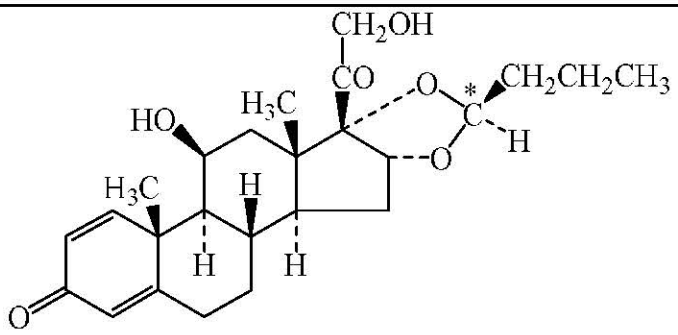
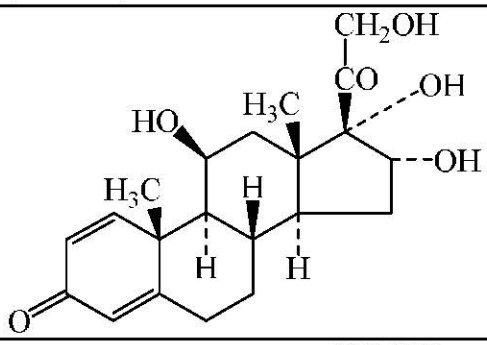
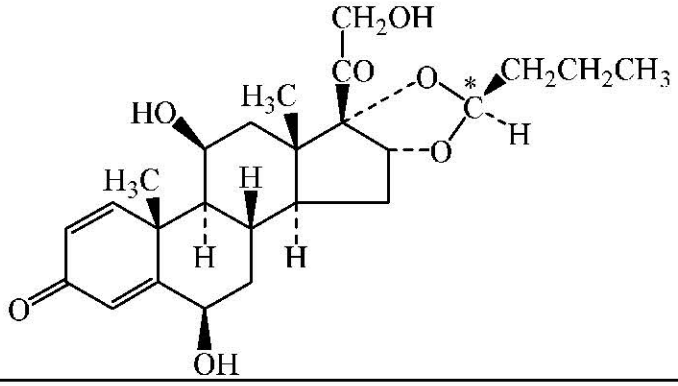
目　次

2.6.4　薬物動態試験の概要文 4
2.6.4.1　まとめ 4
2.6.4.2　分析法 6
2.6.4.3　吸収 7
2.6.4.4　分布 10
2.6.4.5　代謝 14
2.6.4.6　排泄 17
2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用 19
2.6.4.8　その他の薬物動態試験 19
2.6.4.9　考察及び結論 20
2.6.4.10　図表 20
2.6.4.11　参考文献 21

略号一覧

略号	内容
AJG511	ブデソニド 2 mg 注腸フォーム剤
AUC	血中（血漿中）濃度－時間曲線下面積（area under the concentration-time curve）
$AUC_{0\text{-}24h}$	0 時間から 24 時間後までの血中（血漿中）濃度－時間曲線下面積
AUC_{inf}、$AUC_{0\text{-}\infty}$	0 時間から無限時間後までの血中（血漿中）濃度－時間曲線下面積
CL	全身クリアランス（clearance）
C_{max}	最高血中（血漿中）濃度（maximum concentration）
CYP	チトクローム P450（cytochrome P450）
EDTA	エチレンジアミン四酢酸（ethylenediaminetetraacetic acid）
FDA	米国食品医薬品局（Food and Drug Administration）
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（Good Laboratory Practice）
HPLC	高速液体クロマトグラフィー（high performance liquid chromatography）
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィー／タンデムマススペクトロメトリー（liquid chromatography with tandem mass spectrometry）
S9	ホモジネートの 9000g 上清
$t_{1/2}$	血中（血漿中）濃度消失半減期（elimination half-life）
$t_{1/2\alpha}$	α 相の血中（血漿中）濃度消失半減期（elimination half-life at α phase）
$t_{1/2\beta}$	β 相の血中（血漿中）濃度消失半減期（elimination half-life at β phase）
t_{max}	最高血中（血漿中）濃度到達時間（time of maximum concentration）
QC	品質管理（quality control）
V_{β}	β 相における分布容積（volume of distribution at β phase）
V_{ss}	定常状態における分布容積（volume of distribution at steady state）

ブデソニド関連物質の名称一覧

名称	化学構造式	化学名
ブデソニド	 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。	(+)-[(*RS*)-16*α*, 17*α*-Butylidenedioxy-11*β*, 21-dihydroxy-1, 4-pregnadiene-3, 20-dione]
16α-ヒドロキシプレドニゾロン		11*β*, 16*α*, 17*α*, 21-Tetrahydroxy-1, 4-pregnadiene-3, 20-dione
6β-ヒドロキシブデソニド		(*RS*)-16*α*, 17*α*-Butylidenedioxy-6*β*, 11*β*, 21-trihydroxy-1, 4-pregnadiene-3, 20-dione

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

ブデソニドの薬物動態は、イヌを用いたトキシコキネティクス（TK）試験及び公表されている文献を引用してまとめた。

イヌにおける 6 及び 39 週間反復直腸内投与毒性試験における TK 試験は米国食品医薬品局（FDA）の医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に準拠して実施した。TK 試験におけるブデソニドの血漿中濃度は、バリデートされた液体クロマトグラフィー／タンデムマススペクトロメトリー（LC/MS/MS）法で測定した。

（1） 分析法

イヌの TK 試験における血漿中のブデソニドは、[redacted]バリデートされた LC/MS/MS 法により定量した。定量範囲はそれぞれ 0.1～100 ng/mL 及び 0.03～10.0 ng/mL であった。

（2） 吸収

雄マウスに放射性同位元素（^{3}H）標識体である ^{3}H-ブデソニド（50 μg/kg）を単回静脈内投与したときの、血液中ブデソニドの β 相における分布容積（V_{β}）は 20.3 L/kg、全身クリアランス（CL）は 9.04 L/hr/kg、β 相の消失半減期（$t_{1/2\beta}$）は 1.55 時間であった。雄ラットに ^{3}H-ブデソニド（1.5 mg/kg）を静脈内投与したときの血漿中ブデソニドの分布容積は 7.9 L/kg、CL は 1.5 L/hr/kg、平均の消失半減期は 3.4 時間であり、経口投与時のバイオアベイラビリティは 15.6%であった。雌イヌに ^{3}H-ブデソニド（10 及び 100 μg/kg）を静脈内投与したときの血漿中ブデソニドの両投与量における V_{β} は 2.5～7.7 L/kg、CL は 1.0～2.5 L/hr/kg であった。経口投与したときの血漿中ブデソニドはいずれの投与量においても投与後 1 時間以内に最高濃度（C_{max}）に達し、バイオアベイラビリティは両投与量を通じて 9.2～18.8%であった。これらの結果から、検討したいずれの動物においてもブデソニドの分布容積は大きく、消失は速やかであることが示された。また、経口投与時のバイオアベイラビリティは低いことが示された。ブデソニドの ^{3}H-エピマーA を雌イヌに静脈内投与したときの血漿中薬物動態パラメータはいずれも ^{3}H-ブデソニドを静脈内投与した場合と近似しており、エピマー間に顕著な差異は見られなかった。

TK 試験で雌雄イヌにブデソニド注腸フォーム剤（0.6 mg 又は 2 mg）を 1 日 2 回、6 週間直腸内投与したところ、投与 1 日目の血漿中 C_{max} は、いずれの投与量においても 2 ng/mL 未満と低値であった。全ての投与群において、初回及び 2 回目投与後の最高濃度到達時間（t_{max}）の中央値はいずれも 1～2.5 時間であり、吸収は速やかであった。0 時間から 24 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24h}$）の平均値は 1 日目と 42 日目で近似していたことから、反復直腸内投与による蓄積性は見られなかった。雌雄イヌにブデソニド注腸フォーム剤（0.2 mg、0.6 mg 及び 2 mg）をそれぞれ 1 日 2 回、39 週間直腸内投与したところ、投与 1 日目の C_{max} は、いずれの投与量においても 3 ng/mL 未満であり、投与 269 日目の血漿中濃度は、ほとんどが定量下限値未満又は非常に低い値であった。初回及び 2 回目投与後の t_{max}（中央値）は約 1 時間であり、吸収は速やかであった。

(3) 分布

マウスに ^{3}H-ブデソニド（雄では 1.94 及び 2.58～2.71 mg/kg、雌では 1.64～2.11 mg/kg）を単回静脈内投与したところ、放射能は速やかに組織へ分布し、投与後 1 分以内に血液中濃度は多くの組織中濃度に比べて低値となった。全身オートラジオグラムでは、肝臓、腎臓、肺及びリンパ組織へ高濃度に分布した。また、放射能の胎盤通過及び脳への移行が認められた。^{3}H-ブデソニド（74 μg/kg）を単回及び反復皮下投与したところ、いずれの投与においても投与後 4 時間で高濃度に分布した組織は、肝臓、胆汁、軟骨、骨髄、腎臓、甲状腺、精巣上体及び肺であった。単回投与後の組織中放射能濃度は総じて反復投与により増加した。

ラットに ^{3}H-ブデソニド（0.1 mg/kg）を単回皮下投与したときの投与後 24 時間における組織中放射能は、皮膚、白色脂肪、副腎、大腸及び小腸に高く分布し、その濃度は血清中放射能濃度の 20.4～77.0 倍であった。また、放射能の乳汁への移行が認められた。ラットに ^{3}H-ブデソニド（0.1 mg/kg）を 1 日 1 回、7 日間又は 21 日間反復皮下投与したときの組織中放射能濃度は、副腎、皮膚、小腸及び大腸を除いて、単回投与に比べて 2.0～13.7 倍高かった。白色脂肪と小脳では放射能の蓄積傾向が認められたが、その他の組織中濃度は 7 回投与後までにほぼ平衡に達した。

ラット、イヌ及びヒトにおけるブデソニドの血漿たん白結合率は約 90%と報告されている。

(4) 代謝

マウス、ラット及びヒト肝ホモジネートの 9000g 上清（S9）を用いた *in vitro* 試験において、ブデソニドは速やかに代謝された。主代謝物は 6β-ヒドロキシブデソニド及び 16α-ヒドロキシプレドニゾロンと同定された。ブデソニドは 22R エピマーと 22S エピマーの約 1:1 の混合物であり、22R-ブデソニドの主代謝物は 6β-ヒドロキシブデソニド及び 16α-ヒドロキシプレドニゾロン、22S-ブデソニドの主代謝物は、6β-ヒドロキシブデソニド及び 23-ヒドロキシブデソニドと推定された。ブデソニドの主代謝酵素はチトクローム P450（CYP）3A と同定された。

(5) 排泄

マウスに ^{3}H-ブデソニド（雄では 1.94 及び 2.58～2.71 mg/kg、雌では 1.64～2.11 mg/kg）を単回静脈内投与したところ、投与後 1 分で胆汁中に高い放射能濃度が認められた。ラットに ^{3}H-ブデソニド（0.1 mg/kg）を 21 日間反復皮下投与したときの、21 回投与後 168 時間までの投与放射能の排泄率は、尿で 21.3%、糞で 59.8%であった。また、イヌに ^{3}H-ブデソニドを静脈内又は経口投与した場合、いずれの投与においても放射能は主に糞中に排泄された。これらのことから、ブデソニドの主な排泄経路は、胆汁を介した糞中であると考えられた。

2.6.4.2　分析法

血漿中ブデソニドの測定は、イヌに 6 週間直腸内投与及び 39 週間直腸内投与したときの TK 試験〔2.6.6.3.2 項及び 2.6.6.3.3 項参照〕において実施した。定量法は LC/MS/MS 法を用い、バリデーションは FDA の GLP に基づいて実施した。

2.6.4.2.1　被験物質

非臨床試験に用いたブテソニド注腸フォーム剤は、[redacted]で製造されたものを使用した。

2.6.4.2.2　分析法

2.6.4.2.2.1　イヌ TK 試験におけるブデソニドの分析法

(1)　イヌ 6 週間反復直腸内投与

〔概要表番号：2.6.5.2、第 4 部資料番号：4.2.2.1-1〕

イヌの 6 週間反復投与毒性試験〔2.6.6.3.2 項参照〕におけるブデソニドの測定では、K_2EDTA で処理したイヌ（ビーグル）血漿（0.1 mL）に内部標準物質を添加した後、[redacted] LC/MS/MS にて定量した。バリデーションを行った結果、ブデソニドの定量範囲は 0.1～100 ng/mL、QC 試料の精度及び真度（日内、日間）はそれぞれ 13.7%以内及び-4.3～13.8%、定量下限は 0.1 ng/mL であった。血漿試料を 3 回凍結／融解処理及び室温で 24 時間放置してもブデソニドの定量に影響はなかった。抽出試料を 10℃（オートサンプラーの条件）で 89 時間保存しても定量に影響はなかった。血漿試料（K_2EDTA 処理）中ブデソニドは-70℃以下で 141 日間安定であった。

(2)　イヌ 39 週間反復直腸内投与

〔概要表番号：2.6.5.2、第 4 部資料番号：4.2.2.1-2〕

イヌの 39 週間反復投与毒性試験〔2.6.6.3.3 項参照〕におけるブデソニドの測定では、液体ハンドリングロボット（Hamilton Microlab Star）を用い、K_2EDTA で処理したイヌ（ビーグル）血漿（0.15 mL）から[redacted] 6 週間反復投与毒性試験の場合と同様にして LC/MS/MS にて定量した。バリデーションを行った結果、ブデソニドの定量範囲は 0.03～10.0 ng/mL、QC 試料の精度及び真度（日内、日間）はそれぞれ 10.0%以内及び-9.1～14.7%であり、定量下限は 0.03 ng/mL であった。

2.6.4.3　吸収

2.6.4.3.1　単回投与

2.6.4.3.1.1　マウス

雄マウス（NMRI）に ^{3}H-ブデソニドを 50 μg/kg（0.117 μmol/kg）の用量で単回静脈内投与したときの薬物動態を検討した[1)]。血液中ブデソニドの薬物動態パラメータを表 2.6.4.3-1 に示す。

静脈内投与後の血液中ブデソニド濃度は、投与後 0～40 分の α 相と 40 分以降の β 相からなる二相性の消失を示した。α 相の半減期（$t_{1/2\alpha}$）は 0.062 時間、V_{β} は 20.3 L/kg、CL は 9.04 L/hr/kg、$t_{1/2\beta}$ は 1.55 時間であった。投与後 2 分では血液中総放射能の約 84%が未変化体として存在したが、投与後 4 時間では約 6%であった。

これらのことから、ブデソニドは分布容積が大きく、体内から速やかに消失することが示された。

表 2.6.4.3-1　雄マウスに ^{3}H-ブデソニド 50 μg/kg を単回静脈内投与したときの血液中ブデソニドの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	ブデソニド
$t_{1/2\alpha}$（hr）	0.062
$t_{1/2\beta}$（hr）	1.55
CL（L/hr/kg）	9.04
V_{β}（L/kg）	20.3
V_{ss}（L/kg）	9.4
MRT（hr）	1.04

値は n=5 の平均血液中濃度より算出した。

Andersson 1986　Table1 より作成

2.6.4.3.1.2　ラット

雄ラット（Sprague-Dawley）にブデソニドを単回静脈内及び経口投与したときの薬物動態を検討した[2)]。^{3}H-ブデソニドを 1.5 mg/kg の用量で静脈内投与したとき、血漿におけるブデソニドの $AUC_{0-\infty}$は 1011.7 ng·hr/mL、消失相の $t_{1/2}$ は 3.4 時間、CL は 1.5 L/hr/kg、分布容積は 7.9 L/kg であった。ブデソニドを 1.5 mg/kg の用量で経口投与したとき、ブデソニドの血漿中濃度は投与後 10 分で C_{max}（92.6 ng/mL）に達した。ブデソニドは血漿中に投与後 3 時間まで検出され、$t_{1/2}$ は 3.8 時間であった。$AUC_{0-\infty}$は 158.0 ng·hr/mL であり、ブデソニドの経口投与時のバイオアベイラビリティは 15.6%であった。

雄ラット（Sprague-Dawley）に ^{3}H-ブデソニドを 0.1 mg/kg の用量で単回皮下投与したときの血液中放射能濃度推移を検討した[3)]。血液中放射能濃度は皮下投与 1 時間後に C_{max}（11.82 ng eq./mL）に達した。その後、見かけの半減期 2.2 時間で消失し、投与後 6 時間では C_{max} の 39%、8 時間では 36%に減少し、24 時間では検出されなかった。

以上の結果から、ラットではブデソニドの分布容積は大きく、消失は速やかであることが示された。また、経口投与時のバイオアベイラビリティは低いことが示された。

2.6.4.3.1.3　イヌ

雌イヌ（ビーグル）に ^{3}H-ブデソニド（エピマーA：エピマーB＝57：43 及び 51：49）を 23 及び 230 nmol/kg（10 及び 100 μg/kg）の用量で単回静脈内及び経口（ゼラチンカプセルを使用）投

与、並びに ^{3}H-エピマーA（エピマーA：エピマーB＝98：2）を 23 nmol/kg（10 μg/kg）の用量で単回静脈内投与したときの薬物動態を検討した[4)]。血漿中薬物動態パラメータを表 2.6.4.3-2 に示す。

^{3}H-ブデソニドを静脈内投与後の血漿中におけるブデソニドの $t_{1/2\beta}$ は、23 nmol/kg 投与では 1.9～2.1 時間、230 nmol/kg 投与では 1.8～3.0 時間であった。両投与量を通して V_{β} は 2.5～7.7 L/kg、CL は 1.0～2.5 L/hr/kg であった。このことから、ブデソニドの分布容積は大きく、全身からの消失は速やかであった。^{3}H-ブデソニドを経口投与したときの血漿中におけるブデソニド濃度は、23 及び 230 nmol/kg 投与のいずれにおいても投与後 1 時間以内に最高値に達し、速やかな吸収を示した。ブデソニドのバイオアベイラビリティは、23 及び 230 nmol/kg 投与でそれぞれ 9.2～16.2%及び 18.3～18.8%であった。

^{3}H-エピマーA を静脈内投与したときの血漿中薬物動態パラメータはいずれも ^{3}H-ブデソニドを静脈内投与した場合と近似し、エピマー間の動態に顕著な差異はみられなかった。

表 2.6.4.3-2　雌性イヌに ^{3}H-ブデソニドを単回静脈内及び経口投与並びにエピマーA を静脈内投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	ブデソニド				エピマーA
	投与量 23 nmol/kg		投与量 230 nmol/kg		投与量 23 nmol/kg
	Dog A	Dog B	Dog A	Dog C	Dog B
$t_{1/2\beta}$ （hr）	1.9	2.1	3.0	1.8	1.3
V_{β} （L/kg）	5.2	7.7	6.9	2.5	4.8
CL （L/hr/kg）	1.8	2.5	1.6	1.0	2.6
バイオアベイラビリティ（%）	16.2	9.2	18.3	18.8	NA

バイオアベイラビリティ以外は静脈内投与時の薬物動態パラメータを示す。
値は個別値（n=1）を示す。
NA：該当せず。

Ryrfeldt 1979　Table2 より作成

2.6.4.3.2　反復投与

2.6.4.3.2.1　イヌ

〔概要表番号：2.6.5.4.1 及び 2.6.5.4.2、第 4 部資料番号：4.2.3.2-1 及び 4.2.3.2-2〕

雌雄イヌ（ビーグル）にブデソニドを 0.6 mg 又は 2 mg 含む 25 mL の注腸フォーム剤を 1 日 2 回、約 6 時間の投与間隔で 6 週間反復直腸内投与したときの TK 試験を実施した〔2.6.6.3.2 項参照〕。血漿中ブデソニド濃度は投与 1 日目と 42 日目の初回投与から 24 時間後まで測定した。ブデソニドの 0.6 mg 投与における 1 日全体の C_{max} は雄で 0.329 ng/mL、雌で 0.979 ng/mL、2 mg 投与における C_{max} は雄で 1.53 ng/mL、雌で 1.99 ng/mL であった。全ての投与群において、初回及び 2 回目投与後の t_{max} の中央値は 1～2.5 時間であった。投与 1 日目では雌雄ともに用量の増加に伴い曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$）は増加した。投与 42 日目の雄では曝露量の増加割合は少なく、雌では曝露量の明らかな増加はみられなかった。2 回目投与後の $AUC_{6\text{-}24h}$ は、初回投与後の $AUC_{0\text{-}6h}$ に比べて高い傾向を示したが、$AUC_{0\text{-}24h}$ の平均値は 1 日目と 42 日目で近似していたことから、反復直腸内投与による蓄積性はみられなかった。また国内第 I 相試験〔5.3.3.1-1 項参照〕の結果から、ブテソニドの蓄積性はヒトにおいても認められていない。

雌雄イヌ（ビーグル）にブデソニドの 0.2 mg、0.6 mg 又は 2 mg を含む 25 mL の注腸フォーム剤を 1 日 2 回、約 6 時間の投与間隔で 39 週間反復直腸内投与したときの TK 試験を実施した〔2.6.6.3.3 項参照〕。血漿中ブデソニド濃度は投与 1 日目と 269 日目の初回投与から 24 時間後まで測定した。雌雄ともに投与 1 日目における C_{max} 及び AUC_{0-24h} は投与量の増加に伴い増加した。AUC_{0-24h} はほぼ用量比に従って増加したが、C_{max} は用量比以下の増加であった。投与 1 日目と 269 日目の比較では、いずれの用量においても血漿中濃度は反復投与により定量下限値未満又は非常に低い値となり、C_{max} は投与 1 日目に比べて 269 日目では 11%又はそれ以下となった。AUC_{0-24h} も同様に反復投与により低下し、投与 1 日目に比べて 9%又はそれ以下となった。この原因については不明であるが、ブデソニドの代謝酵素の誘導作用に起因する可能性が考えられる。なお、国内第 I 相試験〔5.3.3.1-1 項参照〕の結果から、同様の現象はヒト 5 日間投与では認められていない。いずれの用量においても雌雄ともに初回及び 2 回目投与後の t_{max} は投与後 1 時間に得られ、吸収は速やかであった。投与 1 日目において、1 日 0.2 mg の 2 回投与では C_{max} 及び AUC に明確な性差は認められなかったが、1 日 0.6 mg 及び 2 mg の 2 回投与では、一貫して雄に比べて雌で高く、性差が見られた。

2.6.4.4　分布

2.6.4.4.1　組織分布

2.6.4.4.1.1　マウス単回静脈内投与

雄有色及び妊娠マウス（C57BL）に ^{3}H-ブデソニドを雄は 1.94 mg/kg 及び 2.58～2.71 mg/kg、雌は 1.64～2.11 mg/kg の用量で単回静脈内投与し、所定の時間に全身オートラジオグラフィー法による放射能の組織分布を検討した。一部の組織では、HPLC により放射能の分析を行った[1)]。

静脈内投与後の放射能は、速やかに組織に分布した。血液中濃度は、投与後 1 分以内に多くの組織中濃度に比べて低値となった。放射能は肝臓及び腎臓へ最も高く分布し、次いで肺、リンパ組織（脾臓、胸腺など）及び副腎皮質へ多く分布した。放射能はわずかながら血液－脳関門を通過し、脳室、脈絡叢、小脳へ分布した。大脳への分布は認められなかった。妊娠マウスでは胎児の副腎で高い放射能が認められた。肝臓及び腎臓中放射能濃度はほぼ血液中放射能濃度に準じて推移したが、これらの濃度は血液中濃度に比べてそれぞれ約 10 倍及び約 4 倍であった。肺、脾臓及び脳中放射能は、投与後 4 時間まで主に未変化体として存在した。肝臓中放射能は、検討したいずれの時間においても主に極性代謝物として存在し、ブデソニドが肝臓で速やかに代謝されることが示された。投与後 1 時間における腎臓中放射能の大半は極性代謝物として存在した。

2.6.4.4.1.2　マウス反復皮下投与

雄マウス（CD-1）に ^{3}H-ブデソニドを 74 μg/kg の用量で 1 日 1 回、14 日間反復皮下投与したときの、単回、3 回及び 14 回投与の各最終投与後 4、24 時間及び 5 日における放射能の組織分布を定量的オートラジオグラフィー法で検討した[5)]。その結果を表 2.6.4.4-1 に示す。

^{3}H-ブデソニドを単回及び反復皮下投与したところ、いずれの投与においても投与後 4 時間で高濃度に分布した組織は肝臓、胆汁、軟骨、骨髄、腎臓、甲状腺、精巣上体及び肺であった。単回投与後の放射能濃度は多くの組織で低値であったが、反復投与により増加し、14 回投与後 5 日における組織中放射能濃度の平均値は 3 回投与後の場合に比べ平均で 2.7 倍高値を示した。

表 2.6.4.4-1　雄マウスに ^{3}H-ブデソニドを 73 µg/kg の用量で単回又は 1 日 1 回、3 及び 14 日間反復皮下投与したときの放射能の組織分布

	放射能濃度（ng equiv./g 組織）								
投与回数	1	1	1	3	3	3	14	14	14
最終投与後の時間	4 時間	24 時間	5 日	4 時間	24 時間	5 日	4 時間	24 時間	5 日
副腎皮質	5.96	0.99 ± 0.74	*0.41*	10.3	3.22	0.72	22.5	2.31	1.23
副腎髄質	4.23	0.99 ± 0.74	*0.41*	5.66	1.01	0.72	10.3	2.31	1.23
胆汁	1474	16.4 ± 5.07	4.52	930	32.0	9.26	3581	26.1	13.6
骨髄	15.9	0.79 ± 0.18	<0.14	14.4	1.35	1.14	39.3	7.35	1.83
脳	*0.39*	<0.14	<0.14	1.01	*0.15*	<0.14	2.59	0.73	*0.58*
褐色脂肪	8.42	3.22 ± 0.86	0.39	11.7	8.05	3.47	37.1	6.73	2.61
軟骨	16.1	1.89 ± 0.44	<0.14	20.0	2.63	1.00	32.5	6.07	1.11
精巣上体	12.4	0.97 ± 0.06	<0.14	14.6	1.71	*0.50*	29.9	4.26	2.36
涙	4.49	0.95 ± 0.77	<0.14	5.92	0.92	*0.45*	12.7	1.89	0.88
眼球、レンズ	*0.15*	<0.14	<0.14	*0.23*	<0.14	*0.32*	1.52	0.71	0.64
胃粘膜	6.69	0.68 ± 0.12	<0.14	7.98	1.51	0.75	20.2	2.95	2.81
ハーダー腺	6.10	1.42 ± 0.30	<0.14	14.5	3.34	0.67	19.1	4.93	2.00
血液（心臓）	3.90	*0.70 ± 0.08*	*0.28*	5.55	0.74	1.21	11.7	3.18	1.02
肝臓	38.2	3.86 ± 1.00	0.90	41.2	9.78	1.87	74.6	12.9	4.96
肺	10.9	1.43 ± 0.64	0.65	10.2	5.66	2.47	34.9	2.88	5.66
リンパ腺	6.76	0.76 ± 0.37	0.14	7.35	0.88	0.67	19.4	3.06	1.71
膵臓	6.69	0.81 ± 0.69	<0.14	7.32	0.93	0.67	14.1	2.48	1.78
腎皮質	11.9	0.94 ± 0.23	*0.21*	12.8	2.88	0.67	21.0	3.39	2.18
腎髄質（内側）	7.57	0.94 ± 0.23	*0.21*	9.93	1.11	0.67	20.4	3.39	1.38
腎髄質（外側）	9.67	0.94 ± 0.23	*0.21*	13.5	2.60	0.67	20.1	3.39	2.18
唾液腺	6.18	0.66 ± 0.02	<0.14	7.76	1.69	*0.45*	13.6	2.73	1.26
投与部位	66.2	91.9 ± 35.0	39.3	310	162	121	456	371	289
骨格筋	4.23	*0.42 ± 0.13*	<0.14	3.47	0.81	*0.34*	5.77	1.59	1.49
皮膚	7.76	1.31 ± 0.15	0.71	14.0	2.76	1.38	13.8	5.59	4.23
脾臓	6.91	0.75 ± 0.17	<0.14	10.1	0.84	1.19	16.1	2.65	1.77
精巣	2.98	*0.36 ± 0.03*	<0.14	5.00	0.63	*0.23*	6.62	1.67	1.49
甲状腺	10.8	1.76 ± 0.81	<0.14	10.6	5.48	0.89	26.8	4.30	1.90
白色脂肪	3.08	1.50 ± 0.60	*0.51*	2.59	3.00	1.99	22.2	15.2	9.56
LLOQ	1.71	0.74 ± 0.03	0.76	1.04	0.86	0.63	0.97	0.79	0.63

値は n=1 における組織 3 切片の平均を示す。但し、単回投与 24 時間は n=3 における組織 3 切片の平均±標準偏差を示す。
測定値<0.14 は検出下限値未満あるいは目視で放射能が検出されないことを示す。イタリックの測定値は定量下限値（LLOQ）未満を示す。

Mars 2013　Table 2 より引用

2.6.4.4.1.3　ラット単回皮下投与

雄ラット（Sprague-Dawley）に ^{3}H-ブデソニドを 0.1 mg/kg の用量で単回皮下投与したときの組織中放射能濃度を検討した[3)]。その結果を表 2.6.4.4-2 に示す。

投与後 24 時間では、皮膚、白色脂肪、副腎、大腸及び小腸に最も高い放射能濃度が認められ、その濃度は血清中放射能濃度の 20.4～77.0 倍であった。次いで褐色脂肪、前立腺、下垂体、甲状腺、腎臓及び肝臓に高く、血清中放射能濃度の 4.6～13.1 倍であった。投与後 48 時間では、血清、膀胱、顎下腺、前立腺、副腎、皮膚、小腸及び大腸における濃度は投与後 24 時間の濃度に比べて減少傾向を示したが、他の組織では投与後 24 時間値とほぼ同じ濃度であった。投与後 48 時間における投与放射能量に対する組織内放射能の残存率は、白色脂肪で 7.79%、皮膚で 0.37%、筋肉で 0.22%、肝臓で 0.13%及び血液で 0.07%であり、その他の組織はいずれも 0.04%以下であった。

2.6.4.4.1.4　ラット反復皮下投与

雄ラット（Sprague-Dawley）に ^{3}H-ブデソニドを 0.1 mg/kg の用量で 1 日 1 回、7 日間又は 21 日間反復皮下投与したときの組織中放射能濃度を測定した[3)]。その結果を単回投与の結果と合わせて表 2.6.4.4-2 に示す。7 回及び 21 回投与後 24 時間までは、副腎、皮膚、小腸及び大腸を除く各組織に単回投与群の 2.0～13.7 倍の濃度が認められた。しかしながら、白色脂肪及び小脳を除いた組織の放射能濃度は、7 回投与後までにほぼ平衡に達した。白色脂肪及び小脳における放射能濃度は、21 回投与群が 7 回投与群に比べて高く、蓄積傾向が認められた。21 回投与後 48 時間では、各組織に単回投与群の 2.1～21.6 倍の濃度が認められた。また、前立腺、大脳、大腸及び副腎では 21 回投与後 24 時間の値に比べて減少したが、他の組織では 21 回投与後 24 時間とほぼ同等の濃度が認められた。

表 2.6.4.4-2　ラットに ^{3}H-ブデソニド 0.1mg/kg を 1 日 1 回反復皮下投与したときの放射能の組織分布

組織名	最終投与後 24 時間			最終投与後 48 時間	
	単回	7 回	21 回	単回	21 回
血清	0.70 ± 0.02	1.88 ± 0.03	1.40 ± 0.16*	0.46 ± 0.03	1.09 ± 0.21
血液	0.70 ± 0.08	7.71 ± 2.29	5.77 ± 0.90*	1.13 ± 0.40	10.66 ± 4.35
大脳	0.19 ± 0.01	1.18 ± 0.13	2.60 ± 0.95	0.26 ± 0.03	1.30 ± 0.11**
小脳	0.20 ± 0.02	1.09 ± 0.06	1.68 ± 0.11**	0.22 ± 0.01	1.36 ± 0.09**
下垂体	5.01 ± 0.37	18.02 ± 0.74**	ND	5.40 ± 1.00	ND
甲状腺	4.29 ± 0.71	18.34 ± 0.11	9.60 ± 0.41**	3.12 ± 0.56	6.68 ± 2.39
眼球	0.32 ± 0.04	1.27 ± 0.09	1.16 ± 0.02**	0.33 ± 0.07	0.97 ± 0.13*
顎下腺	2.30 ± 0.09	6.82 ± 0.84	5.84 ± 0.63*	1.21 ± 0.11	4.80 ± 1.51
胸腺	0.89 ± 0.04	8.10 ± 0.59	12.05 ± 6.07	1.13 ± 0.57	24.39 ± 16.59
心臓	0.60 ± 0.11	3.31 ± 0.79*	2.43 ± 0.34**	0.55 ± 0.06	3.13 ± 0.85
肺	1.72 ± 0.40	7.43 ± 1.77*	4.85 ± 0.50**	1.29 ± 0.10	7.46 ± 3.82
肝臓	3.24 ± 1.30	11.83 ± 2.82**	9.21 ± 0.83*	2.39 ± 0.36	7.88 ± 2.29
腎臓	4.02 ± 1.38	16.33 ± 1.53	17.14 ± 2.54*	3.20 ± 0.21	17.88 ± 5.45

表 2.6.4.4-2　ラットに ^{3}H-ブデソニド 0.1mg/kg を 1 日 1 回反復皮下投与したときの放射能の組織分布（つづき）

組織名	最終投与後 24 時間			最終投与後 24 時間	
	単回	7 回	21 回	単回	21 回
副腎	27.24 ± 20.15	16.38 ± 0.99	20.51 ± 5.57	3.47 ± 0.28	13.34 ± 1.73*
脾臓	1.05 ± 0.18	4.99 ± 0.62	4.73 ± 0.62**	0.81 ± 0.11	5.34 ± 1.92
膵臓	2.41 ± 1.07	8.27 ± 1.50	7.20 ± 2.28	2.52 ± 0.42	6.40 ± 2.38
筋肉	0.51 ± 0.04	2.35 ± 0.20	2.65 ± 0.46*	0.53 ± 0.08	2.45 ± 0.48*
白色脂肪	39.13 ± 7.82	149.16 ± 9.54	199.10 ± 15.11**	37.94 ± 3.13	228.49 ± 96.23
皮膚	53.89 ± 49.75	27.44 ± 1.56	35.82 ± 9.14	5.18 ± 0.36	25.99 ± 3.33*
褐色脂肪	9.14 ± 1.49	63.64 ± 12.73*	82.67 ± 36.03	7.81 ± 1.75	70.88 ± 32.31
前立腺	7.62 ± 1.43	19.23 ± 1.16	24.74 ± 7.45	2.92 ± 0.23	9.07 ± 2.93
膀胱	1.60 ± 0.22	7.00 ± 1.16	6.75 ± 1.37*	1.06 ± 0.13	5.46 ± 1.34
精巣	0.24 ± 0.02	1.51 ± 0.25	1.98 ± 0.50	0.26 ± 0.01	1.69 ± 0.25*
胃	2.24 ± 0.36	6.04 ± 0.58	8.88 ± 3.21	1.55 ± 0.36	9.24 ± 3.13
小腸	14.26 ± 5.79	20.38 ± 2.11	18.06 ± 3.74	2.07 ± 0.12	17.20 ± 5.40
大腸	18.87 ± 10.56	30.39 ± 7.38	31.21 ± 6.96	4.40 ± 0.43	18.10 ± 5.67

値はブデソニド換算濃度（ng eq./g 又は mL）を 3 例平均 ± SE で示し、全例で放射能が検出されなかった場合は ND（検出されず）と表示した。
*、**：単回投与後の値に比べて有意差あり（$p < 0.05$、$p < 0.01$）

野口　1985　表 1 より作成

2.6.4.4.2　胎児移行

妊娠マウス（C57BL）に ^{3}H-ブデソニドを 1.64～2.11 mg/kg の用量で単回静脈内投与し、所定の時間に全身オートラジオグラフィー法による放射能の組織分布を検討した[1)]。その結果、胎児の副腎で高い放射能が認められ、放射能の胎児移行が認められた。

妊娠 10 日目及び 17 日目のラット（Sprague-Dawley）に ^{3}H-ブデソニドを 0.1 mg/kg の用量で単回皮下投与し、投与後 20 分、1、2、4 及び 8 時間における組織中放射能濃度を検討した[3)]。妊娠 10 日目では、皮下投与後 20 分以降 8 時間まで子宮、卵巣、胎盤及び胎児に放射能が認められた。妊娠 17 日目では、子宮、卵巣、胎盤及び胎児に加え羊膜及び羊水に放射能が認められ、^{3}H-ブデソニドは胎盤通過し、胎児へ移行することが示された。

2.6.4.4.3　乳汁移行

授乳中ラット（Sprague-Dawley）に ^{3}H-ブデソニドを 0.1 mg/kg の用量で単回皮下投与し、投与後 1、2、4、6 及び 24 時間における乳汁及び血液中放射能濃度を測定した[3)]。

乳汁中放射能は投与後 6 時間に最高濃度（210 ng eq./mL）に達し、24 時間後では最高濃度の 7%にまで減少した。また、乳汁中放射能濃度はいずれの時点においても血液中放射能濃度より高く（投与後 6 時間では 39.3 倍）、^{3}H-ブデソニドは乳汁へ移行することが示された。

2.6.4.4.4　血漿たん白質との結合

ラット、イヌ及びヒトにおけるブデソニドの血漿たん白結合率は約 90%であると報告されている[1) 6)]。

2.6.4.5　代謝

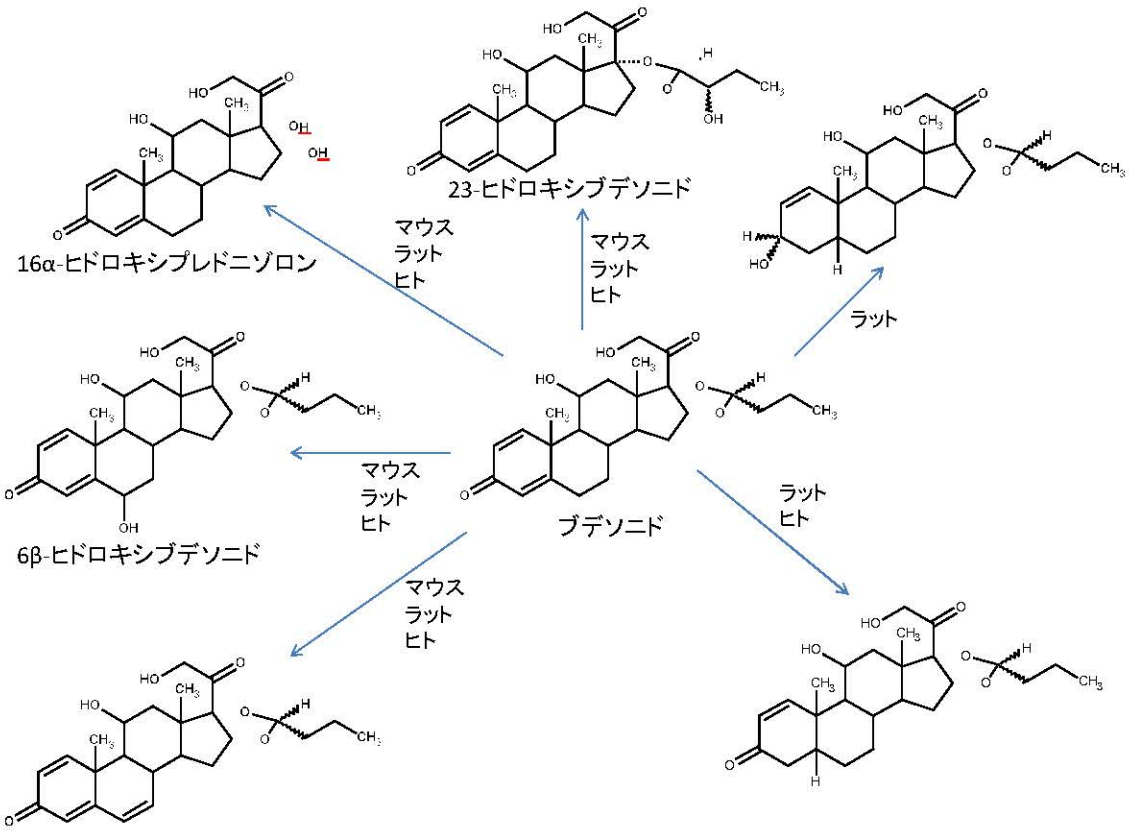
2.6.4.5.1　代謝経路

公表されているマウス、ラット及びヒト肝 S9 を用いた *in vitro* 試験[6) 7) 8) 9)] 及び *in vivo* 試験[10)] を用いて、ブデソニドの代謝を評価した。

^{3}H-ブデソニドの各エピマーとともにヒト肝 S9 をインキュベーションし、生成した代謝物の構造について HPLC 及びマススペクトロメトリーを用いて検討するとともに、ヒトに ^{3}H-ブデソニドを静脈内投与したときに生成する血漿中代謝物と比較した[8)]。ヒト肝 S9 を用いた *in vitro* 試験では 4 種の代謝物が生成し、そのうち主代謝物は 6β-ヒドロキシブデソニド及び 16α-ヒドロキシプレドニゾロンと同定された。ヒト肝 S9 で生成した代謝物と血漿中代謝物（*in vivo*）の HPLC パターンを比較したところいずれも類似し、代謝物プロファイルに質的な差は見られなかった。

また、雌雄マウス（NMRI）、雌雄ラット（Sprague-Dawley）及びヒト（男女）の肝 S9 を用いて、ブデソニドのエピマーである 22R-ブデソニドと 22S-ブデソニドの代謝を検討した[9)]。各エピマーは肝 S9 により代謝され、多種の代謝物を生成した（図 2.6.4.5-1 参照）。いずれの動物種においても酸化が主代謝経路であり、マウスとヒトでは近似した代謝プロファイルを示した。ラットでは還元も主な代謝経路として認められた。22R エピマーでは主に 16α-ヒドロキシプレドニゾロン及び 6β-ヒドロキシブデソニドを生成するのに対し、22S エピマーでは主に 6β-ヒドロキシブデソニド及び 23-ヒドロキシブデソニドを生成し、エピマー間で主代謝経路に相違が見られた。この相違は、ブデソニドの非対称な 16α-17α-アセタールの基質選択性によるものと推察された。22R エピマーの代謝速度は 22S エピマーに比べてマウスでは約 5 倍、ヒトでは約 2 倍速かったが、ラットではほぼ同等であり種差が見られた。また、ラットでは代謝速度に著しい性差がみられ、主に 6β-水酸化活性が雌に比べて雄で高いことに起因するものと推察された。

なお、その他の代謝物として、*in vitro* 実験において硫酸抱合体の生成の可能性が報告されている[11)]。



Edsbäcker 1987　Fig 1 より作成

図 2.6.4.5-1　　ブデソニドの推定代謝経路

2.6.4.5.1.1　肝 S9 における代謝速度

雄ヘアレスマウス（hr/hr-Bom）、雄ラット（Sprague-Dawley）及びヒト（5 例）の肝 S9 とともに ^{3}H-ブデソニド、^{3}H-トリアムシノロンアセトニド及び ^{3}H-ヒドロコルチゾンをそれぞれ 0.1 μmol/L 及び 1 μmol/L の濃度でインキュベーションし、これらの経時的な濃度変化を HPLC-UV 法で測定することにより消失半減期を算出した[7)]。ラット及びマウスの結果を表 2.6.4.5-1 に示し、ヒトの結果を表 2.6.4.5-2 に示す。

マウス肝 S9 における半減期は、ブデソニド、トリアムシノロンアセトニド、ヒドロコルチゾンの順に短かった。ラット肝 S9 における半減期はヒドロコルチゾン、ブデソニド、トリアムシノロンアセトニドの順に短かった。ヒト肝 S9 における半減期は、トリアムシノロンアセトニドが 13～68 分、ヒドロコルチゾンが 40～67 分であったのに対し、ブデソニドは 7～23 分であり、ブデソニドは他のステロイドと比較し速やかに代謝された。22R-ブデソニドの代謝速度は 22S-ブデソニドに比べて速い傾向を示した。

表 2.6.4.5-1　ヘアレスマウス及びラット肝 S9 におけるブデソニド、ヒドロコルチゾン及びトリアムシノロンアセトニドの消失半減期

グルココルチコイド	実験回	半減期（分）			
		マウス肝臓		ラット肝臓	
		0.1 μmol/L	1 μmol/L	0.1 μmol/L	1 μmol/L
ヒドロコルチゾン	実験 1	82	165	17	14
	実験 2	113	140	--	21
トリアムシノロンアセトニド	実験 1	24	32	196	161
	実験 2	21	34	--	186
ブデソニド	実験 1	22	20	33	28
	実験 2	17	20	--	38
22R-ブデソニド	実験 1	8	8	25	23
	実験 2	7	8	--	29
22S-ブデソニド	実験 1	36	37	44	36
	実験 2	26	38	--	48

--：測定値なし

Andersson 1982　Table 3 より作成

表 2.6.4.5-2　ヒト肝 S9 におけるブデソニド、ヒドロコルチゾン及びトリアムシノロンアセトニドの消失半減期

グルココルチコイド	半減期（分）						
	肝臓 1		肝臓 2		肝臓 3	肝臓 4	肝臓 5
	0.1 μmol/L	1 μmol/L	0.1 μmol/L	1 μmol/L	1 μmol/L	1 μmol/L	1 μmol/L
ヒドロコルチゾン	40	46	42	47	41	67	58
トリアムシノロンアセトニド	68	43	17	16	13	67	53
ブデソニド	22	22	8	9	7	23	20
22R-ブデソニド	16	14	6	7	6	15	13
22S-ブデソニド	31	32	9	10	8	38	30

Andersson 1982　Table 2 より作成

2.6.4.5.1.2　代謝酵素の同定

^{3}H-ブデソニドの各エピマーとともにヒト肝 S9 をインキュベーションし、生成した代謝物の代謝酵素について HPLC 及びマススペクトロメトリーを用いて検討した[8)]。

ヒト肝 S9 を用いた *in vitro* 試験では、主代謝物の 6β-ヒドロキシブデソニド及び 16α-ヒドロキシプレドニゾロンのほか、2 種の代謝物が生成した。これらの代謝物は、CYP 阻害剤である SKF-525-A を添加した場合及び NADPH 生成系非存在下ではいずれも生成しなかった。また、ブデソニドは熱失活させた肝 S9 及びサイトゾル中においても代謝されなかった。これらのことから、ブデソニドは CYP 酵素により代謝されることが示された。

ブデソニドの 22R エピマー（50 μmol/L）をヒト肝ミクロソーム（男女 10 名）とともにインキュベーションし、代謝物濃度を HPLC で測定することにより、CYP 活性とブデソニド代謝物生成の相関を算出した。併せて、プールしたヒト肝ミクロソームを用いて、22R エピマーの代謝活性に及ぼす種々CYP 阻害剤及び CYP の抗体の影響を評価することにより、ブデソニドの代謝酵素を特定した[12)]。その結果、16α-ヒドロキシプレドニゾロン及び 6β-ヒドロキシブデソニドはヒト肝ミクロソーム中の CYP3A によって生成することが示された。

2.6.4.6　排泄

2.6.4.6.1　マウス

雌雄マウスに ^{3}H-ブデソニドを雄は 1.94 mg/kg 及び 2.58～2.71 mg/kg、雌は 1.64～2.11 mg/kg の用量で単回静脈内投与したときの、放射能の体内分布について全身オートラジオグラフィー法で検討した[1)]。

投与後 1 分で高濃度の放射能が胆汁中に認められ、投与後 5 分における胆汁中の放射能濃度は少なくとも血液中濃度の 16 倍となった。腎を介した尿への放射能排泄がみられたが、その程度は胆汁に比べて少ないことから、放射能の主な排泄経路は胆汁を介した糞中であることが示唆された。

2.6.4.6.2　ラット

雄ラット（n=3）に ^{3}H-ブデソニドを 0.1 mg/kg の用量で 1 日 1 回、21 日間反復皮下投与したときの、尿及び糞中への放射能排泄を検討した[3)]。

毎回投与後 24 時間までの尿及び糞中への放射能排泄率は、2 回投与以降それぞれ約 20%及び約 60%とほぼ一定であり、投与回数による影響は見られなかった。21 回投与後 168 時間までの排泄率は、尿で 21.3%、糞で 59.8%であり、尿糞合わせた排泄率は 81.1%であった。このことから、^{3}H-ブデソニドの主排泄経路は糞中であることが示された。

胆管カニュレーションを施した雄ラットに、^{3}H-ブデソニドを 0.1mg/kg の用量で静脈内投与し、放射能の胆汁中排泄及び腸肝循環について検討した[3)]。

静脈内投与後 4 時間までの胆汁中に投与放射能の 72.2%が排泄され、主排泄経路は胆汁を介することが示された。得られた放射能を含む胆汁を、胆管カニュレーションを施した別のラットの十二指腸に投与したところ、投与後 48 時間までに胆汁及び尿中へそれぞれ投与放射能量の 20.6%及び 4.4%が排泄され、合計 25.1%が排泄された。これらの結果から、静脈内投与された ^{3}H-ブデソニドは主に胆汁を介して消化管へ排泄され、その一部の放射能は再度吸収されるという腸肝循環を受けることが示された。しかしながら、再吸収の割合は少なく、胆汁中に排泄された放射能の多くは直接糞中へ排泄されるものと考えられる。

2.6.4.6.3　イヌ

雌イヌ（ビーグル）に ^{3}H-ブデソニド（エピマーA：エピマーB＝57：43 及び 51:49）を 23 及び 230 nmol/kg（10 及び 100 μg/kg）の用量で単回静脈内及び経口（ゼラチンカプセルを使用）投与並びに ^{3}H-エピマーA（エピマーA：エピマーB＝98：2）を 23 nmol/kg（10 μg/kg）の用量で単回静脈内投与したときの放射能の尿糞中排泄を検討した[4)]。累積放射能排泄率を表 2.6.4.6-1 に示す。

表 2.6.4.6-1　イヌに ^{3}H-ブデソニドを静脈内及び経口投与したときの放射能の累積排泄率

時間（hr）	放射能の排泄率（投与量に対する%）																	
	iv（23 nmol/kg）[a]				iv（230 nmol/kg）[a]				iv（23 nmol/kg）[b]		po（23 nmol/kg）[a]				po（230 nmol/kg）[a]			
	イヌ A		イヌ B		イヌ A		イヌ C		イヌ B		イヌ A		イヌ B		イヌ A		イヌ C	
	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
0～24	8.9	32.8	11.6	0.1	8.9	－	4.6	33.3	4.7	49.7	12.6	－	11.1	47.3	12.1	11.1	13.9	25.4
0～48	12.7	53.8	16.5	50.8	12.9	50.2	6.6	49.9	6.1	66.3	18.9	32.4	13.6	58.3	16.6	55.3	18.6	56.1
0～72	15.1	62.3	18.7	55.1	15.6	65.6	7.7	53.9	7.1	70.4	23.3	54.3	14.6	61.4	19.1	59.9	20.7	57.4
尿＋糞	77.4		73.8		81.2		61.6		77.5		77.6		76.0		79.0		78.1	

a：ブデソニドを投与、b：エピマーA を投与、－：測定値なし
iv：静脈内投与、po：経口投与

Ryrfeldt 1979　Table 3 より作成

イヌ2例に23 nmol/kgを静脈内投与したときの投与後72時間までの個体別尿中放射能排泄率は投与量の15.1%及び18.7%であり、糞中排泄率は62.3%及び55.1%であった。同様にしてイヌ2例に230 nmol/kgを静脈内投与した場合は、尿へ15.6%及び7.7%、糞へ65.6%及び53.9%が排泄された。^{3}H-エピマーAの23 nmol/kgを静脈内投与（n=1）したときには、尿へ7.1%、糞へ70.4%が排泄された。

^{3}H-ブデソニドをイヌ2例に経口投与した場合の放射能排泄率は、23 nmol/kg投与で尿へ23.3%及び14.6%、糞へ54.3%及び61.4%であり、230 nmol/kg投与では、尿へ19.1%及び20.7%、糞へ59.9%及び57.4%であった。

これらの結果から、静脈内及び経口投与のいずれにおいても、投与された放射能の主排泄経路は糞中であり、その排泄率に投与経路並びに投与量による差異はみられなかった。また、エピマー間で放射能排泄に顕著な相違はみられなかった。これらのことから、^{3}H-ブデソニドの主排泄経路は胆汁を介した糞中であることが示され、経口投与時の消化管からの吸収性は良好であることが示唆された。

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

臨床薬理試験に記載した〔2.7.2項参照〕。

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

該当する試験は実施していない。

2.6.4.9　考察及び結論

ブデソニドの薬物動態について、イヌを用いたTK試験及び公表されている文献にて評価した。

^{3}H-ブデソニドをマウス、ラット及びイヌに静脈内投与したときのブデソニドの薬物動態パラメータは、マウスで分布容積が20.3 L/kg、全身クリアランスが9.0 L/hr/kg及び消失半減期が1.6時間、ラットでは、分布容積が7.9 L/kg、全身クリアランスが1.5 L/hr/kg及び消失半減期が3.4時間、イヌでは分布容積が2.5～7.7 L/kg、全身クリアランスが1.0～2.5 L/hr/kg及び消失半減期が1.8～3.0時間であり、総じて分布容積が大きく、全身からの消失が速やかであるという特徴を示した。経口投与時のバイオアベイラビリティはラットで15.6%、イヌで9.2～18.8%と低かった。ヒトにおけるバイオアベイラビリティは10.7%と報告されており[6]、動物の場合とほぼ同様であった。イヌにブデソニド注腸フォーム剤を1日2回、6又は39週間直腸内投与したところ、投与1日目のC_{max}はいずれの用量においても3 ng/mL未満と低値であった。初回及び2回目投与後のt_{max}の中央値は、いずれの用量及び投与期間においても1～2.5時間であり吸収は速やかであった。

マウス、ラット及びイヌで検討したブデソニドの主排泄経路は、いずれの動物においても胆汁を介した糞中であると考えられた。また、イヌでは静脈内及び経口投与時の投与放射能の尿及び糞中への排泄率比はほぼ同等であり、ブデソニドの経口吸収性は良好である可能性が示唆された。

ブデソニドは、動物及びヒトの肝S9及び肝ミクロソームにより速やかに代謝を受け、種々の代謝物を生成した。主代謝物は16α-ヒドロキシプレドニゾロン及び6β-ヒドロキシブデソニドであり、主代謝酵素はCYP3Aと同定された。そのほかの代謝物として硫酸抱合体の生成が報告[11]されており、ブデソニドは広範な代謝を受けることが明らかとなった。

ブデソニドは22Rエピマーと22Sエピマーとの約1:1の混合物であり、イヌではこれらのエピマー間に動態的な差異は見られなかった。しかしながら、*in vitro*の試験においては、22R体の主代謝物は6β-ヒドロキシブデソニド及び16α-ヒドロキシプレドニゾロンであり、22S体の主代謝物は、6β-ヒドロキシブデソニド及び23-ヒドロキシブデソニドであると推定され、それぞれの代謝における基質特異性がみられた。

以上のことから、経口投与後のブデソニドは、消化管から効率的に吸収され広く組織に分布するとともに、速やかに代謝され、排泄されるものと考えられた。吸収されたブデソニドは、肝初回通過効果により迅速かつ広範に代謝を受けるため、経口投与したときのブテソニドの全身曝露量は限定的であり、動物及びヒトのいずれにおいてもバイオアベイラビリティは低い値となっていると考えられる。一方、直腸内投与後のブテソニドは、遠位大腸で吸収されたあと腸静脈から大静脈に入り、組織に分布するとともに、迅速かつ広範に代謝され排泄されるため、経口投与時と同様に全身暴露量は限定的であると考えられる[13) 14)]。ヒトへの直腸内投与後のブテソニドのバイオアベイラビリティは、静脈内投与時[6]のクリアランス値83.7 L/h及び国内第I相試験における単回直腸内投与時〔5.3.3.1-1項参照〕のクリアランス値8.535 L/minから換算すると16%程度と推定され、経口投与時と同程度であると推察された。

2.6.4.10　図表

本文中に記載した。

2.6.4.11 参考文献

1) Andersson P, Appelgren LE, Ryrfeldt Å. Tissue distribution and fate of budesonide in the mouse. Acta Pharmacol Toxicol. 1986; 59: 392-402.

2) Chanoine F, Grenot C, Heidmann P, Junien JL. Pharmacokinetics of butixocort 21-propionate, budesonide, and beclomethasone dipropionate in the rat after interatracheal, intravenous, and oral treatments. Drug Metab Dispos. 1991; 19: 546-53.

3) 野口英世、多田慶太朗、白神歳文、竹下浩二、横島徹熹、大藪新太郎　他. Budesonide のラットにおける体内動態に関する研究.　基礎と臨床. 1985; 19: 99-110（2503-14）.

4) Ryrfeldt Å, Tönnesson M, Nilsson E, Wikby A. Pharmacokinetic studies of a potent glucocorticoid （budesonide） in dogs by high-performance liquid chromatography. J Steroid Biochem. 1979; 10: 317-24.

5) Mars U, d'Argy R, Hallbeck K, Miller-Larsson A, Edsbacker S. Tissue accumulation kinetics of ciclesonide-active metabolite and budesonide in mice. Basic Clin Pharm Toxicol. 2013; 112: 401-11.

6) Ryrfeldt Å, Andersson P, Edsbäcker S, Tönnesson M, Davies D, Pauwels R. Pharmacokinetics and metabolism of budesonide, a selective glucocorticoid. Eur J Respir Dis Suppl. 1982; 112: 86-95.

7) Andersson P, Edsbäcker S, Ryrfeldt Å, von Bahr C. In vitro biotransformation of glucocorticoids in liver and skin homogenate fraction from man, rat and hairless mouse. J Steroid Biochem. 1982; 16: 787-95.

8) Edsbäcker S, Jönsson S, Lindberg C, Ryrfeldt Å, Thalén A. Metabolic pathways of the topical glucocorticoid budesonide in man. Drug Metab Dispos. 1983; 11(6): 590-6.

9) Edsbäcker S, Andersson P, Lindberg C, Paulson J, Ryrfeldt Å, Thalén A. Liver metabolism of Budesonide in Rat, Mouse, and Man. Comparative Aspects. Drug metab Dispos. 1987; 15(3): 403-11.

10) Pietra M, Fracassi F, Diana A, Gazzotti T, Bettini G, Peli A et al.. Plasma concentrations and therapeutic effects of budesonide in dogs with inflammatory bowel disease. Am J Vet Res. 2013; 74:78-83.

11) Meloche CA, Sharma V, Swedmark S, Andersson P, Falany CN. Sulfation of budesonide by human cytosolic sulfotransferase, dehydroepiandrosterone-sulfotransferase (DHEA-ST). Drug Metab Dispos. 2002; 30(5): 582-5.

12) Jönsson G, Åström A, Andersson P. Budesonide is metabolized by cytochrome P450 3A (CYP3A) enzymes in human liver. Drug Metab Dispos. 1995; 23(1): 137-42.

13) van Hoogdalem EJ, de Boer AG, Breimer DD. Pharmacokinetics of rectal drug administration,Part I. General considerations and clinical applications of centrally acting drugs. Clin Pharmacokinet. 1991; 21(1): 11-26.

14) van Hoogdalem EJ, de Boer AG, Breimer DD. Pharmacokinetics of rectal drug administration,Part II. Clinical applications of peripherally actiong drugs, and conclutions. Clin Pharmacokinet. 1991; 21(2): 110-28.

目　次

2.6.5　薬物動態試験概要表 3
2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表 3
2.6.5.2　分析法方法及びバリデーション試験 4
2.6.5.3　薬物動態試験：単回投与 5
2.6.5.4　薬物動態試験：反復投与 6
2.6.5.5　薬物動態試験：分布 10
2.6.5.6　薬物動態試験：たん白結合 10
2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 10
2.6.5.8　薬物動態試験：その他の分布試験 10
2.6.5.9　薬物動態試験：代謝：*In Vivo* 10
2.6.5.10　薬物動態試験：代謝：*In Vitro* 10
2.6.5.11　薬物動態試験：推定代謝経路 10
2.6.5.12　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害 11
2.6.5.13　薬物動態試験：排泄 11
2.6.5.14　薬物動態試験：排泄：胆汁中 11
2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用 11
2.6.5.16　薬物動態試験：その他 11

略号一覧

略号	内容
AUC	血中（血漿中）濃度－時間曲線下面積（area under the concentration-time curve）
$AUC_{0\text{-}24h}$	0 時間から 24 時間後までの血中（血漿中）濃度－時間曲線下面積
C_{max}	最高血中（血漿中）濃度（maximum concentration）
EDTA	エチレンジアミン四酢酸（ethylenediaminetetraacetic acid）
GLP	安全性試験実施基準（Good Laboratory Practice）
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィー／タンデムマススペクトロメトリー（liquid chromatography with tandem mass spectrometry）
LLOQ	定量下限値（lower limit of quantification）
NA	該当せず／適応せず／測定せず（not applicable）
t_{max}	最高血中（血漿中）濃度到達時間（time of maximum concentration）
QC	品質管理（quality control）

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

薬物動態試験一覧表

試験の種類	試験系	被験物質の調製／投与方法	実施施設	添付資料番号
吸収	イヌ/ビーグル犬	ブデソニド注腸フォーム剤 0、0.6 及び 2mg、2 回/日（0、約 0.17、約 0.56 mg/kg/day）、 6 週間	[redacted]	4.2.3.2-1
	イヌ/ビーグル犬	ブデソニド注腸フォーム剤 0、0.2、0.6 及び 2mg、2 回/日（0, 0.04, 0.12, 0.4 mg/kg/day）、 39 週間	[redacted]	4.2.3.2-2

2.6.5.2 分析法方法及びバリデーション試験

分析法の概要

動物種	マトリックス	被験物質	検出法	検量線範囲（ng/mL）	LLOQ（ng/mL）	QC（Intra、Inter）		血漿中での長期安定性（保存条件）	凍結／融解（回）	GLP（適、否）	資料番号
						精度（%）	真度（%）				
イヌ	血漿（K_2EDTA処理）0.1mL	ブデソニド	LC/MS/MS	0.1～100	0.1	≦13.7	-4.3～13.8	141 日 (-70°C)	3	適	4.2.2.1-1
	血漿（K_2EDTA処理）0.15 mL	ブデソニド	LC/MS/MS	0.03～10.0	0.03	≦10.0	-9.1～14.7	49 日 (-70°C)	4		4.2.2.1-2

2.6.5.3　薬物動態試験：単回投与

単回投与の詳細は薬物動態試験の概要文で記載した。

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与

2.6.5.4.1 イヌ 6 週間反復直腸内投与

イヌにブデソニドフォーム剤を 1 日 2 回、6 週間反復直腸内投与したときの薬物動態パラメータ

報告書表題：ブデソニド：イヌにおける 6 週間反復直腸内投与毒性試験	
試験番号	[redacted]
GLP	適
CTD における記載場所	4.2.3.2-1
被験物質	ブデソニド
動物種／系統	イヌ／ビーグル
性別／動物数／群数	雄 4 匹及び雌 4 匹／群、3 群
投与剤型／投与方法	0、0.6 又は 2 mg を含む 25 mL のフォーム剤／直腸内投与
投与量／投与期間	0、約 0.17、約 0.56 mg/kg/day、2 回／日、6 週間反復
試料	血漿
採取時間	投与 1 日目（Day1）及び 42 日目（Day42）0、1、2、3、4、6、7、8、9、10、12 及び 24 時間
分析法	LC/MS/MS
定量限界	0.1 ng/mL

薬物動態パラメータ

投与量 (mg) 1 日 2 回	性別	Day	1 日全体の C_{max} (ng/mL)	初回投与後の C_{max} (ng/mL)	2 回目投与後の C_{max} (ng/mL)	1 日全体の t_{max} (hr)	初回投与後の t_{max} (hr)	2 回目投与後の t_{max} (hr)	1 日全体の $AUC_{0\text{-}24h}$ (ng･hr/mL)	初回投与後の $AUC_{0\text{-}6h}$ (ng･hr/mL)	2 回目投与後の $AUC_{6\text{-}24h}$ (ng･hr/mL)
0.6	雄	1	0.329 ± 0.205	0.0675 ± 0.1169	0.329 ± 0.205	7 （7～7）	1[a]	7 （7～7）	2.02 ± 1.63	0.0980 ± 0.1697	1.92 ± 1.48
		42	0.513 ± 0.254	0.415 ± 0.279	0.419 ± 0.269	4 （1～8）	1 （1～1）[b]	8 （7～8）	3.68 ± 2.86	1.16 ± 0.88	2.52 ± 2.12
	雌	1	0.979 ± 0.664	0.266 ± 0.196	0.979 ± 0.664	7 （7～10）	1 （1～1）[b]	7 （7～10）	5.07 ± 1.85	0.541 ± 0.468	4.53 ± 1.79
		42	1.46 ± 1.17	0.180 ± 0.142	1.46 ± 1.17	8.5 （7～12）	1 （1～1）[b]	8.5 （7～12）	11.2 ± 12.8	0.537 ± 0.457	10.6 ± 12.5

イヌにブデソニドフォーム剤を１日２回、６週間反復直腸内投与したときの薬物動態パラメータ（つづき）

投与量（mg）1 日 2 回	性別	Day	1 日全体の C_{max}（ng/mL）	初回投与後の C_{max}（ng/mL）	2 回目投与後の C_{max}（ng/mL）	1 日全体の t_{max}（hr）	初回投与後の t_{max}（hr）	2 回目投与後の t_{max}（hr）	1 日全体の $AUC_{0\text{-}24h}$（ng･hr/mL）	初回投与後の $AUC_{0\text{-}6h}$（ng･hr/mL）	2 回目投与後の $AUC_{6\text{-}24h}$（ng･hr/mL）
2	雄	1	1.53 ± 0.52	0.657 ± 0.325	1.42 ± 0.67	7 （2～7）	2 （1～2）	7 （7～7）	11.0 ± 2.2	2.56 ± 1.09	8.41 ± 2.37
		42	1.83 ± 0.71	0.564 ± 0.379	1.83 ± 0.71	8 （7～9）	1 （1～2）	8 （7～9）	9.07 ± 1.62	1.83 ± 1.25	7.24 ± 0.64
	雌	1	1.99 ± 0.45	1.18 ± 0.24	1.91 ± 0.56	7 （1～7）	1 （1～1）	7 （7～9）	13.2 ± 3.3	3.23 ± 0.92	9.97 ± 2.99
		42	1.64 ± 0.12	0.381 ± 0.255	1.64 ± 0.12	7 （7～8）	1.5 （1～3）	7 （7～8）	10.4 ± 3.3	1.44 ± 1.04	8.97 ± 2.39

値は n=4 の平均値±標準偏差、t_{max} は中央値（範囲）

a: n=1、b: n=3

2.6.5.4.2　イヌ 39 週間反復直腸内投与

イヌにブデソニドフォーム剤を 1 日 2 回、39 週間反復直腸内投与したときの薬物動態パラメータ

報告書表題：ブデソニド：イヌにおける 39 週間反復直腸内投与毒性試験	
試験番号	[redacted]
GLP	適
CTD おける記載場所	4.2.3.2-2
被験物質	ブデソニド
動物種／系統	イヌ／ビーグル
性別／動物数	雄 4 匹及び雌 4 匹／群、4 群
投与剤型／投与方法	0、0.2、0.6 及び 2.0 mg を含む 25 mL のフォーム剤／直腸内投与
投与量／投与期間	0、0.04、0.12、0.4 mg/kg/day、2 回／日、39 週間反復
試料	血漿
採取時間	投与 1 日目（Day1）及び 269 日目（Day269）0、1、2、3、4、6、7、8、9、10、12 及び 24 時間
分析法	LC/MS/MS
定量限界	0.03 ng/mL

薬物動態パラメータ

投与量 (mg) 1 日 2 回	性別	Day	1 日全体の C_{max} (ng/mL)	初回投与後の C_{max} (ng/mL)	2 回目投与後の C_{max} (ng/mL)	1 日全体の t_{max} (hr)	初回投与後の t_{max} (hr)	2 回目投与後の t_{max} (hr)	1 日全体の $AUC_{0\text{-}24h}$ (ng･hr/mL)	初回投与後の $AUC_{0\text{-}6h}$ (ng･hr/mL)	2 回目投与後の $AUC_{6\text{-}24h}$ (ng･hr/mL)
0.2	雄	1	0.226 ± 0.129	0.162 ± 0.174	0.178 ± 0.042	7 （1～7）	1 （1～1）	7 （7～7）	1.51 ± 0.91	0.384 ± 0.470	1.13 ± 0.45
		269	0[a]	0[a]	0[a]	NA	NA	NA	0[a]	0[a]	0[a]
	雌	1	0.240 ± 0.086	0.106 ± 0.080	0.240 ± 0.086	7 （7～8）	1 （1～1）	7 （7～8）	1.38 ± 0.56	0.252 ± 0.224	1.12 ± 0.34
		269	0.0161 ± 0.0322	0	0.0161 ± 0.0322	7[b]	NA	7[b]	0.0242 ± 0.0483	0	0.0242 ± 0.0483

イヌにブデソニドフォーム剤を 1 日 2 回、39 週間反復直腸内投与したときの薬物動態パラメータ（つづき）

投与量（mg）1 日 2 回	性別	Day	1 日全体の C_{max}（ng/mL）	初回投与後の C_{max}（ng/mL）	2 回目投与後の C_{max}（ng/mL）	1 日全体の t_{max}（hr）	初回投与後の t_{max}（hr）	2 回目投与後の t_{max}（hr）	1 日全体の AUC_{0-24h}（ng･hr/mL）	初回投与後の AUC_{0-6h}（ng･hr/mL）	2 回目投与後の AUC_{6-24h}（ng･hr/mL）
0.6	雄	1	0.357 ± 0.103	0.246 ± 0.085	0.290 ± 0.176	7 （1～7）	1 （1～1）	7 （7～12）	2.81 ± 1.17	0.651 ± 0.153	2.16 ± 1.21
		269	0.0394 ± 0.0299	0.0366 ± 0.0295	0.0219 ± 0.0254	6 （1～7） [a]	1 （1～6） [a]	7 （7～7） [c]	0.0751 ± 0.0771	0.0366 ± 0.0295	0.0385 ± 0.0507
	雌	1	1.02 ± 0.66	0.485 ± 0.257	0.970 ± 0.701	4 （1～8）	1 （1～2）	7 （7～8）	6.15 ± 2.67	1.07 ± 0.57	5.09 ± 2.43
		269	0.0734 ± 0.0564	0.0523 ± 0.0659	0.0330 ± 0.0409	1 （1～7） [a]	1 （1～1） [c]	7 （7～7） [c]	0.175 ± 0.160	0.119 ± 0.171	0.0551 ± 0.0559
2	雄	1	1.07 ± 0.23	0.592 ± 0.102	1.07 ± 0.23	7 （7～8）	1 （1～1）	7 （7～8）	8.27 ± 1.40	1.47 ± 0.20	6.80 ± 1.36
		269	0.109 ± 0.143	0.0947 ± 0.1522	0.0578 ± 0.0500	1 （1～7） [a]	1 （1～1） [c]	7 （7～7） [a]	0.565 ± 0.944	0.272 ± 0.476	0.292 ± 0.469
	雌	1	2.72 ± 1.36	1.28 ± 1.22	2.72 ± 1.36	7 （7～8）	1 （1～1）	7 （7～8）	18.4 ± 12.8	3.52 ± 3.38	14.8 ± 9.5
		269	0.222 ± 0.209[a]	0.120 ± 0.059[a]	0.210 ± 0.221[a]	7 （1～7） [a]	1 （1～1） [a]	7 （7～24） [a]	1.64 ± 1.50[a]	0.405 ± 0.255[a]	1.24 ± 1.25[a]

値は n=4 の平均値±標準偏差（すべての濃度が 0 ng/mL の場合は、標準偏差を算出せず）を示す。t_{max} は中央値（範囲）
NA：該当せず（全ての動物の血漿中濃度が 0 ng/mL であったため）
a: n=3、b: n=1、c: n=2

2.6.5.5　薬物動態試験：分布

分布の詳細は薬物動態試験の概要文で記載した。

2.6.5.6　薬物動態試験：たん白結合

たん白結合の詳細は薬物動態試験の概要文で記載した。

2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

妊娠又は授乳動物における試験の詳細は薬物動態試験の概要文で記載した。

2.6.5.8　薬物動態試験：その他の分布試験

その他の分布試験は実施していない。

2.6.5.9　薬物動態試験：代謝：*In Vivo*

代謝：In vivo の詳細は薬物動態試験の概要文で記載した。

2.6.5.10　薬物動態試験：代謝：*In Vitro*

代謝：In vitro の詳細は薬物動態試験の概要文で記載した。

2.6.5.11　薬物動態試験：推定代謝経路

推定代謝経路の詳細は薬物動態試験の概要文で記載した。

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害

薬物代謝酵素の誘導/阻害の詳細は臨床薬理試験に記載した〔2.7.2 項参照〕。

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄

排泄の詳細は薬物動態試験の概要文で記載した。

2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中

胆汁排泄の詳細は薬物動態試験の概要文で記載した。

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

薬物相互作用の詳細は臨床薬理試験に記載した〔2.7.2 項参照〕。

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

その他の試験は実施していない。