

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

吸入ステロイド喘息治療剤

ブデソニド吸入用懸濁剤

パルミコート[®]吸入液 0.25mgパルミコート[®]吸入液 0.5mgPulmicort[®] Respules[®] 0.25mg・0.5mg

剤	形	吸入用懸濁剤
規格・含量		パルミコート吸入液 0.25mg: 1 アンプル(2mL) 中ブデソニド 0.25mg パルミコート吸入液 0.5mg: 1 アンプル(2mL) 中ブデソニド 0.5mg
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: 2006年7月26日 薬価基準収載年月日: 2006年9月15日 発売年月日: 2006年9月15日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社		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	36
1. 開発の経緯.....	1	1. 警告内容とその理由.....	36
2. 製品の特徴及び有用性.....	2	2. 禁忌内容とその理由.....	36
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.....	37
1. 販売名.....	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	37
2. 一般名.....	3	5. 重要な基本的注意とその理由.....	37
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.....	41
4. 分子式及び分子量.....	3	7. 相互作用.....	45
5. 化学名(命名法).....	4	8. 副作用.....	46
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.....	53
7. CAS登録番号.....	4	10. 過量投与.....	54
III.有効成分に関する項目	5	11. 適用上の注意.....	54
1. 有効成分の規制区分.....	5	12. その他の注意.....	57
2. 物理化学的性質.....	5	IX.非臨床試験に関する項目	59
3. 有効成分の各種条件下における安定性.....	6	1. 一般薬理.....	59
4. 有効成分の確認試験法.....	6	2. 毒性.....	61
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	65
IV.製剤に関する項目	7	1. 有効期間又は使用期限.....	65
1. 剤形.....	7	2. 貯法・保存条件.....	65
2. 製剤の組成.....	8	3. 薬剤取扱い上の注意点.....	65
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意.....	8	4. 承認条件.....	65
4. 製剤の各種条件下における安定性.....	9	5. 包装.....	66
5. 他剤との配合変化(物理化学的变化).....	10	6. 同一成分・同効薬.....	66
6. 混入する可能性のある夾雑物.....	13	7. 国際誕生年月日.....	66
7. 製剤中の有効成分の確認試験法.....	13	8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号.....	66
8. 製剤中の有効成分の定量法.....	13	9. 薬価基準収載年月日.....	66
9. 容器の材質.....	13	10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容.....	66
10. 刺激性.....	13	11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	66
V.治療に関する項目	14	12. 再審査期間.....	67
1. 効能又は効果.....	14	13. 長期投与の可否.....	67
2. 用法及び用量.....	15	14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード.....	67
3. 臨床成績.....	21	15. 保険給付上の注意.....	67
VI.薬効薬理に関する項目	25	XI.文献	68
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....	25	1. 引用文献.....	68
2. 薬理作用.....	25	2. その他の参考文献.....	70
VII.薬物動態に関する項目	30	3. 文献請求先.....	70
1. 血中濃度の推移・測定法.....	30	XII.参考資料	71
2. 薬物速度論的パラメータ.....	31	XIII.備考	75
3. 吸収.....	33		
4. 分布.....	33		
5. 代謝.....	34		
6. 排泄.....	35		
7. 透析等による除去率.....	35		

I.概要に関する項目

1. 開発の経緯

ブデソニドは、強力な抗炎症作用を有する糖質コルチコイドである。本邦では、当社がブデソニドの乾燥粉末吸入剤「パルミコート®タービュヘイラー®」を成人における気管支喘息治療薬として1999年6月に承認を取得後、2002年1月に販売を開始し、2010年7月には小児に対する用法・用量を追加取得した。

ブデソニドの水懸濁液であるパルミコート吸入液は、ネブライザーにより薬剤をエアロゾル化して吸入投与する気管支喘息治療薬である。海外においては、1990年にフィンランドで最初に承認されており、現在、約100以上の国と地域で承認され、広く使用されている。

エアロゾル化された薬剤は、通常の呼吸動作（自然呼吸）で吸入することが可能であるため、吸入ステロイド剤の投与が必要であるが、ドライパウダー製剤や加圧式定量噴霧吸入器製剤（pMDI）では適切に吸入できない小児や高齢者などにおいても効果的に吸入が可能な薬剤である。

わが国では、吸入ステロイド薬による抗炎症治療の普及にともなって喘息死亡率が減少し、気管支喘息はよりよくコントロールされるようになってきている。また、小児においては、気管支喘息による全体の入院数は減少傾向を示しているが、0～4歳の乳幼児では減少がみられていない。

本邦では、小児気管支喘息治療薬として、ネブライザー吸入を目的とした吸入ステロイド薬は発売されていなかったことから、医療ニーズは高かった。

以上を踏まえ、本邦において、6ヵ月～5歳未満の小児における気管支喘息治療薬として、本剤が開発されるに至り、2006年7月に本剤の承認を取得し、2006年9月に発売を開始した。

5歳以上の小児及び成人においても、以下のような患者においてはネブライザーによるステロイド吸入が有用であると考えられることから、本剤の開発を進め、2010年11月に承認を取得した。

- ・ドライパウダー製剤やpMDIの使用方法が理解できず適切な使用が困難な患者
- ・肺機能が著しく低下していて自然呼吸以外の吸入法では吸入ができない患者
- ・吸入手技そのものを自ら行うことができない患者
- ・本剤を使用している乳幼児患者が5歳を迎えた後にスムーズに他のステロイド吸入製剤（ドライパウダー製剤やpMDI）に移行できなかった場合の代替治療薬

なお、2014年12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号イからハのいずれにも該当しないと再審査結果が得られ、「効能又は効果」、「用法及び用量」は承認内容のとおり認められた（2014年12月18日付厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）。

2. 製品の特徴及び有用性

パルミコート吸入液は、ネブライザーにて噴霧する唯一の吸入ステロイド薬である。本剤は以下のような特徴及び有用性を有している。

- (1) 喘息発作の頻度を減少させる。(1日1～2回の投与で喘息症状を改善)
- (2) 夜間睡眠障害を改善する。
- (3) 呼吸機能を改善し、安定した喘息コントロールをもたらす。(成人)
- (4) 副作用

成人:副作用発現率は14.3%(105例中15例:国内での臨床試験結果)

主な症状は、口腔咽頭不快感5例(4.8%)、口腔咽頭痛2例(1.9%)[用法及び用量追加承認時]

乳幼児:副作用発現率は10.6%(1,554例中164例:国内(2試験)及び米国(8試験)での臨床試験結果の合算)

主な症状は、カンジダ症44例(2.8%)、精神運動亢進16例(1.0%)、口腔カンジダ症14例(0.9%)、咽喉頭疼痛11例(0.7%)

国内では、安全性評価対象例61例中7例に副作用が認められており、その症状は口唇炎1例(1.6%)、口内炎2例(3.3%)、口腔カンジダ症3例(4.9%)、皮膚炎1例(1.6%)、接触性皮膚炎1例(1.6%)[承認時]

乳幼児気管支喘息患者を対象とした特定使用成績調査の総症例数783例中、副作用が報告されたのは61例(7.8%)であった。その主な副作用は気管支炎9例(1.1%)、喘息9例(1.1%)、上気道の炎症8例(1.0%)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®吸入液 0.25mg

パルミコート®吸入液 0.5mg

(2)洋名

Pulmicort® Respules® 0.25mg

Pulmicort® Respules® 0.5mg

(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。

Respules : Respiration(呼吸)から Resp を、Ampules から pules を引用し、Respules とした。

2. 一般名

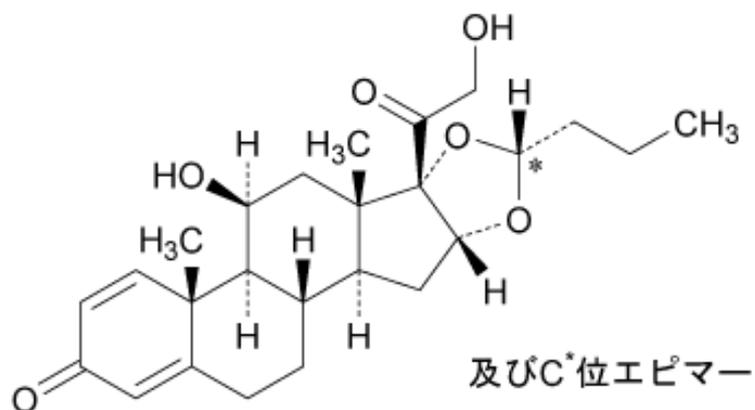
(1)和名(命名法)

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

S1320

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 を溶かすのに 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500lux)	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。

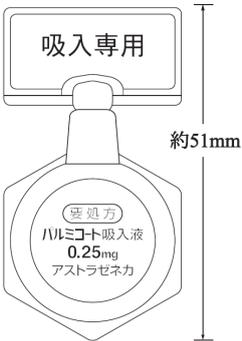
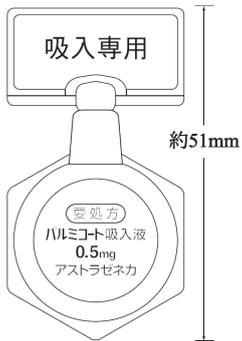
IV.製剤に関する項目

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	パルミコート吸入液 0.25mg	パルミコート吸入液 0.5mg
剤形	吸入用懸濁剤	
色・形状	白色～微黄白色の無菌の懸濁液	
容器	<p>ポリエチレン製アンプル</p> <p>約27mm</p>  <p>吸入専用</p> <p>約51mm</p> <p>厚さ:約 11mm 表示:緑色の文字</p>	<p>ポリエチレン製アンプル</p> <p>約27mm</p>  <p>吸入専用</p> <p>約51mm</p> <p>厚さ:約 11mm 表示:紫色の文字</p>
pH	4.0～5.0	

(3)製剤の物性

本剤はブデソニドの水性懸濁液である。ネブライザーにより発生した液滴が終末細気管支に到達するには、その粒子径を $5\mu\text{m}$ 未満とする必要があることが一般的に知られている。したがって、効果的に吸入できる懸濁液とするために、発生した液滴中にブデソニドが含有されるよう、微細粒子化したブデソニドを使用し懸濁液として製造している。

(4)無菌の有無

本剤は無菌製剤である。

2. 製剤の組成

(1)有効成分(活性成分)の含量

販売名	パルミコート吸入液 0.25mg	パルミコート吸入液 0.5mg
有効成分	1 アンプル(2mL) 中 ブデソニド 0.25mg	1 アンプル(2mL) 中 ブデソニド 0.5mg

(2)添加物

エデト酸ナトリウム水和物、塩化ナトリウム、ポリソルベート 80、無水クエン酸、クエン酸ナトリウム水和物

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

本剤は懸濁剤のため、吸入前には、泡立でない程度に揺り動かして粒子をよく再懸濁させて使用すること。

4. 製剤の各種条件下における安定性

安定性試験の結果より、アルミピロー包装を施した本品は室温で24ヵ月間安定であった。また、製剤は光感受性であることから、アルミピロー包装から取り出し使用した残りのアンプルは、遮光して保存する必要がある。

一般的に、懸濁液は凍結させた場合、物理的変化を起こす可能性があることから、本品の凍結保存は避けるべきである。

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	25℃	60%RH	—	低密度ポリエチレン製アンプル・アルミピロー包装	24ヵ月	規格内	
加速試験	40℃	30%RH	—	低密度ポリエチレン製アンプル・アルミピロー包装	6ヵ月	規格内	
苛酷試験	温度	50℃	—	—	低密度ポリエチレン製アンプル・アルミピロー包装	3ヵ月	2ヵ月よりいくつかの試料に少数の塊を認め（規格外）、1ヵ月より分解生成物の増加（規格外）を認めた。
	温度及び湿度	25℃	60%RH	—	低密度ポリエチレン製アンプル	3ヵ月	規格内
		25℃	40%RH	—	低密度ポリエチレン製アンプル	6ヵ月	保存期間中にわずかな質量減少を認めていることからアンプルからの水分蒸発が示唆された。その他の項目は規格内であった。
		40℃	25%RH	—	低密度ポリエチレン製アンプル	6ヵ月	
	光	—	—	曝光	低密度ポリエチレン製アンプル・アルミピロー包装	総照度 120 万 lx・hr 以上、総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上	規格内
				—	低密度ポリエチレン製アンプル		ほぼすべてのブデソニドが分解し、外観は白色～微黄白色の浮遊物のある澄明溶液に変化（規格外）。
	—	—	曝光（室内散光、約 780lux）	低密度ポリエチレン製アンプル	72 時間	バルミコート吸入液 0.25mg、0.5mg は各々、12、24 時間まではほとんど変化なかったが、24、48 時間で分解生成物が規格限度値まで増加し、48、72 時間で規格外となった。	

測定項目：外観、pH、粒子径（苛酷試験・光を除く）、含量、分解生成物総量

5. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

他剤との配合使用については、有効性・安全性が確認されていないことから、配合せず個別に吸入させることが望ましい。

IV. 製剤に関する項目

参考 パルミコート吸入液と主要喘息吸入液との配合変化試験

方法:パルミコート吸入液 0.25mg 又は 0.5mg の各 2mL と配合薬剤の各配合量とを混合し、混合液の外観、再懸濁性、pH、ブ
 デソニドの含量残存率及びブデソニドの質量平均粒子径を経時的に測定

—:測定を実施していない

配合薬剤	パルミコート吸入液	試験結果					
		試験項目	配合直後	30分後	3時間後	6時間後	24時間後
インタール吸入液 2mL	0.25mg/2mL	外観/再懸濁性	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.5	4.6	4.6	4.5	4.6
		含量残存率(%)	100.0	99.5	99.2	99.4	99.7
		質量平均粒子径(μm)	2.4	—	2.4	—	—
	0.5mg/2mL	外観/再懸濁性	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.5	4.5	4.6	4.6	4.6
		含量残存率(%)	100.0	99.1	99.1	99.4	99.5
		質量平均粒子径(μm)	2.3	—	2.3	—	—
アスブール液 1% 0.3mL	0.25mg/2mL	外観/再懸濁性	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.3	4.4	4.4	4.4	4.4
		含量残存率(%)	100.0	99.1	99.3	99.6	99.4
		質量平均粒子径(μm)	2.4	—	2.3	—	—
	0.5mg/2mL	外観/再懸濁性	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.4	4.3	4.4	4.3	4.4
		含量残存率(%)	100.0	99.7	99.5	99.8	99.8
		質量平均粒子径(μm)	2.3	—	2.3	—	—
メブチン吸入液 0.5mL	0.25mg/2mL	外観/再懸濁性	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	3.9	3.9	4.0	4.0	3.9
		含量残存率(%)	100.0	99.5	99.5	99.6	99.4
		質量平均粒子径(μm)	2.3	—	2.3	—	—
	0.5mg/2mL	外観/再懸濁性	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
		含量残存率(%)	100.0	100.1	99.8	99.8	100.0
		質量平均粒子径(μm)	2.3	—	2.3	—	—
ベネトリン吸入液 0.5mL	0.25mg/2mL	外観/再懸濁性	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5
		含量残存率(%)	100.0	100.2	99.9	100.4	99.6
		質量平均粒子径(μm)	2.4	—	2.4	—	—
	0.5mg/2mL	外観/再懸濁性	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5
		含量残存率(%)	100.0	100.1	99.8	99.8	100.0
		質量平均粒子径(μm)	2.3	—	2.3	—	—
ビソルボン吸入液 2mL*	0.25mg/2mL	外観/再懸濁性	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2
		含量残存率(%)	100.0	100.5	100.4	99.7	99.9
		質量平均粒子径(μm)	2.5	—	2.5	—	—
	0.5mg/2mL	外観/再懸濁性	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2
		含量残存率(%)	100.0	99.3	99.2	99.5	99.5
		質量平均粒子径(μm)	2.4	—	2.4	—	—
アレバール 5mL	0.25mg/2mL	外観/再懸濁性	変化なし	—	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	8.2	—	8.2	8.2	8.3
		含量残存率(%)	100.0	—	100.0	99.9	99.3
		質量平均粒子径(μm)	2.5	—	2.5	—	—
	0.5mg/2mL	外観/再懸濁性	変化なし	—	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	8.2	—	8.3	8.3	8.2
		含量残存率(%)	100.0	—	99.9	99.4	99.2
		質量平均粒子径(μm)	2.4	—	2.4	—	—

*:ビソルボン吸入液 2mL を生理食塩液で 2.5 倍に希釈してから配合

IV. 製剤に関する項目

配合薬剤	パルミコート吸入液	試験結果					
		試験項目	配合直後	30分後	3時間後	6時間後	24時間後
アロテック吸入液 2% 0.5mL	0.25mg/2mL	外観/再懸濁性	変化なし	—	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.3	—	4.3	4.3	4.3
		含量残存率(%)	100.0	—	99.8	99.8	100.0
	0.5mg/2mL	質量平均粒子径(μm)	2.4	—	2.3	—	—
		外観/再懸濁性	変化なし	—	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	4.3	—	4.3	4.3	4.3
イノリン吸入液 0.5mL	0.25mg/2mL	含量残存率(%)	100.0	—	99.9	99.8	99.7
		質量平均粒子径(μm)	2.4	—	2.3	—	—
		外観/再懸濁性	変化なし	—	変化なし	変化なし	変化なし
	0.5mg/2mL	pH	4.4	—	4.3	4.3	4.4
		含量残存率(%)	100.0	—	99.6	99.7	99.8
		質量平均粒子径(μm)	2.3	—	2.3	—	—
ムコフィン液 4mL	0.25mg/2mL	外観/再懸濁性	変化なし	—	変化なし	変化なし	注1
		pH	7.4	—	7.5	7.5	7.5
		含量残存率(%)	100.0	—	96.6	94.8	81.8
	0.5mg/2mL	質量平均粒子径(μm)	2.5	—	2.6	—	—
		外観/再懸濁性	変化なし	—	変化なし	変化なし	注1
		pH	7.4	—	7.5	7.5	7.5
ボスミン液 0.3mL**	0.25mg/2mL	含量残存率(%)	100.0	—	99.4	99.8	99.5
		質量平均粒子径(μm)	2.4	—	2.4	—	—
		外観/再懸濁性	変化なし	—	変化なし	変化なし	変化なし
	0.5mg/2mL	pH	4.4	—	4.4	4.4	4.4
		含量残存率(%)	100.0	—	99.7	100.0	99.7
		質量平均粒子径(μm)	2.3	—	2.3	—	—
2%炭酸水素ナトリウム液 2mL	0.25mg/2mL	外観/再懸濁性	変化なし	—	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	8.1	—	8.4	8.4	8.8
		含量残存率(%)	100.0	—	100.0	100.0	99.2
	0.5mg/2mL	質量平均粒子径(μm)	2.4	—	2.4	—	—
		外観/再懸濁性	変化なし	—	変化なし	変化なし	変化なし
		pH	8.1	—	8.3	8.4	8.8
生理食塩液 5mL	0.25mg/2mL	含量残存率(%)	100.0	—	100.5	100.1	100.0
		質量平均粒子径(μm)	2.4	—	2.5	—	—
		外観/再懸濁性	変化なし	—	変化なし	変化なし	変化なし
	0.5mg/2mL	pH	4.5	—	4.5	4.5	4.5
		含量残存率(%)	100.0	—	100.4	99.9	100.0
		質量平均粒子径(μm)	2.4	—	2.3	—	—

** :ボスミン液 0.3mLを生理食塩液で5倍に希釈してから配合

注1: 白色沈殿物を有する無色澄明の液で、振り混ぜるとき、再び容易に懸濁状となったが、少量の沈殿物を認めた

14. 適用上の注意(抜粋)

14.1.4 配合使用

他剤との配合使用については、有効性・安全性が確認されていないことから、配合せず個別に吸入させることが望ましい。

6. 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
21-dehydrobudesonide	分解生成物
17-carboxylic acid of budesonide	分解生成物

7. 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

8. 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

9. 容器の材質

アンプル材質:低密度ポリエチレン

10. 刺激性

懸濁液製剤を用いた幼若ラット、イヌによる吸入投与試験では、気道への影響は認められなかった。また、乾燥粉末を用いた成熟ラット吸入投与試験においても、気道への影響は認められていない。（「IX. 非臨床試験に関する項目 2. 毒性 (2) 反復吸入投与毒性試験」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の使用は行わないこと。

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、即時効果が期待できないため、短時間作用型吸入 β_2 刺激薬、酸素吸入、ステロイド薬静注、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

通常、成人にはブデソニドとして 0.5mg を 1 日 2 回または 1mg を 1 日 1 回、ネブライザーを用いて吸入投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 日の最高量は 2mg までとする。

通常、小児にはブデソニドとして 0.25mg を 1 日 2 回または 0.5mg を 1 日 1 回、ネブライザーを用いて吸入投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 日の最高量は 1mg までとする。

(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の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し投与するよう、留意する必要がある。

7.2 本剤を吸入する際には、ジェット式ネブライザーを使用すること。

(解説)

ネブライザーにはコンプレッサーによる圧縮空気で薬液を噴霧するジェット式、高周波によりエアロゾルを発生させる超音波式及び高周波で振動する振動子が微細孔から薬液を押し出してエアロゾルを発生するメッシュ式ネブライザーがある。超音波式ネブライザーは薬液表面を高周波で振動させ霧化するため、本剤のような懸濁液の噴霧には適していないこと、また、メッシュ式ネブライザーは噴霧効率が著しく高い機種があり、使用時の安全性が確認されていないことから、本剤の吸入にはジェット式ネブライザーを使用すること。

各ネブライザーシステムを用いて本剤を噴霧した際の主薬量及びエアロゾルの液滴径を測定した *in-vitro* 試験の結果を次頁以降に示す。

(3)吸入療法について

本剤は、ネブライザー吸入を前提として設計された吸入用懸濁液製剤であり、特に、安静呼吸によっても確実に薬剤が気管支や肺に到達する利点がある。一方、ネブライザー噴霧による薬剤の投与は、直接薬剤粉末を吸入する加圧式定量噴霧式吸入器や定量ドライパウダー式吸入器(DPI)と比較すると、薬剤が空気中に散逸する割合が高く、1回の吸入による薬剤の肺到達率が低い治療法でもある。このような特徴を理解の上、本剤による治療を受ける患者において、加圧式定量噴霧式吸入器にスぺーサーを装着した吸入が可能であったり、DPIを吸入する十分な吸引力があると認められる場合は、治療に伴う患者の負担や治療効率を勘案の上、各患者にとって最適な治療法を選択する必要がある。

参考 各種ネブライザーシステムを用いた *in vitro* 噴霧試験成績

<成人>¹⁾

方法

小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2008に掲載されている22種、当該ガイドライン発刊後に発売された3種及び発生粒子が少し大きいいため気道直径が大きい成人向きの1種の合計26種のネブライザー(各3台)を用いて、パルミコート吸入液0.5mg(0.25mg/mLで2mL)を噴霧した。

吸入フィルターをつけた呼吸パターンのシミュレータを用いて、成人の呼吸パターン(下表参照)での噴霧時間、ブデソニドの吸入フィルターへの吸着量*1及び液滴径を測定した。

呼吸パターン*2

	1回換気量(mL)	呼吸頻度(呼吸/分)	吸入/呼気時間比
成人	500	15	1

*1:吸入フィルター吸着量とは患者の口まで到達する薬剤量を意味する。

*2:成人の呼吸パターンでブデソニド吸入量を測定した。

これらの呼吸パターンはEuropean Committee for Standardization Standardに準拠した。

結果

試験の結果を表及び図で示す。

ネブライザーの機種によりブデソニド吸入フィルター吸着量にばらつきが認められた。

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

製品名	コンプレッサー	ネブライザー ¹⁾	形式	噴霧時間 ²⁾ (分)	ブデソニド吸入量 (対表示%)	液滴径 (μm)
パリ・ターボボーイ N*	パリ・ボーイ N	LC プラス (8mL)	ジェット	9	23 ± 0.9	6.2 ± 0.31
パリ・ボーイモバイル S	ボーイモバイル S	LC スプリント		9	25 ± 2.7	7.4 ± 0.23
パリ・ジュニアボーイ N	パリ・ボーイ N	LC プラスジュニア (8mL)		9	21 ± 0.8	7.6 ± 0.26
パリ・ボーイ N	パリ・ボーイ N	LL (8mL)		9	14 ± 2.8	6.4 ± 0.09
ボヤージ	ボヤージ	メファー2000 (8mL)		12	11 ± 1.4	7.7 ± 0.47
ユーロゾル	ユーロゾル	メファー2000 (8mL)		12	10 ± 2.8	7.8 ± 0.70
プロムナード・ミニ	プロムナード CAR	メファー2000 (8mL)		9	11 ± 1.4	7.5 ± 2.20
NE-C28 (7mL)				12	16 ± 1.5	5.5 ± 0.18
NE-C29 (7mL)				9	16 ± 0.5	5.8 ± 0.23
NE-C30 (7mL)				12	17 ± 0.9	5.9 ± 0.11
ネスコジェット AZ-11 (10mL)				9	16 ± 0.4	7.7 ± 0.49
日商式吸入用コンプレッサー<セット> (15mL)				15	19 ± 3.0	9.9 ± 2.33
プロモエイド 5650N		デビルビス EZ		12	15 ± 0.8	6.9 ± 1.17
プロモエイドコンパクト 3655		デビルビス EZ		12	16 ± 2.6	7.0 ± 1.20
スカイネブ (7mL)				9	22 ± 1.2	6.8 ± 0.38
ミリコン Cube				12	8 ± 2.5	6.3 ± 0.75
ミリコン Pro				12	8 ± 0.7	6.5 ± 0.91
エアロジェネレーターPlus				9	21 ± 2.4	7.1 ± 0.24
ヴィガーミストライト		サイドストリーム (13mL)		9	10 ± 0.3	5.7 ± 0.09
ヴィガーミスト		サイドストリーム (13mL)		9	9 ± 0.2	5.3 ± 0.16
マイクロエリート		マイクロプラス		15	25 ± 5.4	6.0 ± 0.17
ミニエリート		サイドストリームプラス		9	15 ± 0.9	7.9 ± 0.28
NE-U22 (7mL)				メッシュ	15	36 ± 3.4
パリ・エモーション (4mL)			6		34 ± 0.8	5.6 ± 0.32
エアロネブ ゴー (6mL)			9		27 ± 2.9	6.1 ± 0.07
プチネブ			9		7 ± 2.1	10.6 ± 2.75

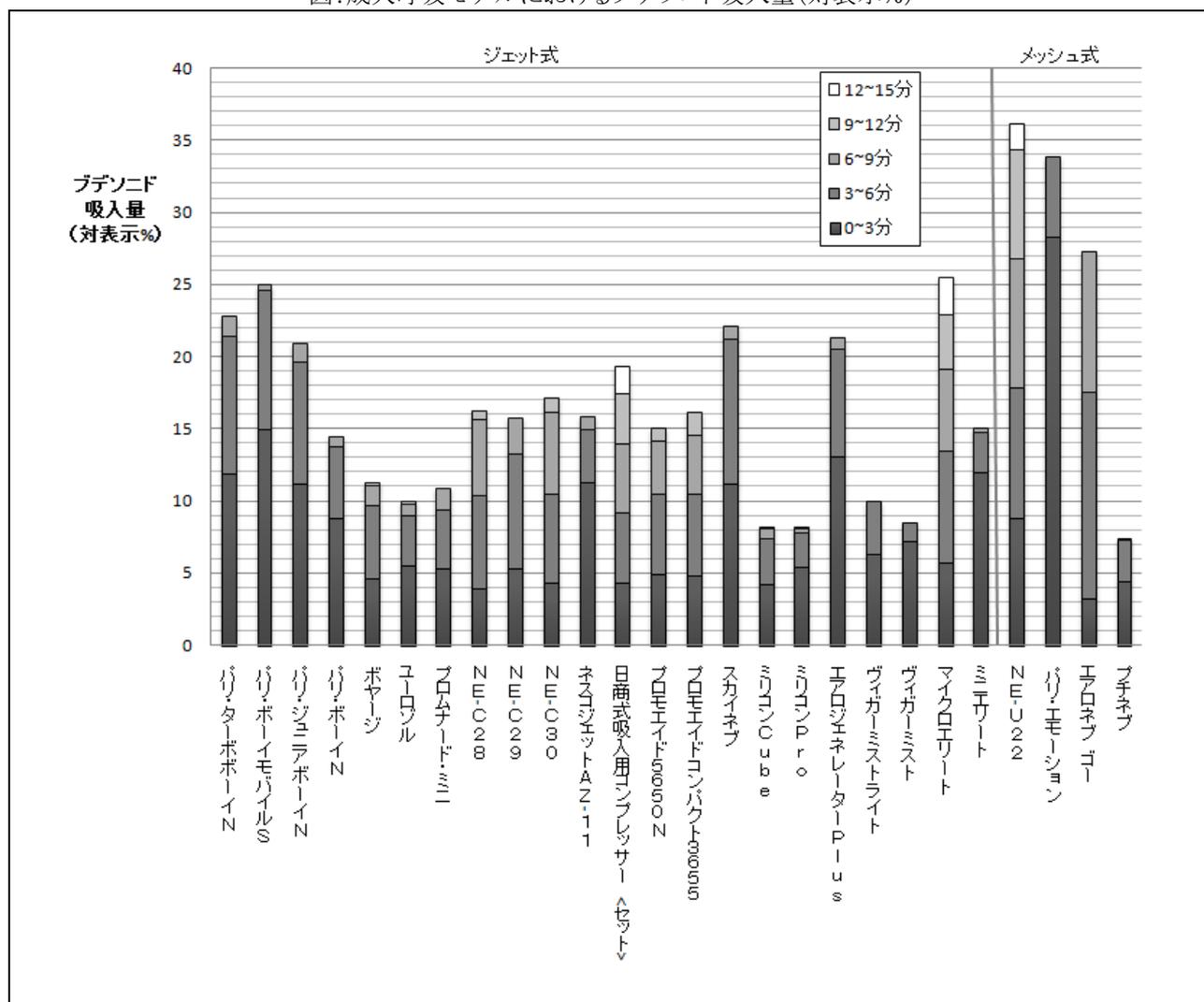
*:国内臨床試験において使用したネブライザーシステム

機種名称は測定当時であり、現在は発売中止となっている機種も含まれる。

1) ()内はネブライザーの薬剤槽容量(メーカーの記載に準拠)を示す。

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

図:成人呼吸モデルにおけるブデソニド吸入量(対表示%)



<乳幼児>²⁾

方法

ジェット式ネブライザー22種とメッシュ式ネブライザー3種の計25種のネブライザー(各3台)を用いて、パルミコート吸入液0.5mg(0.25mg/mLで2mL)を噴霧した。

吸入フィルターをつけた呼吸パターンのシミュレータを用いて、幼小児の呼吸パターン及び乳児の呼吸パターン(下表参照)での噴霧時間、ブデソニドの吸入フィルターへの吸着量*1及び液滴径を測定した。

呼吸パターン*2

	1回換気量(mL)	呼吸頻度(呼吸/分)	吸入/呼気時間比
幼小児	155	25	0.5
乳児	50	30	0.33

*1:吸入フィルター吸着量とは患者の口まで到達する薬剂量を意味する。

*2:乳児(1歳未満)及び幼小児(1~12歳)の呼吸パターン別にブデソニド吸入量を測定した。

これらの呼吸パターンはCanadian Standards Association Guidelineに準拠した。

結果

試験の結果を表及び図で示す。

ネブライザーの機種によりブデソニド吸入フィルター吸着量にばらつきが認められた。

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

製品名	コンプレッサー	ネブライザー ¹⁾	形式	噴霧時間 ²⁾ (分)	ブデソニド吸入量 (対表示%)		液滴径 ³⁾ (µm)	
					幼小児	乳児		
パリ・ターボボーイ*	パリ・ボーイ	LCプラス(8mL)	ジェット	9	20±1.0	9±0.9	6.2±0.31	
パリ・ボーイ	パリ・ボーイ	LL(8mL)		9	15±0.8	5±0.3	5.8±0.37	
パリ・ジュニアボーイ	パリ・ボーイ	LCプラスジュニア(8mL)		9	18±0.2	9±0.2	7.6±0.26	
パリ・ユニライト	ユニライト	LCプラス(8mL)		9	14±0.2	7±0.7	7.2±0.15	
ボヤージ	ボヤージ	メファー2000(8mL)		9	12±0.6	6±0.7	7.7±0.47	
ユーロゾル	ユーロゾル	メファー2000(8mL)		12	9±1.5	5±0.5	7.8±0.70	
プロムナード・ミニ	プロムナード CAR	メファー2000(8mL)		9	10±0.6	5±1.0	7.5±2.20	
NE-C13(10mL)				9	10±2.4	4±0.6	6.8±0.09	
NE-C16(6mL)				9~12 ^a	10±0.7	7±0.5	6.9±0.16	
NE-C28(7mL)				9	8±0.8	3±0.4	5.5±0.18	
NE-C30(7mL)				9	9±0.3	3±0.2	5.9±0.11	
ネスコジェット AZ-11(10mL)				9	10±1.7	4±1.0	7.7±0.49	
日商式吸入用コンプレッサー<セット>(15mL)				12	15±2.2	9±2.2	9.9±2.33	
プロモエイド 5650N		プロモ・ネブ(9mL)		9	11±2.1	3±0.5	6.5±0.41	
プロモエイドコンパハク 3655		ハドソン(9mL)		6	5±0.8	3±0.4	6.1±0.12	
ボルタネブ	ボルタネブ	サイドストリーム(13mL)		6	4±0.6	1±0.1	5.3±0.11	
スカイネブ(7mL)				12	16±1.5	8±1.0	6.8±0.38	
クレーニー(7mL)				12	18±1.3	8±1.8	7.0±0.26	
ミリコン-S型(10mL)				12	15±1.4	7±0.3	7.4±0.04	
アシスターKN-180(10mL)				9	11±2.2	5±0.1	7.8±0.25	
げんき KN-930A(5mL)				6	11±0.7	4±0.3	7.3±1.28	
ヴィガーミスト		サイドストリーム(13mL)		6	4±0.2	1±0.1	5.3±0.16	
マイクロエアー NE-U22(7mL)				メッシュ	15	29±1.4	29±1.9	5.6±0.24
パリ・エモーション(4mL)					3	33±2.0	25±2.2	5.6±0.32
エアロネブ ゴー(6mL)					6	17±2.4	11±3.2	6.1±0.07

*:国内臨床試験において使用したネブライザーシステム

機種名称は測定当時であり、現在は発売中止となっている機種も含まれる。

1) ()内はネブライザーの薬剤槽容量(メーカーの記載に準拠)を示す。

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

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

a:乳児の呼吸パターンにおいては、エアロゾルの噴霧は9分で終了。幼小児の呼吸パターンにおいては、噴霧は12分で終了。ただし、9分以降噴霧されたエアロゾル中にブデソニドは含まれていなかった。

図: 幼小児呼吸モデルにおけるブデソニド吸入量(対表示%)

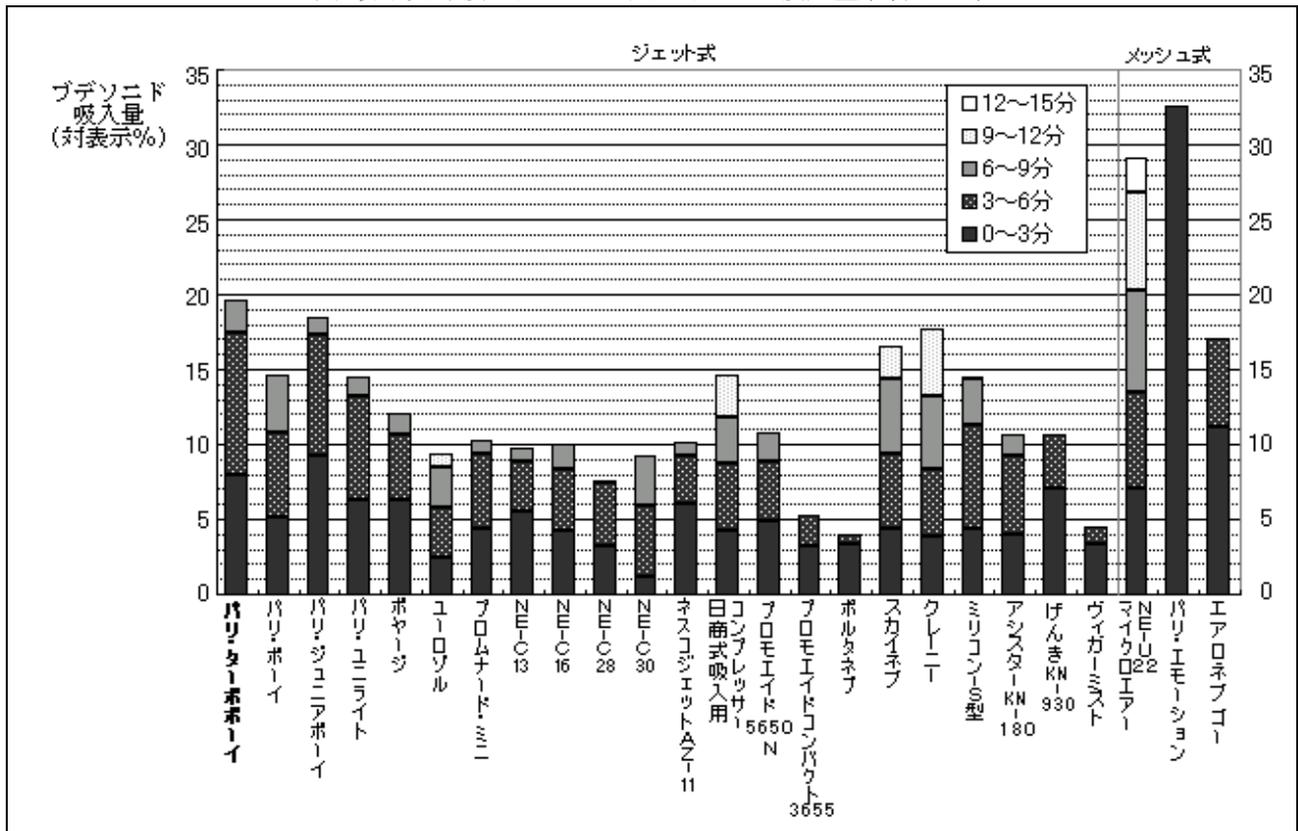
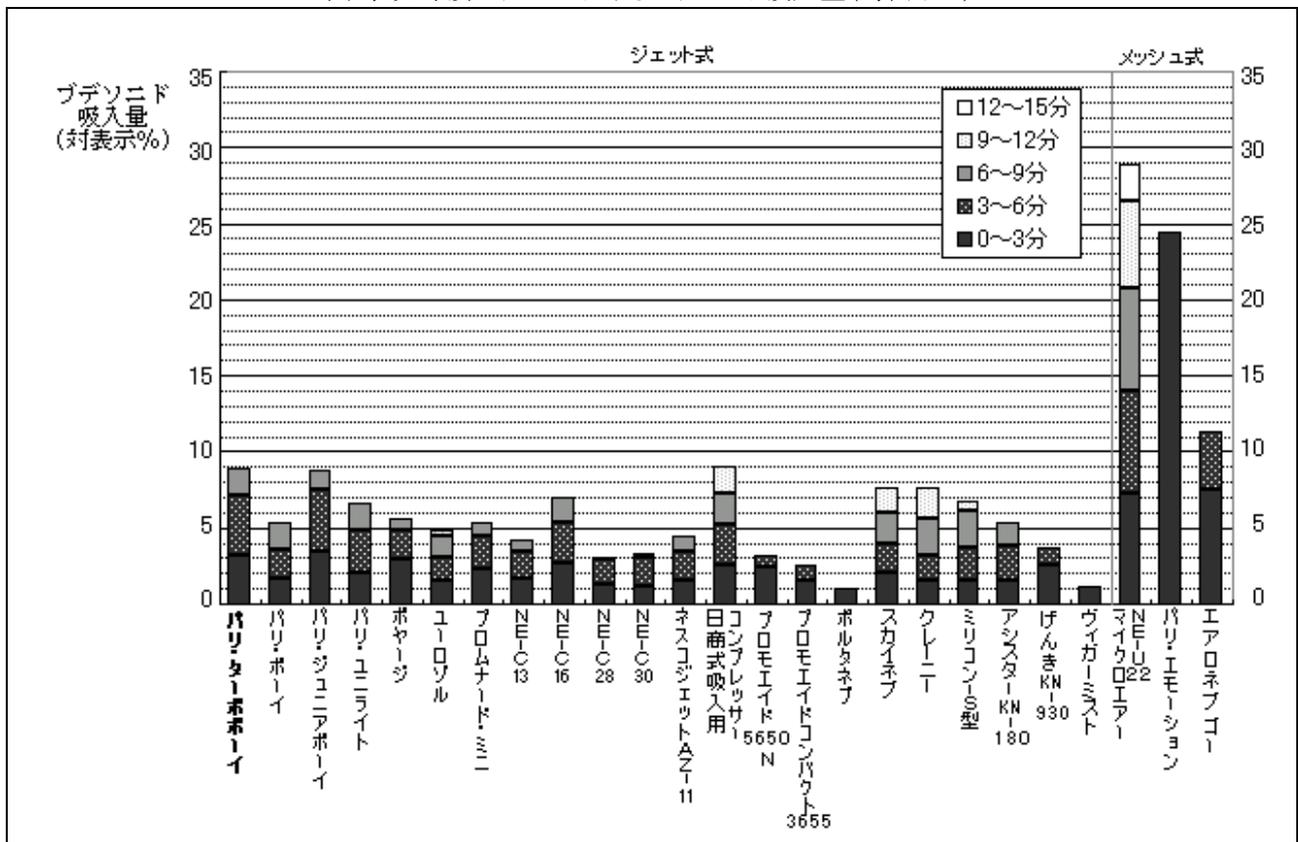


図: 乳児呼吸モデルにおけるブデソニド吸入量(対表示%)



3. 臨床成績

(1)臨床効果

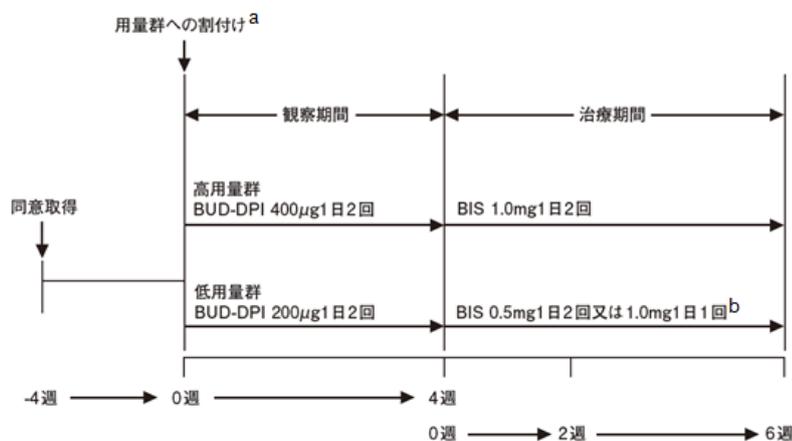
1) 国内第Ⅲ相オープン試験[成人]³⁾

日本人成人気管支喘息患者(16歳以上)105例に、低用量群では観察期間にパルミコートタービュヘイラー(BUD-DPI)200 μ g 1日2回を4週間投与した後、治療期間に本剤(BIS)0.5mg 1日2回又は1.0mg 1日1回を6週間投与し、高用量群では観察期間にBUD-DPI 400 μ g 1日2回を4週間投与した後、治療期間にBIS 1.0mg 1日2回を6週間投与した結果、全体(低用量群+高用量群)における朝のピークフロー値の変化量^{注)}(平均値 \pm 標準偏差[95%信頼区間])は 3.3 ± 21.4 L/min[-0.9, 7.4]であり、対応する用量において両製剤の類似性が示された。また、BISの低用量群と高用量群での朝のピークフロー値の変化量は類似しており、低用量群における1日1回投与時と1日2回投与時の変化量もほぼ同様であった。

安全性評価対象例中本剤が投与された症例105例中15例(14.3%)に副作用が認められた。内訳は、口腔咽頭不快感5例(4.8%)、口腔咽頭痛2例(1.9%)等であった。

(BISの投与には、パリ・ターボボーイ・ネブライザーシステム(パリ・LCプラスネブライザー及びパリ・ボーイン・コンプレッサーの組み合わせ)を用いた。)

注) 観察期におけるパルミコートタービュヘイラー投与最終2週間の平均値と治療期におけるBIS投与最終2週間の平均値との差



a: 患者の前治療吸入ステロイドの用量に基づいて、患者をいずれかの用量群(高用量群又は低用量群)に割付ける。

b: 低用量群では治療期間開始時に、患者ごとの利便性を考慮して1日1回(朝又は夜)、又は1日2回(朝及び夜)投与のいずれかの用法を決定する。治療期間中は、用法を変更しない。

表 朝のピークフローのベースラインから投与6週時(LOCF)の変化(FAS)

mPEF 値(L/min)	n	ベースライン ^c	投与6週時(LOCF) ^d	変化量	
		平均±SD	平均±SD	平均±SD	(95%CI)
全体	105	387.7±111.7	391.0±109.8	3.3±21.4	-0.9, 7.4
低用量群	53	403.7±108.0	407.7±106.6	4.0±22.2	-2.1, 10.2
1日1回投与	28	408.8±104.9	412.0±102.2	3.2±24.1	-6.1, 12.6
1日2回投与	25	397.9±113.3	402.9±113.3	5.0±20.4	-3.4, 13.4
高用量群	52	371.4±114.2	373.9±111.4	2.5±20.8	-3.3, 8.3

LOCF: Last Observation Carried Forward, SD: 標準偏差, CI: 信頼区間
^c: 観察期の最終14日間の平均値 ^d: 治療期の最終14日間の平均値

2) 国内第Ⅲ相オープン試験[小児]

①無作為割付並行群間試験成績⁴⁾

吸入ステロイド剤を必要とする小児気管支喘息患者(6ヵ月～5歳未満)61例に本剤0.25mg1日2回、0.5mg1日1回を6週間投与^{注)}し、その時点で十分効果が得られていない症例については、0.5mg1日2回、1mg1日1回に増量し、計12週間投与したとき、1週間あたりの喘息発作頻度は投与前(平均値±標準偏差)9.92±4.83回から12週後2.93±4.57回と有意に減少した(変化量-6.99±5.69回、95%信頼区間[-8.46, -5.52]、 $p<0.001$ [paired t-test])。また、24週後では2.91±5.08回であった。

投与24週時まで、安全性評価対象例61例中3例(4.9%)に副作用が認められた。内訳は、口腔カンジダ症2例(3.3%)、口唇炎1例(1.6%)及び口内炎1例(1.6%)であった。

②長期投与試験成績⁵⁾

「①無作為割付並行群間試験」の継続投与試験であり、長期投与時における安全性の検討を主目的として、「①無作為割付並行群間試験」を完了した患者を対象に、0.25～1.0mg/日(1日1回又は2回分割投与)の用量にて本剤の投与^{注)}を行った。用量の増減あるいは用法の変更については治験責任医師等の判断により実施された。長期投与時における喘息コントロールの全般的評価については、72週時(「①無作為割付並行群間試験」から通算して96週)で「非常に良好」あるいは「良好」とされた患者の割合は86.8%(33/38例)であった。

長期投与時において、安全性評価対象例54例中5例(9.3%)に副作用が認められた。内訳は、口腔カンジダ症2例(3.7%)、皮膚炎1例(1.9%)、接触性皮膚炎1例(1.9%)及び口内炎1例(1.9%)であった。

注) パリ・ターボボーイ・ネブライザーシステム(パリ LC プラスネブライザー及びパリ・ボーイ N・コンプレッサーの組み合わせ)を用いて投与

注: 本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

通常、成人にはブデソニドとして 0.5mg を 1日 2回または 1mg を 1日 1回、ネブライザーを用いて吸入投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日の最高量は 2mg までとする。

通常、小児にはブデソニドとして 0.25mg を 1日 2回または 0.5mg を 1日 1回、ネブライザーを用いて吸入投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日の最高量は 1mg までとする。

(2)臨床薬理試験: 忍容性試験

該当資料なし。

(3)探索的試験: 用量反応探索試験

該当資料なし。

(4)検証的試験

1)無作為化平行用量反応試験

外国の臨床試験成績(プラセボ対照二重盲検試験)[小児]

①ステロイド非依存性の軽症小児気管支喘息患者⁶⁾

ステロイド非依存性の軽症小児気管支喘息患者(6ヵ月～8歳)358例に本剤(0.25、0.5及び1.0mg)を1日1回12週間投与したとき、夜間と日中の喘息症状スコア及び気管支拡張剤の使用日数において、プラセボと比較して統計学的に有意な改善が認められた(夜間の喘息症状スコア:0.25mg:p=0.001、0.5及び1.0mg:p<0.01、日中の喘息症状スコア:0.25mg:p<0.01、0.5及び1.0mg:p<0.05、気管支拡張剤の使用日数:p≤0.038)。

6) Kemp JP, et al. Ann Allergy Asthma Immunol. 1999; 83: 231-239

②軽症～中等症の小児気管支喘息患者⁷⁾

軽症～中等症の小児気管支喘息患者(6ヵ月～8歳)471例に本剤(0.25mg1日1回、0.25mg1日2回、0.5mg1日2回及び1.0mg1日1回)を12週間投与したとき、夜間と日中の喘息症状スコア及び気管支拡張剤の使用日数において、プラセボと比較して統計学的に有意な改善が認められた(0.25mg1日1回投与したときの夜間と日中の喘息症状スコアを除く。夜間の喘息症状スコア:p≤0.05、日中の喘息症状スコア:p≤0.05、気管支拡張剤の使用日数:p<0.014)。

7) Baker JW, et al. Pediatrics. 1999; 103(2): 414-421

③吸入ステロイド依存性の中等症～重症の小児気管支喘息患者⁸⁾

吸入ステロイド依存性の中等症～重症の小児気管支喘息患者(4～8歳)178例に本剤(0.25、0.5及び1.0mg)を1日2回12週間投与したとき、夜間と日中の喘息症状スコア及び気管支拡張剤の使用日数において、プラセボと比較して統計学的に有意な改善が認められた(夜間の喘息症状スコア:0.25、0.5及び1.0mgいずれもp≤0.05、日中の喘息症状スコア:0.25mg:p≤0.05、0.5及び1.0mg:p≤0.01、気管支拡張剤の使用日数:0.25及び1.0mg:p≤0.05、0.5mg:p≤0.01)。

注:本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

通常、成人にはブデソニドとして0.5mgを1日2回または1mgを1日1回、ネブライザーを用いて吸入投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日の最高量は2mgまでとする。

通常、小児にはブデソニドとして0.25mgを1日2回または0.5mgを1日1回、ネブライザーを用いて吸入投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日の最高量は1mgまでとする。

8) Shapiro G, et al. J Allergy Clin Immunol. 1998; 102(5): 789-796

2)比較試験

2～6歳の軽症～中等症の持続型小児気管支喘息患者335例を対象に、本剤とクロモグリク酸ナトリウム吸入液の無作為化非盲検並行群間試験を行った。本剤0.5mg/日、又はクロモグリク酸ナトリウム吸入液20mgを1日4回、8週間投与し、その後は用量を調節可能とし52週にわたり投与した結果、本剤の有用性、安全性が確認された⁹⁾。

注:本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

通常、成人にはブデソニドとして0.5mgを1日2回または1mgを1日1回、ネブライザーを用いて吸入投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日の最高量は2mgまでとする。

通常、小児にはブデソニドとして0.25mgを1日2回または0.5mgを1日1回、ネブライザーを用いて吸入投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日の最高量は1mgまでとする。

9) Leflein JG, Pediatrics. 2002; 109(5): 866-872

3)安全性試験

米国で実施された52週間にわたるオープン無作為化実薬対照3試験で、軽症～重症の持続型小児気管支喘息患者670例(生後8ヵ月～9歳)における本剤の安全性を評価した。患者は本剤(0.5～2mg/日)又は既存喘息治療法に割り付けられた。有害事象の種類、発生率、重篤度、理学的検査結果、臨床検査評価、口腔内真菌培養結果において両群に差は認められなかった¹⁰⁾。

軽症～中等症の小児気管支喘息患者(6～12ヵ月齢)141例に本剤(0.5及び1.0mg)を1日1回12週間投与し、主要評価項目として副腎機能の安全性について評価した。ACTH負荷試験を用いて評価した結果、プラセボと比較して副腎機能の抑制効果は認められなかった。なお、有効性に関しては、夜間の喘息症状スコアが0.5mgにおいてプラセボと比較して有意に改善した¹¹⁾。

10) Leflein JG, Allergy Asthma Proc. 2001; 22(-): 359-366

11) ML-3005-JP-0058 Berger WE, et al. J Pediatr. 2005; 146: 91-95

4)患者・病態別試験

「(1)臨床効果」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】

生後6～12ヵ月の乳児気管支喘息患者において、本剤投与24週までの改善率(全般改善度で中等度以上)は、87.4%(139/159例)であった¹²⁾。また、乳幼児気管支喘息患者を対象とした調査において、本剤投与3年までの改善率(全般改善度で中等度以上)は91.6%(568/620例)であった。

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

プレドニゾン、ベタメタゾン、ベクロメタゾン等のグルコルチコイド

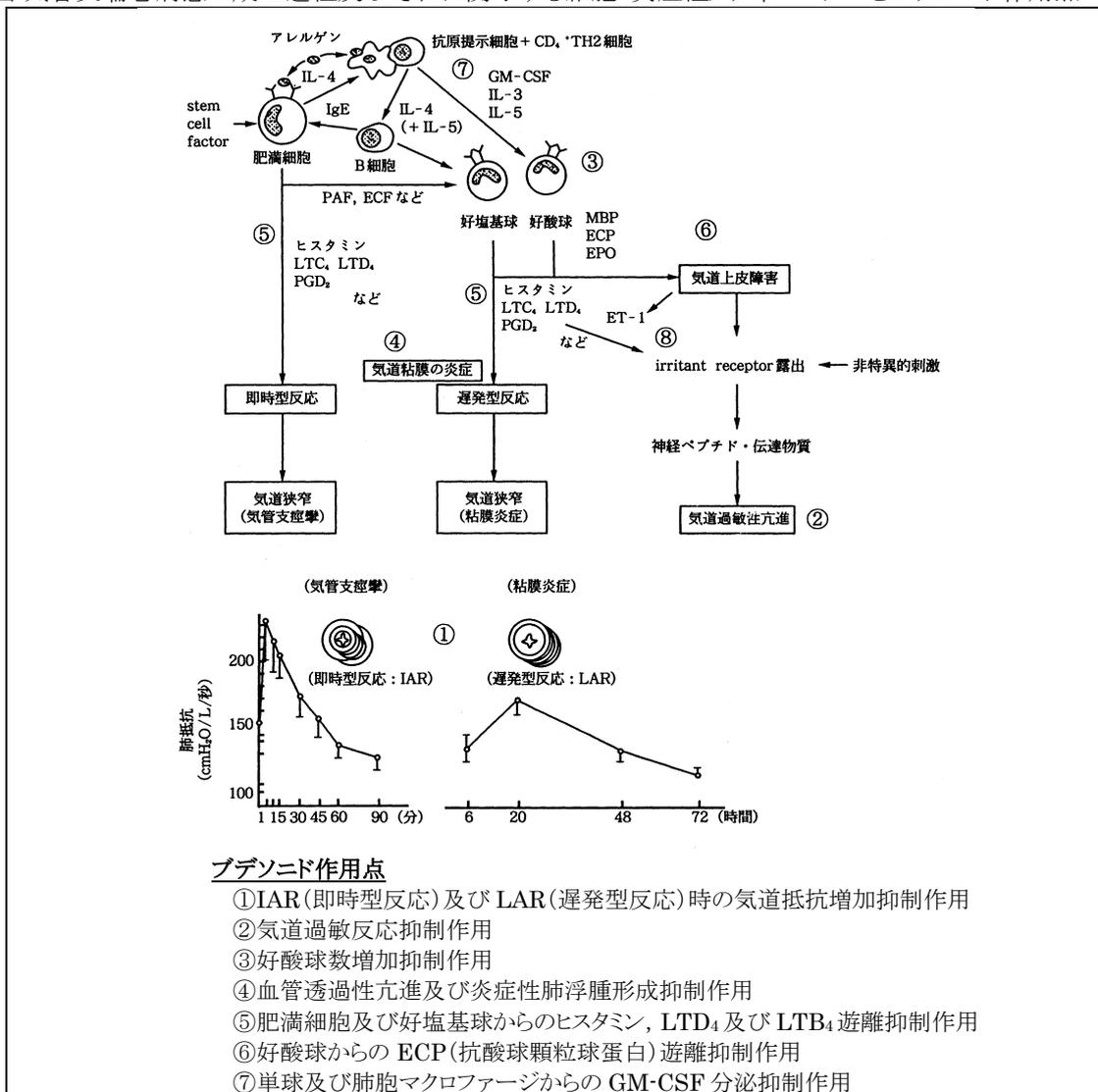
2. 薬理作用

(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⁾及び気道粘液纖毛輸送能低下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⁾。

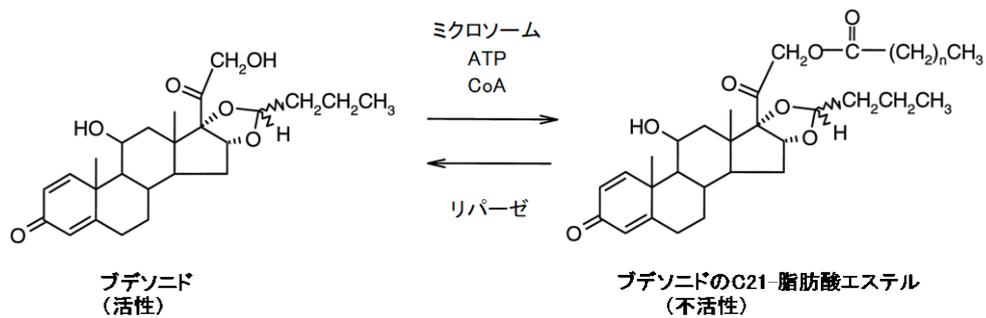
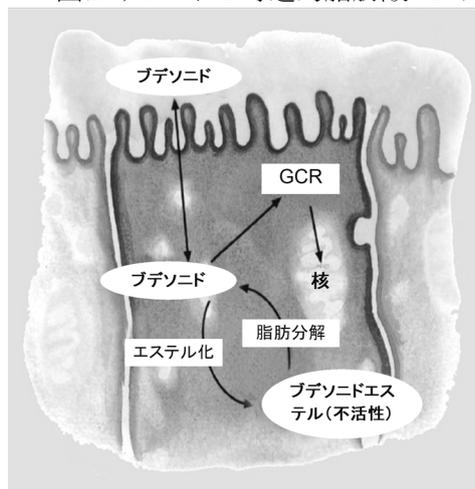


図.ブデソニドの可逆的脂肪酸エステル化



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⁾。

外国人の小児気管支喘息患者において、ヒスタミン PD₂₀(FEV_{1.0} を 20%低下させるヒスタミン吸入誘発量)にて測定した気道過敏性は、ブデソニド(1 日用量 600 μ g、加圧式定量噴霧式吸入器)による吸入投与で、22 ヶ月間継続して改善が認められた²⁴⁾。

2)抗炎症作用

①血管収縮作用²⁵⁾

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²⁶⁾

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 ヶ月間投与の効果を吸入 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

①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²⁷⁾。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²⁸⁾。

②外国人の小児気管支喘息患者(7~15歳)を対象とした臨床薬理試験において、ブデソニド又はベクロメタゾンプロピオン酸エステルとして200 μ g、400 μ g又は800 μ gを漸増法により加圧式定量噴霧吸入器を介して各4週間連続して吸入投与したとき、ベクロメタゾンプロピオン酸エステルでは24時間尿中コルチゾール排泄の用量依存的な抑制がみられたが、ブデソニドではみられなかった²⁹⁾。本剤を外国人小児気管支喘息患者(6ヵ月~8歳)に1日1.0mgまで12週間吸入投与したとき、下垂体-副腎機能に影響を及ぼさなかった³⁰⁾。

また、外国人小児気管支喘息患者(5~16歳)において、喘息の重篤度に応じて調整した用量のブデソニド(平均用量504 μ g)を3~6年間、加圧式定量噴霧吸入器とスパーサー、又はタービュヘイラーを介して吸入投与したとき、非ステロイド療法を受けた対照群に比較して、X-線吸光光度法によって測定した骨塩量に影響はみられなかった³¹⁾。

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

本剤は局所製剤であるため、該当しない。

(2)最高血中濃度到達時間

吸入終了後、速やかに到達(「(3)通常用量での血中濃度」の図参照)

(3)通常用量での血中濃度

[成人]

外国人の成人気管支喘息患者に本剤1mgを1日2回ネブライザー^{注1)}より吸入投与したとき、血漿中ブデソニド濃度は吸入開始後、約40分で最高濃度に達し、その後速やかに消失した(下図)¹⁾。

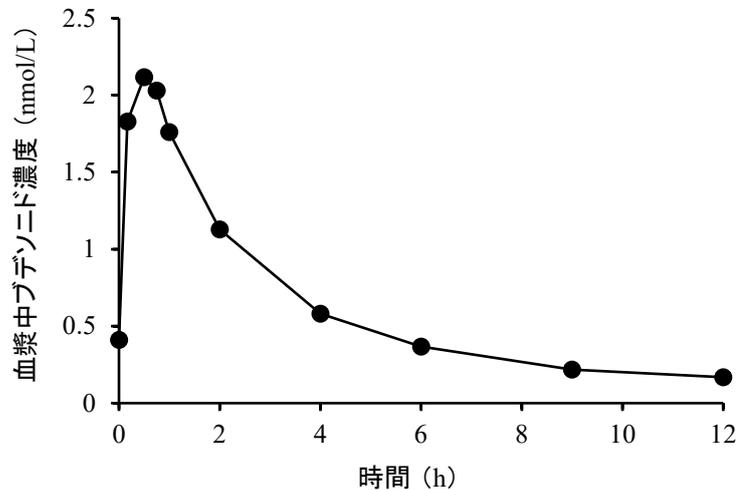


図 成人気管支喘息患者に本剤1.0mgをネブライザー^{注1)}より吸入したときの血漿中ブデソニド濃度推移(平均値、n=22)

定常状態における薬物動態パラメータを下表に示す¹⁾。

表 成人気管支喘息患者に本剤をネブライザー^{注1)}より吸入投与したときの薬物動態パラメータ

	AUC (nmol·h/L)	Cmax (nmol/L)	Tmax (min)	t _{1/2} (h)
パルミコート吸入液 1.0mg 1日2回投与(22例)	5.98 (72.6)	1.97 (70.9)	39.9 (13.9)	3.89 (30.9)
パルミコート吸入液 1.0mg 1日1回投与(25例)	4.42 (65.0)	1.35 (100.8)	28.1 (12.9)	3.96 (44.3)
【参照】 パルミコートタービュヘイラー 400μg1日2回投与(27例)	5.36 (54.5)	1.71 (80.3)	18.7 (13.3)	4.00 (30.6)

AUC、Cmax 及び t_{1/2} は幾何平均値 (%CV)、Tmax 内は算術平均値 (SD)

[小児]

外国人の小児気管支喘息患者10例(3～6歳)に本剤1mgを上記成人と同じネブライザー^{注1)}より単回吸入投与したとき、血漿中ブデソニド濃度は速やかに最高濃度に達した。血漿中濃度－時間曲線下面積(AUC)は4.6nmol・h/L、終末相の半減期は2.3時間であり、これらは外国人成人に同量のブデソニドをネブライザーより吸入投与したときの薬物動態パラメータと同様の値を示した²⁾。

注 1) パリ・マスター・ネブライザーシステム(パリ LC プラスネブライザー及びパリ・マスター・コンプレッサーの組み合わせ)を用いて投与

(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

1)ネブライザーからの吸入効率

外国人の小児気管支喘息患者10例(3～6歳)に本剤1mg(アンプル表示量)をネブライザー(Pari LC Jet Plus)より吸入投与したとき、ネブライザーからの全噴霧量は表示量の約40%であり、その約半量がネブライザー吸入口より吸入され、残りは呼気と共にネブライザー排気口より空気中に排出された。吸入効率は約20%であった。

なお、実際の吸入薬物量の約18%(表示量の約4%)が肺に沈着すると推定された²⁾。

外国の健康成人7例(21～45歳)に本剤2mg(アンプル表示量)をネブライザー(Pari LC Jet Plus)より吸入投与したときの吸入効率^{*}は、約20%であった³⁾。

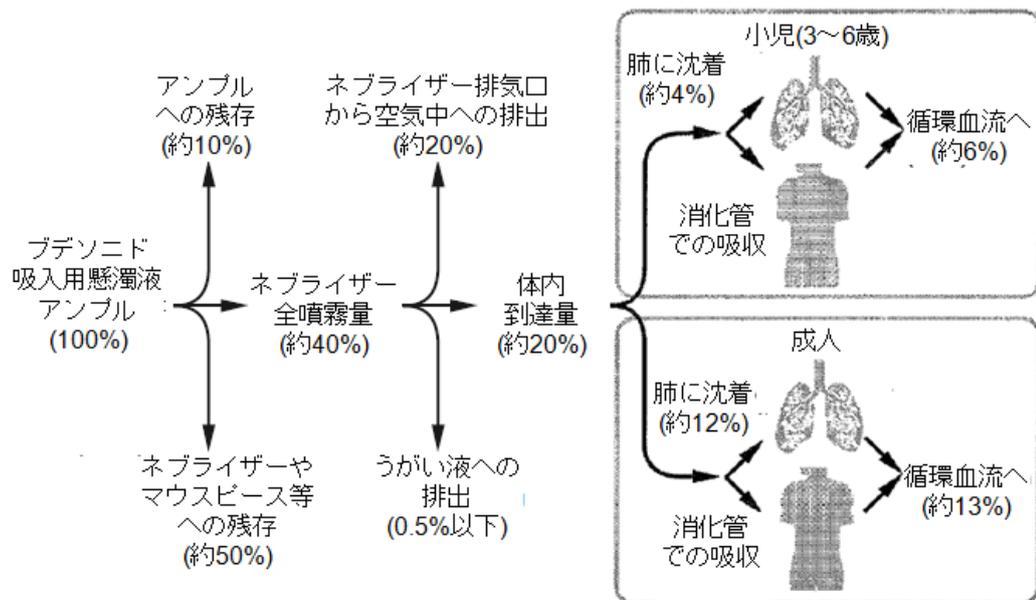
各種ネブライザーからの噴霧効率については、「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量 (2)用法及び用量に関連する注意とその理由」の「参考 各種ネブライザーシステムを用いた*in vitro*噴霧試験成績」の項参照。

※吸入効率:ネブライザーで噴霧された薬剤の吸入量から呼気やうがい液などへの排出量を除いた実際の吸入薬物量(Dose to Subject:DTS)をアンプル表示量で除した値

2) バイオアベイラビリティ

外国の健康成人 7 例 (21~45 歳) に本剤 2mg (アンプル表示量) をネブライザー (Pari LC Jet Plus) より吸入投与したときの全身利用率は約 13% であった³⁾。

外国人小児気管支喘息患者 10 例 (3~6 歳) に本剤 1 mg をネブライザー (Pari LC Jet Plus) より吸入投与したときの全身利用率は約 6% であった²⁾。



括弧内はアンプル表示量に対する%

図. パルミコート吸入液をネブライザーより吸入投与した時の薬物量推移の概算 (薬物動態データより作図)^{2) 3)}

(3) 消失速度定数

該当資料なし。

(4) クリアランス

外国の健康成人 12 例 (19~44 歳) にブデソニド 0.5mg を静脈内投与したときの平均全身クリアランスは、1,252ml/min であった⁴⁾。

外国人小児気管支喘息患者 10 例 (3~6 歳) に、ブデソニド 125 μ g を静脈内投与したときのクリアランスは 536ml/min (29.8ml/min/kg) であり、体重差調整後の平均全身クリアランス (ml/min/kg) は、健康成人よりも約 50% 高かった²⁾。

(5) 分布容積

外国の健康成人 12 例 (19~44 歳) にブデソニド 0.5mg を静脈内投与したときの分布容積は、211L であった⁴⁾。

外国人小児気管支喘息患者 10 例 (3~6 歳) に、ブデソニド 125 μ g を静脈内投与したときの定常状態の分布容積は 3L/kg であり、外国人健康成人と顕著な違いはなかった²⁾。

(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⁵⁾。

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。

(「2. 薬物速度論的パラメータ (2)バイオアベイラビリティ」の項参照)

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分後の血液中及び脳組織の放射能濃度はそれぞれ9.8ngEq/mL、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

パルミコートタービュヘイラー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、パルミコートタービュヘイラー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 $100\mu\text{g}/\text{kg}$ 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⁾。

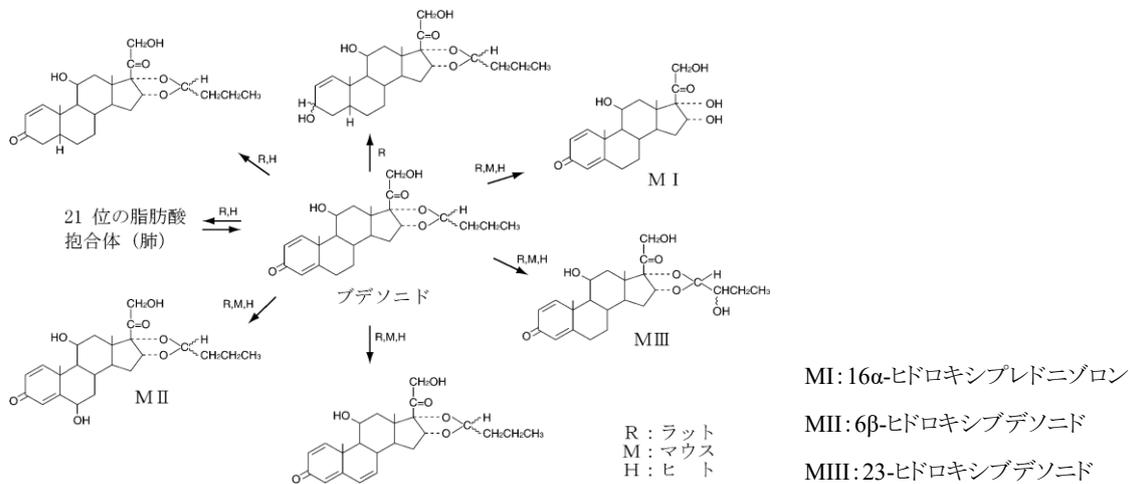
5. 代謝

(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)¹²⁾。

(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 16 α -ヒドロキシプレドニゾロン及び 6 β -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)¹³⁾。

(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・改善する薬剤である。

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、口腔内カンジダ症を除く)、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。

肺や全身感染等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ので、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ることから、注意が必要である。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(接触性皮膚炎含む)の既往歴のある患者には本剤を投与しないこと。

なお、本剤は有効成分であるブデソニド以外に、添加剤としてエデト酸ナトリウム水和物、塩化ナトリウム、ポリソルベート 80、無水クエン酸、クエン酸ナトリウム水和物を含んでいる。

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性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、通常本剤の効果は投与開始から 2～8 日で認められ、最大効果は 4～6 週間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成人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、小児での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。通常、本剤の効果は投与開始から2～8日間で認められ、最大効果は4～6週間の継続投与で得られる。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」との自己判断で服薬を中止することのないよう、患者及び必要に応じて患者の保護者またはそれに代わり得る適切な者にも十分注意・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(短時間作用型吸入 β_2 刺激薬)等の他の適切な薬剤を使用するよう、患者及び必要に応じて患者の保護者またはそれに代わり得る適切な者にも十分注意・指導すること。

また、短時間作用型吸入 β_2 刺激薬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、適切な治療が行われないうままにしておくと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するよう患者及び必要に応じて患者の保護者またはそれに代わり得る適切な者に対しても注意を与えるとともに、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すること。

なお、症状の改善が得られれば、呼吸機能等を十分に観察しながら徐々に併用薬剤を減量すること。

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、患者及び必要に応じて患者の保護者またはそれに代わり得る適切な者にも十分注意・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に観察しながら徐々に減量を行うこと。

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により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、またブデソニド吸入製剤の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用量における副腎機能抑制を引き起こす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、本剤の血中濃度が増大し、副腎機能低下等の全身作用を引き起こされ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。

対象	投与量・投与期間	結果
吸入ステロイド剤を必要とする乳幼児気管支喘息患者 (6ヵ月～5歳未満、n=61)	0.25mg×2/日 または0.5mg×1/日 24週間	血漿コルチゾール値は、本剤投与前値(平均11.1µg/dL)に比して投与後12週(平均8.10µg/dL)、24週(平均8.81µg/dL)で有意に低下していたが、副腎機能低下又は副腎不全を示唆する症状や徴候は認められなかった。
出典:ML-3005-JP-0069 西間 他:日本小児アレルギー学会誌, 2005; 19(3): 273-287 ²⁾		
軽症から中等症の乳児気管支喘息患者 (6～12ヵ月、n=63)	0.5または1.0mg/日 12週間	ACTH負荷試験を行って評価した結果、プラセボと比較して抑制効果は認められなかった。
出典:ML-3005-JP-0058 Berger WE, et al. Journal of Pediatrics. 2005; 146: 91-95 ³⁾		

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。生命に危険を及ぼ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投与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・湿疹等のアレルギー症状を顕性化したり、グルココルチコイド不足によると疑われる倦怠感、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するおそれがあるので、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るため、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、急性副腎不全を起こし、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**9.3 肝機能障害患者****9.3.1 重度な肝機能障害のある乳幼児患者**

本剤は主に肝臓で代謝されるため血中濃度が上昇する可能性がある。

(解説)

肝機能障害患者では肝代謝能が低下しているため、主に肝代謝により消失する薬物では血中濃度が上昇する可能性がある。パルミコートタービュヘイラーの承認時において、肝硬変患者への静脈内投与で、健常人と差が認められなかったというデータがあり、市販後のデータにおいても、特に肝機能障害のある患者(10例)での副作用は認められていない。乳幼児・小児では、肝機能障害患者での血中動態のデータがなく、また、本剤を5歳未満の肝機能障害患者に使用した実績は海外でも十分ではないことから、より安全に使用していただくため、慎重に投与すること。

(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⁴⁾。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⁵⁾。

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 of 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⁶⁾、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⁷⁾。

(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⁷⁾。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、6ヵ月未満の乳児に対する臨床試験は実施していない。

(解説)

承認時までには実施された国内の臨床試験では、低出生体重児、新生児、6ヵ月未満の乳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。[15.1.3 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 15.1.3」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)

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⁸⁾。

(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)

外国においてブデソニド吸入剤(ハルミコートタービューヘイラー)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^{9) 10)}。

また、ブデソニド1000 μ g(加圧式定量噴霧吸入器)を吸入時にイトラコナゾール200mgを経口投与したとき、ブデソニドの平均AUCはブデソニド単剤投与時に比べて4.2倍上昇¹¹⁾、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倍上昇した¹²⁾とする報告がある。

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

国内で実施された成人気管支喘息患者を対象とした臨床試験において、安全性評価対象例中本剤が投与された症例105例中15例(14.3%)に副作用が認められた。内訳は、口腔咽頭不快感5例(4.8%)、口腔咽頭痛2例(1.9%)等であった。(用法及び用量追加承認時)

国内(2試験)及び米国(8試験)で実施された乳幼児気管支喘息患者を対象とした臨床試験において、安全性評価対象例1554例中164例(10.6%)に副作用が認められた。その主な症状は、カンジダ症44例(2.8%)、精神運動亢進16例(1.0%)、口腔カンジダ症14例(0.9%)、咽喉頭疼痛11例(0.7%)であった。

また、そのうち国内では、安全性評価対象例 61 例中 7 例に副作用が認められており、その症状は口唇炎 1 例(1.6%)、口内炎 2 例(3.3%)、口腔カンジダ症 3 例(4.9%)、皮膚炎 1 例(1.6%)、接触性皮膚炎 1 例(1.6%)であった。(承認時)

乳幼児気管支喘息患者を対象とした特定使用成績調査の総症例数 783 例中、副作用が報告されたのは 61 例(7.8%)であった。その主な副作用は気管支炎 9 例(1.1%)、喘息 9 例(1.1%)、上気道の炎症 8 例(1.0%)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	咽喉頭症状(刺激感、疼痛)、口腔カンジダ症	咳嗽、嘔声、感染、鼻出血	味覚異常、気管支痙攣 ^{注)}
消化器		悪心	
精神神経系	落ち着きのなさ	行動障害、神経過敏、うつ病、不眠	
その他		皮膚挫傷	

注) 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)

① 過敏症

乳幼児に対する国内臨床試験で、本剤による薬剤アレルギーと思われる過敏症は接触性皮膚炎1例(1.6%)、皮膚炎1例(1.6%)が、米国臨床試験では発疹症状(発疹3例0.2%、皮膚炎2例0.1%、斑状丘疹状皮疹1例0.1%)、蕁麻疹2例(0.1%)、接触性皮膚炎1例(0.1%)が報告されている(承認時までの集計)。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)

過敏症状発現症例

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
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滴スプレーを使用、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ーヘイラーが投与され、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: Macdonald KM.; New Ethical. 1992; 29(39): 40 ¹³⁾			
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
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ーヘイラーを投与開始。3回目吸入後、躯幹、臀部、大腿、前腕に斑点状丘疹発現。本剤投与を中止し、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、発疹は軽快。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発現した。
出典: Holmes P, et al. Aust.NZ.Med. 1992; 22: 511 ¹⁴⁾			

②口腔・呼吸器

国内で実施された成人に対する臨床試験では、カンジダ症1例1.0%が報告されている(用法・用量追加承認時の集計)。

また、乳幼児に対する国内及び米国臨床試験では、口腔カンジダ症(カンジダ症44例2.8%、口腔カンジダ症14例0.9%、真菌感染1例0.1%)、咽喉頭の刺激感(咽喉頭疼痛11例0.7%、咽頭炎1例0.1%)、咳嗽10例(0.6%)、嗄声(MedDRA/J 基本語:発声障害)8例(0.5%)、感染(上気道感染5例0.3%)、鼻出血4例(0.3%)が報告されている(承認時までの集計)。また、国内及び米国臨床試験では、気管支痙攣の報告はなかったが、剤型の異なるブデソニド吸入剤(パルミコートタービューヘイラー)による海外での報告等に基づき記載している。

口腔カンジダ症、咽喉頭の刺激感、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。

口腔内カンジダ症は、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 14.1.3」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する可能性があるため記載している。(「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)

鼻出血

特にフェイスマスクを使用した際、ステロイド剤の鼻粘膜沈着による影響として、鼻出血を発症することがあるため記載している。

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「吸入過程での気管支収縮性の迷走神経反射」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。

③消化器

国内で実施された成人に対する臨床試験では、悪心1例1.0%が報告されている(用法及び用量追加承認時の集計)。

発現機序については不明であるが、剤型の異なるブデソニド吸入剤(パルミコートタービューハイラー)による海外での報告等もあり、「悪心」を記載している。

④精神神経系

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が挙げられる。これらの症状は投与量との関係が知られており、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、また、承認時まで実施された米国臨床試験では、落ち着きのなさ(精神運動亢進16例1.1%)、行動障害(異常行動2例0.1%、攻撃性1例0.1%、人格変化1例0.1%、激越1例0.1%)、神経過敏(易刺激性2例0.1%)、うつ病(気分動揺2例0.1%)、不眠症1例(0.1%)が報告されていること、またブデソニド製剤は海外でまれに一過性の精神障害(神経過敏、情緒不安、抑うつ、行動障害、不眠等)が報告されていることから、記載している。

精神神経症状発現症例

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
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: 683 ¹⁵⁾			
男 2歳6ヵ月	喘息	ブデソニド pMDI 製剤 1200、800 μ g/日	生後32ヵ月、ブデソニド pMDI 400 μ g 1日3回をクロモグリク酸ナトリウムに追加投与した。48時間以内に、尿失禁、攻撃的行動を発現。症状は3日間続いたが、薬剤中止により2日間で徐々に症状消失。1ヵ月後、400 μ g 1日2回を再投与したところ、同様の症状がみられた。
男 3歳	喘息	ブデソニド pMDI 製剤 400、800 μ g/日	ブデソニド pMDI 400 μ g 1日2回投与を開始2日後、就寝中、叫び覚醒した他、攻撃的な行動をみた。5日間の治療継続中、患児は活動性低下と活動亢進を繰り返したが、薬剤中止2日後には行動が正常化。2週後に200 μ g 1日2回投与を再開、行動異常はみられなかったが、喘息症状の改善もみられなかったため増量(倍)、2回吸入後に行動異常発現のため投与中止。
男 2歳6ヵ月	咳嗽、喘鳴	ブデソニド pMDI 製剤 800 μ g/日	生後30ヵ月、ブデソニド 400 μ g 1日2回投与開始、患児は痙攣を起こす等、取扱いが難しくなったが、ベクロメタゾンプロピオン酸エステルに薬剤変更したところ改善。
男 2歳	咳嗽、喘鳴	ブデソニド pMDI 製剤 400、800 μ g/日	ブデソニド 200 μ g 1日2回投与開始後、6週間は症状は改善していたが、増量(倍)にしたところ、咳嗽と喘鳴症状は消失したが、活動亢進、無規律、夜間覚醒などをみた。用量を200 μ g 1日2回に減量したところ、喘息症状なく、行動も正常化した。
出典: Connett G, Lancet. 1991; 338: 634-635 ¹⁶⁾			

pMDI: 加圧式定量噴霧吸入器

⑤その他

・皮膚挫傷

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おり、承認時までに実施された乳幼児に対する米国臨床試験では、皮膚挫傷(挫傷1例0.1%、内出血発生の増加傾向1例0.1%、紫斑1例0.1%)が報告されている。

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

成人気管支喘息患者を対象にした国内臨床試験と、乳幼児気管支喘息患者を対象にした国内(2 試験)及び米国(8 試験)臨床試験時、特定使用成績調査時の副作用発現症例数・頻度は以下のとおり。

副作用発現状況一覧表

	6ヵ月～5歳未満承認時					成人承認時 臨床試験	特定使用成績調査				合計			
	国内	米国		合計	長期		乳児							
	n=61	n=1493		n=1554		n=105	n=620	n=163		n=2442				
発現例数(%)														
副作用発現例数(%)	8	(13.11)	157	(10.52)	165	(10.62)	15	(14.29)	52	(8.39)	9	(5.52)	241	(9.87)
感染症および寄生虫症	4	(6.56)	68	(4.55)	72	(4.63)	1	(0.95)	27	(4.35)	6	(3.68)	106	(4.34)
カンジダ症	0		44	(2.95)	44	(2.83)	1	(0.95)	0		0		45	(1.84)
口腔カンジダ症	4	(6.56)	11	(0.74)	15	(0.97)	0		3	(0.48)	4	(2.45)	22	(0.90)
気管支炎	0		2	(0.13)	2	(0.13)	0		8	(1.29)	1	(0.61)	11	(0.45)
副鼻腔炎	0		5	(0.33)	5	(0.32)	0		5	(0.81)	0		10	(0.41)
咽頭炎	0		1	(0.07)	1	(0.06)	0		4	(0.65)	1	(0.61)	6	(0.25)
上気道感染	0		5	(0.33)	5	(0.32)	0		0		0		5	(0.20)
急性中耳炎	0		0		0		0		4	(0.65)	0		4	(0.16)
急性扁桃炎	0		0		0		0		3	(0.48)	0		3	(0.12)
胃腸炎	0		0		0		0		3	(0.48)	0		3	(0.12)
急性副鼻腔炎	0		0		0		0		2	(0.32)	0		2	(0.08)
感染性クループ	0		1	(0.07)	1	(0.06)	0		1	(0.16)	0		2	(0.08)
皮膚真菌感染	0		2	(0.13)	2	(0.13)	0		0		0		2	(0.08)
ウイルス性胃腸炎	0		2	(0.13)	2	(0.13)	0		0		0		2	(0.08)
鼻咽頭炎	0		1	(0.07)	1	(0.06)	0		0		1	(0.61)	2	(0.08)
肺炎	0		0		0		0		2	(0.32)	0		2	(0.08)
突発性発疹	0		0		0		0		0		1	(0.61)	1	(0.04)
真菌感染	0		1	(0.07)	1	(0.06)	0		0		0		1	(0.04)
膿痂疹	0		0		0		0		1	(0.16)	0		1	(0.04)
易感染性亢進	0		1	(0.07)	1	(0.06)	0		0		0		1	(0.04)
喉頭炎	0		0		0		0		1	(0.16)	0		1	(0.04)
中耳炎	0		1	(0.07)	1	(0.06)	0		0		0		1	(0.04)
マイコプラズマ性肺炎	0		0		0		0		1	(0.16)	0		1	(0.04)
鼻炎	0		0		0		0		1	(0.16)	0		1	(0.04)
中咽頭カンジダ症	0		1	(0.07)	1	(0.06)	0		0		0		1	(0.04)
β溶血性レンサ球菌感染	0		0		0		0		1	(0.16)	0		1	(0.04)
皮膚カンジダ	0		0		0		0		0		1	(0.61)	1	(0.04)
アデノウイルス感染	0		0		0		0		1	(0.16)	0		1	(0.04)
RSウイルス感染	0		0		0		0		1	(0.16)	0		1	(0.04)
口腔ヘルペス	0		0		0		0		1	(0.16)	0		1	(0.04)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0		40	(2.68)	40	(2.57)	9	(8.57)	19	(3.06)	2	(1.23)	70	(2.87)
発声障害	0		9	(0.60)	9	(0.58)	1	(0.95)	4	(0.65)	0		14	(0.57)
口腔咽頭痛	0		11	(0.74)	11	(0.71)	2	(1.90)	1	(0.16)	0		14	(0.57)
喘息	0		3	(0.20)	3	(0.19)	1	(0.95)	8	(1.29)	1	(0.61)	13	(0.53)
咳嗽	0		10	(0.67)	10	(0.64)	0		0		0		10	(0.41)
上気道の炎症	0		0		0		0		8	(1.29)	0		8	(0.33)
口腔咽頭不快感	0		0		0		5	(4.76)	0		0		5	(0.20)
鼻出血	0		4	(0.27)	4	(0.26)	0		0		0		4	(0.16)
アレルギー性鼻炎	0		0		0		0		2	(0.32)	1	(0.61)	3	(0.12)
しゃっくり	0		1	(0.07)	1	(0.06)	0		0		0		1	(0.04)
喉頭痙攣	0		1	(0.07)	1	(0.06)	0		0		0		1	(0.04)
鼻閉	0		1	(0.07)	1	(0.06)	0		0		0		1	(0.04)
鼻漏	0		1	(0.07)	1	(0.06)	0		0		0		1	(0.04)
くしゃみ	0		1	(0.07)	1	(0.06)	0		0		0		1	(0.04)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

	6ヵ月～5歳未満承認時						成人承認時 臨床試験 n=105	調査				合計 n=2442		
	国内	米国		合計		長期		乳児						
	n=61	n=1493		n=1554		n=620		n=163						
発現例数(%)														
神経系障害	0	27	(1.81)	27	(1.74)	2	(1.90)	0	0	0	29	(1.19)		
精神運動亢進	0	16	(1.07)	16	(1.03)	0		0	0	0	16	(0.66)		
頭痛	0	10	(0.67)	10	(0.64)	0		0	0	0	10	(0.41)		
灼熱感	0	1	(0.07)	1	(0.06)	0		0	0	0	1	(0.04)		
浮動性めまい	0	0		0		1	(0.95)	0	0	0	1	(0.04)		
振戦	0	0		0		1	(0.95)	0	0	0	1	(0.04)		
胃腸障害	3	(4.92)	10	(0.67)	13	(0.84)	4	(3.81)	10	(1.61)	0	27	(1.11)	
口内炎	2	(3.28)	0		2	(0.13)	0		3	(0.48)	0	5	(0.20)	
アフタ性口内炎	0		2	(0.13)	2	(0.13)	1	(0.95)	1	(0.16)	0	4	(0.16)	
腹部不快感	0		2	(0.13)	2	(0.13)	0		0	0	0	2	(0.08)	
上腹部痛	0		2	(0.13)	2	(0.13)	0		0	0	0	2	(0.08)	
口唇炎	1	(1.64)	0		1	(0.06)	0		1	(0.16)	0	2	(0.08)	
口内乾燥	0		1	(0.07)	1	(0.06)	1	(0.95)	0	0	0	2	(0.08)	
消化不良	0		0		0		0		2	(0.32)	0	2	(0.08)	
腸炎	0		0		0		0		2	(0.32)	0	2	(0.08)	
下痢	0		1	(0.07)	1	(0.06)	0		0	0	0	1	(0.04)	
舌痛	0		1	(0.07)	1	(0.06)	0		0	0	0	1	(0.04)	
口唇腫脹	0		0		0		1	(0.95)	0	0	0	1	(0.04)	
悪心	0		0		0		1	(0.95)	0	0	0	1	(0.04)	
嘔吐	0		0		0		0		1	(0.16)	0	1	(0.04)	
口腔障害	0		1	(0.07)	1	(0.06)	0		0	0	0	1	(0.04)	
皮膚および皮下組織 障害	2	(3.28)	15	(1.00)	17	(1.09)	0		2	(0.32)	2	(1.23)	21	(0.86)
発疹	0		3	(0.20)	3	(0.19)	0		0	0	1	(0.61)	4	(0.16)
皮膚炎	1	(1.64)	2	(0.13)	3	(0.19)	0		0	0	0	3	(0.12)	
蕁麻疹	0		2	(0.13)	2	(0.13)	0		0	0	1	(0.61)	3	(0.12)
接触性皮膚炎	1	(1.64)	1	(0.07)	2	(0.13)	0		0	0	0	2	(0.08)	
おむつ皮膚炎	0		0		0		0		1	(0.16)	0	1	(0.04)	
皮膚乾燥	0		1	(0.07)	1	(0.06)	0		0	0	0	1	(0.04)	
紅斑	0		1	(0.07)	1	(0.06)	0		0	0	0	1	(0.04)	
毛髪成長異常	0		1	(0.07)	1	(0.06)	0		0	0	0	1	(0.04)	
多汗症	0		1	(0.07)	1	(0.06)	0		0	0	0	1	(0.04)	
多毛症	0		0		0		0		1	(0.16)	0	1	(0.04)	
内出血発生の増加 傾向	0		1	(0.07)	1	(0.06)	0		0	0	0	1	(0.04)	
紫斑	0		1	(0.07)	1	(0.06)	0		0	0	0	1	(0.04)	
紅斑性皮疹	0		0		0		0		0	0	1	(0.61)	1	(0.04)
斑状丘疹状皮疹	0		1	(0.07)	1	(0.06)	0		0	0	0	1	(0.04)	
皮膚剥脱	0		1	(0.07)	1	(0.06)	0		0	0	0	1	(0.04)	
臨床検査	0		7	(0.47)	7	(0.45)	0		3	(0.48)	1	(0.61)	11	(0.45)
体重増加	0		5	(0.33)	5	(0.32)	0		0	0	0	5	(0.20)	
血中コレステロール 減少	0		0		0		0		2	(0.32)	1	(0.61)	3	(0.12)
血中コレチコトリン 減少	0		0		0		0		1	(0.16)	0	0	1	(0.04)
心雑音	0		1	(0.07)	1	(0.06)	0		0	0	0	1	(0.04)	
白血球数減少	0		1	(0.07)	1	(0.06)	0		0	0	0	1	(0.04)	
精神障害	0		10	(0.67)	10	(0.64)	0		0	0	0	10	(0.41)	
気分動揺	0		2	(0.13)	2	(0.13)	0		0	0	0	2	(0.08)	
異常行動	0		2	(0.13)	2	(0.13)	0		0	0	0	2	(0.08)	
攻撃性	0		1	(0.07)	1	(0.06)	0		0	0	0	1	(0.04)	
激越	0		1	(0.07)	1	(0.06)	0		0	0	0	1	(0.04)	
多幸気分	0		1	(0.07)	1	(0.06)	0		0	0	0	1	(0.04)	
不眠症	0		1	(0.07)	1	(0.06)	0		0	0	0	1	(0.04)	
悪夢	0		1	(0.07)	1	(0.06)	0		0	0	0	1	(0.04)	
人格変化	0		1	(0.07)	1	(0.06)	0		0	0	0	1	(0.04)	

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

	6ヵ月～5歳未満承認時					成人承認時 臨床試験 n=105	調査				合計 n=2442	
	国内	米国		合計	長期		乳児					
	n=61	n=105		n=1554	n=620		n=163					
発現例数(%)												
一般・全身障害および投与部位の状態	0	6	(0.40)	6	(0.39)	0	0	0	0	0	6	(0.25)
易刺激性	0	2	(0.13)	2	(0.13)	0	0	0	0	0	2	(0.08)
胸部不快感	0	1	(0.07)	1	(0.06)	0	0	0	0	0	1	(0.04)
胸痛	0	1	(0.07)	1	(0.06)	0	0	0	0	0	1	(0.04)
疲労	0	1	(0.07)	1	(0.06)	0	0	0	0	0	1	(0.04)
疼痛	0	1	(0.07)	1	(0.06)	0	0	0	0	0	1	(0.04)
発熱	0	1	(0.07)	1	(0.06)	0	0	0	0	0	1	(0.04)
内分泌障害	0	1	(0.07)	1	(0.06)	0	3	(0.48)	0	0	4	(0.16)
副腎機能不全	0	0		0		0	2	(0.32)	0	0	2	(0.08)
副腎障害	0	0		0		0	1	(0.16)	0	0	1	(0.04)
クッシング様	0	1	(0.07)	1	(0.06)	0	0		0	0	1	(0.04)
血液およびリンパ系障害	0	3	(0.20)	3	(0.19)	0	0		0	0	3	(0.12)
顆粒球増加症	0	1	(0.07)	1	(0.06)	0	0		0	0	1	(0.04)
白血球増加症	0	1	(0.07)	1	(0.06)	0	0		0	0	1	(0.04)
リンパ球増加症	0	1	(0.07)	1	(0.06)	0	0		0	0	1	(0.04)
リンパ球減少症	0	1	(0.07)	1	(0.06)	0	0		0	0	1	(0.04)
好中球減少症	0	1	(0.07)	1	(0.06)	0	0		0	0	1	(0.04)
眼障害	0	1	(0.07)	1	(0.06)	0	1	(0.16)	1	(0.61)	3	(0.12)
結膜炎	0	0		0		0	1	(0.16)	1	(0.61)	2	(0.08)
眼刺激	0	1	(0.07)	1	(0.06)	0	0		0	0	1	(0.04)
代謝および栄養障害	0	3	(0.20)	3	(0.19)	0	0		0	0	3	(0.12)
食欲亢進	0	2	(0.13)	2	(0.13)	0	0		0	0	2	(0.08)
食欲減退	0	1	(0.07)	1	(0.06)	0	0		0	0	1	(0.04)
傷害、中毒および処置合併症	0	2	(0.13)	2	(0.13)	0	0		0	0	2	(0.08)
頭部損傷	0	1	(0.07)	1	(0.06)	0	0		0	0	1	(0.04)
挫傷	0	1	(0.07)	1	(0.06)	0	0		0	0	1	(0.04)
心臓障害	0	0		0		1	(0.95)	0	0	0	1	(0.04)
動悸	0	0		0		1	(0.95)	0	0	0	1	(0.04)
筋骨格系および結合組織障害	0	1	(0.07)	1	(0.06)	0	0		0	0	1	(0.04)
関節痛	0	1	(0.07)	1	(0.06)	0	0		0	0	1	(0.04)
腎および尿路障害	0	1	(0.07)	1	(0.06)	0	0		0	0	1	(0.04)
頻尿	0	1	(0.07)	1	(0.06)	0	0		0	0	1	(0.04)
生殖系および乳房障害	0	0		0		1	(0.95)	0	0	0	1	(0.04)
不規則月経	0	0		0		1	(0.95)	0	0	0	1	(0.04)

MedDRA version (14.0) による集計

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は、副腎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。(「5. 重要な基本的注意とその理由 8.5」の項参照)

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) 本剤はネブライザーを用いて吸入する薬剤であり、その使用法、吸入法を十分に説明すること。
- (2) ネブライザーは機種により使用法・性能^{17) 18)}が異なるため、患者に対してその使用法をよく指導し、習熟させること。なお、必要に応じて、患者の保護者またはそれに代わり得る適切な者にもその使用法をよく指導し、習熟させること。
- (3) 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。また医師の指示なしで吸入量の増減、吸入の中止を行わないよう注意させること。
- (4) 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。
- (5) 包装中に添付している患者用説明文書「パルミコート吸入液をご使用の皆さまへ」の内容を患者の保護者等に説明のうえ、その文書を本剤とともに患者あるいはその保護者等に渡すこと。なお、必要に応じて、保護者またはそれに代わり得る適切な者に対しても十分に説明し、指導すること。

(解説)

本剤はネブライザーを用いて吸入する薬剤である。本剤の効果をj得るためには、その使用法・吸入法を十分に理解し、正しく吸入することが必要であり、機種の使用法・性能の違いにも留意する必要があるため、患者及び必要に応じて患者の保護者またはそれに代わり得る適切な者にも十分に説明し、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。

参考:ネブライザーの一般的な使用方法

ネブライザーの取扱説明書*に従い使用すること。通常は、マウスピースを口にくわえてエアゾールが噴霧し始めたらゆっくりと深く吸入し、マウスピースを通してゆっくりと吐き出す。ただし、マウスピースをしっかりと口にくわえられない場合や、なめて唾液が入ってしまう場合は、フェイスマスクをつけて口と鼻を覆って噴霧し、エアゾールが出てきたら、深くゆっくりと吸入させ、ゆっくりと吐き出させる。

*:ネブライザーの使用方法につきましては各販売会社にお問合せ下さい。

14.1.2 吸入時

- (1) 本剤の投与に際しては、必ずネブライザーを用いて吸入し、直接飲まないこと。
- (2) 泡立てない程度に揺り動かして粒子をよく再懸濁させて使用すること。
- (3) 吸入時には新しいアンプルを使用し、既に開管したアンプルの残液は使用しないこと。
- (4) 注射用、点眼用として使用しないこと。

(解説)

本剤の投与にあたっては、ネブライザーによる吸入以外の目的で使用しないこと(直接飲まない、注射用、点眼用として使用しない)について十分に説明し、指導すること。また、本剤は懸濁剤のため、粒子が沈殿している場合がある。吸入前には、泡立てない程度に揺り動かして粒子をよく再懸濁させて使用すること。なお、必要に応じて、保護者またはそれに代わり得る適切な者に対しても十分に説明し、指導すること。前回使用時に既に開管したアンプルの残液は破棄し、吸入時には新しいアンプルを使用すること。なお、必要に応じて、保護者またはそれに代わり得る適切な者に対しても十分に説明し、指導すること。

14.1.3 吸入後

- (1) 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、または口腔内をすすぐこと。うがい、口腔内のすすぎが困難な患者にかぎり、水分を取らせること。
- (2) フェイスマスクを使用する場合には、口のまわりに薬剤が付着して残る可能性があるため水で顔を洗うこと。
- (3) ネブライザー内の残液は使用しないこと。

(解説)

- (1) 本剤吸入後うがいまたは口をすすぐことにより、口腔内に沈着したブデソニドによる局所的副作用(咽喉頭症状[刺激感、疼痛]、嗄声、口腔カンジダ症等)の発現率を減少することが期待されるため、患者及び必要に応じて患者の保護者またはそれに代わり得る適切な者にも、十分に説明し、指導すること。また、うがいや口腔内のすすぎが困難な場合は、水分を摂取させること。
- (2) 口のまわりに薬剤が付着して残った場合、かぶれ等の症状が発症する可能性があるため、フェイスマスクを使用する場合には水で顔を洗うよう、患者及び必要に応じて患者の保護者またはそれに代わり得る適切な者に対しても十分に説明し、指導すること。
- (3) ネブライザー内の残液は使用しないこと。患者及び必要に応じて患者の保護者またはそれに代わり得る適切な者に対しても十分に説明し、指導すること。

14.1.4 配合使用

他剤との配合使用については、有効性・安全性が確認されていないことから、配合せず個別に吸入させることが望ましい。

なお、必要に応じて、保護者またはそれに代わり得る適切な者に対しても十分に説明し、指導すること。

(解説)

配合変化試験結果については、「IV. 製剤に関する項目 5. 他剤との配合変化(物理化学的変化)」の項参照。なお、必要に応じて、保護者またはそれに代わり得る適切な者に対しても十分に説明し、指導すること。

14.1.5 保管時

(1) アルミ袋開封後、2ヵ月以内に使用すること。

未使用のアンプルは、光を避けるため、必ずアルミ袋に保管すること。また、凍結を避けて保存すること。

(2) 小児の手の届かないところに保管すること。

(解説)

本剤の無包装品は、遮光して保存する場合、室温で6ヵ月安定であることが安定性試験結果で判明している。本剤は無包装の状態から海外から輸送され、本邦でアルミピロー包装を施している。この製造から輸送及び包装にかかる期間を最大で4ヵ月と見積もっている。したがって、無包装状態で室温における安定性が確認されている6ヵ月から輸送及び包装の期間を差し引くと、包装開封後は、遮光する場合、2ヵ月安定であると考えられる。したがって、本邦での使用については「アルミ袋開封後、2ヵ月以内に使用すること」とした。なお、本剤の有効成分は光で分解することが判明しているため、保存中は必ずアルミ袋に保管する必要がある。(安定性試験結果は「IV. 製剤に関する項目 4. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照) また、小児の手の届かないところに保管することについても十分注意・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 6か月～4歳の日本人気管支喘息患者計61例を対象とした国内の臨床試験において(対照群なしのオープン試験)、投与96週までの評価で肺炎が計9例(14.8%)、気管支肺炎が計6例(9.8%)に報告されている。なお、本剤開始前の2～4週間の観察期間で、気管支肺炎は認められなかったが、肺炎が1例(1.6%)に認められた²⁾、¹⁹⁾。また、6か月～12か月の外国人気管支喘息患者計141例を対象とした米国のプラセボ対照二重盲検試験では、12週間の投与期間で、プラセボ群(49例)では報告はなかったが、肺炎が本剤投与群(92例)で計3例(3.3%)に報告された²⁰⁾。

(解説)

国内臨床試験及び米国で実施された臨床試験で見られた肺炎及び気管支肺炎は、投与継続中に治癒し、いずれの症例も投与中止には至らなかったことから、大きな問題はないと考えられる。しかしながら、本剤投与による肺炎発現のリスクについて、現時点で完全に否定することは困難と考え、その他の注意として、国内外の臨床試験²⁾、¹⁹⁾、²⁰⁾で発現した肺炎、気管支肺炎について記載し、注意喚起をすることとした。

15.1.2 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²¹⁾、²²⁾。

(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、小児における白内障は極めてまれで、多くは遺伝及び風疹等の子宮内感染によるものが報告されている。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るが、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。

吸入ステロイド(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、吸入ステロイドと白内障との関連性が示唆されている²¹⁾、²²⁾ことから、その他の注意として設定した。これまでに本剤などのエアロゾル吸入ステロイドが、フェイスマスクから漏れて眼を汚染する理論的なリスクについて検討されているが、本剤が1990年に海外で上市以来現在まで、臨床試験及び市販後調査において、本剤による眼局所性の沈着による白内障の徴候は認められていない。また、ブデソニド吸入剤(ブデソニドタービューヘイラー及び加圧式定量噴霧吸入器製剤)の小児患者を対象とした海外臨床試験²³⁾、²⁴⁾においても、吸入ブデソニド剤と白内障発症との間に因果関係を示す報告は認められていない。

15.1.3 海外で実施された二重盲検試験において、ブデソニド群(パルミコートタービュヘイラー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)²⁵⁾。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)²⁵⁾。[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²⁶⁾。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²⁵⁾。(「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また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み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	
		アゴ 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、体重増加作用はプレ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 であったが、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 であったが、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⁾

動物種		マウス		ラット		イヌ	
		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

1)亜急性毒性

幼若動物を用いた試験³⁾

幼若ラット(10日齢)にブデソニド懸濁液噴霧剤(吸入投与量2.1、9.7、47 μ g/kg)を4週間吸入投与した。その結果、主な所見として、体重増加抑制、赤血球の増加、尿素値の増加、胸腺重量の低下が投与量、性によって認められたが、これらの変化は、糖質コルチコイドを成熟ラットに投与したときにみられる変化であり、幼若ラットに特異的な所見は認められなかった。

幼若ラット(6~7日齢)にブデソニドの0.2、2.0及び20 μ g/kgまたはトリアムシノロンアセトニド20 μ g/kgを3ヵ月間皮下投与した。その結果、脱毛、体重増加抑制、ヘマトクリット値の上昇、ヘモグロビン値増加、白血球減少、血清ナトリウム値上昇、グルコース値及びALP活性値の上昇、胸腺・脾臓・肝臓重量の低下、腸間膜リンパ節及び胸腺リンパ組織の軽度な低形成、長骨の軽度な変化、死亡が投与量、性によって認められたが、各所見は、糖質コルチコイド作用に起因すると考えられ、また毒性所見の多くはトリアムシノロンの方が著明であった。

幼若ラット(25日齢)にブデソニド懸濁液噴霧剤(吸入投与量7.3、211 μ g/kg)を6ヵ月間吸入投与した。その結果、脱毛、体重増加抑制、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の増加及びリンパ球の減少、グルコース値増加、胸腺・副腎・脾臓の重量低下、胸腺萎縮、リンパ系組織におけるリンパ球の溶解、枯渇、鼻部皮膚の萎縮等が用量によって認められたが、これら所見は、糖質コルチコイド作用に起因すると考えられた。

2週齢の幼若イヌに、ブデソニド懸濁液噴霧剤(吸入投与量1.8、7.5、37 μ g/kg)を3ヵ月間吸入投与した。その結果、脱毛、鼠径ヘルニア、リンパ球減少、好中球増加、血漿中コルチゾール値低下、胸腺・副腎・肺の重量低下、副腎皮質及び胸腺の萎縮、リンパ系組織でのリンパ球の減少、骨髄細胞の枯渇、肝細胞の空胞変性と淡明化等が用量、性によって認められたが、これら所見は、糖質コルチコイド作用に起因すると考えられた。

5週齢の幼若イヌに、ブデソニド懸濁液(吸入投与量1.6、8、40 μ g/kg)を3ヵ月間吸入投与した。その結果、流涎、脱毛、体重増加抑制、感染、赤血球数・ヘモグロビン値・ヘマトクリット値増加、白血球数減少、血漿中コルチゾール値低下、胸腺・副腎重量減少、脾臓及び肺重量減少、肝臓重量増加、胸腺の

退縮とリンパ節でのリンパ系細胞減少、肝細胞の淡明化が用量、性によって認められたが、これら所見は、糖質コルチコイド作用に起因すると考えられた。

成熟動物を用いた試験²⁾

ラットに、ブデソニド20～500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (1日平均吸入投与量、雄:21～315 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、雌:37～540 $\mu\text{g}/\text{kg}$)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21 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を、雌では37 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を下回ると判断された。

また、イヌにブデソニドを200～2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (1日平均吸入投与量、雄:17～180 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、雌:21～225 $\mu\text{g}/\text{kg}$)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52 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、雌で67 $\mu\text{g}/\text{kg}$ と推定された。

2)慢性毒性²⁾

ラットに、ブデソニド5～50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (1日平均吸入投与量、雄:4～35 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、雌:7～65 $\mu\text{g}/\text{kg}$)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4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 未満、雌で7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 未満と推定された。

また、イヌにブデソニドを200～2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (6ヵ月投与では雄:16～171 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、雌:20～209 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、12ヵ月投与では雄:18～169 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、雌:18～227 $\mu\text{g}/\text{kg}$)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ヵ月間と12ヵ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ヵ月間の試験では、肥満及び脱毛、Al-P値の上昇、白脾臓萎縮、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 $\mu\text{g}/\text{頭}$ (雄16～18 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、雌18～20 $\mu\text{g}/\text{kg}$)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曝露する操作による、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⁴⁾。

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⁵⁾。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⁶⁾。

(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

ブデソニドの中樞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

遮光して室温保存

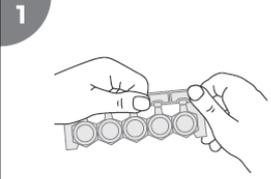
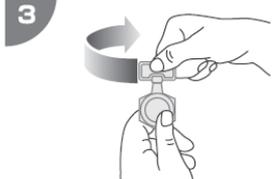
3. 薬剤取り扱い上の注意点

「VIII. 安全性（使用上の注意など）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

■ パルミコート吸入液をご使用の皆さまへ ■ CK0XD	■ パルミコート吸入液をご使用の皆さまへ ■
<p>吸入する際には、以下の注意事項を十分にご理解ください。</p> <ul style="list-style-type: none"> * 吸入時には新しいアンプルを使用してください。既に口の開いたアンプルの残液および、吸入終了後のネブライザー内の残液は使用せず捨ててください。 * 本剤吸入後に、うがい、または口をすすいでください。うがいができない場合は水分をとるようにしてください。 * フェイスマスクを使用する場合には、口のまわりに薬剤が付着している可能性がありますので水で顔を洗ってください。 * 医師の指示なく、お薬の量を増減したり、お薬の使用をやめたりしないでください。 <p>ネブライザーを用いて吸入するお薬ですので、以下の注意事項をお守りください。</p> <ul style="list-style-type: none"> * 必ずネブライザーを用いて吸入してください。（点眼しないでください。直接飲まないでください。） * 吸入する際には、ジェット式ネブライザーを使用してください。 * ネブライザーは機種により使用法・性能が異なるため、医師にご相談の上、購入・使用してください。 	<p>保管する際は、以下の注意事項をお守りください。</p> <ul style="list-style-type: none"> * 保管用アルミ袋開封後は2か月以内に使用してください。 * 未使用のアンプルは、光を避けるため、必ずアルミ袋に保管してください。 * 凍結を避けて、保存してください。 * 小さなお子様の手が届かないところに保管してください。 <p style="text-align: right;">必ず裏面もご覧ください。</p>

使用方法

<p>1</p>  <p>アンプル上部を持ち、前後にさくように1回分のアンプルを切り離す。</p>	<p>2</p>  <p>使用直前にアンプル上部を持ち、泡立でない程度の強さで円を描くようにアンプルを振り、粒子をよく再懸濁させる。</p>	<p>3</p>  <p>アンプルを垂直に立て、上部をねじり切つて開封する。</p>	<p>4</p>  <p>アンプルの開口端をネブライザーの薬液ボトルの中に入れ、薬液すべてを搾り出す。</p>
<p style="text-align: center;">注意</p> <p>容器の下部から切り離すと容器の口が開封することがあるので、下から切り離さないこと。</p>			<p style="text-align: center;">注意</p> <p>ネブライザーの使用法は、製造元の使用説明書を参照すること。</p>

4. 承認条件

該当しない。

5. 包装

〈パルミコート吸入液0.25mg〉

2mL[30アンプル(5アンプル(アルミピロー包装)×6袋)]

〈パルミコート吸入液0.5mg〉

2mL[30アンプル(5アンプル(アルミピロー包装)×6袋)]

6. 同一成分・同効薬

同一成分:パルミコートタービューヘイラー

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®吸入液 0.25mg	2006年7月26日	21800AMY10113
パルミコート®吸入液 0.5mg		21800AMY10114

9. 薬価基準収載年月日

パルミコート®吸入液0.25mg: 2006年9月15日

パルミコート®吸入液0.5mg: 2006年9月15日

10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

一部変更承認:2010年11月16日

成人及び5歳以上の小児に対する用法及び用量追加

11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日:2014年12月18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号イからハのいずれにも該当しない。

12.再審査期間

4年間(再審査期間満了:2010年7月26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

パルミコート®吸入液0.25mg : 2290701G4020

パルミコート®吸入液 0.5mg : 2290701G5026

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-0155 社内資料:ネブライザー*in-vitro*吸入試験(成人), 2010
- 2) ML-3005-JP-0097 社内資料:ネブライザー*in-vitro*吸入試験(幼小児・乳児), 2006
- 3) ML-3005-JP-0154 足立満 他:アレルギー・免疫, 2010; 17(11): 1876-90
- 4) ML-3005-JP-0069 西間三馨 他:日本小児アレルギー学会誌, 2005; 19(3): 273-87
- 5) ML-3005-JP-0082 社内資料:日本人小児気管支喘息患者における有効性と安全性, 2006
- 6) ML-3005-JP-0244 Kemp JP, et al. Ann Allergy Asthma Immunol. 1999; 83: 231-239
- 7) ML-3005-JP-0218 Baker JW, et al. Pediatrics. 1999; 103(2): 414-421
- 8) ML-3005-JP-0243 Shapiro G, et al. J Allergy Clin Immunol. 1998; 102(5): 789-796
- 9) ML-3005-JP-0219 Leflein JG, Pediatrics. 2002; 109(5): 866-872
- 10) ML-3005-JP-0056 Leflein JG, Allergy Asthma Proc. 2001; 22(-): 359-366
- 11) ML-3005-JP-0058 Berger WE, et al. J Pediatr. 2005; 146: 91-95
- 12) ML-3005-JP-0177 吉田 他:アレルギー・免疫, 2012; 19(11):1784-1796

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-3001-JP-0690 van Essen-Zandvliet EE, et al. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 146: 547-554
- 25) ML-3005-JP-0188 Johansson S-Å, et al. *Eur J Respir Dis*. 1982; 63(S-122): 74-82
- 26) ML-3001-JP-0706 Laitinen LA, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 1992; 90: 32-42
- 27) ML-3001-JP-0704 Jennings BH, et al. Thesis. 1990; pVII: 1
- 28) ML-3005-JP-0237 Aaronson D, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 1998; 101(3): 312-9
- 29) ML-3005-JP-0205 Bisgaard H, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 1988; 81: 1088-95
- 30) ML-3005-JP-0018 Irani A, et al. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002; 88: 306-12
- 31) ML-3001-JP-0689 Agertoft L, et al. *Am J Crit Care Med*. 1998; 157: 178-83

VII. 薬物動態に関する項目

- 1) ML-3005-JP-0226 Murphy K, et al. *Clin Ther*. 2007; 29(6): 1013-26
- 2) ML-3005-JP-0215 Agertoft L, et al. *Arch Dis Child*. 1999; 80(3): 241-7
- 3) ML-3005-JP-0157 社内資料:成人におけるネブライザーからの吸入投与時の薬物動態, 2010
- 4) ML-3005-JP-0216 Dahlstrom K, *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003; 90(2): 226-232
- 5) ML-3005-JP-0212 Andersson P, et al. 社内資料:ヒト、ラット、イヌ、ウサギ及びマウスにおけるブデソニドの蛋白結合
- 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³H-ブデソニド静脈内投与後の体内動態
- 10) ML-3001-JP-0643 Edsbäcker 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-0703 Thorsson L, et al. *Eur Respir J*. 1994; 7: 1839-44
- 13) 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-0069 西間三馨 他:日本小児アレルギー学会誌, 2005; 19(3): 273-87
- 3) ML-3005-JP-0058 Berger WE, et al. *Journal of Pediatrics*. 2005; 146: 91-95
- 4) ML-3010-JP-0500 Källén B, et al. *Obstetrics and Gynecology*. 1999; 93(3): 392-395
- 5) ML-3010-JP-0460 Källén B, et al. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007; 63(4): 383-388
- 6) ML-3010-JP-0420 逆野 他:基礎と臨床, 1985; 19(10): 5093-5118
- 7) ML-3005-JP-0227 Fält A, et al. *J Allergy and Clin Immunol*. 2007; 120(4): 798-802
- 8) ML-3001-JP-0619 Jönsson G, et al. *Drug Metab Dispos*. 1995; 23(1): 137-42
- 9) ML-3001-JP-0714 Main KM, et al. *Acta Paediatr*. 2002; 91(9): 1008-1011
- 10) ML-3005-JP-0246 Skov M, et al. *Eur Respir J*. 2002; 20(1): 127-133
- 11) ML-3005-JP-0245 Raaska K, et al. *Clin Pharmacol Ther*. 2002; 72(4): 362-9
- 12) ML-3001-JP-0715 Seidegård J, *Clin Pharmacol Ther*. 2000; 68(1): 13-7
- 13) ML-3005-JP-0239 Macdonald KM, *New Ethical*. 1992; 29(39): 40
- 14) ML-3005-JP-0195 Holmes P, et al. *Aust NZ Med*. 1992; 22: 511
- 15) ML-3005-JP-0240 Meyboom RH, et al. *Ann Intern Med*. 1988; 109: 683

- 16) ML-3005-JP-0222 Connett G, Lancet. 1991; 338: 634-635
 - 17) ML-3005-JP-0097 社内資料:ネブライザー*in vitro*吸入試験(幼小児・乳児), 2006
 - 18) ML-3005-JP-0155 社内資料:ネブライザー*in vitro*吸入試験(成人), 2010
 - 19) ML-3005-JP-0082 社内資料:日本人小児気管支喘息患者における有効性と安全性, 2006
 - 20) ML-3005-JP-0081 社内資料:外国人小児気管支喘息患者における有効性と安全性, 2002
 - 21) ML-3005-JP-0192 Cumming RG, et al. N Engl J Med. 1997; 337: 8-14
 - 22) ML-3005-JP-0198 Garbe E, et al. JAMA. 1998; 280(6): 539-43
 - 23) ML-3010-JP-0498 Agertoft L, et al. European Respiratory Journal. 1998; 12: 130-134
 - 24) ML-3005-JP-0191 Szeffler S, et al. N Engl J Med. 2000; 343: 1054-1063
 - 25) ML-3005-JP-0174 Kelly HW, et al. N Engl J Med. 2012; 367: 904-12
 - 26) ML-3001-JP-0605 Agertoft L, 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-3005-JP-0083 社内資料:ブデソニドの反復投与毒性試験- 幼若動物を用いた試験 -
 - 4) 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)-
 - 5) ML-3010-JP-0420 辻野 他:基礎と臨床, 1985; 19(10): 5093-5118
 - 6) 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

主な外国での販売状況

パルミコート吸入液は 1990 年にフィンランドで最初に承認されてから、現在 100 カ国以上で承認され、広く使用されている。

国名	販売名	許可年月日
イギリス	Pulmicort® Respules® 0.5 mg, nebuliser suspension Pulmicort® Respules® 1 mg, nebuliser suspension	1991 年 4 月 18 日
スウェーデン	Pulmicort, 0.125 mg/mL, nebuliser suspension Pulmicort, 0.25 mg/mL, nebuliser suspension Pulmicort, 0.5 mg/mL, nebuliser suspension	1995 年 5 月 22 日
アメリカ	Pulmicort Respules 0.25 mg Pulmicort Respules 0.5 mg Pulmicort Respules 1 mg	2000 年 8 月 8 日 2000 年 8 月 8 日 2007 年 6 月 15 日

外国での添付文書

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

通常、成人にはブデソニドとして 0.5mg を 1 日 2 回または 1mg を 1 日 1 回、ネブライザーを用いて吸入投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 日の最高量は 2mg までとする。

通常、小児にはブデソニドとして 0.25mg を 1 日 2 回または 0.5mg を 1 日 1 回、ネブライザーを用いて吸入投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 日の最高量は 1mg までとする。

(イギリスの添付文書: 2023 年 4 月)

国名	イギリス		
販売名	Pulmicort® Respules® 0.5mg, nebuliser suspension, Pulmicort® Respules® 1mg, nebuliser suspension		
効能又は効果	pMDI 又は DPI では満足のいく治療効果が期待できない、あるいはそれらを適切に使用できない気管支喘息患者 幼児または小児の急性上気道感染症への適用も推奨される。		
用法及び用量	気管支喘息		
		成人(高齢者・12歳以上の小児を含む)	3ヵ月～12歳の小児
	初回推奨用量	治療開始後、喘息が重症である期間、及び経口ステロイドの減量・中止期間中は、本剤の推奨用量は以下の通りである。	
		通常 1～2mg を 1 日 2 回投与。重症の場合は、さらに増量してもよい。	0.5～1mg を 1 日 2 回投与。
	維持用量	維持用量は、症状が現れない最低用量を患者ごとに設定すること。	
0.5～1mg を 1 日 2 回投与。		0.25～0.5mg を 1 日 2 回投与。	
経口ステロイド剤による維持療法を受けている患者	本剤の使用により、喘息コントロールを維持しながら、経口ステロイド剤を中止又は大幅に減量できる可能性がある。経口ステロイド剤の離脱についての情報は、特別な警告および使用上の注意の項を参照すること。		
急性咽頭気管支炎			
幼児または小児の咽頭気管支炎には、通常、1 日 1 回 2mg または 1mg を 30 分あけて 2 回投与する。12 時間毎に最長 36 時間又は臨床的に改善するまで反復投与することができる。			

(アメリカの添付文書:2019年10月)

国名	アメリカ
販売名	Pulmicort Respules® 0.25mg, Pulmicort Respules® 0.5mg, Pulmicort Respules® 1mg
効能又は効果	12ヵ月から8歳の小児における喘息の維持療法と予防療法に適応される。 急性気管支痙攣の緩和には適応されない。
用法及び用量	前治療薬が気管支拡張剤のみの患者 推奨開始用量:0.5mg 1日1回若しくは0.25mg 1日2回 推奨最大用量:1日0.5mg 前治療薬が吸入ステロイド剤の患者 推奨開始用量:0.5mg 1日1回若しくは0.25mg 1日2回 推奨最大用量:1日1mg 前治療薬が経ロステロイド剤の患者 推奨開始用量:0.5mg 1日2回若しくは1mg 1日1回 推奨最大用量:1日1mg なお、ステロイド治療以外の治療で効果がなかった小児で喘息症状がある場合には、0.25mg1日1回投与から治療を開始することも考慮する。

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</p> <p>There are no adequate well-controlled studies of PULMICORT RESPULES in pregnant women. However, there are published studies on the use of budesonide, the active ingredient in PULMICORT RESPULES, 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.</p> <p>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</p> <p>There are no available data on the effects of PULMICORT RESPULES 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 RESPULES and any potential adverse effects on the breastfed infant from PULMICORT RESPULES 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</p> <p>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>

XIII.備考

その他の関連資料

該当資料なし

