2.6.4　薬物動態試験の概要文
ゼンタコート®カプセル 3mg

目次　　頁

	目次	2
	略語及び専門用語一覧表	4
2.6.4.1	まとめ	5
2.6.4.1.1	新規提出の非臨床薬物動態試験成績のまとめ	5
2.6.4.1.2	既提出資料のまとめ	5
2.6.4.2	分析法（既提出資料の要約）	6
2.6.4.3	吸収	6
2.6.4.3.1	ブデソニド腸溶性徐放顆粒のバイオアベイラビリティ及び吸収時間	6
2.6.4.3.2	ブデソニド腸溶性徐放顆粒投与時の血漿中濃度（トキシコキネティクスデータ）	7
2.6.4.3.3	ブデソニドの吸収（既提出資料の要約）	7
2.6.4.4	分布（既提出資料の要約）	8
2.6.4.5	代謝（既提出資料の要約）	8
2.6.4.6	排泄（既提出資料の要約）	9
2.6.4.7	薬物動態学的薬物相互作用（既提出資料の要約）	9
2.6.4.8	その他の薬物動態試験	9
2.6.4.9	考察及び結論	9
2.6.4.10	図表	9
2.6.4.11	参考文献	10

表目次

表 1	新規提出の非臨床薬物動態試験一覧（トキシコキネティクス試験を含む）	5
表 2	カニクイザル（オス）にブデソニド腸溶性徐放顆粒及び微細化ブデソニドを 1 及び 10 mg/kg で経口投与したときのブデソニドの薬物動態パラメータ（試験 ARA 182）	6
表 3	雌雄カニクイザルにブデソニド腸溶性徐放顆粒の 0.1、0.33 又は 1.0 mg/kg を 28 日間経口投与したときのトキシコキネティクスパラメータ（試験 ARA 181-G）	7

図目次

図 1　　ブデソニドの推定代謝経路.....8

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
AUC_{0-t}	Area Under the Plasma Concentration Time Curves from Time 0 to Time t：時間 0 から時間 t までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-inf}	Area Under the Plasma Concentration Time Curves from Time 0 to Infinity：時間 0 から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
C_{max}	Maximum Plasma Concentration：最高血漿中濃度
CL	Clearance：クリアランス
CYP	Cytochrome P450：チトクローム P450
D9421-C	ブデソニド腸溶性徐放顆粒を充填したカプセル
F	Bioavailability：バイオアベイラビリティ
LC-MS	Liquid Chromatography-Thermospray Mass Spectrometry：液体クロマトグラフィー－熱スプレー質量分析
LLOQ	Lower Limit of Quantification：定量下限
MAT	Mean Absorption Time：平均吸収時間
MRT	Mean Residence Time：平均滞留時間
t_{max}	Time to Maximum Plasma Concentration：　最高血漿中濃度到達時間
$t_{½}$	Elimination Half Life：消失半減期
V_{ss}	Distribution Volume at Steady State：定常状態の分布容積

2.6.4.1 まとめ

ブデソニドの新規製剤であるブデソニド腸溶性徐放顆粒を充填したカプセル（D9421-C）の申請にあたり、カニクイザルを対象としてブデソニド腸溶性徐放顆粒を用いた薬物動態試験 1 試験とトキシコキネティクス試験 2 試験を実施した。本項では、これら試験成績に基づきブデソニド腸溶性徐放顆粒の吸収に関して記載する。また、他のブデソニド製品の承認申請において既提出のブデソニド薬物動態データの要約も記載する。

2.6.4.1.1 新規提出の非臨床薬物動態試験成績のまとめ

サルにおけるブデソニド腸溶性徐放顆粒のバイオアベイラビリティ（F）を検討するため、微細化ブデソニドを比較対象としたブデソニド腸溶性徐放顆粒の薬物動態試験を 1 試験実施した。ブデソニド腸溶性徐放顆粒を投与したときの消化管からのブデソニドの吸収は微細化ブデソニド投与時よりも遅く、ブデソニド腸溶性徐放顆粒の F は微細化ブデソニドのおよそ半分であった。この結果から、サルの消化管内において腸溶性徐放顆粒からのブデソニドの溶出が不完全であったことが推察された。

トキシコキネティクス試験としてブデソニド腸溶性徐放顆粒をカニクイザルに 28 日間及び 26 週間反復経口投与した。28 日間反復投与試験での時間 0 から時間 t までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}t}$）に性差はなく、反復投与による累積もみられなかった。$AUC_{0\text{-}t}$ は検討した投与量範囲内において、ほぼ用量比例的に増加した。26 週間反復投与でも血漿中濃度は投与量とともに増加した。表 1に新規提出のトキシコキネティクス試験を含む非臨床薬物動態試験一覧を示す。

表 1　新規提出の非臨床薬物動態試験一覧（トキシコキネティクス試験を含む）

試験項目	試験動物	投与方法	被験物質	投与量 (mg/kg)	試験番号
単回投与	サル	静脈内 経口	ブデソニド	0.025 1、10	ARA 182
28 日間反復投与（トキシコキネティクス）	サル	経口	ブデソニド	0.1、0.33、1	ARA 181-G
26 週間反復投与（トキシコキネティクス）	サル	経口	ブデソニド	0.5、2、5	ARA 183

2.6.4.1.2 既提出資料のまとめ

ラット、マウス及びイヌに ^{3}H-ブデソニドを静脈内投与したときの血液・血漿中未変化体濃度の消失半減期（$t_{½}$）は 1.1～3.0 時間であった。また、経口投与時の F はラットで 32%、マウスで 35%、イヌで 9～19%であった。ラットに ^{3}H-ブデソニドを皮下投与すると、放射能濃度は皮膚、白色脂肪、副腎、大腸及び小腸で高く、中枢神経系、精巣及び眼球では最も低かった。妊娠ラットに ^{3}H-ブデソニドを皮下投与したとき、妊娠 10 日目の胎児には母体血清の 2～6 倍、妊娠 17 日目の胎児には母体血清とほぼ同程度の濃度が認められた。血漿蛋白結合率はラット、マウス、ウ

サギ、イヌ及びヒトで 85～90%であり、種差は認められていない。ブデソニドの主代謝酵素はチトクローム P450（CYP）3A4 であった。また、ラット及びイヌでの主排泄経路は糞中排泄であった。

2.6.4.2 分析法（既提出資料の要約）

パルミコート®吸入液資料概要 第 1 部 1.13.1 項

新規に提出した薬物動態試験及びトキシコキネティクス試験における血漿試料中のブデソニド濃度は液体クロマトグラフィー－熱スプレー質量分析（LC-MS）法（報告書番号 850-RD-0292）を用いて行った。定量下限（LLOQ）は 0.60 mL 又は 3.0 mL の血漿試料を用いたとき、それぞれ 0.50 nmol/L 及び 0.10 nmol/L であった。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 ブデソニド腸溶性徐放顆粒のバイオアベイラビリティ及び吸収時間

試験 ARA 182、4.2.3.1.1 項

カニクイザル 8 匹（体重 2.3～2.8 kg）にブデソニド溶液（10%エタノール含有生理食塩水）を投与量 0.025 mg/kg で静脈内持続投与し、ゼラチンカプセルに充填したブデソニド腸溶性徐放顆粒を投与量 1 及び 10 mg/kg で経口投与した。また、同じ動物にゼラチンカプセルに充填した微細化ブデソニドを投与量 1 及び 10 mg/kg で経口投与した。

ブデソニド腸溶性徐放顆粒を経口投与したときの平均吸収時間（MAT）は 4.8～5.7 時間と微細化ブデソニドを投与したとき（2.8～4.0 時間）よりも長かった。ブデソニド腸溶性徐放顆粒の F は微細化ブデソニドの概ね半分であった（表 2）。

表 2 カニクイザル（オス）にブデソニド腸溶性徐放顆粒及び微細化ブデソニドを 1 及び 10 mg/kg で経口投与したときのブデソニドの薬物動態パラメータ（試験 ARA 182）

薬剤	投与量 (mg/kg)	グループ	T_{max} (h)	MAT (h)	C_{max} (nmol/L)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (nmol· h/L)	$t_{½}$ (h)	F (%)
微細化ブデソニド	1	1	1.5	2.95	4.51	17.98	2.48	2.0
		2	1.5	2.81	4.12	19.45	2.44	1.7
	10	1	3.0	3.55	42.10	209.77	2.31	2.3
		2	3.0	4.00	32.49	209.50	2.39	1.8
ブデソニド腸溶性徐放顆粒	1	1	3.0	4.80	1.58	9.61	2.91	1.1
		2	3.0	5.58	1.44	10.77	3.37	0.9
	10	1	3.0	5.56	19.31	125.60	3.46	1.4
		2	3.0	5.70	17.90	128.15	3.49	1.1

各グループ内のサル 4 匹の血漿試料をプールしたブデソニド濃度を測定

2.6.4.3.2 ブデソニド腸溶性徐放顆粒投与時の血漿中濃度（トキシコキネティクスデータ）

試験 ARA 181-G、4.2.3.2.1 項

試験 ARA 183、4.2.3.2.2 項

試験 ARA 181-G において、ゼラチンカプセルに充填したブデソニド腸溶性徐放顆粒を投与量 0.1 及び 0.33、1 mg/kg でカニクイザルに 1 日 1 回 28 日間経口投与したときの投与初日及び 28 日目の血漿中濃度を測定した。各用量群に雌雄 2 例ずつを割り当てた（体重：2.1～2.9 kg）。

投与後 3 時間で最高血漿中濃度（C_{max}）を示し、投与量 0.1、0.33 及び 1 mg/kg でそれぞれ 0.18～0.23、0.71～0.91 及び 1.4～2.3 nmol/L であった。投与初日と 28 日目の AUC_{0-t} に違いがみられなかったことから、反復投与による累積がないことが示された。検討した投与量範囲内において、AUC_{0-t} はほぼ用量比例的に増加した（表 3）。

表 3 雌雄カニクイザルにブデソニド腸溶性徐放顆粒の 0.1、0.33 又は 1.0 mg/kg を 28 日間経口投与したときのトキシコキネティクスパラメータ（試験 ARA 181-G）

投与量 (mg/kg)	投与後日数	t_{max} (h)	C_{max} (nmol/L)	AUC_{0-t} [1)] (nmol· h/L)
0.1	1	3.0	0.23	0.80
	28	3.0	0.18	0.69
0.33	1	3.0	0.71	2.89
	28	3.0	0.91	3.44
1.0	1	3.0	2.34	9.10
	28	3.0	1.36	8.02

4 匹のサルの血漿試料をプールしたブデソニド濃度を測定
1) 投与量 0.1 mg/kg 群では $AUC_{0-5.5}$ を、投与量 0.33 及び 1.0 mg/kg 群では AUC_{0-8} を算出

試験 ARA 183 において、ゼラチンカプセルに充填したブデソニド腸溶性徐放顆粒を投与量 0.5、2.0 及び 5.0 mg/kg でカニクイザル（体重：2.1～3.0 kg）に 1 日 1 回 26 週間反復経口投与した。各投与群に雌雄 4 例ずつを割り当てた。投与初日、4 週、13 週及び 26 週目の最終日の投与 3 時間後に血漿中濃度を測定した。

血漿中濃度は投与量とともに増加し、試験期間中の血漿中濃度に増減は見られなかった。投与量 0.5、2.0 及び 5.0 mg/kg における投与 3 時間後の血漿中濃度はそれぞれ 0.66～1.15、2.68～4.53、5.11～11.5 nmol/L であった。

2.6.4.3.3 ブデソニドの吸収（既提出資料の要約）

パルミコート®タービュヘイラー®資料概要 第 1 部 1.13.1 項

ラット、マウス及びイヌに ^{3}H-ブデソニドを静脈内投与したときの血液・血漿中未変化体濃度の $t_{½}$は 1.1～3.0 時間であった。また、経口投与時の F はラットで 32%、マウスで 35%、イヌで 9～19%であった。

2.6.4.4　　分布（既提出資料の要約）

ブデソン及びパルミコート®タービュヘイラー®資料概要 第 1 部 1.13.1 項

ラットに ^{3}H-ブデソニドを皮下投与すると、放射能濃度は皮膚、白色脂肪、副腎、大腸及び小腸で高く、中枢神経系、精巣及び眼球では最も低かった。

妊娠ラットに ^{3}H-ブデソニドを皮下投与したとき、妊娠 10 日目の胎児には母体血清の 2～6 倍、妊娠 17 日目の胎児には母体血清とほぼ同程度の濃度が認められた。

ラット、マウス、ウサギ、イヌ及びヒトにおける *in vitro* 血漿蛋白結合率（0.43～100 ng/mL）は 85～90%であった。結合蛋白は主としてアルブミンと考えられた。

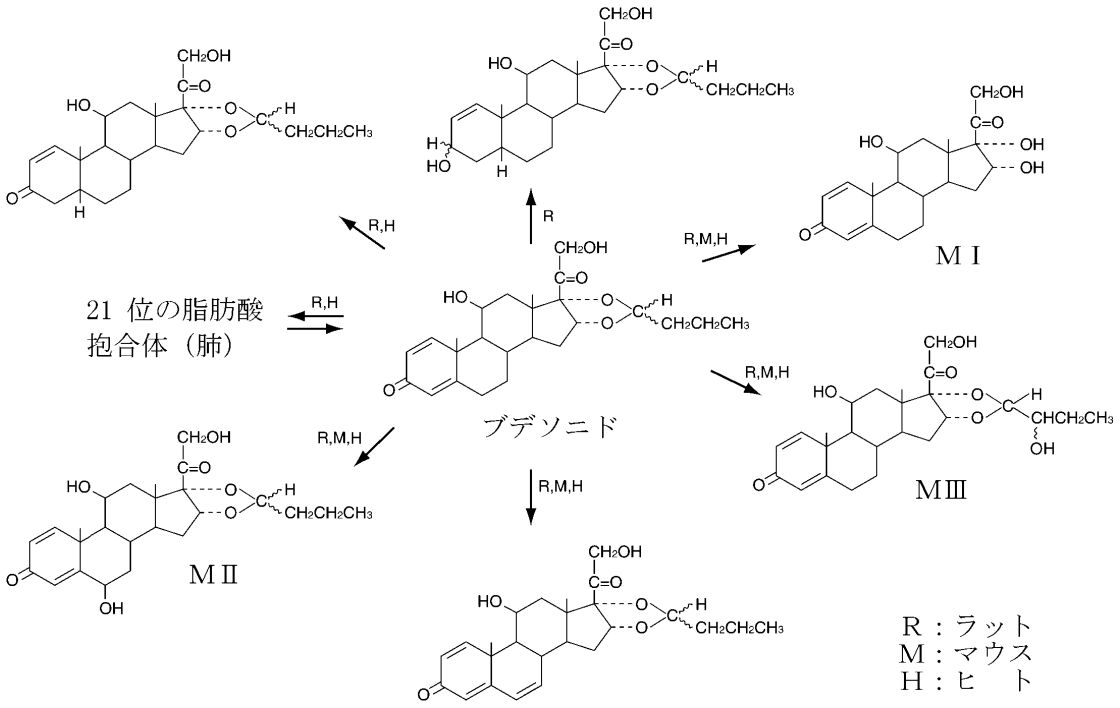
2.6.4.5　　代謝（既提出資料の要約）

パルミコート®タービュヘイラー®資料概要 第 1 部 1.13.1 項

ヒトに ^{3}H-ブデソニドを静脈内投与したとき、血漿中及び尿中の主代謝物は 16α-ヒドロキシプレドニゾロン（ＭⅠ）及び 6β-ヒドロキシブデソニド（ＭⅡ）であった。尿中に未変化体は検出されなかった。

肝臓を用いた *in vitro* 代謝試験では、ブデソニドは速やかに代謝され、肝臓における主要代謝経路は酸化であった（図 1）。肝臓における主要代謝経路は 6β位の水酸化及びアセタール基の水酸化で、ブデソニドの主代謝酵素は CYP3A4 であった。

図 1　　ブデソニドの推定代謝経路



2.6.4.6 排泄（既提出資料の要約）

パルミコート®タービュヘイラー®資料概要 第 1 部 1.13.1 項

ラットに ^{3}H-ブデソニドを気管内及び経口投与したとき、投与後 168 時間までに投与量の約 85%が尿及び糞中に排泄された。イヌに ^{3}H-ブデソニドを吸入投与したとき、吸入量の大部分が投与後 72 時間以内に尿及び糞中に排泄された。ラット及びイヌでの主排泄経路は糞中排泄であった。

ラットに ^{3}H-ブデソニドを動脈内投与後 3 時間以内に、投与量の約 60%が胆汁中に排泄された。胆汁中排泄物の大部分はそのまま糞中に排泄されると考えられた。

授乳ラットに ^{3}H-ブデソニドを皮下投与したとき、乳汁中放射能濃度は血液中濃度より高かった。投与後 24 時間の乳汁中放射能濃度は、最高値の約 7%まで減少した。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用（既提出資料の要約）

パルミコート®タービュヘイラー®資料概要 第 1 部 1.13.1 項

In vitro における主代謝物は ＭⅠ及び ＭⅡであった。ヒト肝ミクロソームを用いて、ブデソニドの代謝活性及び阻害剤の影響を検討したところ、ＭⅠ及びＭⅡへの代謝過程には CYP3A4 が関与していた。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

該当なし

2.6.4.9 考察及び結論

新規に提出した試験成績から、ブデソニド腸溶性徐放顆粒の非臨床薬物動態は以下のように結論される。サルにブデソニド腸溶性徐放顆粒を経口投与したときのブデソニドの MAT は微細化ブデソニド投与時と比べて長く、ブデソニド腸溶性徐放顆粒が徐放性を示すことを示唆していると考えられた。また、ブデソニド腸溶性徐放顆粒からのブデソニドの F は 0.9～1.4%と微細化ブデソニドの約半分であった。この結果から、サルの消化管内において、ブデソニド腸溶性徐放顆粒として投与されたブデソニドはブデソニド腸溶性徐放顆粒からの溶出が不十分であることが示唆された。

2.6.4.10 図表

図表は本文中の適切な場所に示した。

2.6.4.11　　参考文献

該当なし

2.6.5　薬物動態試験概要表
ゼンタコート®カプセル 3mg

目次　　頁

目次 2
2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表 3
2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験 4
2.6.5.3　薬物動態試験：吸収：単回投与 5
2.6.5.4　薬物動態試験：吸収：反復投与（トキシコキネティクス） 6
2.6.5.4　薬物動態試験：吸収：反復投与（トキシコキネティクス）（続き） 7
2.6.5.5　薬物動態試験：分布 8
2.6.5.6　薬物動態試験：蛋白結合 8
2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 8
2.6.5.8　薬物動態試験：その他の分布試験 8
2.6.5.9　薬物動態試験：代謝：*In Vivo* 8
2.6.5.10　薬物動態試験：代謝：*In Vitro* 8
2.6.5.11　薬物動態試験：推定代謝経路 9
2.6.5.12　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 9
2.6.5.13　薬物動態試験：排泄 9
2.6.5.14　薬物動態試験：排泄：胆汁中 9
2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用 9
2.6.5.16　薬物動態試験：その他 9

2.6.5.1　　薬物動態試験：一覧表

新規提出の薬物動態試験は、カニクイザルにおけるブデソニド腸溶性徐放顆粒のバイオアベイラビリティを検討した 1 試験のみである。したがって、既提出の薬物動態試験については省略した。

また、薬物動態試験の概要文中にトキシコキネティクスデータ（サルにおける 28 日間及び 26 週間反復投与毒性試験）についても記載したが、これらトキシコキネティクス試験の概要表も含めた。

試験の種類	試験系	投与方法	投与剤形：投与量	実施施設	試験番号	報告書番号	添付資料位置
吸収：単回							
バイオアベイラビリティ	サル	経口	微細化ブデソニド：1 及び 10 mg/kg ブデソニド腸溶性徐放顆粒：1 及び 10 mg/kg	[redacted] England	ARA 182	850-RD-0330	4.2.3.1.1 項
		静脈内	溶液：25 µg/kg				
吸収：反復							
トキシコキネティクス	サル	経口	ブデソニド腸溶性徐放顆粒：0.1、0.33 及び 1 mg/kg	[redacted] England	ARA 181-G	850-RD-0310	4.2.3.2.1 項
トキシコキネティクス	サル	経口	ブデソニド腸溶性徐放顆粒：0.5、2 及び 5 mg/kg	[redacted] England	ARA 183	850-RD-0341	4.2.3.2.2 項

2.6.5.2　　分析方法及びバリデーション試験

該当なし

2.6.5.3　　薬物動態試験：吸収：単回投与

被験物質：ブデソニド

試験番号：ARA 182　添付資料位置：4.2.3.1.1 項

動物種	**カニクイザル**				
性別（雄／雌）、動物数	雄、8 匹				
給餌	非絶食				
溶媒／投与形態	溶液（10%エタノール含有生理食塩水）	微細化ブデソニド		ブデソニド腸溶性徐放顆粒	
投与経路	静脈内	経口		経口	
投与量 (mg/kg)	0.025	1	10	1	10
試料	血漿				
定量（対象）物質	ブデソニド				
定量方法	LC-MS 法				
薬物動態パラメータ					
C_{max} (nmol/L)	NA	4.51 / 4.12	42.10 / 32.49	1.58 / 1.44	19.31 / 17.90
T_{max} (h)	NA	1.5 / 1.5	3.0 / 3.0	3.0 / 3.0	3.0 / 3.0
$AUC_{0\text{-}inf}$ (nmol·h/L)	22.64 / 28.80	17.98 / 19.45	209.77 / 209.50	9.61 / 10.77	125.60 / 128.15
MRT (h)	0.97 / 1.47	NA	NA	NA	NA
MAT (h)	NA	2.95 / 2.81	3.55 / 4.00	4.80 / 5.58	5.56 / 5.70
$t_{½}$ (h) [1)]	NC / 3.81	2.48 / 2.44	2.31 / 2.39	2.91 / 3.37	3.46 / 3.49
CL (mL/min/kg)	42.9 / 33.9	NA	NA	NA	NA
V_{ss} (L/kg)	2.51 / 2.99	NA	NA	NA	NA
F (%)	NA	2.0 / 1.7	2.3 / 1.8	1.1 / 0.9	1.4 / 1.1

血漿中濃度は 1 グループ 4 例の動物からの血漿をプールして測定した。パラメータはグループ番号 1、2 の順で記載した。
NC：計算不能、NA：該当なし
1) 投与後 5.5～10 時間のデータを用いて算出

2.6.5.4　　薬物動態試験：吸収：反復投与（トキシコキネティクス）

被験物質：ブデソニド

試験番号：ARA 181-G　添付資料位置：4.2.3.2.1 項

動物種	**カニクイザル**					
性別（雄／雌）、動物数	雌雄、16 匹（雌雄各 2 匹／群）					
給餌	非絶食					
溶媒／投与形態	ブデソニド腸溶性徐放顆粒					
投与経路	経口					
投与量 (mg/kg)	0.1		0.33		1.00	
試料	血漿					
定量（対象）物質	ブデソニド					
定量方法	LC-MS 法					
血漿中濃度 (nmol/L)／薬物動態パラメータ (nmol·h/L)	1 日目	28 日目	1 日目	28 日目	1 日目	28 日目
45 分	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	0.11	0.11
1.5 時間	<0.10	0.12	0.22	0.28	0.64	0.79
3 時間	0.23	0.18	0.71	0.91	2.34	1.36
5.5 時間	0.13	0.12	0.35	0.39	1.13	1.31
8.0 時間	<0.10	<0.10	0.21	0.18	0.63	0.84
24 時間	0.12	<0.10	<0.10	<0.10	0.15	<0.10
$AUC_{0\text{-}5.5}$ (nmol·h/L)	0.80	0.69	NA	NA	NA	NA
$AUC_{0\text{-}8}$ (nmol·h/L)	NA	NA	2.89	3.44	9.10	8.02

血漿中濃度は 1 グループ 4 例（雌雄）の動物からの血漿をプールして測定した。
コントロール群の血漿中にブデソニドは検出されなかった。
NA：該当なし

2.6.5.4　　薬物動態試験：吸収：反復投与（トキシコキネティクス）（続き）

被験物質：ブデソニド

試験番号：ARA 183　添付資料位置：4.2.3.2.2 項

動物種	**カニクイザル**							
性別（雄／雌）、動物数	雌雄、32 匹（雌雄各 4 匹／群）							
給餌	非絶食							
溶媒／投与形態	ブデソニド腸溶性徐放顆粒							
投与経路	経口							
投与量 (mg/kg)	コントロール		0.5		2.0		5.0	
試料	血漿							
定量（対象）物質	ブデソニド							
定量方法	LC-MS 法							
投与 3 時間後の血漿中濃度 (nmol/L)	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
1 日目	n.b.t	n.b.t	0.99	0.90	3.01	3.98	8.80	6.61
4 週目	<0.10[1)]	<0.10[1)]	0.72	1.01	2.68	3.76	7.16	5.11
13 週目	<0.10[1)]	<0.10[1)]	0.98	0.66	3.30	4.25	11.5	5.48
26 週目	<0.10[1),2)]	<0.10[1)]	1.15	0.97	4.19	4.53	9.42	7.69
平均値±標準偏差	NA	NA	0.96±0.18	0.89±0.16	3.30±0.65	4.13±0.33	9.22±1.79	6.22±1.17

血漿中濃度は 1 グループ 4 例（雌雄）の動物からの血漿をプールして測定した。
NA：該当なし、n.b.t：血液採取を行わなかった。
1) 定量下限未満
2) 3 例の動物からの血漿をプールして測定

2.6.5.5　　薬物動態試験：分布

該当なし

2.6.5.6　　薬物動態試験：蛋白結合

該当なし

2.6.5.7　　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

該当なし

2.6.5.8　　薬物動態試験：その他の分布試験

該当なし

2.6.5.9　　薬物動態試験：代謝：*In Vivo*

該当なし

2.6.5.10　　薬物動態試験：代謝：*In Vitro*

該当なし

2.6.5.11　　薬物動態試験：推定代謝経路

該当なし

2.6.5.12　　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

該当なし

2.6.5.13　　薬物動態試験：排泄

該当なし

2.6.5.14　　薬物動態試験：排泄：胆汁中

該当なし

2.6.5.15　　薬物動態試験：薬物相互作用

該当なし

2.6.5.16　　薬物動態試験：その他

該当なし