

審議結果報告書

平成 18 年 6 月 1 日
医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 パルミコート吸入液 0.25 mg、同 0.5 mg

〔一 般 名〕 ブデソニド

〔申 請 者〕 アストラゼネカ株式会社

〔申請年月日〕 平成 16 年 10 月 25 日

〔審 議 結 果〕

平成 18 年 5 月 25 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。なお、本品目は生物由来製品又は特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 4 年とし、製剤は毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

審査報告書

平成 18 年 5 月 17 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	パルミコート吸入液 0.25 mg、同 0.5 mg
[一 般 名]	ブデソニド
[申 請 者 名]	アストラゼネカ株式会社
[申請年月日]	平成 16 年 10 月 25 日
[剤型・含量]	1 アンプル (2 mL) 中にブデソニドをそれぞれ 0.25 mg 又は 0.5 mg 含有する吸入用懸濁剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (5) 新剤型医薬品、(6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	迅速審査 (平成 17 年 11 月 18 日付薬食審査発第 1118001 号: 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
[審査担当部]	新薬審査第三部

審査結果

平成 18 年 5 月 17 日

[販 売 名] パルミコート吸入液 0.25 mg、同 0.5 mg
[一 般 名] ブデソニド
[申 請 者 名] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 平成 16 年 10 月 25 日
[審 査 結 果]

提出された資料から乳幼児の気管支喘息に対する本剤の有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、国内臨床試験の成績等から示されたと判断する。安全性については、安全性、本剤の成長への影響、下垂体・副腎皮質系に対する影響等、長期使用時や 6 ヶ月～1 歳の乳幼児における安全性について、製造販売後調査の中でさらに検討する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 気管支喘息
[用法・用量] 通常、6 ヶ月以上 5 歳未満の乳幼児には、ブデソニドとして 0.25 mg を 1 日 2 回または 0.5 mg を 1 日 1 回、ネブライザーを用いて吸入投与する。
 なお、症状により適宜増減するが、1 日の最高量は 1 mg までとする。

審査報告（１）

平成 18 年 4 月 19 日作成

I. 申請品目

〔販 売 名〕	パルミコート吸入液 0.25 mg、同 0.5 mg
〔一 般 名〕	ブデソニド
〔申 請 者 名〕	アストラゼネカ株式会社
〔申請年月日〕	平成 16 年 10 月 25 日
〔剤型・含量〕	1 アンプル（2 mL）中にブデソニドをそれぞれ 0.25 mg 又は 0.5 mg 含有する吸入用懸濁剤
〔申請時効能・効果〕	気管支喘息
〔申請時用法・用量〕	通常、6 ヶ月以上 5 歳未満の乳幼児には、ブデソニドとして 0.25 mg を 1 日 2 回または 0.5 mg を 1 日 1 回、ネブライザーを用いて吸入投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 日の最高量は 1 mg までとする。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は下記のようなものであった。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

本剤の有効成分であるブデソニド（本薬）は、19[]年にアストラドラコ AB 社（現アストラゼネカ社）によって合成された糖質コルチコイドであり、投与局所において抗炎症作用を有する。本薬は、気管支喘息治療薬として、加圧式定量噴霧吸入器（pMDI）を吸入デバイスとした製剤が、1981 年に英国で初めて承認され、乾燥粉末吸入器（DPI）であるタービューヘイラーを吸入デバイスとした製剤が、1988 年にニュージーランドで初めて承認された。本邦では、申請者がパルミコート タービューヘイラーを成人における気管支喘息治療薬として 1999 年 6 月に承認を取得し、2002 年 1 月に販売を開始している。

本剤はネブライザーによりエアロゾル化して吸入投与する水性懸濁液であり、申請者は 6 ヶ月から 5 歳未満の小児における気管支喘息治療薬として開発し、今般、臨床試験成績等を踏まえて、本剤の有効性及び安全性が示されたと判断し、輸入承認申請が行われた。エアロゾル化された薬剤は、通常の呼吸動作で吸入することが可能であるため、吸気力の小さな乳幼児にとって有用な薬剤であるが、本邦ではネブライザー吸入用のステロイド薬が発売されていないことから、医療上の必要性が考えられ、本申請は、迅速に処理するよう厚生労働省から通知が発出されている（平成 17 年 11 月 18 日付薬食審査発第 1118001 号：厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）。なお、日本小児アレルギー学会から本剤の早期承認を求める要望書（平成 [] 年 [] 月 [] 日（厚生労働省審査管理課長宛）付等）が提出されている。

2006年3月現在、吸入ブデソニド製剤は、pMDI製剤として73カ国、DPI製剤（タービュヘイラー）として97カ国、ネブライザー用の吸入懸濁液として75カ国で承認されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

（1）原薬

本剤は、日本薬局方外医薬品規格収載品である「ブデソニド」を有効成分としており、今回原薬に係る新たな資料は提出されていない。

（2）製剤

本剤は、単回投与ユニット入りのブデソニド水性懸濁液である。低密度ポリエチレン（LDPE）製単回投与ユニット（アンプル）から2 mLの薬液が供給される仕様となっており、5アンプルの一連単位にアルミピロー包装が施される。本薬濃度 0.125 mg/mL の 0.25 mg 製剤及び本薬濃度 0.25 mg/mL の 0.5 mg 製剤が申請されている。

原薬は、固体状態においては、遮光下、高温高湿条件において長期間安定である一方、水溶液中では pH に依存して分解することが知られている。ただし、懸濁液中での原薬の溶解量はごくわずかであることから、分解量は少ないものと考えられる。主な分解経路は酸化であり、pH3～4の懸濁液で最も安定とされている。

本剤は、添加剤として、無水クエン酸（緩衝剤及び pH 調整剤）、クエン酸ナトリウム（緩衝剤及び pH 調整剤）、エデト酸ナトリウム（キレート剤）、ポリソルベート 80（懸濁化剤）及び塩化ナトリウム（等張化剤）を含有する。

本剤の製造工程は、1）XXXXXXXXXX、2）懸濁液の調製、3）充てん、4）包装からなり、うち、2）懸濁液の調製工程は、（1）添加剤溶液の調製、（2）原薬濃懸濁液の調製、（3）懸濁液の調製に細分される。XXXXXXXXXXは、スウェーデンのアストラゼネカ社又はフランスのアストラゼネカ社 ダンケルク プロダクションにて行い、懸濁剤（一次包装品）は、オーストラリアのアストラゼネカ社ノース ライド工場にて製造する予定とされている。その後一次包装品は、アストラゼネカ株式会社 米原工場に送付され、表示及びアルミピロー包装並びに箱詰（最終包装）を施し、最終製品は、アストラゼネカ株式会社 米原工場より出荷される予定とされている。なお、中間製品をアストラゼネカ社ノース ライド工場より出荷する際及び米原工場において受け入れる際には、それぞれ検査が執り行われる。また、1）XXXXXXXXXX及び2）懸濁液の調製における懸濁液の混合及び充てん工程が重要工程と位置づけられ、1）に関してXXXXXXXXXXした原薬のXXXXXXXXXXの、また、2）に関して充てん量及び原薬含量の工程管理値が設定されている。

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験（赤外吸収スペクトル）、pH、純度試験（分解生成物）、含量均一性試験、粒子径試験、微生物限度試験及び定量が設定されている。製剤の長期保存及び加速試験中に認められた主な分解物は、XXXXXXXXXXであり、その他の保管中に生成する分解物とともに分解生成物として管理されている。

本剤と配合される可能性の高い薬剤としてインターナル吸入液、アスプール液 1%、メブチン吸入液、ベネトリン吸入液及びビソルボン吸入液との配合が本薬の含量等に及ぼす影響について配合

変化試験が実施され、その結果、検討されたいずれの薬剤と配合した場合においても pH 並びに本薬の含量に変化は認められなかった。また、各種ネブライザー及びコンプレッサーを用いて本剤を噴霧した際の特性を把握するために 15 種の組み合わせについてネブライザー吸入試験が実施され、エアロゾルの平均液滴径並びにブデソニド吸入量が測定された（表 1 参照）。その結果、各ネブライザーシステムから噴霧されたエアロゾルの平均液滴径は 5.3～9.9 μm であり、検討されたいずれのネブライザーシステムを用いて本剤を投与しても、肺沈着に顕著な差は生じないものと申請者は考えている。本薬吸入量に関しては、ジェット式ネブライザーでは乳幼児の呼吸パターンで表示量の 10%以下、小児の呼吸パターンで 20%以下といずれも低い値を示し、中でもボルトネブシステムは、他のジェット式ネブライザーシステムと比較して顕著に低い本薬吸入量を示した。一方、メッシュ式ネブライザーでは、検討された 2 種のモデル（マイクロエアー NE-U22、パリ・エモーション）のいずれも、国内臨床試験に使用されたジェット式ネブライザーシステム（パリ・ターボボーイシステム）と比較して顕著に高い本薬吸入量を示し、これらが本剤の投与に用いられた場合には他のネブライザーシステムと比較して多量の本薬が吸収される可能性が考えられた（4. 臨床に関する資料の項参照）。

表 1 各種ネブライザーシステムを用いて吸入されるブデソニド量及びエアロゾルの液滴径

製品名	コンプレッサー	ネブライザー ¹⁾	形式	噴霧時間 ²⁾ (分)	ブデソニド吸入量 ³⁾ (対表示%)		液滴径 ⁴⁾ (μm)
					乳幼児	小児	
マイクロエアー NE-U22 (7 mL)			メッシュ	15	29±1.9	29±1.4	5.6±0.24
パリ・エモーション (4 mL)				3	25±2.2	33±2.0	5.6±0.32
NE-C16 (6 mL)			ジェット	9~12 ^a	7±0.5	10±0.7	6.9±0.16
パリ・ターボボーイ*	パリ・ボーイ	LC プラス (8 mL)		9	9±0.9	20±1.0	6.2±0.31
パリ・ボーイ	パリ・ボーイ	LL (8 mL)		9	5±0.3	15±0.8	5.8±0.37
パリ・シチュアボーイ	パリ・ボーイ	LC プラスシチュア (8 mL)		9	9±0.2	18±0.2	7.6±0.26
パリ・ユニライト	ユニライト	LC プラス (8 mL)		9	7±0.7	14±0.2	7.2±0.15
ボヤージュ	ボヤージュ	メファー 2000 (8 mL)		9	6±0.7	12±0.6	7.7±0.47
ユーロゾル	ユーロゾル	メファー 2000 (8 mL)		12	5±0.5	9±1.5	7.8±0.70
プロムナート・ミニ	プロムナート CAR	メファー 2000 (8 mL)		9	5±1.0	10±0.6	7.5±2.20
ネスコジェット AZ-11 (10 mL)				9	4±1.0	10±1.7	7.7±0.49
日商式吸入用コンプレッサー<セット> (15 mL)				12	9±2.2	15±2.2	9.9±2.33
プロモイト 5650N	プロモイト 5650N	プロモ・ネブ (9 mL)		9	3±0.5	11±2.1	6.5±0.41
ミコン-S 型 (10 mL)				12	7±0.3	15±1.4	7.4±0.04
ボルトネブ	ボルトネブ	サイトストリーム (13 mL)		6	1±0.1	4±0.6	5.3±0.11

*：国内臨床試験において使用したネブライザーシステム

(平均±標準偏差)

1) () 内はネブライザーの薬剤槽容量（メーカーの記載に準拠）を示す。

2) 本剤（2 mL）を噴霧し、エアロゾルが目視確認できなくなった時点の噴霧時間を示す。薬液量に応じて、噴霧時間は変化する。

3) 乳幼児（1 歳未満）及び小児（1～12 歳）の呼吸パターン別にブデソニド吸入量を測定した。これらの呼吸パターンは Canadian Standards Association Guideline に準拠した。

4) インパクター法によりエアロゾルの液滴径を測定した。幾何平均値に対する標準偏差は約 1.8。

a：乳幼児の呼吸パラメータにおいては、エアロゾルの噴霧は 9 分で終了。小児の呼吸パラメータにおいては、噴霧は 12 分で終了。ただし、9 分以降噴霧されたエアロゾル中に本薬は含まれていなかった。

製剤の安定性試験として、LDPE 製単回投与用ユニットに充てんされアルミピロー包装が施された 0.25 mg 製剤並びに 0.5 mg 製剤について、長期保存試験（25℃/60%RH/36 ヶ月及び 30℃/30%RH/36 ヶ月）、加速試験（40℃/30%RH/12 ヶ月）及び温度苛酷試験（50℃なりゆき湿度/3 ヶ月）

が実施され、測定項目としては外観、pH、定量、分解生成物量、粒子径試験、微生物限度試験が設定された。温度苛酷試験においては質量測定も併せて実施された。また、苛酷試験として、XXXXXXXXXXについて、質量変動試験（XXXX°C/XXXX%RH/XXXXヵ月）、光安定性試験（120 万 lux・hr+200Wh/m² 及び XXXXXX 時間）、温度サイクル試験（XXXX°C XXXX 時間・XXXX°C XXXX 時間の XXXXXX 週間）が実施された。その結果、長期保存及び加速試験においては、定量値の低下、分解生成物の増加、質量平均粒子径の増加が認められ、うち、分解生成物は 0.5 mg 製剤に比べ 0.25 mg 製剤においてより増加する傾向が認められた。25°C/60%RH 条件下においてはいずれの試験項目とも 36 ヶ月保存時で規格に適合していたが、40°C/30%RH 条件下では定量値の低下並びに分解生成物量の増加が促進される傾向が認められ、30°C/30%RH 条件下では、36 ヶ月保存時に、0.25 mg 製剤の分解生成物総量及び XXXXXXXXXX が申請規格限度値まで増加した。苛酷試験では、ICH の光安定性試験ガイドラインに準拠した試験（120 万 lux・hr 及び 200Wh/m²）において、遮光されていない無包装品でのみ分解生成物の増加が認められ、また、XXXXXX を XXXXXX で XXXX 時間保管した際にも、分解物の増加が認められた。さらに、XXXXXXXXXX を用いた温度苛酷試験においても、分解物の増加が認められた。以上の結果を踏まえ、市販用包装を施した本剤（5 アンプルの一連単位でのアルミピロー包装）の有効期間は、室温 24 ヶ月と設定された。また、製剤が光感受性であることから、アルミピロー包装から取り出し使用した残りのアンプルは、遮光して保存する必要があるとされた。また、遮光して保存する場合、無包装状態で 3 ヶ月安定であるとされた。

<審査の概略>

機構は、安定性試験において経時的な増加が認められている分解生成物の規格値の妥当性について、申請者の見解を求めた。

申請者は、製造工程中の分解生成物の増加量の最大値並びに安定性試験における増加量を考慮して規格値を設定したことを説明した。また、本剤に含まれる不純物の規格値は、いずれも「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について（平成 15 年 6 月 24 日医薬審発第 0624001 号）」において定められた安全性の確認が必要とされる閾値を十分に下回っていること、したがってこれら不純物の安全性について確認する必要はないと考えていること、しかしながら、分解生成物中に遺伝毒性及び発癌性が懸念されるアルデヒド基を有するものがあることから、これら 2 種のアルデヒド分解物について遺伝毒性試験を行った結果、設定された規格値内の製剤を臨床使用する上で安全性に問題はないものと判断された旨回答した（3. 非臨床に関する資料 (iii) 毒性試験成績の概要の項参照）。

機構は、安定性試験に用いられたアンプル（容積 4.5 mL）が本邦において上市を予定されている仕様（容積 2.7 mL）と異なることから、当該安定性試験成績をもって本剤の安定性を説明することの妥当性について、申請者の見解を求めた。

申請者は、双方のアンプルで異なるのはアンプルの内容容積のみであること、また、容積 3.1 mL のアンプルと容積 4.5 mL のアンプルを用いて安定性試験を実施しており、長期保存試験（25°C/40%RH、24 ヶ月）及び加速試験（40°C/15%RH）において両製剤に顕著な差が認められなかったことから、アンプル容積の違いが本品の物理的・化学的安定性に影響を及ぼすことはなく、

容積の異なるアンプルを用いた安定性試験結果を用いて上市予定製剤の安定性について評価して問題ないとする旨回答した。

機構は以上を了承し、申請者の設定した規格値並びに貯蔵方法及び有効期間を妥当であると判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

既承認のパルミコートタービュヘイラー承認申請（1995 年 12 月）以降に公表された文献を用いて、作用機序に関する細胞内可逆的脂肪酸エステル化による局所作用持続性の薬理的知見に関する説明がなされるとともに、パルミコートタービュヘイラー承認申請時に提出された本薬の非臨床薬理試験成績の総括的な説明がなされた。本剤は、既に海外で承認され小児気管支喘息における数多くの臨床使用例が得られており、小児喘息の病態生理も成人とほぼ同じで気道の慢性炎症性疾患が基盤にあるという事実が明確になってきているため（*Medical Tribune* 36: 32-33, 2003）、新たに幼若動物を用いた薬効薬理試験は実施されていない。

<提出された資料の概略>

（1）効力を裏付ける試験（パルミコートタービュヘイラー承認申請資料）

1) 既承認申請資料の薬効薬理試験成績

本薬の吸入又は気管内投与によって、即時型及び遅発型の喘息反応における肺抵抗増加、並びに数種の動物喘息モデルにおける抗原吸入誘発によるアセチルコリン又はセロトニンに対する気管支過敏性が抑制された。遅発型喘息反応における肺抵抗増加に及ぼす本薬の抑制作用は、プロピオン酸ベクロメタゾンの抑制作用とほぼ同程度であった。また、本薬は、炎症細胞からの種々のメディエータ及びサイトカイン産生及び遊離、気道好酸球増加、血管透過性増加、並びに炎症性肺浮腫を抑制した。

2) 細胞内可逆的脂肪酸エステル化による局所作用持続性

本薬の長時間作用持続性及び組織選択性に寄与する可逆的エステル化に関する文献（Edsbäcker S and Brattsand R, *Ann Allergy Asthma Immunol* 88: 609-616, 2002; Brattsand R and Miller-Larsson A, *Clin Ther* 25: C28-C41, 2003）を用い説明された。吸入された本薬は、気道組織細胞内で不活性な脂肪酸エステルを生成し、その組織内濃度は気道内局所に長時間保持される。細胞内リパーゼによって活性のある本薬が徐々に遊離されることから局所での抗炎症作用が持続化し、気道選択性が増加する。ラット線維芽細胞株において、本薬はプロピオン酸フルチカゾンよりも長時間持続性の細胞内濃度保持及び AP-1 情報伝達経路を抑制した（Wieslander E et al., *Am J Respir Cell Mol Biol* 19: 477-484, 1998）。*ex vivo* 試験系のラット気道組織においても、本薬は、プロピオン酸フルチカゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン及びヒドロコルチゾンに比して組織内濃度は長時間保持された（Miller-Larsson A et al., *Drug Metab Dispos* 26: 623-630, 1998）。さらに、*in vivo* 試験系において、本薬をラットに気管内注入し、気管組織内における 20 分後の濃度値に対する 24 時間後の値の割合は、プロピオン酸フルチカゾンの約 35 倍であった（Miller-Larsson A et al., *Drug Metab Dispos* 26: 623-630, 1998）。本薬は、副腎摘出ラットの気管において、プロピオン酸フルチカゾンよりも

長時間持続性の抗炎症作用を示した (Miller-Larsson A et al., *Am J Respir Crit Care Med* 162: 1455-1461, 2000)。

(2) 安全性薬理試験

1) 既承認申請資料の非 GLP 一般薬理試験成績 (パルミコートタービュヘイラー承認申請資料)

一般薬理試験では、本薬 10 mg/kg までの静脈内投与において中枢神経系、呼吸・循環器系及び血液系への明らかな作用は認められなかった。本薬は、卵巣摘出ラットに反復投与時、黄体ホルモン及び卵胞ホルモン様作用のいずれも示さなかった。本薬はプロピオン酸ベクロメタゾン等の類薬に比して局所投与時の抗炎症作用が強く、下垂体-副腎機能抑制作用を含む全身作用が単回及び反復投与いずれの場合も弱く、局所抗炎症作用と全身作用との分離に優れていると申請者は考えている。

2) 幼若動物における反復投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2.1、4.2.3.2.3～4.2.3.2.5)

幼若ラット及び幼若イヌを用いた吸入反復投与毒性試験 (試験 96249、97071、97214 及び 97058) において安全性薬理に関連するラットの一般症状、イヌの一般症状及び直腸温に特に問題となる所見は認められなかった。

(3) 薬力学的薬物相互作用 (パルミコートタービュヘイラー承認申請資料)

ブデソニドは β 刺激薬 (イソプレナリン) 及びテオフィリンの気管支拡張にも影響を及ぼさなかった。

<審査の概略>

機構は、非臨床薬理試験の概要文中において考察されている本薬の長時間作用持続性及び組織選択性が、本薬の臨床における有効性及び安全性にどのように関連しているか既存の吸入ステロイド剤と比較して考察することを求めた。

申請者は、プロピオン酸フルチカゾン及びプロピオン酸ベクロメタゾンは、喘息患者において 1 日 1 回投与による喘息管理が可能であることは明らかとなっていない。一方、本剤は、1 日 1 回投与によって 1 日 2 回分割投与時と同様の安全性を維持しながら喘息管理が可能であることが示されていることから、本剤の長時間作用持続性及び組織選択性が臨床においても示されると説明した。

機構は、本薬の細胞内可逆的脂肪酸エステル化による局所作用持続性についての文献を用いた考察、既承認のパルミコートタービュヘイラー承認申請資料における効力を裏付ける試験及び作用機序に関する試験から本剤の有効性が示され、安全性に関しては幼若動物を用いた吸入反復投与毒性試験及び既承認のパルミコートタービュヘイラー承認申請資料における一般薬理試験において検討されていることから、本剤の薬理に関する申請資料について、特段の問題はないと判断した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

幼若動物（ラット、イヌ）における吸収に関する試験成績が提出された。血漿中ブデソニド濃度は、液体クロマトグラフィー・大気圧化学イオン化タンデム質量分析（LC-MS-MS）法を用いて測定された（定量下限：0.025 nmol/L、なお、1 nmol/L は 0.431 ng/mL に相当）。

（１）吸収

１）幼若動物における血漿中濃度（添付資料 4.2.3.2.1、4.2.3.2.4）

雌雄幼若ラットに本薬懸濁液をエアロゾル化し、鼻部曝露法により低用量（目標投与量 2 µg/kg）、中用量（9 µg/kg）及び高用量（40 µg/kg）で 1 日 1 回 1 ヶ月間反復吸入投与したとき、単回及び 3 週間投与後の血漿中ブデソニド濃度は、吸入開始後 0.5～4 時間に最高濃度（ C_{max} ）を示し、最高血漿中濃度到達時間（ T_{max} ）の範囲は比較的広がったが、これは気道からの速やかな吸収と消化管からの緩やかな吸収によると申請者は考えている。 C_{max} 及び AUC は、投与量の増加に伴って増大したが、用量比例性はみられなかった（表 2）。また、雄での C_{max} 及び AUC は雌に比べ高かった。単回投与後及び 3 週間投与後の C_{max} には顕著な差はみられなかったが、血漿中からの消失は 3 週間投与後の方が単回投与後に比べて速く、3 週間投与後の AUC も初回投与後より低下した。

表 2 幼若ラットにブデソニドを単回及び反復吸入投与したときの薬物動態パラメータ（4.2.3.2.1）

投与群 （目標投与量）	投与期間	性	採血日投与量 ³⁾ （µg/kg）	T_{max} （h）	C_{max} （nmol/L）	AUC _{0-∞} （nmol・h/L）
低用量 （2 µg/kg）	3 週間 ¹⁾	雄	2.4	0.5 ⁴⁾	0.167	N.C.
		雌	2.5	1	0.034	N.C.
中用量 （9 µg/kg）	単回 ²⁾	雄	8.4	1	1.23	8.90
		雌	8.4	N.C.	N.C.	N.C.
	3 週間 ¹⁾	雄	9.8	1	2.39	3.48
		雌	9.8	1	0.152	N.C.
高用量 （40 µg/kg）	単回 ²⁾	雄	59	4	2.57	26.9
		雌	62	2	1.92	15.2
	3 週間 ¹⁾	雄	32	0.5 ⁴⁾	3.84	4.79
		雌	33	2	0.531	1.87

N.C.：多くの血漿中濃度検体が定量下限未満であったため算出せず

1) 各時点 1 匹の血漿中濃度より算出、2) 各時点 2 匹の平均血漿中濃度より算出

3) 採血日における投与量は体重、1 分間の呼吸量、エアロゾルの薬物濃度及び曝露時間から算出

4) 投与後最初の測定時点

幼若イヌに本薬懸濁液をエアロゾル化し、頭部曝露法により幼若イヌに低用量（目標投与量 2 µg/kg）、中用量（目標投与量 10 µg/kg）及び高用量（目標投与量 50 µg/kg）で 1 日 1 回 3 ヶ月間反復吸入投与したとき、投与 1 ヶ月及び 3 ヶ月投与後の血漿中ブデソニド濃度は、投与後最初の測定時点で C_{max} を示し、 C_{max} 及び AUC は投与量の増加に従い用量比例的に増加した。1 ヶ月及び 3 ヶ月投与間で動態の変化は認められなかった。

成熟ラットに本薬乾燥粉末のエアロゾルを鼻部曝露法により 1 日 1 回反復吸入投与（中用量（目標投与量 2.8 µg/kg）及び高用量（目標投与量 40 µg/kg））したとき（4.2.3.2.6）、単回及び 4 週間投与後の本薬の血漿中濃度は、投与後最初の測定時点（13～21 分）で C_{max} を示し、 C_{max} 及び AUC は投与量の増加に伴って増大した。反復投与による動態の変化は認められず、性差も認められなかった。なお、成熟イヌにおいて、本薬の薬物動態は、乾燥粉末及び懸濁液のいずれの剤型でも

吸入投与後に速やかに吸収され、本薬の血漿中濃度はほぼ 30 分以内に C_{max} に達し、全身利用率は乾燥粉末吸入時 55.5%、懸濁液吸入時 59.6%であり、吸入剤型による違いは認められていない。

<審査の概略>

(1) 幼若ラットと成熟ラットにおける本薬の薬物動態の相違について

機構は、幼若ラットにおいて単回投与時と反復投与時の薬物動態（血中濃度推移）が異なる理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本薬の主代謝酵素は CYP3A 分子種であり、テストステロンの 6 β 水酸化活性を指標とした肝の CYP3A 活性は生後 1 日の幼若ラットでは非常に低く、その後上昇して 20 日齢でほぼ成熟ラットに近いレベルに達すると報告されている（Johnson TN et al., *Biochem Pharmacol* 60: 1601-1610, 2000）ことから、幼若ラットにおいて単回投与後の方が反復投与後より高い曝露を示した理由は、投与初日の幼若ラット（10 日齢）における CYP3A 活性は低いものの、3 週間反復投与後の幼若ラット（32 日齢）は成熟ラットと同程度の CYP3A 活性を示すためと考えられると説明した。また、申請者は、32 日齢の幼若ラット及び成熟ラットの CYP3A 活性が同程度であることは、本薬の消失プロファイルが両方で類似していることから確認されると説明した。

機構は、成熟ラットにおいては本薬の薬物動態に性差がみられていないが、幼若ラットにおいては性差がみられていることから、ヒトにおける薬物動態の性差、臨床成績の性差について、申請者に説明を求めた。

申請者は、幼若ラットにおいて性差がみられた理由は不明であるが、①本薬の主代謝酵素である CYP3A の腸管及び肝臓における活性は生後約 1 ヶ月まで雌雄で類似していることが報告されている（Johnson TN et al., *Biochem Pharmacol* 60: 1601-1610, 2000）ことから、雌よりも雄の幼若ラットの方が高い曝露を示した原因は代謝によるものではないと考えられること、②幼若ラットの非臨床薬物動態を検討した試験において、吸入投与専用のチャンバーを用い、所定濃度の本薬を含むエアロゾルにラットの鼻部を曝露することにより吸入投与を行ったことから、個々のラットに実際に投与される薬物量には、ある程度の個体差が生じる可能性があること、③幼若ラットの非臨床薬物動態を検討した試験において、少数サンプル（各時点異なる個体より得られた血漿サンプル）より薬物動態パラメータを算出したことから、1 個体から経時的に採血して得られるパラメータよりも大きな変動を示す可能性があることから、幼若ラットの曝露に見られた性差は体内動態の違いに基づくものではなく、個体差等のばらつきの要因と考えられることを説明した。また、申請者は、①3～6 歳の外国人小児気管支喘息患者（男児 8 例、女児 2 例）に本薬を静脈内投与したとき、女児 2 例の薬物動態パラメータは、いずれも男児の薬物動態パラメータの変動範囲内であり、小児計 10 例の平均的な値であったことから、女児の例数は限られているものの、小児における循環血中からの消失に性差はないものと考えられること、②3～6 歳の外国人小児気管支喘息患者（男児 8 例、女児 2 例）にネブライザーより吸入投与したとき、女児 1 例は吸入量が低かったため、AUC、 C_{max} 等の薬物動態パラメータが低値を示したが、他の 1 例は男児の平均的な値であったこと、③外国人成人健康被験者にタービューヘイラーより吸入投与したとき、吸入投与後の薬物動態パラメータに性差は認められなかったこと、④本剤吸入後の有効性及び安全性には日本人小児及び欧米小児に共に性差は認められなかったこと、以上より、女児における薬物動態

評価は 2 例でしか実施していないが、小児における薬物動態には顕著な性差はないものと考えられると説明した。

機構は、以上の回答を了承した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

小児適用での安全性を検討する目的で開始年齢が若齢での反復投与試験（10 日齢ラット 1 ヶ月間吸入試験、6-7 日齢ラット 3 ヶ月間皮下投与試験、25 日齢ラット 6 ヶ月間吸入試験、2 週齢イヌ 3 ヶ月間吸入試験、5 週齢イヌ 3 ヶ月間吸入試験、成熟ラット 1 ヶ月間吸入投与及び回復試験）が行われた。

(1) 反復投与毒性試験

1) 10 日齢ラットを用いた 1 ヶ月間吸入試験（添付資料 4.2.3.2.1: 96249）

0、2.1、9.7、47 $\mu\text{g/kg/day}$ で実施され、9.7 $\mu\text{g/kg/day}$ 群の雄及び 47 $\mu\text{g/kg/day}$ 群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量の減少、47 $\mu\text{g/kg/day}$ 群の雌雄で摂水量の減少、赤血球数の増加とそれに伴う MCV（平均赤血球容積）及び MCH（平均赤血球血色素量）の低下、47 $\mu\text{g/kg/day}$ 群の雄で尿素値の増加、47 $\mu\text{g/kg/day}$ 群及び 9.7 $\mu\text{g/kg/day}$ 群の雄で GPT 値の低下、47 $\mu\text{g/kg/day}$ 群及び 2.1 $\mu\text{g/kg/day}$ 群の雌で MCHC（平均赤血球血色素濃度）の増加が認められた。胸腺重量の低下が 47 $\mu\text{g/kg/day}$ 群の雄、2.1 $\mu\text{g/kg/day}$ 以上の群の雌で認められたが、いずれの用量群でも胸腺の病理組織学的変化は認められなかった。気管支のリンパ組織における低形成が 9.7 $\mu\text{g/kg/day}$ 以上の群で認められたが、それ以外の部位のリンパ組織で影響は認められなかった。2.1 $\mu\text{g/kg/day}$ 群で認められた所見のうち、MCHC の増加については 9.7 $\mu\text{g/kg/day}$ 群で有意差が認められていないことから毒性学的意義は低いものと判断され、胸腺重量の低下についても有意差が認められず、病理組織学的変化も認められなかったことから軽微なものと判断され、本試験における無毒性量は 2.1 $\mu\text{g/kg/day}$ と判断された。

2) 6-7 日齢ラットを用いた 3 ヶ月間皮下投与試験（添付資料 4.2.3.2.2: 83075(T1817)）

0、0.2、2.0、20 $\mu\text{g/kg/day}$ 、比較対照としてトリアムシノロンアセトニド（TA）20 $\mu\text{g/kg/day}$ で実施し、20 $\mu\text{g/kg/day}$ 群の雌雄各 2 匹、TA 群の雄 1 匹、雌 2 匹が死亡または切迫殺された。20 $\mu\text{g/kg/day}$ 群の雌 1 匹及び TA 群の死亡動物は共食いされており、他の動物は胃を含む消化管出血が認められ、本薬投与との関連については、死後融解や共食いによる臓器欠損があり、断定的な証拠はないものの、本薬投与による免疫抑制が感染症の増悪をきたし、消化管出血をひきおこしたと考えられている。TA 群の雌 1 匹で痙攣が認められ、20 $\mu\text{g/kg/day}$ 群及び TA 群で脱毛、摂餌量の減少、2.0 $\mu\text{g/kg/day}$ 群の雌、20 $\mu\text{g/kg/day}$ 群及び TA 群の雌雄で体重増加抑制が認められた。20 $\mu\text{g/kg/day}$ 群及び TA 群でヘマトクリット値の上昇、ヘモグロビン値の増加、0.2 $\mu\text{g/kg/day}$ 以上及び TA 群で白血球数の減少が認められたが 2.0 $\mu\text{g/kg/day}$ 群では有意差は認められなかった。20 $\mu\text{g/kg/day}$ 群及び TA 群の雄で血清ナトリウム値の上昇、0.2 $\mu\text{g/kg/day}$ 群の雌で血清ナトリウム値の減少、TA 群の雌で血清カリウム値の減少、20 $\mu\text{g/kg/day}$ 群の雌で血清グルコース値の増加、0.2 $\mu\text{g/kg/day}$ 群の雄で血清グルコース値の低下、0.2 $\mu\text{g/kg/day}$ 群及び 20 $\mu\text{g/kg/day}$ 群の雌及び TA 群

の雌雄で ALP 活性値の上昇が認められた。臓器重量は 2.0 µg/kg/day 群の雌、20 µg/kg/day 群及び TA 群の雌雄で胸腺、20 µg/kg/day 群及び TA 群の雌雄で脾臓、肝臓重量の低下が認められた。病理組織学的検査は対照群、20 µg/kg/day 群及び TA 群で実施され、20 µg/kg/day 群及び TA 群で腸間膜リンパ節及び胸腺リンパ節の低形成、一次海綿骨の軟骨遺残及び硬化、腎の石灰沈着が認められた。20 µg/kg/day 群で脾臓の白脾髄の増大、副腎皮質の局所的な空胞細胞の集簇、尿細管上皮の石灰沈着を伴う肥厚が認められた。20 µg/kg/day 群の死亡例では、骨髓構成細胞の低下、脾臓の髓外造血亢進、副腎皮質の脂肪滴の減少が観察された。0.2 µg/kg/day 群及び 2.0 µg/kg/day 群で病理組織学的検査を行っていないことから、無毒性量は求められなかったが、本薬群と TA 群の所見の類似性に関して、本薬群で認められて TA 群で認められなかった脾臓炎、副腎皮質結節についてはラット及びイヌの幼若動物に本薬を吸入投与した試験では認められず、尿細管上皮の石灰沈着を伴う肥厚については偶発的なものと考えられたことから、本薬投与群で認められた所見は TA 投与群で認められた所見と類似していると考えられている。

3) 25 日齢ラットを用いた 6 ヶ月間吸入試験 (添付資料 4.2.3.2.3: 97071(646874))

対照群 (空気、賦形剤低用量、賦形剤高用量)、7.3、211 µg/kg/day で実施し、空気対照群の雌 1 匹、賦形剤低用量群の雌 1 匹、7.3 µg/kg/day 群の雄 1 匹、雌 2 匹が死亡または切迫殺された。空気対照群の雌 1 匹、7.3 µg/kg/day 群の雌 2 匹は肺の暗赤色化などが認められ窒息が推察され、賦形剤低用量群の雌 1 匹は肺変色、心房拡張、肺うっ血、胸腺出血、共食い所見が認められ、7.3 µg/kg/day 群の雄 1 匹は採血を行うための麻酔中に死亡したが異常所見は認められず採血時の事故と推察されている。空気対照群、賦形剤群、本薬投与群で脱毛が散見され、211 µg/kg/day 群では全動物で脱毛が認められた。211 µg/kg/day 群で体重増加抑制、摂餌量減少、赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の増加、リンパ球の減少、胸腺、副腎及び脾臓の重量低下が認められた。7.3 及び 211 µg/kg/day 群で血中グルコース濃度の上昇、摂水量の減少が認められた。7.3 及び 211 µg/kg/day 群で胸腺の萎縮、胸腺、脾臓及びリンパ節などリンパ系組織におけるリンパ球の崩壊、減少が認められ、211 µg/kg/day 群で鼻部皮膚の萎縮が炎症及び角化亢進を伴って認められた。無毒性量は 7.3 µg/kg/day 未満と判断されているが、10 日齢ラットを用いた 1 ヶ月間吸入試験で毒性用量とされた 9.7 µg/kg/day 群で認められた所見は体重増加抑制、摂餌量の減少、胸腺重量の低下、気管支のリンパ組織における低形成であり、これら所見と 25 日齢ラットを用いた 6 ヶ月間吸入試験の 7.3 µg/kg/day 群で認められた所見を比較すると、投与期間が長期化することにより毒性変化の顕著な増強は認められず、10 日齢ラットを用いた 1 ヶ月間吸入試験の無毒性量が 2.1 µg/kg/day であることを考慮すると、25 日齢ラットを用いた 6 ヶ月間吸入試験の無毒性量は、7.3 µg/kg/day をやや下回る程度であると考えられている。

4) 2 週齢イヌを用いた 3 ヶ月間吸入試験 (添付資料 4.2.3.2.4: 97214(97748))

対照群 (空気、溶媒)、1.8、7.5、37 µg/kg/day で実施し、37 µg/kg/day 群で、糖質コルチコイド作用による結合織や筋膜の弛緩の関与が考えられる鼠径ヘルニアが認められ、7.5 µg/kg/day 群の雄と 37 µg/kg/day 群の雌雄で脱毛が認められた。また、投薬群の全てで体重増加抑制が認められた。37 µg/kg/day 群の雄でリンパ球の減少、好中球の増加が認められ、投薬群の全てで血漿中コルチゾールの低下、胸腺、肺の重量低下が認められた。また、1.8 µg/kg/day の雌及び 7.5 µg/kg/day 以上の群の雌雄で副腎重量の減少が認められた。病理組織学的検査で、7.5 µg/kg/day 以上の群で

副腎皮質と胸腺の萎縮が認められ、1.8 µg/kg/day 群の雌と 7.5 µg/kg/day 以上の群の雌雄でパイエル板などのリンパ系組織でのリンパ球の減少が認められた。また、骨髄細胞の枯渇、肝細胞の空胞変性と肝細胞質のグリコーゲン蓄積を示唆する肝細胞の淡明化が 37 µg/kg/day 群で認められた。1.8 µg/kg/day 群で体重増加抑制、副腎機能低下とリンパ系組織への影響が見られたことから、無毒性量は 1.8 µg/kg/day 未満と判断されたが、1.8 µg/kg/day 群で認められた体重増加抑制については、糖質コルチコイドのタンパク異化作用やその二次的な影響による一般状態の悪化に伴う変化と考えられ、肺の重量低下については体重の増加抑制が影響を与えた可能性があり、また、糖質コルチコイドの薬理作用に関連した肺の発達への影響と考えられている。また、血漿中コルチゾールの低下は糖質コルチコイドの投与により認められる変化であり、成熟イヌを用いた試験においても認められる所見であった。重量低下が認められたリンパ系臓器（胸腺、副腎）及び肺では、病理組織学的な変化は認められず、回腸パイエル板のリンパ球減少とともに、糖質コルチコイド作用に起因する所見と考えられている。本試験では無毒性量は確認できなかったが、糖質コルチコイド作用と考えられる所見は、いずれも軽微な変化であった。本試験では、5 週齢の幼若イヌを用いた試験と比べ、投与開始時期が早い分だけ相対的に影響が強く見られた可能性が考えられている。

5) 5 週齢イヌを用いた 3 ヶ月間吸入試験（添付資料 4.2.3.2.5: 97058）

0、1.6、8、40 µg/kg/day で実施し、40 µg/kg/day 群の雌 1 匹で、糖質コルチコイド作用による免疫抑制作用の関与が考えられる感染症が認められたことから切迫殺された。投薬群で流涎が認められ、対照群、1.6、40 µg/kg/day 群で脱毛が、40 µg/kg/day 群で体重増加抑制が認められた。投薬群で赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値の増加と白血球数の減少が認められ、主に 40 µg/kg/day 群で血中総タンパク値、コレステロール値、ALP 活性値、尿素値の上昇が認められた。8 及び 40 µg/kg/day 群で血漿中コルチゾール値の低下、胸腺、副腎重量の減少、40 µg/kg/day 群で脾臓及び肺重量の減少、肝臓重量の増加が認められた。副腎皮質の萎縮が 8 µg/kg/day 群と 40 µg/kg/day 群で認められ、胸腺の小型化とリンパ節でのリンパ系細胞の減少、肝細胞の淡明化が 40 µg/kg/day 群で認められた。1.6 µg/kg/day 群で白血球数の減少などが認められたが、臓器重量や病理組織学的検査で本薬の影響が認められなかったことから、軽微な変化と判断し、無毒性量は 1.6 µg/kg/day と判断されている。

6) 成熟ラットを用いた 1 ヶ月間吸入投与及び回復試験（添付資料 4.2.3.2.6: 95082(T3289)）

0、0.28、3.3、43 µg/kg/day で実施し、43 µg/kg/day 群で体重増加抑制、ヘモグロビン値の軽度増加、胸腺重量の減少が認められたほか、3.3 µg/kg/day 以上の群で血液総タンパク、アルブミン値の変動が認められた。体重増加抑制、ヘモグロビン値の軽度増加、血液総タンパク、アルブミン値の変動、胸腺重量の減少については、4 週間の休薬により回復した。3.3 µg/kg/day 群で血液総タンパク、アルブミン値の変動が認められたが、その程度は軽微で、その他の臨床検査項目、臓器重量、病理組織学的検査で本薬に関連した変化は認められていないことから、毒性学的意義は低いと判断し、無毒性量は 3.3 µg/kg/day と判断されている。

（2）遺伝毒性試験（添付資料 4.2.3.7.6.1: 99289、4.2.3.7.6.2: 99363、4.2.3.7.6.3: 99319、4.2.3.7.6.4: 99292、4.2.3.7.6.5: SR1007(SR00131-01)、4.2.3.7.6.6: 0202BV、4.2.3.7.6.7: 6569-136、4.2.3.7.6.8: 01322、

4.2.3.7.6.9: 24820-0-449OECD(0246YV)

本薬の不純物の規格値は、不純物に関するガイドラインにおいて定められた安全性の確認の必要とされる上限を下回っているが、アルデヒド基を有する 2 種の分解物について、参考資料であるものの遺伝毒性試験が実施され、これら分解物に関して、遺伝毒性的な影響はないものと考えられている。

<審査の概略>

機構は、毒性試験に使用した動物の投与開始日齢の早期化による毒性試験全体の妥当性について、申請者の見解を求めた。

申請者は、ラットでは 10 日齢（1 ヶ月間吸入試験）、6-7 日齢（3 ヶ月間皮下投与試験）、25 日齢（6 ヶ月間吸入試験）、イヌでは 2 週齢（3 ヶ月間吸入試験）、5 週齢（3 ヶ月間吸入試験）の動物を用いた幼若動物での反復投与毒性試験を行った。主代謝酵素（CYP3A）の発達段階の種差に関して、ヒトにおける CYP3A4 活性は出生直後では非常に低いものの、生後 6-12 ヶ月で成人の概ね 50%の活性に達し、生後 1 年で成人レベルの活性に達する（de Wildt SN et al, *Clin Pharmacokinet* 37: 485-505, 1999）。一方、ラットの場合、肝の CYP3A 活性は生後 1 日では非常に低く、その後上昇して 20 日齢でほぼ成熟ラットに近いレベルに達し（Johnson TN et al, *Biochem Pharmacol* 60: 1601-1610, 2000;）、イヌの場合、CYP3A4/5 の活性は 30 週齢で成熟イヌとほぼ同じレベルに達する（Tanaka E et al, *Xenobiotica* 28: 795-802, 1998）。肺の発達段階の種差に関して、ヒトにおける肺胞の発達開始は出生前であるのに対し完成するのは約 2 歳であり、ラットでは肺胞の発達開始は生後 1-4 日であるのに対し完成は生後 28 日である（Guidance for Industry, FDA 2003; 1-19）。イヌは肺容積、気道の分枝時期、肺胞の発達などの観点から比較検討を行い米国食品医薬品局（FDA）との協議の結果、5 週齢のイヌが 12-18 ヶ月齢のヒト幼児に相当すると考察している。免疫系の発達段階の種差に関して、ヒト 6 ヶ月の小児では、成人レベルの IgG に達せず、免疫系が十分に発達していない、毒性試験に用いられたラットが成熟動物の免疫機能に到達していたとは考えにくいことから、ラットの試験成績がヒト小児の免疫系の安全性について、少なくとも過小評価されている懸念は低いと考えられた。以上、主代謝酵素、肺の発達、免疫系の発達について、試験に用いられた動物はいずれも未成熟であり、ヒトの小児の安全性について適切な検討が行われた可能性が高いと考えたと回答した。

機構は、幼若動物を用いた毒性試験で得られた無毒性量が臨床投与量を下回ることについて、申請者の見解を求めた。

申請者は、糖質コルチコイドに対する感受性はラットやイヌではヒトに比べて高く、また一般に幼若動物では糖質コルチコイドに対する感受性は、成熟動物に比べて高いことによることも考えられる。動物試験で認められた同様の変化がヒト小児において認められる可能性は低く、ヒトで糖質コルチコイドを長期間吸入投与したときの副腎及びリンパ組織への影響は知られているが、いずれも血液学的及び血液生化学的検査、コルチゾール値の測定によりその影響を早期に発見することが可能であることから、成人と同様に、小児での本薬使用における安全性について特に大きな問題はないものと考えられたと回答した。

機構は、吸入試験では動物により呼吸器系の解剖学的構造が大きく異なり、種差が結果に影響

する事が知られている。血中動態から全身臓器での影響を考察し、鼻部局所の刺激性についても説明するよう申請者に求めた。

申請者は、幼若動物を用いた今回の吸入毒性試験において変化が認められた主な臓器は、胸腺、リンパ節、脾臓、副腎、肝臓、骨髄、皮膚などであり、これは成熟動物を用いて実施した毒性試験において毒性変化が認められた臓器とほぼ一致するものであったこと、また、吸入投与により変化が認められた臓器及び所見は、皮下及び経口投与時と大きな違いはなく、本薬による毒性の発現は、投与経路や呼吸器系の解剖学的構造の種差によるものではなく、糖質コルチコイドに対する感受性の差に影響されると考えられた。また、鼻部局所の刺激性について、糖質コルチコイドの皮膚への影響が極端に発現したことによる薬理作用に関連した変化と考えられ、鼻部局所の直接的な刺激性は低いと考えられたと回答した。

機構は、これらの回答を了承し、本薬の毒性に関する申請資料について、特段の問題はないと判断した。

4. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概略

<提出された資料の概略>

本薬のネブライザーによる吸入特性に関する評価資料として、外国人健康成人被験者を対象とした試験成績（5.3.1.1.1: 04-3043 試験、5.3.1.1.2: 04-0017 試験）が提出された。血漿中ブデソニド濃度は、非臨床薬物動態試験成績における定量法と同一方法（5.3.1.4.1）を用いて測定された（定量下限：0.025 nmol/L、なお、1 nmol/L は 0.431 ng/mL に相当）。

<外国人における成績>

(1) 小児気管支喘息患者におけるブデソニド吸入用懸濁液投与後の薬物動態(添付資料 5.3.3.2.1: 04-3104 試験)

外国人小児気管支喘息患者 10 例（3～6 歳）に本薬 125 µg を 10 分間かけて単回静脈内注入し、静脈内投与 3 時間後に本薬 1 mg（0.5 mg/mL の懸濁液を 2 mL）を単回吸入投与したとき、吸入開始 20 分以内に最高血漿中濃度（ C_{max} ）2.59 nmol/L に達し、AUC は 4.64 nmol・h/L であった。吸入投与後の平均吸収時間（MAT）は 40.3 分、 $t_{1/2}$ は 2.32 時間であった。なお、吸入投与にはマウスピースを使用し、吸入デバイスには Pari LC Jet Plus ネブライザーを用いた。