>ホルモテロールフマル酸塩水和物4.5 $\mu$ g |                        |
| 添加物                                  | 乳糖水和物 <sup>注2)</sup>                           |                        |

注1) 本剤とバルビコートタービュヘイラー(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  | シムビコートタービュヘイラー<br>30吸入                                       | シムビコートタービュヘイラー<br>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(タービュヘイラー)に充てんされた吸入剤<br>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 $\beta_2$ 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>**

- 本剤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が必要な場合に使用すること。
- 本剤は気管支喘息の長期管理を目的としているため、急性の発作に対しては使用しないこと。急性の発作に対しては、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。

**【用法・用量】**

通常、成人には、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、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。

**<用法・用量に関連する使用上の注意>**

- 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。
- 患者に対し、本剤の過剰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。
- $\beta$ 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。

**【使用上の注意】**

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)**
  - 感染症(急性呼吸器感染症を除く)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。]
  - 甲状腺機能亢進症の患者[甲状腺ホルモンの分泌を亢進するおそれがある。]
  - 高血圧の患者[血圧を上昇させるおそれがある。]
  - 心疾患のある患者[ $\beta_2$ 作用により症状を増悪させるおそれがある。]
  - 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。]
  - 低カリウム血症の患者[ $\text{Na}^+/\text{K}^+$  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。]
  - 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。]
- 重要な基本的注意**
  - 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(1280/36 $\mu$ g/日))の使用経験は少ないため、最高量を投与する場合は慎重に行うこと。
  - 本剤は気管支喘息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。
  - 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。
  - 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。
  - 本剤の投与期間中に発現する急性の発作に対しては、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よう患者に注意を与えること。また、その薬剤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、本剤の増量あるいは短時間作動型吸入 $\beta_2$ 刺激剤・全身性ステロイド剤等を短時間併用し、症状の軽減に合わせて併用薬剤を徐々に減量すること。
  - 喘息患者において、感染を伴う喘息症状の増悪がみられた場合には、ステロイド療法強化と感染症の治療を考慮すること。
  - 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。
  - 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。
  - 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。
  - 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。

- (11) 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。
- (12) 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。
- (13) 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。

### 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<br>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。(【薬物動態】の項参照)    |
| カテコールアミン<br>アドレナリン<br>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<br>テオフィリン<br>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<br>プレドニゾロン<br>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<br>フロセミド等                   |  |  |
| β遮断剤<br>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。  |

### 4. 副作用

国内で実施された臨床試験において、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)。

#### (1) 重大な副作用

- アナフィラキシー様症状(1%未満)**: アナフィラキシー様症状(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。
- 重篤な血清カリウム値の低下(1%未満)**: β<sub>2</sub>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<sub>2</sub>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

|                    | 5%以上     | 1~5%未満                   | 1%未満                               |
|--------------------|----------|--------------------------|------------------------------------|
| 過敏症 <sup>注1)</sup> |          | 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(5.4%) | 咽喉頭の刺激感                  | 口腔カンジダ症、咳嗽、感染、気管支痙攣 <sup>注2)</sup> |
| 消化器                |          |                          | 悪心                                 |

|       | 5%以上 | 1~5%未満 | 1%未満                                 |
|-------|------|--------|--------------------------------------|
| 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<sub>2</sub>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(承認時)より算出し、国内臨床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

- 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12/0.66μg/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。]
- 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

- 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。
- 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

- 本剤は口腔内への吸入投与のみに使用すること。
- 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。「取扱上の注意」の項参照)
- 吸入後: 口腔カンジダ症又は嘔声の予防のため、本剤吸入後に、うがいを実施するよう患者を指導すること。ただし、うがいが困難な患者には、うがいはせず口腔内をすすぐよう指導すること。

### 10. その他の注意

- 他の長時間作動型吸入β<sub>2</sub>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<sup>1)</sup>。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間に有意差は認められなかった。

- 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 $\mu$ 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<sup>2)</sup>。

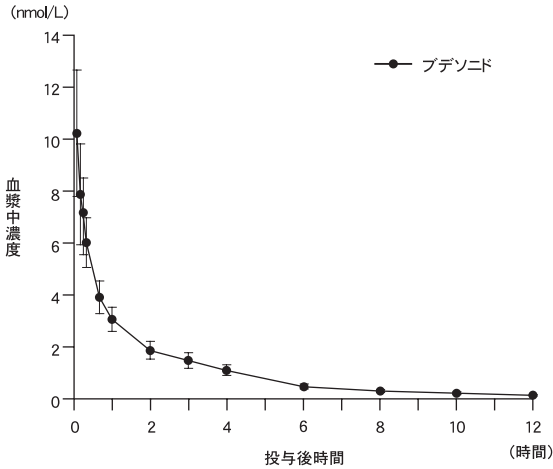


図1 単回吸入投与後の血漿中ブデソニド濃度 (14例の平均値±標準偏差)

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( $\mu$ g) | C <sub>max</sub> (nmol/L) | T <sub>max</sub> (min) | AUC <sub>0-∞</sub> (nmol·h/L) | t <sub>1/2</sub> (h) |
|-----------------|---------------------------|------------------------|-------------------------------|----------------------|
| 640             | 10.3±2.37                 | 5.36±1.34              | 14.0±1.93                     | 3.09±0.49            |

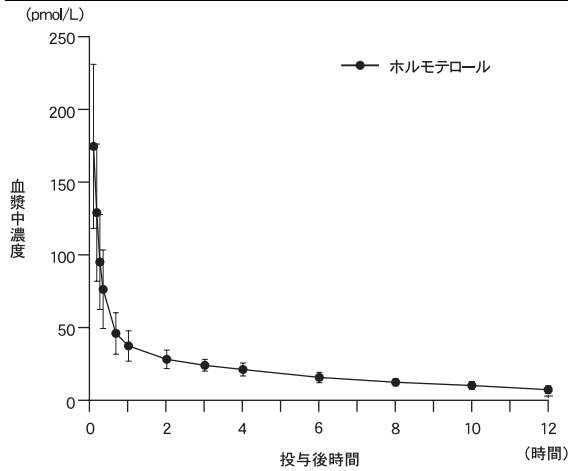


図2 単回吸入投与後の血漿中ホルモテロール濃度 (14例の平均値±標準偏差)

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( $\mu$ g) | C <sub>max</sub> (pmol/L) | T <sub>max</sub> (min) | AUC <sub>0-∞</sub> (pmol·h/L) | t <sub>1/2</sub> (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: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分に最高血漿中濃度(C<sub>max</sub>)に達した。消失半減期(t<sub>1/2</sub>)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<sub>max</sub>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

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>2)</sup>。

<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<sup>3)</sup>。

2. 分布

ヒト血漿蛋白質との結合率はブデソニドで約90%<sup>4)</sup>、ホルモテロールで約50%<sup>5)</sup>であった(*in vitro*試験)。分布容積はブデソニドで約3L/kg<sup>6)</sup>、ホルモテロールで約5L/kg<sup>7)</sup>であった。

3. 代謝・排泄

健康成人に<sup>3</sup>H標識ブデソニド100 $\mu$ 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。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>8)</sup>。健康成人に<sup>3</sup>H標識ホルモテロール37 $\mu$ gを経口投与後直ちに<sup>3</sup>H標識ホルモテロール16 $\mu$ 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。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>9)</sup>。

4. 代謝酵素

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

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<sup>12)</sup>。また、ブデソニド1000 $\mu$ 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>13)</sup>。

【臨床成績】

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例を対象とした二重盲検実薬対照比較試験において、本剤(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>14)</sup>。

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**<br>95%信頼区間      |
|---------------------------|-----|------------|-----------------------|
| 本剤(ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物) | 176 | 15.2±31.2  | 8.76<br>(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)<sup>15)</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。

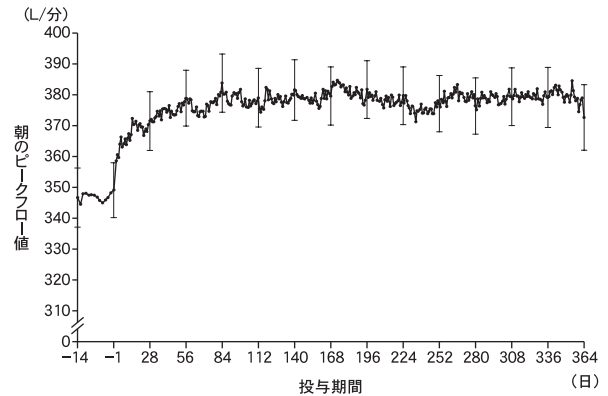


図3 朝のピークフロー値の推移(平均値±標準誤差)

## 【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<sup>16)</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>17)</sup>。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>18)</sup>、並びに、気道過敏反応<sup>19)</sup>、<sup>20)</sup>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<sup>21)</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>19)</sup>、<sup>20)</sup>、血管透過性亢進<sup>22)</sup>、炎症性肺浮腫形成<sup>23)</sup>及び気道粘液繊毛輸送能低下<sup>24)</sup>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なβ<sub>2</sub>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<sup>25)</sup>。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<sup>26)</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>27)</sup>。

### 3. シムビコート(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<sup>28)</sup>。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>29)</sup>。

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<sub>2</sub>刺激剤のクラスエフェクトと考えられ<sup>30)</sup>、その機序の一つとしてβ<sub>2</sub>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>31)</sup>。

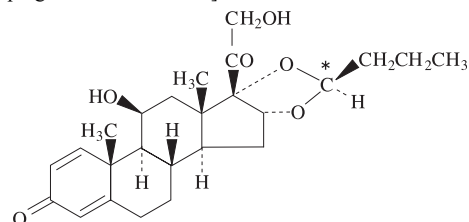
## 【有効成分に関する理化学的見知】

### 1. ブデソニド

一般名: ブデソニド(Budesonide)(JAN)

化学名: (+)-[(RS)-16α,17α-butylidenedioxy-11β,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: C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>O<sub>6</sub>

分子量: 430.53

融点: 約240°C(分解)

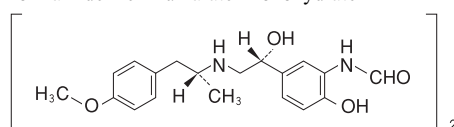
性状: ブデソニドは白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノールにやや溶けやすく、アセトニトリル又はエタノール(95)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

### 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:



・HO<sub>2</sub>C-CH=CH-CO<sub>2</sub>H・2H<sub>2</sub>O 及び鏡像異性体

分子式: (C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)<sub>2</sub>・C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>・2H<sub>2</sub>O

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)

(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。

### 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) 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】

シムビコートタービュヘイラー30吸入:1本、10本

シムビ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(シムビ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) 社内資料(日本人気管支喘息患者における第Ⅲ相比較試験, 2007)
- 15) 社内資料(日本人気管支喘息患者における第Ⅲ相長期投与試験, 2007)
- 16) Brattsand, R., et al.: Clin. Ther., 25(Suppl C), C28, 2003
- 17) Edsbäcker, S., et al.: Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 88(6), 609, 2002
- 18) Abraham, W.M., et al.: Bull. Eur. Physiopathol. Respir., 22, 387, 1986
- 19) Woolley, M.J., et al.: J. Appl. Physiol., 77, 1303, 1994
- 20) 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)
- 21) Linden, M., et al.: Pulm. Pharmacol., 7, 43, 1994
- 22) Svensjö, E., et al.: Prog. Resp. Res., 19, 173, 1985
- 23) Brattsand, R., et al.: Amsterdam, Excerpta Medica. Proceeding from a Symposium in Basel, 145, 1984
- 24) O' Riordan, T.G., et al.: Am. J. Respir. Crit. Care Med., 155, A878, 1997
- 25) Ullman, A., et al.: Allergy, 47, 384, 1992
- 26) Ida, H.: Arzneim-Forsch (Drug Res), 26(7), 1337, 1976
- 27) Selroos, O., et al.: Pulm. Pharmacol. Ther. 15, 175, 2002
- 28) Korn, S.H., et al.: Eur. Respir. J., 17, 1070, 2001
- 29) 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)
- 30) Barnes, P.J.: Eur. Respir. J., 19, 182, 2002
- 31) 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下さい。

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  
〒531-0076 大阪市北区大淀中1丁目1番88号  
☎ 0120-189-115  
FAX 06-6453-7376

アステラス製薬株式会社 営業本部DIセンター  
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号  
☎ 0120-189-371

**【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、パ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。

シムビコートタービュヘイラーとパ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   |  |
|------|--|--|
|      | シムビコート<br>タービュヘイラー<br>容器から放出される量<br>(delivered dose) | パルミコート200 $\mu$ g<br>タービュヘイラー<br>容器内で量り取られる量<br>(metered dose) |
| 1 吸入 | 160 $\mu$ g  | 200 $\mu$ g  |
| 2 吸入 | 320 $\mu$ g  | 400 $\mu$ g  |
| 4 吸入 | 640 $\mu$ g  | 800 $\mu$ g  |
| 8 吸入 | 1280 $\mu$ g   | 1600 $\mu$ 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**  
大阪市北区大淀中1丁目1番88号

発売元  
**アステラス製薬株式会社**  
東京都板橋区蓮根3丁目17番1号

PI370/  
SYM31602Z02

SYM  
ND01C