

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領(1998年9月)に準拠して作成(一部2018に準拠)

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ステロイド薬

ブデソニド吸入剤

パルミコート[®] 100 μ g
タービューヘイラ[®] 112吸入パルミコート[®] 200 μ g
タービューヘイラ[®] 56吸入パルミコート[®] 200 μ g
タービューヘイラ[®] 112吸入Pulmicort[®] 100 μ g Turbuhaler[®] 112 dosesPulmicort[®] 200 μ g Turbuhaler[®] 56・112 doses

剤	形	ドライパウダー式吸入剤
規格・含量		パルミコート100 μ gタービューヘイラー112吸入：1容器中ブデソニド11.2mg パルミコート200 μ gタービューヘイラー56吸入：1容器中ブデソニド11.2mg パルミコート200 μ gタービューヘイラー112吸入：1容器中ブデソニド22.4mg
一般名		和名：ブデソニド (JAN) (日局) 洋名：Budesonide (JAN) (日局)
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日		輸入承認年月日：2007年1月19日 薬価基準収載年月日：2007年6月15日 発売年月日：2007年6月 ----- 【医薬発935号(平成12年9月19日付)に係る販売名変更前】 旧販売名：パルミコート100タービューヘイラー・パルミコート200タービューヘイラー 製造・輸入承認年月日：1999年6月16日 薬価基準収載年月日：2001年12月7日 発売年月日：2002年1月30日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名		製造販売元：アストラゼネカ株式会社
医薬情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口		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 Tel 0120-189-115 医療関係者向けホームページ (MediChannel) https://med.astrazeneca.co.jp/

本IFは2024年1月改訂(第2版)の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

IF 利用の手引きの概要

— 日本病院薬剤師会 —

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR と略す)等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IF と略す)として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって、新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。

3. IF の様式・作成・発行

規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価(臨床試験実施による)がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

4. IF の利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update(医薬品安全対策情報)等により薬剤師等自らが加筆・整備する。そのための参考として、表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。

なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目次

I.概要に関する項目	1	VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目	30
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	30
2. 製品の特徴及び有用性	2	2. 禁忌内容とその理由	30
II.名称に関する項目	3	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	31
1. 販売名	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	31
2. 一般名	3	5. 重要な基本的注意とその理由	32
3. 構造式又は示性式	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	35
4. 分子式及び分子量	3	7. 相互作用	38
5. 化学名(命名法)	4	8. 副作用	39
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	44
7. CAS登録番号	4	10. 過量投与	44
III.有効成分に関する項目	5	11. 適用上の注意	44
1. 有効成分の規制区分	5	12. その他の注意	45
2. 物理化学的性質	5	IX.非臨床試験に関する項目	47
3. 有効成分の各種条件下における安定性	6	1. 一般薬理	47
4. 有効成分の確認試験法	6	2. 毒性	49
5. 有効成分の定量法	6	X.取扱い上の注意等に関する項目	52
IV.製剤に関する項目	7	1. 有効期間又は使用期限	52
1. 剤形	7	2. 貯法・保存条件	52
2. 製剤の組成	8	3. 薬剤取扱い上の注意点	52
3. 製剤の各種条件下における安定性	9	4. 承認条件	55
4. 混入する可能性のある夾雑物	9	5. 包装	55
5. 製剤中の有効成分の確認試験法	10	6. 同一成分・同効薬	55
6. 製剤中の有効成分の定量法	10	7. 国際誕生年月日	55
7. 容器の材質	10	8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	56
8. 刺激性	10	9. 薬価基準収載年月日	56
V.治療に関する項目	11	10. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	56
1. 効能又は効果	11	11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	56
2. 用法及び用量	12	12. 再審査期間	56
3. 臨床成績	13	13. 長期投与の可否	56
VI.薬効薬理に関する項目	18	14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	57
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	18	15. 保険給付上の注意	57
2. 薬理作用	18	XI.文献	58
VII.薬物動態に関する項目	23	1. 引用文献	58
1. 血中濃度の推移・測定法	23	2. その他の参考文献	59
2. 薬物速度論的パラメータ	26	3. 文献請求先	59
3. 吸収	26	XII.参考資料	60
4. 分布	27	1. 主な外国での販売状況	60
5. 代謝	28	2. 海外における臨床支援情報	62
6. 排泄	29	XIII.備考	64
7. 透析等による除去率	29		

I.概要に関する項目

1. 開発の経緯

パルミコート タービュヘイラーは、抗炎症コルチコステロイドであるブデソニドと、新しい吸入器であるタービュヘイラーを組み合わせたドライパウダー吸入式ステロイド薬であり、気管支喘息の吸入療法を目的としてアストラドラコ社（現アストラゼネカ社）により開発された。

ブデソニドは強い局所抗炎症作用を示し、全身作用との分離に優れた糖質コルチコイドであり、各種炎症性疾患の局所療法に使用されている。

吸入薬としてのブデソニドは、1981年にまずパルミコート pMDI（加圧式定量噴霧吸入器）として開発されたが、pMDI は噴霧と吸入のタイミングを合わせることが難しいこと、フロンガス含有する等の問題点があり、さらに気道への抗喘息薬の到達性を改善するためにタービュヘイラーが創案された。

タービュヘイラーは患者自らの吸気によって薬剤を吸入できる粉末吸入器であり、一つの吸入器の中に多数回吸入できるように薬剤が充填されている。

パルミコート タービュヘイラーの臨床試験はヨーロッパで1986年に開始され、1988年にスウェーデンにおいて販売を開始、本邦においても成人気管支喘息への適応が承認され、2002年1月に販売を開始した。現在、本邦を含む世界約80の国と地域で承認され、豊富な臨床試験が蓄積されており、各国の喘息ガイドラインにおいて吸入ステロイド薬を初期治療から使用することが推奨されている。

なお、2009年9月に薬事法第14条第2項第3号イからハまで（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果が得られ、成人における「効能又は効果」、「用法及び用量」は承認事項のとおり、変更は無い旨通知された（2009年9月29日付厚生労働省医薬食品局長通知）。

小児気管支喘息治療においても吸入ステロイド薬は有用な長期管理薬に位置付けられており、初期治療から使用することが推奨されている。そのため小児の「用法及び用量」追加の申請を行い、2010年7月、パルミコート100 μ g及び200 μ gタービュヘイラーの小児における「用法及び用量」の追加が承認された。

なお、2017年9月に医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しないとの再審査結果が得られ、小児における「用法及び用量」は承認事項のとおり、変更は無い旨通知された（2017年9月28日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）。

2. 製品の特徴及び有用性

- (1) 呼吸機能を改善し、長期にわたって安定した効果を示す。
- (2) 発作治療薬の使用を減少させる。(成人)
- (3) 中枢～末梢の気道まで効率よく到達・沈着しやすいドライパウダー吸入製剤。
- (4) 副作用

承認時までの成人を対象とした臨床試験及び特定使用成績調査における総症例1171例中48例(4.1%) 56件に副作用が認められた。主な副作用は嘔声11例(0.9%)、咽喉頭疼痛6例(0.5%)、咳嗽6例(0.5%)、口腔カンジダ症3例(0.3%)、咽喉刺激感3例(0.3%)、悪心3例(0.3%)であった。(再審査終了時)

国内で実施された小児を対象とした臨床試験において、安全性評価対象 123 例中 4 例(3.3%) 5 件に副作用が認められ、主な副作用は、嘔声 2 例(1.6%)であった。(用法及び用量追加承認時)

小児を対象とした特定使用成績調査において、安全性評価対象 277 例中 5 例(1.8%) 10 件に副作用が認められた。発現した副作用は、急性扁桃炎、気管支炎、及び口腔カンジダ症等の各 1 件(0.4%)であった。(再審査終了時)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

パルミコート®100µg タービュヘイラー®112 吸入

パルミコート®200µg タービュヘイラー®56 吸入

パルミコート®200µg タービュヘイラー®112 吸入

(2)洋名

Pulmicort®100µg Turbuhaler® 112 doses

Pulmicort®200µg Turbuhaler® 56 doses

Pulmicort®200µg Turbuhaler® 112 doses

(3)名称の由来

Pulmicort : Pulmonary(肺)から Pulm を、Corticosteroid から cort を引用し、Pulmicort とした。

Turbuhaler: マウスピース内で作り出される Turbulence(乱気流)の Turbu と Inhaler の haler から Turbuhaler とした。

2. 一般名

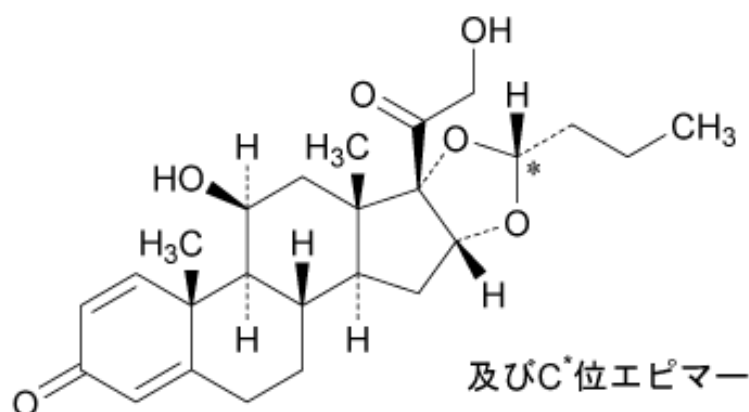
(1)和名(命名法)

ブデソニド(JAN)(日局)

(2)洋名(命名法)

Budesonide(JAN)(日局)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{25}H_{34}O_6$

分子量: 430.53

5. 化学名(命名法)

16 α ,17-[(1*RS*)-Butylidenebis(oxy)]-11 β ,21-dihydroxypregna-1,4-diene-3,20-dione

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

PUL-TBH

7. CAS 登録番号

51333-22-3

III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

劇薬

2. 物理化学的性質

(1) 外観・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。

ブデソニドは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(99.5)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(2) 溶解性

溶 媒	ブデソニド 1g の溶かすのに 要する溶媒量 (mL)	日本薬局方の溶解度の表現
クロロホルム	3.1	溶けやすい
メタノール	29	やや溶けやすい
アセトニトリル	66	やや溶けにくい
エタノール(95)	31	やや溶けにくい
アセトン	36	やや溶けにくい
エタノール(99.5)	41	やや溶けにくい
ジエチルエーテル	910	溶けにくい
水	10000 以上	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

相対湿度 93%以下の条件下では吸湿性を示さない。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点: 約 240°C (分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa: 化学構造上解離基がなく、また、水にほとんど溶けないため、測定していない。

(6) 分配係数

(n-オクタノール/水系)

濃 度	分配係数
0.1w/v%	5.4×10^2
1.0w/v%	6.2×10^2

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: 102~+109°(0.25g、クロロホルム、25mL、100mm)

3. 有効成分の各種条件下における安定性

試 験		保存条件			保存形態	保存期間	結 果
		温度	湿度	光			
長期保存試験		室温	—	—	ガラス瓶・密栓	60 ヶ月	規格内
苛酷 試験	温度	40℃	—	—	ガラス瓶・密栓	6 ヶ月	規格内
		50℃	—	—	ガラス瓶・密栓	3 ヶ月	規格内
	温度 及び 湿度	30℃	75%RH	—	無包装	3 ヶ月	規格内
	光	—	—	曝光（室内 散光、約 500lx）	無包装	3 ヶ月	規格内

試験項目：外観、乾燥減量、含量、総類縁物質

4. 有効成分の確認試験法

日局「ブデソニド」による。

5. 有効成分の定量法

日局「ブデソニド」による。

IV.製剤に関する項目

1. 剤形

(1)投与経路

吸入

(2)剤形の区別、規格及び性状

販売名	パルミコート 100 μ g タービュヘイラー112 吸入	パルミコート 200 μ g タービュヘイラー56 吸入	パルミコート 200 μ g タービュヘイラー112 吸入
剤形	ドライパウダー式吸入剤		
色・形状	本体白色、回転グリップ茶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 内容物は白色～微黄白色の粒	本体白色、回転グリップこげ茶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 内容物は白色～微黄白色の粒	本体白色、回転グリップこげ茶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 内容物は白色～微黄白色の粒

(3)製剤の物性

一般に、肺内部に粒子が沈着するためには、5 μ m以下の空気動学的粒子径が必要である。

従って、薬剤の微細粒子化が必要であるが、生じた微細粒子には凝集性があり、流動性が低下して十分な性能を発揮しない。そのため、微細粒子化した薬剤の凝集塊を機械的に造り、より大きく、球形で強度を増した粒を吸入器に充填している。

(4)無菌の有無

本剤は無菌製剤ではない。

2. 製剤の組成

(1)有効成分(活性成分)の含量

販売名	パルミコート 100 μ g タービュヘイラー112 吸入	パルミコート 200 μ g タービュヘイラー56 吸入	パルミコート 200 μ g タービュヘイラー112 吸入
有効成分	1 容器中ブデソニド 11.2mg	1 容器中ブデソニド 11.2mg	1 容器中ブデソニド 22.4mg
1 回吸入量 (容器内で量り 取られる量) ^{注1)}	ブデソニド100 μ g	ブデソニド200 μ g	ブデソニド200 μ g

注1) 本剤とシムビコートタービュヘイラー(本剤の成分であるブデソニドと長時間作動型 β_2 刺激剤の配合剤)の用量対応表を【参考】に記載した。

【参考】

本剤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剂量として表記しており、シムビ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)から放出される薬剂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。

パルミコートタービュヘイラーとシムビ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	
	パルミコート200 μ gタービュヘイラー 容器内で量り取られる量 (metered dose)	シムビコートタービュヘイラー 容器から放出される量 (delivered dose)
1吸入	200 μ g	160 μ g
2吸入	400 μ g	320 μ g
4吸入	800 μ g	640 μ g
8吸入	1600 μ g	1280 μ g

(2)添加物

添加物は含有しない。

3. 製剤の各種条件下における安定性

試験		保存条件			保存形態	保存期間	結果
		温度	湿度	光			
長期保存試験		30℃	75%RH	—	カバー付きタービュヘイラー	27 ヶ月	規格内
加速試験		40℃	75%RH	—	カバー付きタービュヘイラー	6 ヶ月	6 ヶ月で一吸引量の減少（規格外）が見られたほか、吸引量均一性試験における相対標準偏差の増加（規格外）が認められた。
苛酷試験	温度	60℃	—	—	カバー付きタービュヘイラー	6 ヶ月	3 ヶ月より一吸引量の減少（規格外）が見られたほか、吸引量均一性試験における相対標準偏差の増加（規格外）が認められた。
					タービュヘイラー本体のみ		2 ヶ月より一吸引量の減少（規格外）が見られたほか、1 ヶ月より吸引量均一性試験における相対標準偏差の増加（規格外）が認められた。
	湿度	25℃	90%RH	—	カバー付きタービュヘイラー	6 ヶ月	規格内
					タービュヘイラー本体のみ		規格内
光	21～42℃	12～55%RH	45000lx (Xe ランプ)	タービュヘイラー本体のみ	約 30 時間	規格内	

試験項目：性状、確認試験、一吸引量試験、吸引量均一性試験、微細粒子量試験、含量、類縁物質、乾燥剤中の水分量、微生物限度試験

4. 混入する可能性のある夾雑物

合成過程上混入する可能性のある類縁物質及び分解物は次のとおりである。

化学名	由来
16 α -hydroxyprednisolone	合成原料
11 β -hydroxy-17 α β -hydroxy-methyl-16 α ,17 α -butylidene-dioxy-1,4-D-homoandro-stadiene-3,17-dione	副生物
16 α ,17 α -butylidenedioxy-pregna-1,4,7-triene-11 β ,21-dihydroxy-3,20-dione	副生物
16 α ,17 α -butylidenedioxy-pregna-A-bicyclo[3,1,0,1,5]hexane-3,4-epoxy-11 β ,21-dihydroxy-2,20-dione	分解生成物

5. 製剤中の有効成分の確認試験法

「III. 有効成分に関する項目 4. 有効成分の確認試験法」の項参照

6. 製剤中の有効成分の定量法

「III. 有効成分に関する項目 5. 有効成分の定量法」の項参照

7. 容器の材質

タービュヘイラー材質

本体	ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリブテンテレフタレート、ポリカーボネート、鉄(スプリング)
キャップ(カバー)	ポリエチレン
乾燥剤(回転グリップ内)	シリカゲル

8. 刺激性

ブデソニド 200 及び 400 μ g を 1 日 2 回 3 ヶ月イヌの鼻腔内に噴霧した試験では、鼻粘膜刺激性は認められなかった。(「IX. 非臨床試験に関する項目 2. 毒性 (4)その他の特殊毒性 1)局所刺激性」の項参照)

V.治療に関する項目

1. 効能又は効果

(1)効能又は効果

気管支喘息

(2)効能又は効果に関連する注意とその理由

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。

<解説>

本剤の吸入を確実にできるよう本剤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たうえで使用すること。

また、本剤は既に起きている発作を速やかに軽減する薬剤ではないので(「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 5.重要な基本的注意とその理由 8.1」の項参照)、特に喘息発作重積状態*又は喘息の急激な悪化状態においては原則として本剤は使用しないこと。

喘息発作重積状態*又は喘息の急激な悪化状態にある患者には、短時間作動型吸入 β_2 刺激剤、酸素吸入、ステロイド剤静注、イソプレナリン持続吸入等による即効性が期待される処置を行い、悪化状態を改善することが必要である。

〔用語解説〕

* 喘息発作重積状態

各種の治療に対して、中発作以上の喘息発作状態が24時間以上持続する致死的状态を示す。

2. 用法及び用量

(1) 用法及び用量

成人

通常、成人には、ブデソニドとして1回 100～400 μ 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 1600 μ g までとする。

小児

通常、小児には、ブデソニドとして1回100～200 μ 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800 μ gまでとする。

また、良好に症状がコントロールされている場合は 100 μ g1 日 1 回まで減量できる。

(2) 用法及び用量に関連する注意とその理由

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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すること。

<解説>

必要量以上の吸入ステロイド剤を漫然と使用した場合、副腎皮質系機能抑制等の副作用発現をまねくおそれがある。よって症状の緩解がみられた場合は、適切な医学的判断に基づいて、治療上必要最小限の用量にまで減量すること。

3. 臨床成績

(1)臨床効果

[成人]

成人での国内臨床開発試験の概要は下記のとおりである。

	対象	投与量	投与期間	改善率 ^{注1}	有用率 ^{注2}	副作用発現頻度
第 II 相 用量反応 試験	気管支喘息患者 ¹⁾	100 μ g \times 2回/日	6週間	57.8%(26/45)	54.0%(27/50)	8.1%(5/62)
		200 μ g \times 2回/日	6週間	73.9%(34/46)	67.3%(35/52)	7.6%(5/66)
		400 μ g \times 2回/日	6週間	76.9%(40/52)	74.1%(40/54)	7.8%(5/64)
	ステロイド依存性 気管支喘息患者 ²⁾	400 μ g \times 2回/日	6ヵ月	64.7%(22/34)	64.7%(22/34)	2.7%(1/37)
		800 μ g \times 2回/日	6ヵ月	53.3%(16/30)	51.6%(16/31)	2.7%(1/37)
第 III 相 比較試験	ベクロメタゾンプロピ オン酸エステル (BDP)で治療中の 気管支喘息患者 ³⁾	100 μ g \times 2回/日	6週間	28.9%(22/76) ^{注3}	26.3%(21/80) ^{注3}	5.9%(7/119)
		400 μ g \times 2回/日	6週間	45.7%(37/81) ^{注3}	42.4%(36/85) ^{注3}	7.7%(9/117)
長期投与 試験	気管支喘息患者 ⁴⁾	400 μ g \times 2回/日	6ヵ月	74.5%(38/51)	71.7%(38/53)	3.3%(2/60)

注 1: 著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化、判定不能の 6 段階評価で中等度改善以上

注 2: 極めて有用、有用、やや有用、有用でない、使用禁止、判定不能の 6 段階評価で有用以上

注 3: 本試験における全般改善度及び有用度の判定は、BDP1 日 400 μ g を継続投与している対照観察期間と比較したもので、BDP 1 日 400 μ g と同程度の改善を示した場合、「不変」又は「有用でない」と判定している。そのため、他の試験に比べ値が低くなっている。

[小児]

小児での国内臨床開発試験の概要は下記のとおりである。

	対象	投与量	投与期間	%mPEF の投与 前後での変化量 (平均 \pm 標準偏 差)	有意差 ^{注1}	副作用発現頻度
第 III 相 試験	吸入ステロイド 薬による治療 を必要とする 5 歳から 15 歳ま での小児気管 支喘息患者 ⁵⁾	100 μ g \times 2回/日 200 μ g \times 2回/日	6週間	7.01 \pm 14.20 9.01 \pm 15.90 8.04 \pm 15.07	P<0.01 P<0.01 P<0.01	0.8%(1/120)
第 III 相 長期投与 試験 ^{注2}	小児気管支喘 息患者 ⁶⁾	100 μ g \times 1回/日 100 μ g \times 2回/日 200 μ g \times 2回/日 400 μ g \times 2回/日	54 週 ^{注2}	9.54 \pm 19.87	—	3.3%(4/121)

注 1: Paired t 検定

注 2: 第 III 相比較試験(6 週間)からの継続投与。先行する 6 週間の投与期間を含む 54 週間投与試験。

(2)臨床薬理試験: 忍容性試験⁷⁾

健康成人男子を対象に本剤 1 日量 200、400、800 及び 1600 μ g 1 日 2 回 14 日間連続投与における忍容性の検討を経口プレドニゾロン 10mg/日及びプラセボを対照として各群 6 例、計 36 例にて実施した。その結果、本剤投与群は血漿コルチゾール値及び rapid ACTH 試験において問題となる影響は認められなかった。一方、尿中コルチゾール値において本剤 1600 μ g 群がプラセボ群に比し有意な変動を示したが正常範囲内であり、その変動はプレドニゾロン群に比し軽微であった。その他、心電図、理学的検査、自覚症状及び臨床検査値において臨床上問題となる異常は認められなかった。

7)宮本昭正 他:アレルギーの領域. 1997; 4(S-1): 6

(3)探索的試験: 無作為化並行用量反応試験

用量範囲を確認する目的で 2 種の用量反応試験を実施した。

1)国内第 II 相試験[成人]¹⁾

軽症から中等症の気管支喘息患者 267 例を対象に二重盲検法によって、本剤 1 日量 200、400 及び 800 μ g 1 日 2 回 6 週間投与における有効性、安全性及び有用性をプラセボとの比較により検討した。本試験のプライマリーエンドポイントである朝の PEF 値の変化量は、プラセボ群 16.2L/分、本剤 200 μ g 群 43.8L/分、400 μ g 群 53.4L/分及び 800 μ g 群 70.1L/分と用量相関性がみられ、本剤 400 μ g 群及び 800 μ g 群はプラセボ群に比し有意な増加がみられた ($p=0.0057$ 及び $p=0.0004$)。更に、全般改善度や有用度においても用量相関性がみられた。

副作用発現頻度は、200 μ g 群で 8.1%(5/62 例)、400 μ g 群で 7.6%(5/66 例)及び 800 μ g 群で 7.8%(5/64 例)であった。

本剤投与群で認められた主な副作用は、咽頭痛(200 μ g 群 3.2%[2/62 例]、400 μ g 群 3.0%[2/66 例]、800 μ g 群 0%)及び嘔声(200 μ g 群 0%、400 μ g 群 3.0%[2/66 例]、800 μ g 群 3.1%[2/64 例])等であった。

1)宮本昭正 他:アレルギーの領域, 1997; 4(S-1): 26-50

2)国内第 II 相試験[成人]²⁾

中等症から重症のステロイド依存性気管支喘息患者 113 例を対象に二重盲検法によって、本剤 1 日量 800 及び 1600 μ g 1 日 2 回 6 ヶ月投与における有効性、安全性及び有用性をプラセボとの比較により検討した。本試験のプライマリーエンドポイントである経ロステロイド薬の減量率は、プラセボ群 8.5%、本剤 800 μ g 群 35.4%及び 1600 μ g 群 59.8%と用量相関性がみられ、本剤投与群はいずれもプラセボ群に比し有意に高かった(800 μ g 群:p=0.0060、1600 μ g 群:p=0.0001)。本剤投与群は、経ロステロイド薬の減量にもかかわらず肺機能の改善がみられた。中等度改善以上の改善率は、プラセボ群 16.7% (5/30 例)、本剤 800 μ g 群 64.7% (22/34 例) 及び 1600 μ g 群 53.3% (16/30 例)であった。有用以上の有用度はプラセボ群 16.7% (5/30 例)、本剤 800 μ g 群 64.7% (22/34 例) 及び 1600 μ g 群 51.6% (16/31 例)であった。また、本剤投与群では血漿コルチゾール値の改善がみられた。

副作用発現頻度は、800 μ g 群で 2.7% (1/37 例) 及び 1600 μ g 群で 2.7% (1/37 例) であった。

本剤投与群で認められた副作用は、嗄声(800 μ g 群 2.7% [1/37 例]、1600 μ g 群 0%)、右耳下腺炎(800 μ g 群 0%、1600 μ g 群 2.7% [1/37 例]) 及び口腔内カンジダ症(800 μ g 群 0%、1600 μ g 群 2.7% [1/37 例]) であった。

注: 本剤の承認されている用法及び用量は以下の通りである。

成人

通常、成人には、ブデソニドとして 1 回 100~400 μ 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 1600 μ g までとする。

小児

通常、小児には、ブデソニドとして 1 回 100~200 μ 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 800 μ g までとする。
また、良好に症状がコントロールされている場合は 100 μ g 1 日 1 回まで減量できる。

2) 宮本昭正 他: アレルギーの領域, 1997; 4(S-1): 51-71

(4) 検証的試験

1) 比較試験

①国内第 III 相試験[成人]³⁾

成人気管支喘息患者(軽症から中等症) 350 例を対象に本剤 200、800 μ g/日あるいは対照薬(ベクロメタゾンプロピオン酸エステル pMDI) を 1 日 2 回、6 週間投与した多施設共同オープン無作為化群間比較試験において、いずれの投与量においても、朝の PEF 値は投与期間を通じて、投与前に比べて有意な増加を示し本剤の有用性が認められた(いずれの投与量も p<0.05)。副作用発現頻度は、200 μ g 群で 5.9% (7/119 例) 及び 800 μ g 群で 7.7% (9/117 例) であった。主な副作用は、咽頭痛 (200 μ g 群 0.8% [1/119 例]、800 μ g 群 2.6% [3/117 例]) 等であった。

3) 宮本昭正 他: アレルギーの領域, 1997; 4(S-1): 88-108

②国内第 III 相試験[小児]⁵⁾

フルチカゾンプロピオン酸エステルを参照薬とした第 III 相試験において、軽症から重症の気管支喘息患者 120 例に本剤を 1 日量 200 μ g もしくは 400 μ g を、1 日 2 回、6 週間投与したとき、正常予測値に対する朝の PEF 値は、投与前に比べて有意な増加 (p<0.01) を示した。

5) 西間三馨 他: 日本小児アレルギー学会誌, 2010; 24(3): 321-36

2)安全性試験

①長期投与試験[成人]⁴⁾

軽症から中等症の気管支喘息患者 61 例を対象に、本剤 1 日量 800 μ g 1 日 2 回 6 ヶ月投与における安全性、有効性及び有用性を検討した。本試験のプライマリーエンドポイントは、本剤投与前後における rapid ACTH 試験での血漿コルチゾール値の比較とした。その結果、投与前後の ACTH 負荷前及び負荷後の血漿コルチゾール値に差はなく、6 ヶ月間の投与においても下垂体-副腎機能への影響はないと考えられた。また朝の PEF 値は、投与開始後 3 週目に 59L/分の増加がみられ、治験期間中維持された。安全性評価対象 60 例中 2 例(3.3%)に副作用が認められた。内訳は、呼吸困難 1.7%(1/60 例)及び肺炎 1.7%(1/60 例)であった。

4) 宮本昭正 他:アレルギーの領域, 1997; 4(S-1): 72-87

②国内第III相試験[小児]⁶⁾

第 III 相試験からの継続投与試験(長期投与試験)において、軽症から重症の気管支喘息患者 121 例に本剤を 1 日量 100 μ g、200 μ g、400 μ g もしくは 800 μ g を 54 週間投与(第 III 相試験の投与期間を含む)したとき、肺機能及び喘息症状に関連した評価項目において、投与前からの改善が投与後 54 週間まで維持された。投与後 54 週時(第 III 相試験の投与期間を含む)までに、安全性評価対象 121 例中 4 例(3.3%)に副作用が認められた。内訳は、発声障害 2 例(1.7%)、血中コルチゾール減少 1 例(0.8%)、鼻出血 1 例(0.8%)及び咽頭炎 1 例(0.8%)であった。以上から本剤 100~800 μ g/日の 54 週間投与は、吸入ステロイド薬による治療を必要とする 5 歳から 15 歳までの日本人小児気管支喘息患者に有効であった。

6) 西間三馨 他:日本小児アレルギー学会誌, 2010; 24(5): 725-40

3)患者・病態別試験

「(3)探索的試験:無作為化並行用量反応試験」の項参照

(5)治療的使用

1)使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

特定使用成績調査:

[成人]

有効性評価対象症例(判定不能例を除く)における改善率(中等度改善以上)は、中間全般改善度 66.20%(380/574 例)^{注1} 及び最終全般改善度 64.50%(238/369 例)^{注2} であった。

注1: 本剤投与開始日から 12 週後(12 週未満に中止・脱落した場合はその時点)までの肺機能検査、臨床症状、併用薬の使用状況を総合的に評価して、「著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化」の 5 段階で判定。

注2: 本剤投与開始日から 1 年後(1 年未満に中止・脱落した場合はその時点)までの期間について注 1 と同様に判定。

[小児]

5 歳以上 15 歳未満の喘息患者を対象とした特定使用成績調査(長期使用に関する調査):

有効性評価対象症例 206 例において、喘息コントロールテスト^{注3} スコアの投与開始時からの変化量の平均値±SD(例数)は、投与 6 ヶ月後 2.8±3.3(165 例)、投与 1 年後 2.9±3.4(117 例)、投与 2 年後 3.5±3.7(85 例)、投与 3 年後 3.0±3.6(44 例) 及び終了時 3.3±3.7(194 例)であった。また、パルミコート吸入液から本剤へ切り替えた部分集団における有効性に、全体集団と違いは認められなかった。

注3: 以下の5項目が4段階(0、1、2、3)で評価された。

- ①この1ヵ月間に、ゼーゼー・ヒューヒューした日はどのくらいありましたか。
- ②この1ヵ月間に、呼吸困難(息苦しい)のある発作がどのくらいありましたか。
- ③この1ヵ月間に、ぜん息症状で夜中に目を覚ましたことがどのくらいありましたか。
- ④運動したり、はしゃいだ時にせきが出たりゼーゼーして、困ることがありますか。
- ⑤この1ヵ月間に、発作止めの吸入薬や飲み薬、はり薬をどのくらい使いましたか。

副作用の詳細については、「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8. 副作用」の項参照。

2)承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない。

VI.薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

プレドニゾロン、ベタメタゾン、ベクロメタゾン等のグルココルチコイド

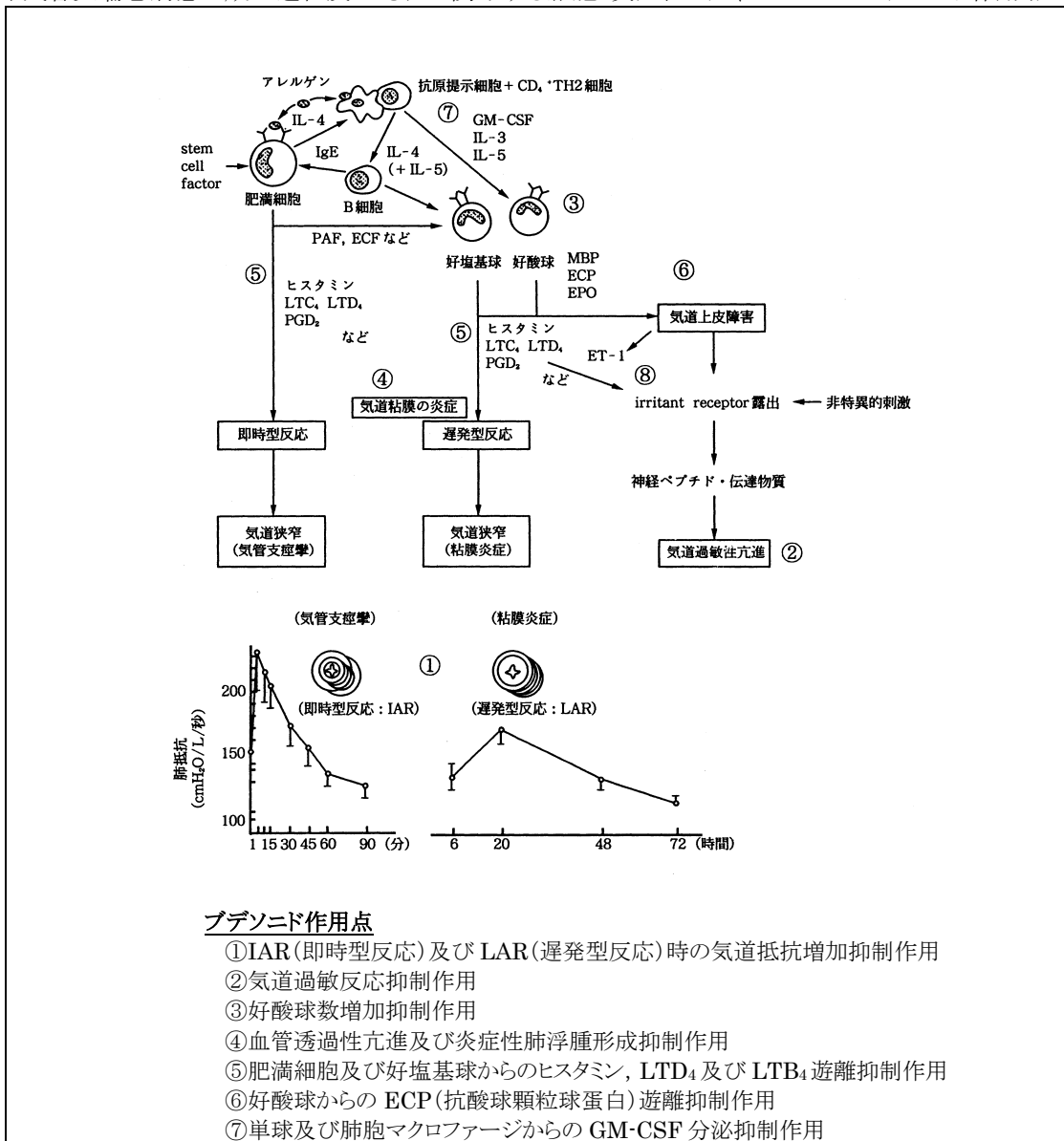
2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

作用部位:肺・気道

作用機序: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¹⁾。本剤はグルココルチコイドの持つ抗炎症作用により、肺気道炎症反応で重要な役割を果たす各種炎症性メディエーター及びサイトカインの産生及び遊離の抑制²⁾と、気道内好酸球数増加³⁾⁴⁾、血管透過性亢進⁵⁾、炎症性肺浮腫形成⁶⁾及び気道粘液繊毛輸送能低下⁷⁾に対して抑制作用を示す。

図:気管支喘息病態の成立過程及びそれに関与する細胞・炎症性メディエーターとブデソニド作用点



(2)薬効を裏付ける試験成績

1)喘息抑制作用

①喘息モデルにおける肺抵抗増加に対する作用

ブデソニドは、感作ヒツジの喘息モデルへの吸入投与で、抗原誘発による即時型喘息反応(IAR)又は遅発型喘息反応(LAR)時の肺抵抗増加を抑制した⁸⁾。

②喘息モデルにおける気道過敏反応に対する作用

ブデソニドは、各種動物喘息モデルへの吸入投与で、抗原投与後のアセチルコリン(感作イヌ)³⁾又はセロトニン(感作ラット)⁴⁾吸入刺激による気道過敏反応を抑制した。なお、ブデソニドはカルバコール(感作ヒツジ)吸入刺激による気道過敏反応に対して約30%の抑制作用を示したが、統計学的に有意な作用ではなかった⁸⁾。

2)抗炎症作用

①炎症性メディエーター及びサイトカインの産生及び遊離に対する作用

ブデソニドは気管内投与により感作モルモット肺切片からの炎症性メディエーター(ヒスタミン、LTD₄及びLTB₄)の遊離を抑制した⁹⁾。*in vitro*では、感作ヒト肺切片¹⁰⁾及びヒト好塩基球¹¹⁾からのヒスタミンの遊離、ヒト肺胞マクロファージからのLTB₄の遊離¹²⁾及びヒト好酸球からの好酸球顆粒球蛋白(ECP)の遊離¹³⁾を抑制し、ヒト好中球の遊走活性¹²⁾も抑制した。また、ブデソニドはヒト単球及び肺胞マクロファージからの顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)の分泌を抑制した²⁾。

ブデソニドはラットへの吸入投与により肺浮腫形成に伴うエンドセリン-1(ET-1)生成の亢進を抑制した¹⁴⁾。さらに、感作モルモットへの気管内投与では、LAR時に採取した気管支肺胞洗浄液(BALF)中のTAMEエステラーゼ活性の増加を抑制した¹⁵⁾。

②気道内好酸球数増加に対する作用³⁾

ブデソニドは、感作イヌ喘息モデルへの吸入投与で、BALF中の好酸球数を減少させた。ラットへの吸入投与では、抗原投与後にみられるBALF中の好酸球数増加を抑制した。

③血管透過性亢進に対する作用⁵⁾

ブデソニドは、ハムスターのチークポーチ(頬袋)への局所投与で、ブラジキニン又はヒスタミン誘発によるチークポーチ内の微小血管透過性亢進を抑制した。

④肺浮腫に対する作用⁶⁾

ブデソニドは、ラットへの吸入又は気管内投与により、Sephadex誘発炎症性肺浮腫の形成を抑制した。一方、このモデルにおける本薬の全身作用(副腎重量減少作用)は弱かった。

⑤気管粘液繊毛輸送能に対する作用⁷⁾

ブデソニドは、感作ヒツジに抗原を投与した時にみられる気道粘液繊毛輸送能の低下を有意に抑制(15.5%)した。

3) 局所作用持続性

ブデソニドは、特有の動態学的特性を示す強力な糖質コルチコイドで、ラットに ^3H -ブデソニドを気管内投与したとき、気管及び肺でブデソニドの可逆的な脂肪酸抱合化が認められた¹⁶⁾。ブデソニドは、吸入投与によって気道組織に吸収された後、比較的速やかに全身循環に吸収されるが、投与量の一部が脂肪酸エステルとして気道組織に保持される。細胞内に保持されたエステル体は活性を示さないが、細胞内リパーゼの作用によって、活性を示すブデソニドがエステル体から徐々に遊離される。したがって、再生可能な活性ブデソニドを遊離する、不活性なブデソニドエステル体が局所に貯留される¹⁾¹⁷⁾。

また、ラットを用いた試験成績において、吸入後、肺及び気管に比べるとラットの血漿及び骨格筋ではほとんどエステル化は起こらず、他の組織に比して肺及び気管に対するブデソニドの選択性はエステル化によって増加することが示された¹⁷⁾。このことは、ブデソニドが気道局所においてエステルに変換される可能性が高いこと、及び、気道部位での持続的な抗炎症作用が全身性作用を増加させることに関連しないことを示唆している¹⁾。

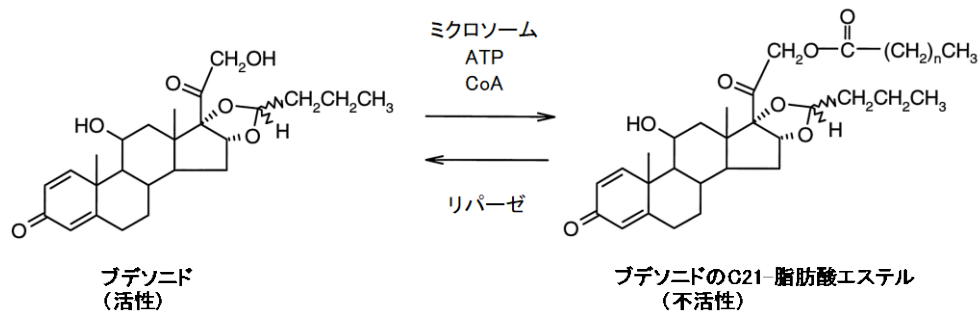
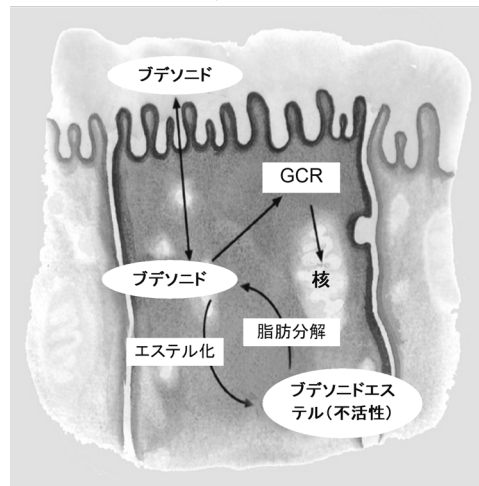


図. ブデソニドの可逆的脂肪酸エステル化



GCR: グルココルチコイド受容体

図. 作用持続性の機序: 細胞内保持の概念を示すブデソニドエステル化の可逆的プロセス

4) 全身への影響

ブデソニドは、モルモット、マウスなどの動物モデルにおいて、ベクロメタゾンプロピオン酸エステルに比して、局所投与時の抗炎症作用が強く、下垂体-副腎機能抑制を含む全身作用は弱かった¹⁸⁾¹⁹⁾。

(3)臨床薬理試験

1)喘息抑制作用

①即時型及び遅発型喘息反応に対する効果²⁰⁾

二相性喘息反応を示す外国人気管支喘息患者 20 例を対象に、抗原吸入刺激後の IAR 及び LAR に対する吸入ブデソニドの効果(1 日用量 1000 μ g、加圧式定量噴霧式吸入器)をオープン試験で検討した。その結果、吸入ブデソニドは投与期間に相関して IAR、LAR を抑制したが、有意な抑制は IAR で 1 週間以上の投与、LAR では 2 回以上の投与で観察された。

②抗原刺激による気道反応に対する効果²¹⁾

二相性喘息反応を示す外国人気管支喘息患者 12 例を対象に、特異的抗原刺激による LAR に対する吸入ブデソニド抑制効果(1 日量 800 μ g、タービューヘイラー)を検討した。また、抗原によって誘発される非特異的気道反応に対する抑制効果についても検討した。その結果、急性状態、すなわち抗原に対する遅発型喘息反応の誘発時及び反応時における吸入ブデソニドの投与は、プラセボに比べ、LAR の重症度を有意に軽減させ、抗原刺激後のメタコリンによる非特異的気道反応を有意に抑制した。

③気道過敏反応に対する効果

軽症の外国人気管支喘息患者 12 例を対象に、メタコリンによる直接刺激、メタ重亜硫酸ナトリウムによる神経系を介した間接刺激及び 5'-AMP 刺激肥満細胞遊離メディエーターによる気管支収縮に対するブデソニド(1 日量 1600 μ g、タービューヘイラー)の抑制効果を検討した結果、これらによる気管支収縮に対し有効であった²²⁾。

また、 β_2 -作働薬吸入後の FEV₁ 及び FVC が予測値の 80%を越え、罹患歴 12 ヶ月以内の軽症の外国人気管支喘息患者 103 例を対象に、喘息初期治療としての吸入ブデソニド(1 日用量 1200 μ g、加圧式定量噴霧式吸入器)の気道過敏反応に対する効果を β_2 -作働薬との比較により検討した結果、気道過敏性は治療開始 1 年以内に徐々に改善した²³⁾。

2)抗炎症作用

①血管収縮作用²⁴⁾

外国人健康成人 62 例を対象にブデソニドの局所抗炎症効果をベクロメタゾンプロピオン酸エステル (BDP)との無作為二重盲検試験により検討した。各種濃度の薬剤を前腕屈筋部皮膚表面に 18 時間密封塗布し、皮膚蒼白度を判定した結果、回帰直線(対数濃度-反応直線)の勾配はブデソニドと BDP の間で有意差はみられなかったが、相対効力比はブデソニド 1 に対し BDP0.61 (99%信頼区間 0.42~0.88)で、両薬剤間に有意差がみられた。よってヒト血管収縮作用においてブデソニドは BDP の約 2 倍の効力があることが示唆された。

②炎症細胞の減少²⁵⁾

新たに軽症気管支喘息と診断された外国人患者 14 例を対象に気道病変に対する吸入ブデソニド(1 日用量 1200 μ g、加圧式定量噴霧式吸入器)3 ヶ月間投与の効果吸入 β_2 -作働薬(テルブタリン)との二重盲検比較試験により検討した。その結果、上皮組織における肥満細胞、好酸球及びリンパ球の有意な減少、固有層における肥満細胞、リンパ球及び形質細胞の有意な減少と、線維芽細胞の有意な増加がみられた。また、投与開始 3 ヶ月後における気道生検標本の電子顕微鏡写真では、炎症細胞の消失が確認された。

3)全身への影響

外国人の健康成人を対象とした臨床薬理試験において、ブデソニド(1 日用量 800 及び 2500 μ g、加圧式定量噴霧吸入器)の吸入投与による健康成人の骨代謝及び下垂体-副腎機能に及ぼす影響はベクロメタゾンプロピオン酸エステルより弱かった²⁶⁾。更に、外国人成人気管支喘息患者にタービュヘイラーを用いて 1 日用量 1600 μ g を 6 週間吸入投与しても下垂体-副腎機能に影響を与えなかった²⁷⁾。(本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはブデソニドとして 1 回 100~400 μ g を 1 日 2 回、症状に応じて適宜増減するが、最高用量は 1 日 1600 μ g までである。)

VII.薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1)治療上有効な血中濃度

該当しない。

(2)最高血中濃度到達時間

約 0.2 時間¹⁾

(3)通常用量での血中濃度

1)単回投与¹⁾

健康成人男子に本剤 1000 μ g を単回吸入投与したとき、血漿中ブデソニド濃度は投与後約 10 分で最高濃度 (4.8 ± 1.0 nmol/L) に達した後、2 相性で消失し、終末相の半減期は約 2 時間、バイオアベイラビリティは 40% であった。

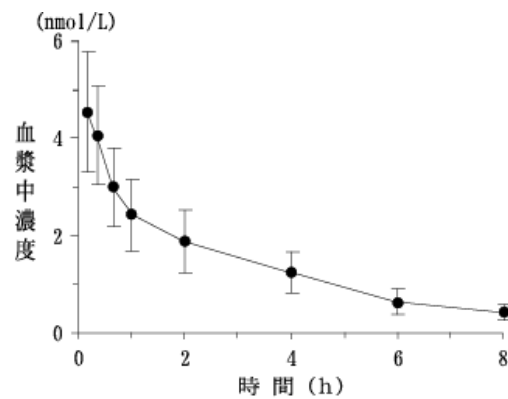


図 健康成人男子に吸入投与時の血漿中ブデソニド濃度推移

吸入投与時のブデソニドの血漿中動態パラメータ

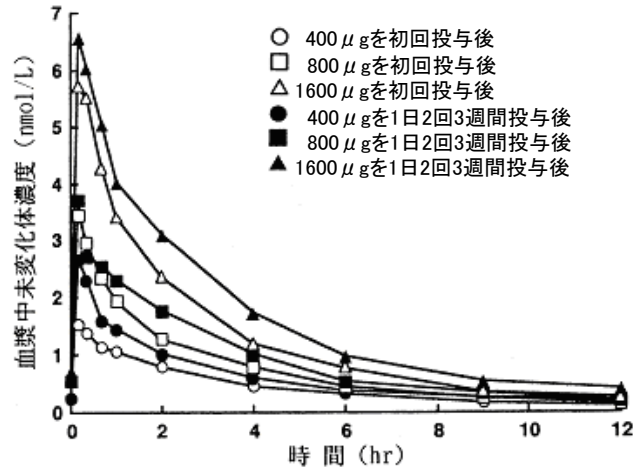
Cmax (nmol/L)	Tmax (min)	AUC (nmol · h/L)	F (%)
4.8 ± 1.0	12.6 ± 4.5	12.8 ± 3.5	40 ± 11

F: バイオアベイラビリティ
(平均値 ± 標準偏差、n = 12)

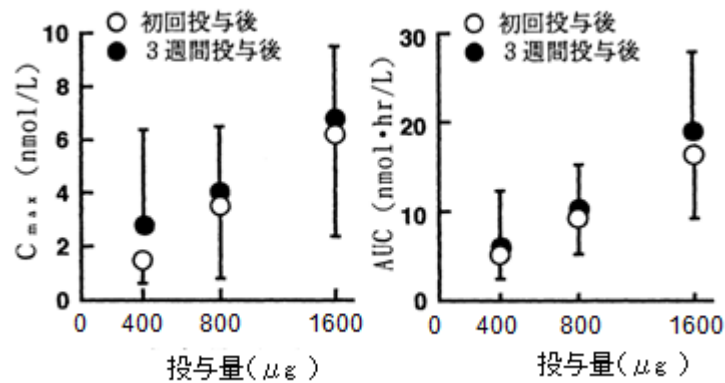
2)連続投与²⁾

外国人の気管支喘息患者に本剤 1 日量 800、1600 及び 3200 μg を 1 日 2 回に分け 3 週間反復吸入投与したとき、ブデソニドの薬物動態は線形型であり、初回投与時及び 3 週間投与後のブデソニドの最高血漿中濃度及び血漿中濃度-時間曲線下面積は、投与量に依存して増加し線形性がみられた。また、初回投与時と 3 週間投与後の血漿中濃度に顕著な差を認めず、蓄積傾向はみられなかった。

ブデソニドを喘息患者に 1 日 2 回反復吸入投与したときの
初回及び 3 週間後の平均血漿中未変化体濃度推移 (各群 n=11)



ブデソニドを反復吸入投与量と C_{max} 、AUC の関係 (平均 \pm S.D., n=11)



注:本剤の承認されている用法・用量は以下の通りである。

成人

通常、成人には、ブデソニドとして 1 回 100~400 μg 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 1600 μg までとする。

小児

通常、小児には、ブデソニドとして 1 回 100~200 μg 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 800 μg までとする。
また、良好に症状がコントロールされている場合は 100 μg 1 日 1 回まで減量できる。

3)肝機能低下患者

外国人の軽度～中等度肝硬変患者にブデソニドを経口投与したとき、健康人に比べ、C_{max}及び生物学的利用率はそれぞれ約3倍及び2.5倍であった。一方、ブデソニドを静脈内投与した場合、半減期は有意に延長、クリアランスは減少傾向を示したが、薬物動態の変化は小さかった。(下表)

タービュヘイラーを用いて吸入した時の薬物動態は、静脈内投与時と類似することから、本剤を肝機能障害時に使用した際、薬物動態に大きな影響は与えないことが示唆された。

肝硬変患者及び健康人にブデソニドを静脈内及び経口投与したときの未変化体の薬物動態パラメータ³⁾

パラメータ	静脈内投与(0.5mg)		経口投与(4mg)	
	肝硬変患者	健康人	肝硬変患者	健康人
AUC _{0-∞} (nmol・hr/L)	27.5±8.1	22.4±4.9	40.9±29.5	12.6±3.1
t _{1/2} (hr)	4.6±1.0*	3.6±0.5	—	—
CL (L/min)	0.8±0.2	0.9±0.2	—	—
V _{ss} (L/kg)	2.4±0.7	2.2±0.6	—	—
V _β (L/kg)	4.3±1.4	3.8±0.3	—	—
MRT (hr)	3.8±1.2	3.0±0.4	—	—
C _{max} (nmol/L)	—	—	5.1±3.4**	1.7±0.3
T _{max} (hr)	—	—	3.8±1.7	3.6±1.8
MAT (hr)	—	—	5.2±1.5	4.5±0.9
F (%)	—	—	18.6±11.2*	7.4±2.4

(平均±S.D., n=8)

*: p<0.05, **: p<0.01 (t検定) (健康成人との比較; 対数変換後 Student t検定を行った)

V_{ss}: 定常状態における分布容積、V_β: 終末相(β相)における分布容積、CL: 血漿クリアランス、MRT: 平均滞留時間、MAT: 平均吸収時間、F: バイオアベイラビリティ(投与薬物の全身循環への到達率を示し、用量補正した血漿中未変化体濃度のAUC_{0-∞}について経口投与時の値を静脈内投与時の値で除すことにより算出した。)

4)高齢者

外国人の高齢者にブデソニドを静脈内投与又は経口投与したときの薬物動態は健康成人で得られた結果と類似していた³⁾。

健康成人(60歳以下)及び高齢者(62歳以上)にブデソニドを静脈内及び経口投与したときの未変化体の薬物動態パラメータ

被験者数	年齢	静脈内投与(0.5 mg)					経口投与(4 mg)				
		AUC _{0-∞} (nmol・hr/L)	t _{1/2} (hr)	CL (L/min)	V _{ss} (L/kg)	MRT (h)	AUC _{0-∞} (nmol・hr/L)	C _{max} (nmol/L)	MAT (hr)	F (%)	
成人	5	48±10	22.7±6.3	3.5±0.4	0.91±0.23	2.40±0.69	3.1±0.5	12.2±2.3	1.7±0.3	4.6±1.2	7.3±2.7
高齢者	3	71±8	22.1±2.1	3.7±0.7	0.91±0.09	1.91±0.09	2.7±0.3	13.2±4.6	1.8±0.5	4.3±0.5	7.6±2.6

(平均±S.D.)

(4)中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)吸収速度定数

該当資料なし。

(2)バイオアベイラビリティ

健康成人男子 12 名を対象に本剤 1000 μ g 単回吸入投与時の全身アベイラビリティは、実測放出量の約 40%であった。また、この成績は欧米人での成績とほぼ同様であったことから、日本人と欧米人の薬物動態に差はないと考えられた¹⁾。

(3)消失速度定数

該当資料なし。

(4)クリアランス

健康成人男子 12 名に本剤 500 μ g を 10 分間持続静脈内注入した時のクリアランスは、平均 1.24L/min であった¹⁾。

(5)分布容積

健康成人男子 12 名に本剤 500 μ g を 10 分間持続静脈内注入した時の分布容積は約 3L/kg であった¹⁾。

(6)血漿蛋白結合率

in vitro 試験において、ヒト血漿蛋白質との結合率は、1~100nmol/L の濃度範囲で約 90%であった⁴⁾。

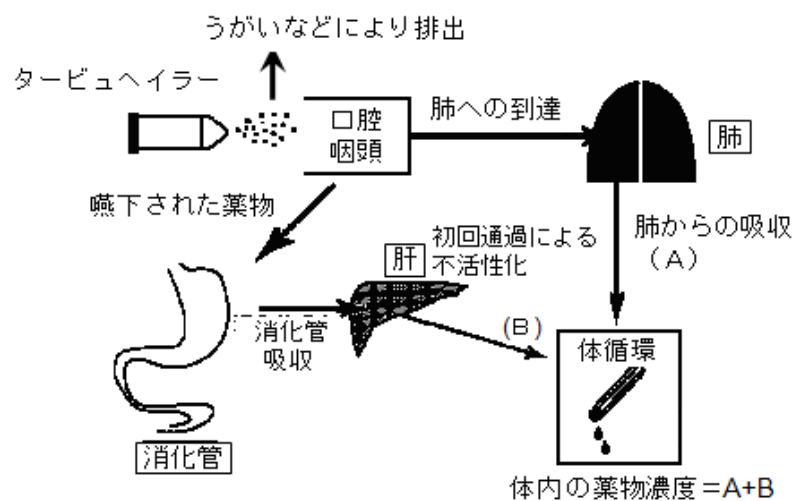
3. 吸収

吸収部位：肺及び消化管

本剤は吸入後、肺に到達し吸収されるが、一部は嚥下された後、消化管で吸収される。

【参考】

外国人の健康成人にタービュヘイラーを用いて、本剤を1000 μ g吸入投与したときの肺への到達率は約30%であった。(加圧式定量噴霧吸入器の約2倍)⁵⁾



4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

ヒトでの該当資料なし。

【参考】

雄ラットに³H-ブデソニド100µg/kgを気管内投与したとき、30分後の脳組織濃度は3.6ngEq/mLであったが、その後、漸減し、96時間後には約1/3となった⁶⁾。

(2) 胎児への移行性

ヒトでの該当資料なし。

【参考】

妊娠ラットに³H-ブデソニド100µg/kg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⁷⁾。

また、妊娠マウスに³H-ブデソニド60µgを静脈内投与したとき、全身オートグラフィーで胎児に放射能が検出されたが、投与20分後には消失した⁷⁾。

(3) 乳汁中への移行性

本剤200µg又は400µg、1日2回、3ヵ月以上継続吸入した授乳中の気管支喘息患者8例(26～34歳)において、本剤200µg又は400µg吸入後、乳汁中のブデソニド濃度を測定したところ、乳汁中AUCは血漿中AUCのそれぞれ0.43倍及び0.50倍であった。また、乳汁中濃度は、常に血漿中濃度を下回った⁸⁾。

【参考】

授乳中のラットに³H-ブデソニド100µg/kgを皮下投与したとき、乳汁中濃度は投与6時間後に最高値(0.21µgEq/mL)を示し、24時間では最高値の約7%に減少した。また、乳汁中濃度はいずれの時点とも血中濃度より高かった⁷⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし。

(5) その他の組織への移行性

ヒトでの該当資料なし。

【参考】

雄ラットに³H-ブデソニド100µg/kgを気管内投与30分後の組織内放射能濃度は、脳及び眼球を除いて血漿中濃度より高く、大腸を除くすべての組織で最高濃度を示した。胃及び気管では血漿中濃度の100倍以上の高い放射能濃度が認められた。次いで、甲状腺、小腸、下垂体、肝臓、肺、副腎、腎臓及び膀胱に高い放射能が認められ、血漿中濃度の10～40倍を示した。これらの組織の放射能濃度は、時間の経過とともに減少し、投与後96時間では、気管及び脂肪組織のみが血漿中濃度より高い放射能濃度を示した⁶⁾。

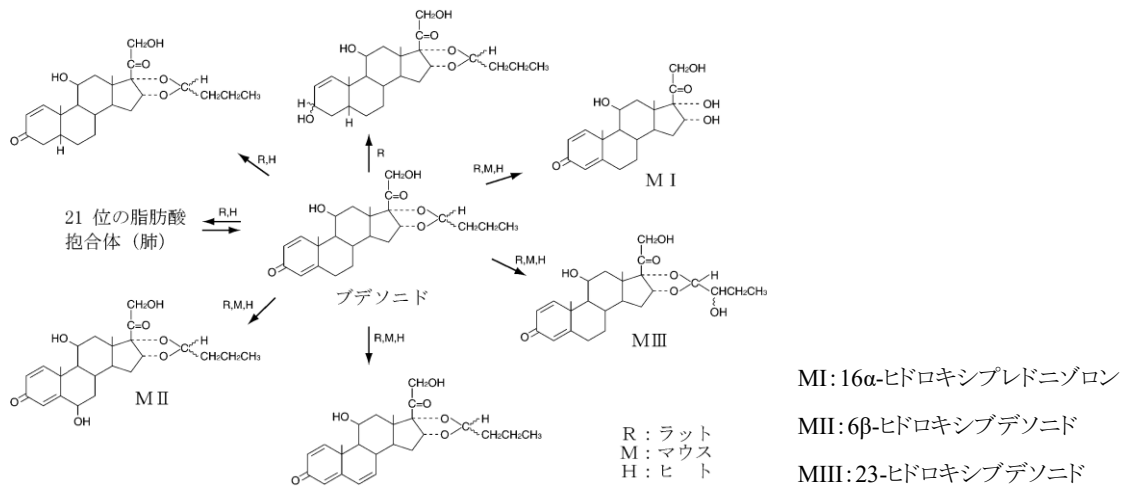
5. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

代謝部位: 肝臓

外国人の健康成人男子に ^3H 標識ブデソニド $100\mu\text{g}$ を静脈内投与したときの血漿及び尿中の主要代謝物は、 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、これらは尿中に排泄された放射能のうち、各々24%と5%を占めたが、尿中に未変化体は検出されなかった⁹⁾。

なお、ラット、マウス、ヒト肝臓における代謝経路 (*in vitro* 試験) は、次の様に推定されている¹⁰⁾。



(2)代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種

CYP3A4 で主に代謝される (*in vitro* 試験)¹¹⁾。

(3)初回通過効果の有無及びその割合

初回通過効果: 有。経口投与時のバイオアベイラビリティは約 13% (成人)⁵⁾。

(4)代謝物の活性の有無及び比率

ラットを用いた検討において、ヒトにおける主要代謝物である 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、いずれも抗炎症作用 (耳浮腫抑制作用) 及び全身作用 (胸腺萎縮作用) をほとんど示さなかった (未変化体の 1% 以下)¹²⁾。

(5)活性代謝物の速度論的パラメータ

該当しない。

6. 排泄

(1)排泄部位

尿及び糞中。

【参考】

腸肝循環を確認するため、胆汁瘻手術を施したラットと施していないラットに100 μ g/kgを静脈内投与し、血中放射能濃度を測定したところ投与15分から8時間後までの時点で差は認められなかった。

(2)排泄率

外国人の健康成人男子に³H 標識ブデソニド 100 μ g を静脈内投与したとき、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⁹⁾。

(3)排泄速度

「(2)排泄率」の項参照

7. 透析等による除去率

(1)腹膜透析

該当資料なし。

(2)血液透析

該当資料なし。

(3)直接血液灌流

該当資料なし。

VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症の患者[症状を増悪するおそれがある。]

<解説>

<グルココルチコステロイドの作用と感染症の増悪>

本剤は、グルココルチコステロイドがもつ抗炎症作用により、喘息の基本病態と考えられている気道の慢性炎症を抑制・改善させる。

しかしながら、グルココルチコステロイドがもつ薬理作用のひとつである免疫抑制作用によって、生体の感染防御機能を抑制し日和見感染等の感染症を誘発したり、抗炎症作用によって感染の非顕性化を招き、感染症の悪化を見逃してしまうおそれもある。

感染症の中には、適切な治療を行わないと致命的な経過をたどるものも多く、このような感染症患者にグルココルチコステロイドを投与した場合、症状を更に増悪させる危険性があることから、感染症の重症度・発現部位に応じた注意事項が設定されている。

○ 有効な抗菌剤の存在しない感染症

MRSA(メチシリン耐性黄色ブドウ球菌)などの多種の抗菌剤に耐性を示す感染症等

○ 深在性真菌症

アスペルギルス症*、カンジダ症(皮膚カンジダ症、口腔カンジダ症を除く)、クリプトコッカス症、ムコール症等

*:アレルギー性気管支肺アスペルギルス症では、ステロイド治療は禁忌ではない。

肺及び全身の重症感染につながるおそれがあるこれらの感染症では、本剤のグルココルチコステロイド作用により致命的な経過をたどるおそれがあるため、本剤を投与しないこと。

2.2 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

<解説>

一般に、薬剤によるアレルギーを起こした患者に同じ成分を含む薬剤を再投与した場合、重篤なアレルギーを起こす可能性があり、また、ブデソニドを含有する外用剤^注では接触性皮膚炎等の過敏症が報告されていることから、注意喚起のため本項を設定した。

本剤の投与に際しては、問診等を行い、本剤の成分に対して過敏症(接触性皮膚炎を含む)既往歴のある患者には本剤を投与しないこと。

本剤を投与する場合には、本剤のみでなくブデソニド外用製剤(ブデソン軟膏・クリーム^注)による過敏症の既往についても問診を行い、ブデソニドに対する過敏症の既往歴のある患者には、本剤を投与しないこと。(「8. 副作用 ◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 過敏症」の項参照)

[注:ブデソン軟膏・クリームは、2001年9月末日をもって販売中止、経過措置は2002年3月31日に終了]

試験方法:パッチテスト

アレルギー反応の確認試験として、一般にパッチテストやプリックテスト、皮内試験などが施行されるが、接触アレルギーの有無を調べる方法としては、パッチテストが最も有用で安全性が高い試験と考えられる。しかし、パッチテストは接触皮膚炎以外では陽性率が低いことや、判定が困難な場合があるなどの欠点も指摘されている。なお、ブデソニドのパッチテストを行う場合、0.002%ブデソニドを48時間密封し、4日目に判定を行うのが最も感度が高かったことが報告されている¹⁾。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は気管支拡張剤並びに全身性ステロイド剤のように既に起きている発作を速やかに軽減する薬剤ではないので、毎日規則正しく使用すること。なお、本剤による著明な改善効果は通常1～2週間以上の継続投与で得られる。

<解説>

本剤のような吸入ステロイド剤は、本邦の「喘息予防・管理ガイドライン2021」において、軽症間欠型から重症持続型まで全ての喘息患者に対する長期管理薬の第一選択薬として位置づけられている。また、6～15歳の小児では長期管理に関する薬物療法プランにおける治療ステップ2以上の基本治療薬に位置づけられている。したがって、短時間作動型吸入 β_2 刺激剤や静注・経口ステロイド剤のような急性症状を速やかに改善させることを目的とした発作治療薬とは異なり、喘息症状の軽減・消失とその維持及び呼吸機能の正常化とその維持を図るため、症状のないときでも本剤を毎日規則正しく使用することが重要であるため、自己判断で服薬を中止することのないよう、患者にも十分注意・指導すること。

国内の成人を対象とした臨床試験では、本剤1日200、400、800 μ gあるいはプラセボを投与したとき、本剤投与群の朝のピークフロー(PEF)値はプラセボ群と比較して投与1週間後より有意な改善がみられている²⁾。したがって、「本剤を使用してもすぐに症状の改善がみられない」との理由で、患者が自己判断で服薬を中止することのないよう注意・指導すること。

8.2 本剤の投与期間中に発現する急性の発作に対しては、短時間作用性気管支拡張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気管支拡張剤・全身性ステロイド剤を短期間併用し、症状の軽減に合わせて併用薬剤を徐々に減量すること。

<解説>

本剤は既に起きている発作を速やかに軽減する薬剤ではないため(「5. 重要な基本的注意とその理由8.1」の項参照)、本剤の投与期間中に発現する急性の発作に対しては、発作治療薬である短時間作用性気管支拡張剤(短時間作動型吸入 β_2 刺激剤)等の他の適切な薬剤を使用するよう患者にも十分注意・指導すること。

また、短時間作動型吸入 β_2 刺激剤等の発作治療薬の使用量が増加したり、効果が不十分と感じた場合は、喘息の基本病態と考えられる気道の炎症が十分に改善されていない可能性が考えられる。このような状態下では喘息が重症化し、生命を脅かす可能性があるため、可及的速やかに医療機関を受診し、適切な治療を受けられるよう、患者にも十分注意すること。

8.3 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、ステロイド療法の強化と感染症の治療を考慮すること。

<解説>

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、ステロイド療法の強化(本剤の増量)と感染症の治療を考慮すること。

8.4 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。

<解説>

症状がないからといって本剤の投与を突然中止すると、本剤により抑えられていた気道炎症が再燃し、喘息症状が急激に悪化する可能性があるため、医師の指示なく本剤を中止することのないよう、患者にも十分注意・指導すること。

また、投与を中止する場合には、患者の喘息症状及び呼吸機能等を十分観察しながら徐々に減量すること。

8.5 全身性ステロイド剤と比較して可能性は低いですが、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。

<解説>

一般的にステロイド剤の長期投与は副腎機能抑制をきたすことが知られている。

ブデソニドは局所における抗炎症作用に比べて全身性作用は弱く、また国内外における臨床試験成績、市販後の使用経験等から本剤の承認された用法及び用量では副腎機能抑制が引き起こされる可能性は低いと考えられている。しかし、長期にわたり本剤の高用量投与を行う場合には、本剤の血中濃度が上昇し、副腎皮質機能が低下する可能性は否定できない。そのため、定期的に検査を行い、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。

8.6 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。

<解説>

一般的に全身性ステロイド剤の減量・離脱時に、全身性ステロイド剤を急激に減量あるいは中止すると、症状が悪化したり、副腎皮質機能抑制により様々な副作用が発現する可能性がある。全身性ステロイド剤を減量・離脱する場合は、本剤吸入による効果について肺機能や症状を十分に観察しながら全身性ステロイド剤の投与量を最小用量にまで徐々に減量すること。

8.7 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好酸球性多発血管炎性肉芽腫症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、他の好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の症状(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。

<解説>

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症*や全身性の好酸球増多症として報告を受けたものの多くは、経口ステロイド剤の減量により潜在していた疾患が顕在化したものと思われる。生命を脅かす可能性のある重篤な疾患であるため、重症喘息患者に本剤を使用する際には注意すること。

[用語解説]

*好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症は、Churg と Strauss によって報告された肉芽腫性血管炎で比較的まれな疾患である。通常、臨床的には喘息や他のアレルギー性疾患が発症に先行して出現し、多発性単神経炎が高率に発現し、検査所見では著明な好酸球増加が認められる。2012 年の国際会議で Churg-Strauss 症候群から好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: EGPA) へと名称変更がなされた。

8.8 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。

<解説>

本剤の投与に伴い全身性ステロイド剤の減量・中止を行う場合は、それまで全身性ステロイド剤によりコントロールされていた鼻炎、湿疹、蕁麻疹等のアレルギー症状が顕性化したり、グルココルチコイド不足によると思われる倦怠感、また、眩暈、動悸、顔のほてり、結膜炎等の症状が発現・増悪することがある。このような症状があらわれた場合には、それぞれの症状に応じて適切な処置を行うこと。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 結核性疾患の患者

症状を増悪するおそれがある。

<解説>

本剤のような吸入ステロイド剤は気道局所に適用されることから、特に結核性疾患の患者に投与した場合、症状を増悪させるおそれがある。特に必要とする場合には、慎重に投与するとともに患者の状態に応じ適切な処置を行うこと。

9.1.2 感染症(有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症を除く)の患者

症状を増悪するおそれがある。

<解説>

局所投与である本剤は、全身投与に比べ感染防御機能の抑制は少ないと考えられるが、感染症の症状を増悪させるおそれがあるため、本剤を慎重に投与するとともに、抗生物質を投与するなど適切な処置を行うこと。

9.1.3 気管支粘液の分泌が著しい患者

本剤の肺内での作用を確実にするため本剤の吸入に先立って、分泌がある程度減少するまで他剤を使用することが望ましい。

<解説>

気管支粘液の分泌が著しい患者では、本剤の気管支及び肺内への到達が妨げられる可能性があり、このような患者に投与する場合は去痰剤等により気管支分泌液をある程度減少させてから、本剤を使用すること。

9.1.4 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

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。これらの患者では副腎皮質機能不全となっていることが考えられる。

<解説>

一般的に全身性ステロイド剤の長期または大量投与例では、副腎皮質機能の抑制または機能不全が起こっている可能性がある。外傷、外科手術、重症感染症等のストレス状態時に全身性ステロイド剤の減量・中止を行うと、体内のコルチゾールが不足し、急性副腎不全を起し、ショック症状に陥るなど重篤な転帰につながる危険性がある。

したがって、このような患者において全身性ステロイド剤から本剤へ切り替える場合は、全身性ステロイド剤の減量中及び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など、適切な処置を行うこと。

(2)腎機能障害患者

設定されていない。

(3)肝機能障害患者

設定されていない。

(4)生殖能を有する者

設定されていない。

(5)妊婦**9.5 妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。動物実験で催奇形作用が報告されている。

<解説>

Källén らは、妊娠初期に吸入ブデソニドを服薬していた妊婦の2014例の乳児に対する疫学調査から、吸入ブデソニドの使用は先天性奇形の発現に影響を及ぼさなかったと報告している³⁾。また、その後のKällénらの報告では、喘息治療薬を使用していた24369例の妊婦から産まれた24750例の新生児について調査が実施され、その結果、喘息治療薬使用の妊婦では全ての先天性奇形発現の軽度増加(オッズ比:1.09、95%信頼区間:1.03~1.15)、及び特定部位の奇形として心臓の障害、口蓋裂及び肛門閉塞の発現の軽度増加がみられている。しかし、ブデソニドに特定したデータでは、全ての先天性奇形(オッズ比:1.04、95%信頼区間:0.95~1.14)、及び心臓の障害、口蓋裂及び肛門閉塞等の特定部位の奇形のいずれにおいてもその発現リスクの増加は統計学的に有意ではなかった⁴⁾。

ただし、他のグルココルチコステロイドと同様に、本剤でもラットを用いた妊娠前及び妊娠初期皮下投与試験及び胎仔の器官形成期投与試験において、20 μ g/kg/日以上投与群で死胚仔数の増加、化骨遅延などが報告されていることから⁵⁾、本剤の適用は、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。

(6)授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。海外で実施された授乳中の喘息患者の本剤の乳汁移行を検討した臨床薬理試験において、ブデソニドは乳汁中に移行することが認められた⁶⁾。

<解説>

ブデソニドを吸入投与した時に母乳中に排泄されることが知られているが、乳児の血漿中ブデソニド濃度は検出限界以下であったとの報告がある⁶⁾。

したがって、授乳婦に臨床用量内で本剤を投与した時に、乳児へのブデソニドによる影響はないと想定されるが、授乳婦への本剤の投与については、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(7)小児等

9.7 小児等

9.7.1 国内において、低出生体重児、新生児、乳児又は4歳以下の幼児に対する臨床試験は実施していない。

<解説>

本剤の国内小児臨床試験では、低出生体重児、新生児、乳児又は4歳以下の幼児を対象とした試験は実施していないことから設定した。

9.7.2 全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いですが、吸入ステロイド剤の投与により小児の成長遅延をきたすおそれがある。本剤を長期にわたり投与する場合には、身長等の経過の観察を十分に行うこと。
[15.1.2 参照]

<解説>

小児喘息患者における吸入ステロイド剤の成長への影響は、喘息自体が患者の最終身長に影響する可能性があるため、単純には評価できない。全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いですが、吸入ステロイド剤の投与により小児の成長遅延をきたすおそれがある。本剤を長期にわたり投与する場合には、身長等の経過の観察を十分に行うこと。(「12. その他の注意 (1) 臨床使用に基づく情報 15.1.2」の項参照)

(8)高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

<解説>

承認時までに実施された国内における臨床試験では、529例中71歳以上の患者が30例含まれていた。70歳以下の患者と比較して、本剤の安全率(副作用が全くみられなかった症例数/評価対象総症例数)に差はみられなかった。しかし、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、副作用の発現頻度が増加したり副作用が重症化するおそれがあるので、本剤を投与する際は、患者さんの状態を十分観察しながら、慎重に投与すること。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4で代謝される。

<解説>

本剤の配合成分であるブデソニドは肝臓で代謝され、代謝にはチトクローム P450 の CYP3A4 が関与することが報告されている⁷⁾。

(1)併用禁忌とその理由

設定されていない。

(2)併用注意とその理由

10.2 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 イトラコナゾール等 [16.7 参照]	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 による本剤の代謝が阻害されることにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

<解説>

《CYP3A4 阻害剤との相互作用》

外国において、本剤と CYP3A4 阻害剤(イトラコナゾール)との相互作用に基づく副腎機能抑制を示唆する報告がある^{8) 9)}。

また、外国人の健康成人にブデソニド 3mg(カプセル剤)とイトラコナゾール 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¹⁰⁾、さらにブデソニド 1000μg(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¹¹⁾との報告がある。

本剤と CYP3A4 阻害剤を併用する際には、CYP3A4 による本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇することによって、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ため、注意すること。

8. 副作用

副作用の概要

承認時までの成人を対象とした臨床試験及び特定使用成績調査における総症例1171例中48例(4.1%)56件に副作用が認められた。主な副作用は嘔声11例(0.9%)、咽喉頭疼痛6例(0.5%)、咳嗽6例(0.5%)、口腔カンジダ症3例(0.3%)、咽喉刺激感3例(0.3%)、悪心3例(0.3%)であった。(再審査終了時)

国内で実施された小児を対象とした臨床試験において、安全性評価対象123例中4例(3.3%)5件に副作用が認められ、主な副作用は、嘔声2例(1.6%)であった。(用法・用量追加承認時)

小児を対象とした特定使用成績調査において、安全性評価対象277例中5例(1.8%)10件に副作用が認められた。発現した副作用は、急性扁桃炎、気管支炎、及び口腔カンジダ症等の各1件(0.4%)であった。(再審査終了時)

11. 副作用

次の副作用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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1)重大な副作用と初期症状

設定されていない。

(2)その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症		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、咽喉頭症状(刺激感、疼痛)	咳嗽、口腔カンジダ症、味覚異常、感染、気管支痙攣 ^{注1)}	
消化器		悪心	
精神神経系			神経過敏、情緒不安、抑うつ、行動障害、不眠
その他			皮膚挫傷

注1) 短時間作用性気管支拡張剤を投与するなどの適切な処置を行うこと。

<解説>

成人及び小児を対象とした、国内臨床試験及び特定使用成績調査の副作用発現状況を基に記載した。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現状況一覧表

		臨床試験(成人)		特定使用成績調査(成人)		臨床試験(小児)		特定使用成績調査(小児)		合計	
安全性評価対象症例数		562 例		609 例		123 例		277 例		1571 例	
副作用発現症例数(発現率)		35 例(6.2%)		13 例(2.1%)		4 例(3.3%)		5 例(1.8%)		57 例(3.6%)	
副作用の種類		例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度	例数	頻度
器官別大分類	基本語		(%)		(%)		(%)		(%)		(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	発声障害*1)	5	0.9	6	1.0	2	1.6	0	—	13	0.8
	咳嗽	5	0.9	1	0.2	0	—	0	—	6	0.4
	咽喉頭疼痛	6	1.1	0	—	0	—	0	—	6	0.4
	咽喉刺激感	3	0.5	0	—	0	—	0	—	3	0.2
	気管支痙攣	1	0.2	0	—	0	—	0	—	1	0.1
	息詰まり感	1	0.2	0	—	0	—	0	—	1	0.1
	呼吸困難	1	0.2	0	—	0	—	0	—	1	0.1
	鼻出血	0	—	0	—	1	0.8	0	—	1	0.1
	湿性咳嗽	1	0.2	0	—	0	—	0	—	1	0.1
	高粘稠性気管支分泌物	1	0.2	0	—	0	—	0	—	1	0.1
	喘息	0	—	0	—	0	—	1	0.4	1	0.1
咽喉頭不快感	1	0.2	0	—	0	—	0	—	1	0.1	
胃腸障害	悪心	3	0.5	0	—	0	—	0	—	3	0.2
	下痢	1	0.2	0	—	0	—	0	—	1	0.1
	口内乾燥	1	0.2	0	—	0	—	0	—	1	0.1
	消化不良	1	0.2	0	—	0	—	0	—	1	0.1
	口唇腫脹	1	0.2	0	—	0	—	0	—	1	0.1
	感染症および寄生虫症	2	0.4	4	0.7	1	0.8	4	1.4	11	0.7
口腔カンジダ症	咽頭炎	0	—	1	0.2	1	0.8	0	—	2	0.1
	食道カンジダ症	0	—	1	0.2	0	—	0	—	1	0.1
	耳下腺炎	1	0.2	0	—	0	—	0	—	1	0.1
	気管支炎	0	—	0	—	0	—	1	0.4	1	0.1
	胃腸炎	0	—	0	—	0	—	1	0.4	1	0.1
	急性扁桃炎	0	—	0	—	0	—	1	0.4	1	0.1
	百日咳	0	—	0	—	0	—	1	0.4	1	0.1
	急性副鼻腔炎	0	—	0	—	0	—	1	0.4	1	0.1
	感染性腸炎	0	—	0	—	0	—	1	0.4	1	0.1
	レンサ球菌感染	0	—	0	—	0	—	1	0.4	1	0.1
	肺炎	1	0.2	0	—	0	—	0	—	1	0.1
神経系障害	味覚異常	2	0.4	1	0.2	0	—	0	—	3	0.2
	浮動性めまい	1	0.2	0	—	0	—	0	—	1	0.1
	全身障害および投与局所様態	2	0.4	0	—	0	—	0	—	2	0.1
胸部不快感	末梢性浮腫	1	0.2	0	—	0	—	0	—	1	0.1
	血液およびリンパ系障害	1	0.2	0	—	0	—	1	0.4	2	0.1
	貧血	1	0.2	0	—	0	—	0	—	1	0.1
リンパ節炎	リンパ節炎	0	—	0	—	0	—	1	0.4	1	0.1
	臨床検査	0	—	0	—	1	0.8	0	—	1	0.1
血中コルチゾール減少	血中コルチゾール減少	0	—	0	—	1	0.8	0	—	1	0.1
	生殖系および乳房障害	0	—	1	0.2	0	—	0	—	1	0.1
勃起増強	勃起増強	0	—	1	0.2	0	—	0	—	1	0.1
	皮膚および皮下組織障害	1	0.2	0	—	0	—	0	—	1	0.1
発疹	1	0.2	0	—	0	—	0	—	1	0.1	

*1)「嗄声」はMedDRA/J 基本語では「発声障害」に該当する。

<解説>

過敏症

成人及び小児における、国内臨床試験及び特定使用成績調査では、本剤による薬剤アレルギーと思われる過敏症は、口唇腫脹1例(0.1%)、発疹1例(0.1%)が報告されている。

このような過敏症状が疑われる症状が発現した場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

また本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者には、本剤を投与しないよう注意すること。(「2. 禁忌内容とその理由 2.2」の項参照)

[文献(海外)による症例報告]

No.	患者 性・年齢	使用理由 〔合併症・既往歴〕	1日投与量 投与期間	副作用 経過及び処置
1	女 50歳	気管支喘息 〔季節性鼻炎〕	200 μ g \times 2/回 \times 3回/ 日投与1回目(総投 与量400 μ g)	過去に季節性鼻炎に対してブデソニド点鼻スプレーを使用、36時間後に顔面浮腫が発現、投与中止するまで持続。 数年後、喘息に対してパルミコートタービュヘイラーが処方され、400 μ gを吸入。その2時間以内に手から首・顔面にわたる灼熱・かゆみ感が発現。まもなく顔面から膝窩にかけて蕁麻疹様発疹が発現。顔面には軽度の浮腫がみられ、喘息は悪化。全身不良感とともにめまいあり。症状が緩和するまでに数日間を要したものの、プレドニゾン及び抗ヒスタミン剤にて回復。
出典:McDonald KM, New Ethicals. 1992; 29(39): 40 ¹²⁾				
2	男 40歳	気管支喘息 〔花粉症、湿疹、鼻ポ リープ症、アスピリン 過敏症〕	800 μ g \times 2/日 投与3回目 (総投与量2400 μ g)	パルミコートタービュヘイラーを投与開始(800 μ g \times 2/日)。本剤3回目の使用(800 μ g)後、身体・臀部・大腿・前腕に斑点状丘疹発現。本剤の投与を中止し、吸入ベクロメタゾンプロピオン酸エステルに変更。5日後、発疹は回復。 その後本剤の400 μ g再投与で一過性発疹が発現、また800 μ g再投与では初めにみられた発疹が再び発現した。
出典:Holmes P, et al. Aust NZ J Med. 1992; 22: 511 ¹³⁾				

<肺や気道粘膜におけるアレルギー反応の可能性>

ブデソニド外用剤(本邦では、現在発売されていない)において、接触性皮膚炎が報告されていたことから、パルミコートタービュヘイラーを吸入した場合、肺や気道において接触性皮膚炎などのアレルギー反応を起し喘息の悪化を招く可能性が危惧された。しかし、感作成立の重要な因子は、抗原提示細胞に曝露される薬剤濃度と接触時間と考えられており、パルミコートタービュヘイラーでは外用剤よりも感作は起こりにくいと現在では考えられている。

参考:ブデソニド外用剤は、0.5mg/mLの濃度であったため、1gの軟膏を10cm \times 10cm(=0.01m²)部分に塗布すると、皮膚表面0.01m²に、500 μ gが分布することになる。一方、パルミコートタービュヘイラーでは、吸入量(200~1600 μ g)の約1/3の量が肺に到達すると考えられており、肺表面積60m²に分布することになる。よって、外用剤と吸入剤では、同程度の薬剤が投与されたとしても、その分布面積は大きく異なり、外用剤のほうが塗布部分の薬剤濃度としては高くなることが推測できる。また、外用剤では、皮膚から徐々に吸入されるのに対し、肺の薬物滞留時間は短いため、接触時間も外用剤の方が長くなる。

口腔・呼吸器

成人及び小児における、国内臨床試験及び特定使用成績調査では、嗄声(MedDRA/J基本語:発声障害)13例(0.8%)、咽喉頭症状(刺激感、疼痛)10例(0.6%)〔咽喉頭疼痛6例(0.4%)、咽喉刺激感3例(0.2%)、咽喉頭不快感1例(0.1%)〕、咳嗽6例(0.4%)、口腔カンジダ症4例(0.3%)、味覚異常3例(0.2%)、感染4例(0.3%)〔咽頭炎2例(0.1%)、急性扁桃炎1例(0.1%)、気管支炎1例(0.1%)〕、気管支痙攣1例(0.1%)が報告されている。

口腔カンジダ症、咽喉頭症状(刺激感、疼痛)、咳嗽、嗄声

一般に吸入ステロイド剤では、吸入という物理的刺激や咽喉頭周囲へのステロイド剤の沈着による影響として口腔カンジダ症、咽喉頭の刺激感、咳嗽、嗄声がみられる。

口腔カンジダ症は、ステロイド剤による局所の免疫能低下によって発生すると考えられており、多くの場合、本剤を中止することなく抗真菌剤の投与により改善がみられる。

嗄声は、ステロイド剤の喉頭への沈着により喉頭筋が萎縮して生じると考えられており、多くの場合、減量や短期間の休薬等、喉頭周囲へのステロイド剤の沈着による影響を少なくすることで嗄声の改善が期待される。

また、これらの症状は本剤吸入後うがい等を行うことにより発現率を減少させることが期待される。(「11. 適用上の注意 14.1.2」の項参照)

感染

局所投与である本剤は、全身投与に比べ感染防御機能の抑制は少ないと考えられるが、感染症の症状を増悪させる可能性があるため記載した。(「6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (1)合併症・既往歴等のある患者 9.1.2」の項参照)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

気管支痙攣

本剤による「気管支痙攣」の副作用は非常にまれであり、原因は「吸入過程での迷走神経反射による気管支収縮」または「薬剤によるI型(即時型)アレルギー反応」であると考えられる。このような症状があらわれた場合は、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。

[臨床試験(国内)による症例報告]

患者性・年齢	使用理由〔合併症〕	1日投与量 投与期間	副作用 経過及び処置
女 55歳	気管支喘息 〔なし〕	200 μ g 18日	本剤投与14日目、歩行時に息苦しさが発現。ジプロフィリン 125mg 静注。本剤投与17日目、喘鳴出現、体温 37.5℃。ジプロフィリン 125mg+リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム 300mg 点滴を受け帰宅するも息苦しさは残存。軀幹を中心に皮疹が出現していた。本剤投与18日目朝、体温 38.6℃。本剤1吸入(100 μ g)直後、気管支痙攣による強い呼吸困難が出現したため緊急入院。ジプロフィリン 125mg+リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム 300mg 点滴静注にて回復。

消化器

成人及び小児における、国内臨床試験及び特定使用成績調査では、悪心3例(0.2%)が報告されている。

精神神経系

成人及び小児における、国内臨床試験及び特定使用成績調査において精神障害は報告されていない。全身性ステロイド剤の重大な副作用の1つとして精神神経症状(多幸感、躁うつ、抑うつ等)が知られている。これらの症状は投与量との関係が知られており¹⁴⁾、本剤のような吸入剤では全身作用は少ないと考えられるが、ステロイド剤に対する感受性に個人差があることから記載している。

[文献(海外)による症例報告]

患者性・年齢	使用理由〔既往歴〕	1日投与量 副作用発現までの投与期間	副作用 経過及び処置
男 39歳	気管支喘息 〔気管支性呼吸困難発作〕	200 μ g \times 2/日 2日間 (総投与量 800 μ g)	過去に精神障害の既往なし。 ブデソニド吸入剤を投与開始(200 μ g \times 2/日)から2日後、思考障害、無抑制行動発現。患者に自覚症状はあったものの自分ではコントロールできず、運動過多及び集中力障害の症状あり。本剤投与開始から1週間後に投与を中止し、2日以内に回復。その数週間後本剤を再投与したところ、直後に同様の精神障害が発現。この間サルブタモール及び臭化イプラトロピウムによる治療が変更なく継続されていた。 ベクロメタゾンプロピオン酸エステル療法(0.25mg \times 2/day)に変更した1ヵ月後、同様の症状はみられていない。

出典: Meyboom RH, et al. Ann Intern Med. 1988; 109: 683¹⁵⁾

その他皮膚挫傷

成人及び小児における、国内臨床試験及び特定使用成績調査において皮膚挫傷に関連する事象の報告はない。しかし、一般に、グルココルチコステロイド作用による皮膚の脆弱や紫斑等の発現が知られていることから記載した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない。

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

過量投与により副腎皮質系機能が低下することがある。

13.2 処置

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。

<解説>

本剤の短期間の過量投与は、臨床的に問題にならないと予測される。しかしながら、本剤を長期にわたって過量に投与した場合、副腎皮質機能抑制等の全身性副作用を発現するおそれがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤を徐々に減量するなど適切な処置を行うこと。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 吸入前

- (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「パルミコートタービューヘイラーを使用される患者さんへ」の内容を患者に説明のうえ、その文書を本剤とともに患者に渡すこと。
- (2)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。
- (3)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で、吸入の訓練をさせること。
- (4)本剤の投与に際しては、医師の指示による用法・用量を守るよう指示すること。また患者自らの判断で吸入量の増減、吸入の中止を行わないよう注意すること。
- (5)本剤は既に起こっている発作を抑える薬剤ではないことを説明すること。

<解説>

本剤の効果を得るためには、吸入器の使用法、吸入法を十分に理解し、正しく吸入することが必要なため、患者に十分注意・指導すること。また、本剤は既に起こっている発作を抑える薬剤ではないことについても十分注意・指導すること。

14.1.2 吸入後

口腔カンジダ症又は嗄声の予防のため、本剤吸入後に、うがいを実施するよう指示すること。ただし、うがいが困難な患者には、うがいではなく、口腔内をすすぐよう指示すること。

<解説>

本剤吸入後うがい又は口をすすぐことにより、口腔内に付着したブデソニドによる局所副作用(咽喉頭症状〔刺激感、疼痛〕、嗄声、口腔カンジダ症等)の発現率を減少させることが期待されるので、患者にも十分注意・指導すること。

14.1.3 保管時

- (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)。

<解説>

薬剤交付時の患者指導内容として、保管及び手入れについて十分注意・指導すること。

12. その他の注意**(1)臨床使用に基づく情報****15. その他の注意****15.1 臨床使用に基づく情報**

- 15.1.1 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との報告がある。

<解説>

水晶体が混濁する白内障の原因は、加齢に伴う老人性白内障が最も多く、また、後囊下白内障を特徴とするステロイド白内障も知られていますが、一般に高用量のステロイド剤の長期投与下で生じるといわれている。なお、本剤の国内臨床試験においては白内障の報告はない。

吸入ステロイド剤(主にベクロメタゾン)と白内障との関連性についてのいくつかの観察研究が行われ、特に長期間曝露された高齢者において、吸入ステロイド剤と白内障との関連性が示唆されているため^{16) 17)}、その他の注意として設定した。

15.1.2 海外で実施された二重盲検試験において、ブデソニド群(本剤1日400 μ g)ならびにプラセボ群にランダムに割り付けられた軽～中程度の喘息罹患児(5-13歳)の平均身長を評価したところ、投与開始2年後の時点ではブデソニド群の平均身長がプラセボ群に比べて低かった(プラセボ群と比較した平均身長差:-1.3cm)¹⁸⁾。また、その後の長期観察を行った疫学調査においても、成人期(女性18歳以上、男性20歳以上)の平均身長に同様の差が認められた(プラセボ群と比較した成人期の平均身長差:-1.2cm、95%信頼区間:-1.9, -0.5)¹⁸⁾。[9.7.2参照]

<解説>

海外臨床試験等の結果から、吸入ステロイド剤投与開始時に一時的に成長が遅れるケースがあることが認められているが、成長率の低下は一時的なものであり、大半の小児においては、投与を継続中に、その後十分な成長が認められ両親の身長から予測される最終身長に到達することが報告されている¹⁹⁾。一方、海外で実施された二重盲検試験において、小児患者に本剤を長期投与した場合、プラセボ群と比較して成人身長が平均1.2cm低かったことが報告されている¹⁸⁾。「6. 特定の背景を有する患者に関する注意(7)小児等9.7.2」の項参照)

全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いですが、吸入ステロイド剤の投与により小児の成長遅延をきたすおそれがあるため、本剤を長期にわたり投与する場合には、身長等の経過の観察を十分に行うこと。なお、本剤「用法及び用量に関連する注意」にて「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すること。」に注意喚起しているとおり、本剤の投与量は最小有効用量に調節する必要がある。

(2)非臨床試験に基づく情報

設定されていない。

IX.非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理¹⁾

ブデソニドの中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系及び平滑筋、泌尿器系、血液系に及ぼす影響に加えて、黄体ホルモン及び卵胞ホルモン様作用、並びに、気管支拡張剤との薬物相互作用について検討した。また、ブデソニド吸入投与時の全身性副作用を評価するために、本薬の気管内投与時の全身作用、局所抗炎症作用と全身作用、反復投与時の全身作用に関する試験成績をベクロメタゾンプロピオン酸エステル(BDP)等の類薬と比較検討した。作用の認められた結果のみ表に示した。

ブデソニド10 mg/kg (*in vitro*では 10^{-4} g/mL)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。自律神経系及び平滑筋に対しては、ラットでの摘出子宮の抑制及び胃液pHの上昇が認められた。泌尿器系に対しては、ラットで電解質排泄量及び尿量の増加が認められた。

ステロイドホルモン様作用は認められず、副腎摘出ラットでは尿量又は電解質排泄量の増加がみられたが鉱質コルチコイド作用としての塩類貯留作用は認められなかった。また、本薬は卵巣摘出ラットに反復投与したとき、黄体ホルモン及び卵胞ホルモン様作用をいずれも示さなかった。

モルモットにおいて、本薬の気管内投与により、内因性コルチゾール産生抑制作用が認められたが、その作用はBDPの約1/10と弱かった。ラットの肺浮腫形成モデルで、本薬(吸入投与)の副腎重量減少作用はデキサメタゾンより弱かった。マウスの耳浮腫形成モデルで、本薬の局所抗炎症作用はBDP及び吉草酸ベタメタゾン(BV)より強く、全身作用はBDPの約1/8、BVとほぼ同等であった。マウスの綿球肉芽腫形成モデルで、本薬の局所抗炎症作用はBDPより強く、全身作用はBDPとほぼ同等であった。マウスへの皮下及び経口反復投与では、本薬の胸腺退縮及び白血球減少作用はBDPよりも弱かった。以上、本薬はBDP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考えられた。

なお、本薬は β 刺激剤(イソプレナリン)及びテオフィリンの気管収縮に対する弛緩作用に影響を及ぼさなかった。

IX. 非臨床試験に関する項目

試験項目		動物種 (n)	投与 経路	投与量 (mg/kg 又は g/mL)	試験成績		
中枢 神経系	抗痙攣作用 (最大電撃作用)	マウス (10)	静注	0.1、1、10	10mg/kg で強直性伸展痙攣の持続時間の延長		
自律 神経系 及び 平滑筋	摘出回腸 (自動運動) に及ぼす 影響	単独作用	ウサギ (3)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴	10 ⁻⁴ g/mL で 1/3 例に軽度の弛緩	
		アコ ニスト 併用	ヒスタミン による 回腸収縮	モルモット (5)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴	10 ⁻⁴ g/mL で 3/5 例に 5~10%の抑制
			アセチルコリン による 回腸収縮	モルモット (5)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴	10 ⁻⁴ g/mL で 4/5 例に 3~17%の抑制
	摘出子宮 に及ぼす 影響	非妊娠子宮に 対する作用	ラット (5)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵	10 ⁻⁵ g/mL で全例自動運動の停止	
		妊娠子宮に 対する作用	ラット (5)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴	10 ⁻⁴ g/mL で全例に 9-33%収縮抑制	
	生体子宮 に及ぼす 影響	(a) 非妊娠子宮 に対する作用	ラット (4~5)	静注	0.1、1、10	10mg/kg で投与直後より収縮力の抑制、 15分をピークに 120分まで持続	
		(b) 妊娠子宮に 対する作用	ラット (5)	静注	0.1、1、10	1mg/kg で投与直後より収縮力の抑制、 15分後に回復、10mg/kg では投与直後 より 120分まで持続	
	炭末輸送能に及ぼす影響	マウス (10)	静注	0.1、1、10	0.1mg/kg のみで抑制		
	胃液分泌に及ぼす影響	ラット (8~9)	静注	0.1、1、10	1~10mg/kg で pH の上昇		
	胆汁分泌に及ぼす影響	ラット (6~8)	静注	0.1、1、10	0.1~10mg/kg で胆汁分泌量が軽度減 少		
泌尿器系	尿量、尿中電解質に及ぼす 影響	ラット (7)	静注	0.003、0.01	0.01mg/kg で K 排泄量の増加		
				0.03、0.1、1、10	0.03~10mg/kg で尿量電解質排泄量の 増加		
気管内投与時の全身作用		モルモット (10~15)	気管内 注入	1.6、5、16	1.6mg/kg より用量依存的な内因性コル チゾール産生抑制作用がみられたが、そ の作用は BDP の約 1/10 と弱かった。		
局所抗炎症作用と全身作用		マウス (12~18)	耳塗布	8~500 (ng/cm ²) 及び 0.5~312.5 (µg/cm ²)	耳浮腫抑制作用は BDP 及び BV よりも 強く、胸腺萎縮作用は BDP の約 1/8、BV とほぼ同様であった。		
		マウス (9~10)	綿球内 注入	2、66、200 (µg/匹)	綿球肉芽腫抑制作用は BDP よりも強く、 胸腺退縮作用は同程度、体重増加作用 はブデソニド最高投与量にのみ認められ た。		
反復投与時の全身作用		マウス (5)	皮下	1~100 (µg/匹) 17日間、週 3回 (8回)の反復投 与	胸腺退縮作用は BDP の約 1/2 であつた が、体重増加抑制作用及び副腎重量減 少作用は BDP とほぼ同等であった。		
		マウス (10)	経口	5~320 (µg/匹) 17日間、週 3回 (8回)の反復投 与	胸腺退縮作用及び白血球減少作用はそ れぞれ BDP の約 1/5 及び約 1/4 であつ たが、体重増加抑制作用及び副腎重量 減少作用には有意差がみられなかった。		
鉍質コルチコイド様作用 (尿量・尿中塩類貯留量)		ラット (5~10)	静注	0.001、0.01 0.1、1、10	0.001 mg/kg から尿量又は電解質排泄 量の増加		

2. 毒性

(1)単回投与毒性試験²⁾

		LD ₅₀ (mg/kg)					
動物種		マウス		ラット		イヌ	
性		雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与方法	吸入	>100		>68		>1	
	静脈内	131	124	98.9	105	—	
	腹腔内	179	300	284	138	—	
	皮下	53.6	57.7	58.4	94.1	173	
	経口	>10,000	4,750	>3,200		—	

(2)反復投与毒性試験²⁾

1)亜急性毒性

ラットに、ブデソニド20～500μg/kg(1日平均吸入投与量、雄:21～315μg/kg、雌:37～540μg/kg)をエアロゾルとして鼻部曝露法により13週間反復吸入投与した。

その結果、主な所見として、体重増加抑制、白血球系への影響(リンパ球減少を伴う白血球減少、好中球増加)、尿素量及びALT(GPT)活性値の上昇、胸腺、脾臓及び副腎の重量低下、胸腺、リンパ節及び脾臓におけるリンパ球減少、副腎皮質萎縮、乳腺腺房発達が認められたが、いずれも本薬の主薬効である糖質コルチコイド作用が発現したものと考えられた。本試験における無毒性量は雄では21μg/kgを、雌では37μg/kgを下回ると判断された。

また、イヌにブデソニドを200～2000μg/kg(1日平均吸入投与量、雄:17～180μg/kg、雌:21～225μg/kg)をエアロゾルとして加圧式定量噴霧装置を用い、6週間吸入投与した。その結果、胸腺及び副腎重量の低下と胸腺退縮、リンパ節及び副腎皮質の萎縮が認められた以外、特記される所見は観察されなかった。本試験における無毒性量は雄で52μg/kg、雌で67μg/kgと推定された。

2)慢性毒性

ラットに、ブデソニド5～50μg/kg(1日平均吸入投与量、雄:4～35μg/kg、雌:7～65μg/kg)を、エアロゾルとして鼻部曝露法により1年間吸入投与した。

その結果、鼻部皮膚の萎縮性変化が認められたが、本薬の主薬効である糖質コルチコイド作用が発現したものと考えられた。また、わずかな眼球突出及び対象より低い頻度の暴露局所鼻部の脱毛がみられたが、これらは吸入操作そのものと、糖質コルチコイドとしてのブデソニド局所作用の両方により生じたものと考えられた。肺機能への影響を検討するため実施した呼吸機能、血液ガス及び酸・塩基平衡の検査では、異常は認められなかった。また、気道粘膜への影響を検討するため実施した気道粘膜繊毛細胞の運動性の検査では、気道粘液産生のわずかな増加を除き影響は認められず、ブデソニドの気道粘膜への直接的な影響は問題にならないと判断された。本試験における無毒性量は、雄で4μg/kg未満、雌で7μg/kg未満と推定された。

また、イヌにブデソニドを200～2000μg/kg(6ヵ月投与では雄:16～171μg/kg、雌:20～209μg/kg、12ヵ月投与では雄:18～169μg/kg、雌:18～227μg/kg)をエアロゾルとして加圧式定量噴霧装置を用い、6ヵ月または12ヵ月吸入投与した。

その結果、胸腺及び副腎重量の低下と胸腺退縮、リンパ節及び副腎皮質の萎縮が共通して認められた。また、6か月間と12か月間の吸入投与試験では血漿中コルチゾール値の低下、白血球系への影響(白血球及びリンパ球の減少)が、更に12か月間の試験では、肥満及び脱毛、Al-P値の上昇、白脾髄萎縮、皮下及び腹腔内脂肪織、肝臓グリコーゲンの増加、黄体欠損が認められた。以上の所見はいずれも本薬の糖質コルチコイド作用が発現したものと考えられた。呼吸器系に対する薬物の影響を特に詳細に検査したが、機能的にも形態学的にも本薬に起因した変化は認められなかった。

本試験での無毒性量は200 μ g/頭(雄16~18 μ g/kg、雌18~20 μ g/kg)と推定された。

(3)生殖発生毒性試験

ブデソニドの生殖に及ぼす影響について、ラットを用いた吸入投与による胎児の器官形成期投与試験をFDAのガイドラインに従った試験デザインで検討した。なお、吸入投与による「妊娠前及び妊娠初期投与試験」及び「周産期及び授乳期投与試験」では、妊娠動物を保定装置に長時間拘束して曝露すること及び授乳中の母体を連日長時間出生児から離し暴露する操作による、妊娠経過あるいは出生児への悪影響が考えられたこと、並びに既に実施されている皮下投与試験において全身を介した影響を評価できると考えられたことから、吸入投与試験を実施しなかった。

ラットを用いた吸入投与による胎児の器官形成期投与試験では、用量依存的な母動物の体重増加抑制及び胸腺重量低下、高用量群での胎児重量の低下が認められたが、胎児発達に及ぼす影響は認められなかった³⁾。

なお、ブデソニドの皮下投与によるラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験では、雌雄親動物の摂餌量の減少、体重増加の抑制、死亡胚・胎児数の増加、化骨遅延等がみられた。胎児の器官形成期投与試験では、母体の摂餌量の減少、体重増加の抑制、胸腺、脾臓、副腎及び子宮重量の低下、妊娠日数の延長、胎児体重、生存胎児数及び出生時生存児体重の減少、胎児の胸骨の化骨遅延、出生児の体重増加抑制等が認められた。周産期及び授乳期投与試験では、母体の摂餌量の減少、体重増加抑制、母体の胸腺の退縮・重量低下、出生児の眼瞼開裂日齢の促進が認められた⁴⁾。また、ウサギの皮下投与による胎児の器官形成期投与試験では、母体の体重増加抑制、体重減少、胎児体重の低下、発育遅延による骨格異常の増加が認められた⁵⁾。

(4) その他の特殊毒性

1) 局所刺激性

ブデソニド 200 及び 400 μ g を 1 日 2 回 3 ヶ月間イヌの鼻腔内に噴霧した試験では、鼻粘膜刺激性は認められなかった。

2) がん原性

CD-1 系マウスでの 91 週間、SD 系ラットでの 104 週間、Fischer 系ラットでの 104 週間の経口投与による発がん性試験で、脳における星状神経膠腫の発生率の増加が SD 系ラットの雄に認められたが、他の試験では観察されなかった。また肝細胞腫瘍の発生率の増加が SD 系ラットの雄に認められたが、SD 雄系ラットにおいて、他の糖質コルチコイドでも認められる変化であった。よって、ブデソニドに問題となるようながん原性はないものと推察された。

3) 依存性

ブデソニドの中枢神経系に対する一般薬理試験、毒性試験の結果、及び臨床試験の結果からブデソニドの依存性を示唆する所見は認められなかった。

4) 抗原性

ブデソニドの軟膏製剤及びクリーム製剤の抗原性について、モルモットでの Maximization test、全身アナフィラキシー及び PCA 反応で検討したが、これらのいずれの反応も誘導しなかった。

5) 遺伝毒性

細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験ならびにマウスでの小核試験により検討したが、ブデソニドはいずれの試験においても遺伝毒性を示さなかった。

X. 取り扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

24 箇月

2. 貯法・保存条件

室温保存

3. 薬剤取り扱い上の注意点

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 11. 適用上の注意」を参照すること。

【参考】患者用使用説明書（製品封入分 表面）



パルミコート®タービュヘイラー®を使用される患者さんへ

吸入器の各部名称	薬を1吸入する方法
 <p>キャップを回して外します。</p>	<p>※1～3の操作で1吸入できます。</p> <div style="margin-bottom: 10px;"> <p>1 右へ「クルツ」と回す</p>  <p>茶色の回転グリップを「クルツ」と図の矢印の方向に、確実に止まるまで回します。 ※片手で吸入器本体を固定し、もう一方の手で茶色の回転グリップを動かしてください。</p> </div> <div style="margin-bottom: 10px;"> <p>2 左へ「カチツ」と戻す</p>  <p>図の矢印の方向に「カチツ」という音がするまで回します。 この音は1吸入分の薬がセットされた合図です。</p> </div> <div> <p>3 息を吐き、「スーツ」と深く吸い込む</p>  <p>薬を吸入する前に息を吐きます。息を吐いたらマウスピースをくわえ、薬を深く「スーツ」と力強く吸い込みます。その後、マウスピースから口を離してゆっくり息を吐きます。 ※吸入のときに、吸入器本体を握らないでください。 ※マウスピースに息を吹きかけないでください。</p> </div>
<p>未使用の吸入器を初めて使用するとき限り以下の準備操作を一度だけ行なってください。</p>	<p>2吸入する場合は1～3の操作をもう一度行ってください。</p> <p>吸入が終わったらキャップを閉めます。 最後にうがい、または口すすぎをします。</p>
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>準備操作</p>  <p>茶色の回転グリップを左右に回して「カチツ」と2回鳴らします。 (その後1に進んでください)</p> <p>茶色の回転グリップを片手で持ちます。</p> <p>「スーツ」</p> </div>	
<p>吸入についての注意事項</p> <ul style="list-style-type: none"> ●1～3の操作で1吸入できます。茶色の回転グリップを何度回しても、薬は1吸入分しかセットされませんので、必要以上に回さないでください。 ●吸入する薬の量はごくわずかです。そのため刺激が少なく、吸った感じがしないかもしれませんが、1～3の操作が正しく行なわれていれば薬は吸入できています。 ●医師に指示された吸入回数を必ず守ってください。 ●吸入できなかったかどうか不安な場合には、それ以上の操作や吸入は行なわず、医師または薬剤師にご相談ください。 	

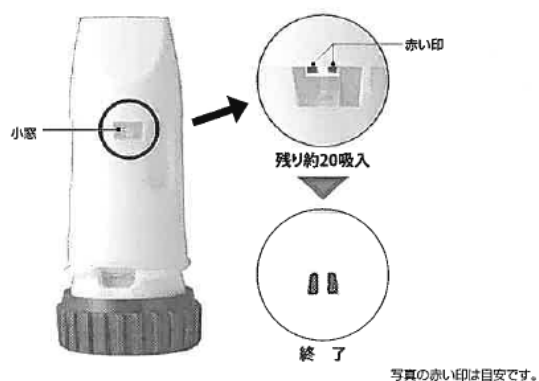
【参考】患者用使用説明書(製品封入分 裏面)

パルミコート®タービュヘイラー®を使用される患者さんへ

適切に使用していただくために

■薬の残量・終了の目安

- 吸入器の小窓の上端に赤い印が見え始めたら、残り約20吸入の目安になります。新しい吸入器を準備してください。
- 赤い印が下までおりてきて、それ以上進まなくなったら終了です。新しい吸入器と交換してください。赤い印が下まできても茶色の回転グリップは回り続けます。



■製品の種類と吸入回数

- パルミコート®100μgタービュヘイラー® 112吸入：112回吸入可能
- パルミコート®200μgタービュヘイラー® 56吸入：56回吸入可能
- パルミコート®200μgタービュヘイラー® 112吸入：112回吸入可能

■保管・手入れ・廃棄

- 使用後は必ずキャップを閉めて室温で保管してください。
- マウスピースが汚れた場合は乾燥した布などで拭き、水洗いはしないでください。
- 吸入器を分解しないでください。
- 各自治体の廃棄方法にしたがって廃棄してください。



※疑問点や質問等がある場合には医師または薬剤師にご相談ください

注意

- 茶色の回転グリップは必要以上に回さないでください。必要以上に茶色の回転グリップを回すと、吸入しなくても赤い印が早く表示されてしまいます。
- 吸入器を振ると「カサカサ」と音が聞こえますが、これは乾燥剤の音です。薬の残量ではありません。

AU06F

4. 承認条件

該当しない。

5. 包装

〈パルミコート100 μ gタービュヘイラー112吸入〉

11.2mg[1本、乾燥剤入り]

〈パルミコート200 μ gタービュヘイラー56吸入〉

11.2mg[1本、乾燥剤入り]

〈パルミコート200 μ gタービュヘイラー112吸入〉

22.4mg[1本、乾燥剤入り]

6. 同一成分・同効薬

同一成分:パルミコート吸入液

同効薬:ベクロメタゾンプロピオン酸エステル

フルチカゾンプロピオン酸エステル

シクレソニド

モメタゾンフランカルボン酸エステル

フルチカゾンフランカルボン酸エステル

7. 国際誕生年月日

1981年10月

8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

	輸入承認年月日	承認番号
パルミコート®100µg タービュヘイラー®112 吸入	2007年1月19日	21900AMX00008
パルミコート®200µg タービュヘイラー®56 吸入		21900AMX00010
パルミコート®200µg タービュヘイラー®112 吸入		21900AMX00009

<旧製品名:パルミコート®100・200 タービュヘイラー®>

輸入承認年月日:1999年6月16日

承認番号: パルミコート®100 タービュヘイラー® 21100AMY00152

パルミコート®200 タービュヘイラー® 21100AMY00153

9. 薬価基準収載年月日

パルミコート®100µg タービュヘイラー®112 吸入(11.2mg):2007年6月15日

パルミコート®200µg タービュヘイラー®56 吸入(11.2mg):2007年6月15日

パルミコート®200µg タービュヘイラー®112 吸入(22.4mg):2007年6月15日

<旧製品名:パルミコート®100・200 タービュヘイラー®>

2001年12月7日

10. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

気管支喘息(小児):2010年7月23日

11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

気管支喘息(成人)再審査結果公表年月日:2009年9月29日

薬事法第14条第2項第3号イからハまで(承認拒否事由)のいずれにも該当しない。

気管支喘息(小児)再審査結果公表年月日:2017年9月28日

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

12. 再審査期間

気管支喘息(成人):6年間(再審査期間満了:平成17年6月15日)

気管支喘息(小児):4年間(再審査期間満了:平成26年7月22日)

13. 長期投与の可否

該当しない。

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

バルミコート®100µg タービュヘイラー®112 吸入:2290701G1039

バルミコート®200µg タービュヘイラー®56 吸入:2290701G2035

バルミコート®200µg タービュヘイラー®112 吸入:2290701G3031

<旧製品名>

バルミコート®100 タービュヘイラー®(11.2mg):2290701G1020

バルミコート®200 タービュヘイラー®(11.2mg):2290701G2027

バルミコート®200 タービュヘイラー®(22.4mg):2290701G3023

15. 保険給付上の注意

該当しない。

XI.文献

1. 引用文献

I. 概要に関する項目

II. 名称に関する項目

III. 有効成分に関する項目

IV. 製剤に関する項目

V. 治療に関する項目

- 1) ML-3005-JP-0185 宮本昭正 他:アレルギーの領域, 1997; 4(S-1): 26-50
- 2) ML-3005-JP-0186 宮本昭正 他:アレルギーの領域, 1997; 4(S-1): 51-71
- 3) ML-3001-JP-0596 宮本昭正 他:アレルギーの領域,1997; 4(S-1): 88-108
- 4) ML-3005-JP-0187 宮本昭正 他:アレルギーの領域, 1997; 4(S-1): 72-87
- 5) ML-3005-JP-0153 西間三馨 他:日本小児アレルギー学会誌, 2010; 24(3): 321-36
- 6) ML-3005-JP-0162 西間三馨 他:日本小児アレルギー学会誌, 2010; 24(5): 725-40
- 7) ML-3005-JP-0184 宮本昭正 他:アレルギーの領域. 1997; 4(S-1): 6

VI. 薬効薬理に関する項目

- 1) ML-3005-JP-0220 Brattsand R, et al. Clin Ther. 2003; 25(Suppl C): C28-41
- 2) ML-3001-JP-0652 Linden M, et al. Pulm Pharmacol. 1994; 7: 43-7
- 3) ML-3001-JP-0599 Woolley MJ, et al. J Appl Physiol. 1994; 77: 1303-8
- 4) ML-3005-JP-0209 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
- 5) ML-3005-JP-0199 Svensjö E, et al. Prog Resp Res. 1985; 19: 173-80
- 6) ML-3045-JP-0019 社内資料 :ブデソニドの肺浮腫に対する作用
- 7) ML-3001-JP-0630 O'Riordan TG, et al. J Appl Physiol. 1998; 85(3): 1086-91
- 8) ML-3001-JP-0598 Abraham WM, et al. Bull Eur Physiopathol Respir. 1986; 22: 387-92
- 9) ML-3001-JP-0639 Andersson P, et al. Proceedings from a symposium in Basel. 1984; Excerpta Medica: 132
- 10) ML-3001-JP-0637 Bergstrand H, et al. Allergy. 1986; 41: 319
- 11) ML-3001-JP-0638 Bergstrand H, et al. Allergy. 1984; 39: 217
- 12) ML-3001-JP-0642 Wieslander E, et al. Eur J Respir Dis. 1987; 71: 263
- 13) ML-3001-JP-0651 Venge P, et al. Eur Respir J. 1989; 2 (Suppl6): 430s
- 14) ML-3001-JP-0640 Andersson SE, et al. Respiration. 1995; 62: 34
- 15) ML-3001-JP-0641 Andersson P, et al. Int Arch Allergy Appl Immunol. 1988; 87: 32
- 16) ML-3001-JP-0644 Miller-Larsson A, et al. Drug Metab Dispos. 1998; 26(7): 623-30
- 17) ML-3001-JP-0671 Edsbäcker S, et al. Ann Allergy Asthma Immunol. 2002; 88(6): 609-16
- 18) ML-3005-JP-0210 社内資料:モルモットにおけるストレス誘発血漿中コルチゾールに及ぼす影響, 1995
- 19) ML-3005-JP-0211 社内資料:マウスの耳における局所抗炎症作用と糖質コルチコイド全身作用, 1981
- 20) ML-3001-JP-0705 Dahl R, et al. Eur J Respir Dis. 1982; 63(S-122): 167-75
- 21) ML-3005-JP-0241 Paggiaro PL, et al. Am J Respir Crit Care Med. 1994; 149: 1447
- 22) ML-3001-JP-0601 O'connor BJ, et al. Am Rev Respir Dis. 1992; 146: 560-4
- 23) ML-3001-JP-0707 Haahtela T, et al. N Engl J Med. 1991; 325: 388-92
- 24) ML-3005-JP-0188 Johansson S-Å, et al. Eur J Respir Dis. 1982; 63(S-122): 74-82
- 25) ML-3001-JP-0706 Laitinen LA, et al. J Allergy Clin Immunol. 1992; 90: 32-42
- 26) ML-3001-JP-0704 Jennings BH, et al. Thesis. 1990; pVII: 1
- 27) ML-3005-JP-0237 Aaronson D, et al. J Allergy Clin Immunol. 1998; 101(3): 312-9

VII. 薬物動態に関する項目

- 1) ML-3005-JP-0236 宮本昭正 他:アレルギーの領域, 1997; 4(S-1): 18-25
- 2) ML-3001-JP-0708 Kaiser H, et al. Br J Clin Pharmacol. 1999; 48: 309-16
- 3) ML-3006-JP-0002 社内資料:肝機能低下患者及び高齢者におけるブデソニドの薬物動態, 2016
- 4) ML-3005-JP-0212 社内資料:ブデソニドの血漿蛋白結合, 1995
- 5) ML-3001-JP-0703 Thorsson L, et al. Eur Respir J. 1994; 7: 1839-44
- 6) ML-3010-JP-0513 社内資料:ラットにおけるブデソニドの組織内分布, 2016
- 7) ML-3010-JP-0421 野口 他:基礎と臨床, 1985; 19(5): 2503
- 8) ML-3005-JP-0227 Fält A, et al. J Allergy Clin Immunol. 2007; 120(4): 798-802

- 9) ML-3005-JP-0247 社内資料:ヒトにおけるブデソニドの代謝排泄, 1984
 10) ML-3001-JP-0643 Edsbäker S, et al. Drug Metab Dispos. 1987; 15(3): 403
 11) ML-3001-JP-0619 Jönsson G, et al. Drug Metab Dispos. 1995; 23(1): 137-42
 12) ML-3001-JP-0600 Dahlberg E, et al. Mol Pharmacol. 1984; 25: 70-8
- VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目
- 1) ML-3001-JP-0636 Isaksson M, et al. Contact Dermatitis. 1999; 40: 24-31
 2) ML-3005-JP-0185 宮本昭正 他:アレルギーの領域, 1997; 4(S-1): 26-50
 3) ML-3010-JP-0500 Källén B, et al. Obstet Gynecol. 1999; 93(3): 392-395
 4) ML-3010-JP-0460 Källén B, et al. Eur J Clin Pharmacol. 2007; 63(4): 383-388
 5) ML-3010-JP-0420 辻野 他:基礎と臨床, 1985; 19(10): 5093-5118
 6) ML-3005-JP-0227 Fält A, et al. J Allergy Clin Immunol. 2007; 120(4): 798-802
 7) ML-3001-JP-0619 Jönsson G, et al. Drug Metab Dispos. 1995; 23(1): 137-42
 8) ML-3001-JP-0714 Main KM, et al. Acta Paediatr. 2002; 91(9): 1008-1011
 9) ML-3005-JP-0246 Skov M, et al. Eur Respir J. 2002; 20(1): 127-133
 10) ML-3001-JP-0715 Seidegård J, Clin Pharmacol Ther. 2000; 68(1): 13-7
 11) ML-3005-JP-0245 Raaska K, et al. Clin Pharmacol Ther. 2002; 72(4): 362-9
 12) ML-3005-JP-0239 Mcdonald KM, New Ethical. 1992; 29(39): 40
 13) ML-3005-JP-0195 Holmes P, et al. Aust NZ Med. 1992; 22: 511
 14) ML-3001-JP-0017 吉田 他:臨床精神薬理, 2000; 3: 131
 15) ML-3005-JP-0240 Meyboom RH, et al. Ann Intern Med. 1988; 109: 683
 16) ML-3005-JP-0192 Cumming RG, et al: N Engl J Med. 1997; 337: 8-14
 17) ML-3005-JP-0198 Garbe E, et al. JAMA. 1998; 280(6): 539-43
 18) ML-3005-JP-0174 Kelly HW, et al. N Engl J Med. 2012; 367: 904-12
 19) ML-3001-JP-0605 Agertoft L, et al. N Engl J Med. 2000; 343(15): 1064-1069
- IX. 非臨床試験に関する項目
- 1) ML-3005-JP-0084 社内資料:ブデソニドの一般薬理試験
 2) ML-3005-JP-0213 社内資料:ブデソニドの吸入投与による急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性試験
 3) ML-3010-JP-0432 社内資料:胎児の器官形成期投与試験 -ブデソニドの吸入投与試験(ラット)-
 4) ML-3010-JP-0420 辻野 他:基礎と臨床, 1985; 19(10): 5093-5118
 5) ML-3001-JP-0534 Kihlström I, Arzneimittel-Forschung / Drug Research. 1987; 37(1): 43-46
- X. 取扱い上の注意、包装、承認等に関する項目

2. その他の参考文献

該当資料なし

3. 文献請求先

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

フリーダイヤル : 0120-189-115

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

XII. 参考資料

1. 主な外国での販売状況

(1) 外国における承認状況

パルミコートタービューヘイラーは 1986 年ヨーロッパで臨床試験が開始され、1988 年スウェーデンでの承認を初めとし、販売を開始、現在、約 80 の国と地域で承認されている。承認を取得している殆どの国において、小児及び成人気管支喘息への適応が承認されている。

国名	販売名	許可年月日	1回吸入量
スウェーデン	Pulmicort Turbuhaler	1989.9.8	100 μ g
		1988.12.9	200 μ g
		1988.12.9	400 μ g
イギリス	Pulmicort Turbuhaler	1991.11.20	100 μ g
		1990.6.11	200 μ g
		1990.6.11	400 μ g
アメリカ	Pulmicort Turbuhaler ^{注)}	1997.6.24	200 μ g
	Pulmicort Flexhaler	2006.7.12	180 μ g
	Pulmicort Flexhaler	2006.7.12	90 μ g

注) 現在、アメリカにおいて Pulmicort Turbuhaler は販売されていない。

(2) 外国における効能又は効果、用法及び用量

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、海外での承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

気管支喘息

6. 用法及び用量

成人

通常、成人には、ブデソニドとして 1 回 100～400 μ 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 1600 μ g までとする。

小児

通常、小児には、ブデソニドとして 1 回 100～200 μ 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 800 μ g までとする。

また、良好に症状がコントロールされている場合は 100 μ g 1 日 1 回まで減量できる。

XIII. 備考

(イギリスの添付文書:2022年11月)

国名	イギリス
販売名	Pulmicort® Turbohaler®
剤型(1回吸入量)	100µg/吸入用(粉末)、200µg/吸入用(粉末)、400µg/吸入用(粉末)
効能又は効果	気管支喘息
用法及び用量	<p>【分割投与(1日2回)】 用量は個々の患者により決定すること。 用量は常に良好な喘息コントロールが維持できる必要最低量まで減量すること。 ○成人(高齢者を含む)及び13歳以上の小児: 投与開始時、喘息の重症期及び経ロステロイド薬の減量又は離脱時は、成人の場合1日200～1600µgを分割投与する。 軽症～中等症及び13歳以上の小児の場合、1日200～800µgの分割投与でよい。重症期は分割投与で1日1600µgまで増量できる。 ○5～12歳の小児: 1日200～800µgの分割投与。重症期は1日800µgまで増量してよい。</p> <p>【1日1回投与】 用量は個々の患者により決定すること。 用量は常に良好な喘息コントロールが維持できる必要最低量まで減量すること。 ○成人(高齢者を含む)及び13歳以上の小児: 吸入ステロイド薬による治療歴のない軽症～中等症の患者には200～400µgの用量でよい。 吸入ステロイド薬(ブデソニド又はジプロピオン酸ベクロメタゾンなど)の1日2回投与によりコントロールされている軽症～中等症の患者には最高800µgまでの用量で投与してよい。 ○5～12歳の小児: 吸入ステロイド薬による治療歴のない、又は吸入ステロイド薬(ブデソニド又はジプロピオン酸ベクロメタゾンなど)の1日2回投与によりコントロールされている軽症～中等症の小児患者には200～400µgの用量でよい。</p>

(アメリカの添付文書:2019年10月)

国名	アメリカ
販売名	Pulmicort Flexhaler®
剤型(1回吸入量)	180µg/吸入用(粉末)、90µg/吸入用(粉末)
効能又は効果	成人及び6歳以上の小児の喘息患者における予防を目的とした維持療法 喘息の経口副腎皮質ステロイド療法を必要とする気管支喘息(経ロステロイド薬の減量又は離脱) 本剤は、急性気管支痙攣の軽減目的には使用しないこと。
用法及び用量	<p>○成人(18歳以上):推奨開始用量は360µg1日2回である。また、患者によっては180µg1日2回が適切である場合もある。最高用量は720µg1日2回を超えないこと。</p> <p>○小児(6～17歳):推奨開始用量は180µg1日2回である。また、患者によっては360µg1日2回が適切である場合もある。最高用量は360µg1日2回を超えないこと。</p> <p>全ての患者において、適切な喘息の安定性が得られた後は、最小有効量に調節することが望ましい。</p>

注)ブデソニド用量は delivered dose(容器から放出される量)で表記されている。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦への投与に関する海外情報

本邦における使用上の注意「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国 FDA、オーストラリア分類とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。動物実験で催奇形作用が報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。海外で実施された授乳中の喘息患者の本剤の乳汁移行を検討した臨床薬理試験において、ブデソニドは乳汁中に移行することが認められた。

出典	記載内容
<p>アメリカの 添付文書 (2019年10月)</p>	<p>8.1 Pregnancy Risk Summary There are no adequate well-controlled studies of PULMICORT FLEXHALER* in pregnant women. However, there are published studies on the use of budesonide, the active ingredient in PULMICORT FLEXHALER, in pregnant women. In animal reproduction studies, budesonide, administered by the subcutaneous route, caused structural abnormalities, was embryocidal, and reduced fetal weights in rats and rabbits at less than the maximum recommended human daily inhalation dose (MRHDID), but these effects were not seen in rats that received inhaled doses approximately 2 times the MRHDID. Studies of pregnant women have not shown that inhaled budesonide increases the risk of abnormalities when administered during pregnancy. Experience with oral corticosteroids suggests that rodents are more prone to structural abnormalities from corticosteroid exposure than humans. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage of the indicated populations is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p>8.2 Lactation Risk Summary There are no available data on the effects of PULMICORT FLEXHALER on the breastfed child or on milk production. Budesonide, like other inhaled corticosteroids, is present in human milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for PULMICORT FLEXHALER and any potential adverse effects on the breastfed infant from PULMICORT FLEXHALER or from the underlying maternal condition.</p>
<p>オーストラリア の分類 (An Australian categorization of risk of drug use in Pregnancy) (2022年2月)</p>	<p>Category: A Drugs which have been taken by a large number of pregnant women and women of childbearing age without any proven increase in the frequency of malformations or other direct or indirect harmful effects on the fetus having been observed.</p>

*Pulmicort Flexhaler はPulmicort Turbuhalerと剤形が異なる。

XIII.備考

その他の関連資料

該当資料なし

