

貯 法：室温保存

有効期間：3年

クローン病治療剤

ブデソニド腸溶性顆粒充填カプセル

処方箋医薬品^注 **ゼンタコート[®]カプセル3mg**
Zentacort[®] Capsules 3mg

承認番号 22800AMX00688000

販売開始 2016年11月

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

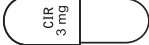
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
 2.2 有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症の患者〔症状が増悪するおそれがある。〕

3. 組成・性状**3.1 組成**

販売名	ゼンタコートカプセル3mg
有効成分	1カプセル中ブデソニド3mg
添加剤	クエン酸アセチルトリブチル、エチルセルロース水分散液、メタクリル酸コポリマーLD、ジメチルポリシロキサン・二酸化ケイ素混合物、ポリソルベート80、白糖・デンプン球状顆粒、タルク、クエン酸トリエチル

3.2 製剤の性状

販売名	ゼンタコートカプセル3mg
剤形	白色～微黄白色の腸溶性徐放顆粒を充填したカプセル剤
色調 (カプセル)	うすい灰色（ボディ） くすんだ黄赤（キャップ）
外形	
号数	1号カプセル
質量	約0.43g
識別コード	CIR3mg

4. 効能又は効果

軽症から中等症の活動期クローン病

6. 用法及び用量

通常、成人にはブデソニドとして9mgを1日1回朝経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤投与中は患者の病態を十分観察し、投与開始8週間を目安に本剤の必要性を検討し、漫然と投与を継続しないこと。[8.2、17.1.1 参照]
 7.2 本剤を中止する場合は、用量を徐々に減量すること。[8.2、17.1.1 参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の回腸及び上行結腸以外の病変に対する有効性は確立していない。[17.1.1 参照]
 8.2 本剤を長期間投与した場合に、クッシング様症状や副腎皮質機能抑制等の全身作用があらわれることがあるため、漫然と投与せず、本剤を中止する場合には徐々に減量すること。[7.1、7.2 参照]
 8.3 本剤は副腎皮質ステロイドであるため、ストレスに対する視床下部－下垂体－副腎系の反応を減弱させる可能性があるため、事故、手術等の強いストレスが生じた場合には全身作用の強いステロイド剤を投与するなど適切な処置を行うこと。
 8.4 本剤中止時に、筋肉痛、関節痛等の症状があらわれることがある。まれに、疲労、頭痛、悪心、嘔吐等の症状があらわれることがあり、このような症状があらわれた場合には、副腎皮質機能抑制を疑い、必要に応じて一時的に全身作用の強いステロイド剤の投与を行うこと。

- 8.5 全身作用の強いステロイド剤から本剤に変更する場合に、副腎皮質機能抑制に伴う症状があらわれることがあるので、副腎皮質機能検査の実施を考慮するなど全身作用の強いステロイド剤の減量は慎重に行うこと。
 8.6 全身作用の強いステロイド剤から本剤に変更する場合に、鼻炎、湿疹等のアレルギー症状が顕在化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。
 8.7 副腎皮質ステロイド剤を服用中の患者が水痘又は麻疹に感染すると、重篤な経過をたどる可能性がある。水痘又は麻疹の既往がないもしくは予防接種を受けたことがない患者においては、水痘又は麻疹への感染を避けるよう注意すること。感染した場合には、直ちに受診するよう指導し、適切な処置を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意**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
症状が増悪するおそれがある。
 9.1.2 感染症の患者
症状が増悪するおそれがある。
 9.1.3 高血圧症の患者
症状が増悪するおそれがある。
 9.1.4 糖尿病の患者
症状が増悪するおそれがある。
 9.1.5 骨粗鬆症の患者
症状が増悪するおそれがある。
 9.1.6 消化性潰瘍の患者
症状が増悪するおそれがある。
 9.1.7 緑内障の患者
症状が増悪するおそれがある。
 9.1.8 後嚢白内障の患者
症状が増悪するおそれがある。
 9.1.9 B型肝炎ウイルスキャリアの患者

本剤の投与期間中及び投与終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意すること。異常が認められた場合には、本剤の減量を考慮し、抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。B型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある。なお、投与開始前にHBs抗原陰性の患者において、他の副腎皮質ステロイド剤投与後にB型肝炎ウイルスによる肝炎を発症した症例が報告されている。

9.3 肝機能障害患者**9.3.1 重度の肝機能障害のある患者**

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。[16.6.1 参照]

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（ラット）で催奇形作用が報告されている¹⁾。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の必要性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。母乳中へ移行するとの報告がある²⁾。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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。

10. 相互作用

本剤は、主として代謝酵素CYP3A4で代謝される。[16.4 参照]

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]	本剤による副作用の発現リスクが高くなる可能性があるため、観察を十分に行い、慎重に投与すること。	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。
グレープフルーツ、グレープフルーツジュース [16.7 参照]	本剤の服用中は摂取しないよう注意すること。	小腸の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。

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。

11.2 その他の副作用

	1～10%未満	0.1～1%未満	頻度不明
皮膚	発疹、蕁麻疹 ^{注1)}		
内分泌系	クッシング様症状（ざ瘡、満月様顔貌等）、月経異常 ^{注1)}		
精神神経系	神経過敏 ^{注1)} 、不眠 ^{注1)} 、気分動揺 ^{注1)}	振戦 ^{注1)}	
眼	霧視 ^{注1)}		
循環器	動悸 ^{注1)}		
消化器	便秘、消化不良		
筋・骨格系	筋痙攣 ^{注1)}		
肝臓	肝機能異常		
その他	低カリウム血症 ^{注1)}		アナフィラキシー ^{注2)}

注1) 海外臨床試験で認められた副作用

注2) 海外製造販売後情報で認められた副作用

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

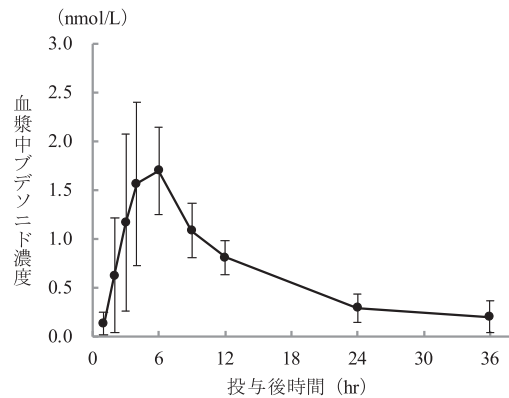
16.1.1 単回投与

日本人健康成人男性に本剤9mgを単回経口投与したとき、血漿中ブデソニド濃度は投与後6時間で最高濃度1.86±0.68nmol/Lに達した後、9.8±4.1時間の消失半減期で消失した³⁾。

単回経口投与時の薬物動態パラメータ

Cmax (nmol/L)	Tmax (hr)	AUC (nmol·hr/L)	t _{1/2} (hr)
1.86±0.68	6.0	25.1±9.5	9.8±4.1

(平均値±標準偏差、但しTmaxは中央値、n=13)



本剤9mg単回経口投与時の血漿中濃度推移 (平均値±標準偏差、n=13)

16.1.2 反復投与

日本人健康成人男性に本剤9mgを1日1回、5日間反復経口投与したとき、血漿中ブデソニド濃度は2～3日以内に定常状態に達した³⁾。

反復経口投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (nmol/L)	Tmax (hr)	AUC (nmol·hr/L)	t _{1/2} (hr)
投与初日	2.39±1.94	6.0	30.4±21.5	11.7±8.2
投与5日	2.71±1.83	4.0	26.0±14.5	7.5±2.9

(平均値±標準偏差、但しTmaxは中央値、n=7)

16.1.3 活動期クローン病患者

日本人活動期クローン病患者の血漿中濃度を母集団薬物動態解析により評価した。患者における全身曝露量は初回投与時には健康成人よりも高値にあったが、本剤の反復投与による治療に伴い低下がみられた⁴⁾。

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

単回経口投与後のバイオアベイラビリティは約10～20%であった^{5),6)} (外国人データ)。

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

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⁷⁾ (In vitro)。

16.4 代謝

ブデソニドの肝初回通過効果は大きく、糖質コルチコイド活性の低い代謝物に代謝される。主代謝物である6β-ヒドロキシブデソニド及び16α-ヒドロキシプレドニゾロンの糖質コルチコイド活性はブデソニドの1%以下である⁸⁾。ブデソニドは主としてチトクロームP450の分子種であるCYP3A4によって代謝される⁹⁾。[10. 参照]

16.5 排泄

健康成人男性に³H標識ブデソニド100μg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¹⁰⁾ (外国人データ)。

注) 本剤の承認用量は、1回9mgである。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

軽度～中等度の肝硬変を有する外国人男女8名に微細化ブデソニド4mgを単回経口投与したとき、バイオアベイラビリティ及びCmaxは健康成人のそれぞれ2.5倍及び約3倍であった¹¹⁾ (外国人データ)。[9.3.1 参照]

注) 本剤の承認用量は、1回9mgである。

肝硬変患者の薬物動態パラメータ

	健康成人 (n=8)	肝硬変患者 (n=8)
バイオアベイラビリティ (%)	7.4±2.4	18.6±11.2
Cmax (nmol/L)	1.7±0.3	5.1±3.4

(平均値±標準偏差)

16.7 薬物相互作用

健康成人に本剤3mgとケトコナゾール200mgを併用経口投与したとき、ブデソニドの平均AUCはブデソニドを単独投与したときに比べて約7倍に上昇した^{6), 12)}。グレープフルーツジュースの摂取により、健康成人に本剤3mgを投与したときの全身曝露量は本剤を単独投与したときに比べ、約2倍に上昇した⁶⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

注) 本剤の承認用量は、1回9mgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

主要病変が回腸から回盲部及び上行結腸又はそのいずれかに存在する軽症から中等症の国内の活動期クローン病患者を対象に、本剤1日1回9mgまたはメサラジン1gを1日3回、8週間投与する二重盲検比較試験を実施した(本剤群では投与中止にあたり1週目に6mgに減量し、2週目に投与中止された)。主要評価項目である寛解率(クローン病活動性指数[CDAIスコア]が150以下の患者の割合)について、本剤群のメサラジン群に対する非劣性(非劣性マージン:-10%、検出力:90%)が検証された¹³⁾。

投与8週後の寛解率

	本剤群	メサラジン群
症例数	56	56
寛解例(%)	17 (30.4)	14 (25.0)
群間差	5.4	
群間差の90%信頼区間	-8.49, 18.94	
p値 ¹³⁾	0.526	

注) カイ二乗検定

副作用の発現頻度は、16.1% (9/56例)であった。副作用の内訳は、便秘、び瘡様皮膚炎、アトピー性皮膚炎、糖尿病、消化不良、肝機能検査異常、頻尿、発疹、嘔吐、各1.8% (1/56例)であった。[7.1、7.2、8.1 参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ブデソニドは強力な合成副腎皮質ステロイドであり、抗アレルギー作用及び抗炎症作用を示す。各種炎症性メディエータ及びサイトカインの産生及び遊離(*in vitro*)¹⁴⁾、好酸球数増加(イス、ラット)^{15), 16)}、血管透過性亢進(ハムスター)¹⁷⁾並びに炎症性浮腫形成(ラット)¹⁸⁾などの抑制が知られている。

18.2 局所性腸炎抑制作用

18.2.1 オボアルブミン感作腸炎モデルラットにおいて、ブデソニドは経口投与あるいは局所適用でプレドニゾロンより腸粘膜に対する高い作用選択性を示し、全身性糖質コルチコイド作用は弱いがプレドニゾロンと同等の局所抗炎症作用を示した¹⁹⁾。

18.2.2 局所適用したブデソニドはプレドニゾロンに比べて腸粘膜系組織への取り込みが高く、貯留時間も長いことが、また、粘膜組織中のブデソニドの一部は脂肪酸エステル化していることが確認された(ラット)²⁰⁾。組織細胞内でリパーゼの作用により、不活性なエステル体から活性のあるブデソニドが徐々に遊離されると考えられる(*in vitro*)²¹⁾。

18.3 全身への影響

18.3.1 日本人健康成人男性を対象とした臨床薬理試験において、本剤は血漿中及び尿中コルチゾール値を抑制する傾向を示したが、単回及び反復投与(3mg、9mg、15mgの単回、並びに9mg及び15mgの1日1回5日間反復)24時間後の朝の血漿中コルチゾール値は基準値範囲内であった³⁾。また、日本人活動期クローン病患者を対象とした臨床試験において、本剤9mgの8週間投与は朝の平均血漿中コルチゾール値を抑制する傾向を示したが、投与終了2週間後には投与前値に回復していた⁴⁾。

18.3.2 外国人健康成人を対象とした臨床薬理試験において、本剤投与群(3mg、9mg、15mgの1日1回5日間反復)の投与24時間後の朝の血漿中コルチゾール値並びに投与後24時間までの血漿中コルチゾール値に及ぼす影響は、プレドニゾロン20mg投与より弱かった²²⁾。また、外国人活動期クローン病患者におけるACTH試験の結果、本剤9mgを1日1回8週間投与したときの副腎機能に及ぼす影響はプレドニゾロン40mgに比べて有意に小さいことが示された^{23), 24)}。

18.3.3 外国人クローン病患者に本剤(最高用量9mg/日)又はプレドニゾロン(最高用量40mg/日)を疾患の活動度に応じた用量で最長2年間投与したとき、ステロイドによる治療歴のない患者群では、本剤による骨塩量減少はプレドニゾロンに比べて有意に小さかった²⁵⁾。

19. 有効成分に関する理化学的見解

一般的名称: ブデソニド (Budesonide) (JAN)

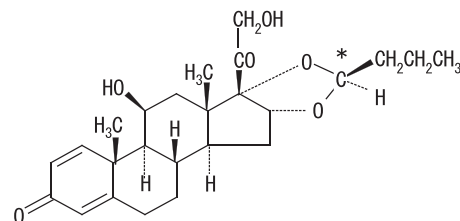
化学名: (+)-[(*RS*)-16 α ,17 α -butyridenedioxy-11 β ,21-dihydroxy-1,4-pregnadiene-3,20-dione]

分子式: C₂₅H₃₄O₆

分子量: 430.53

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。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(95)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式:



*: 本品は22位の不斉炭素原子におけるエピマーの混合物である。

融点: 約240℃ (分解)

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

100カプセル [10カプセル (PTP) ×10]

23. 主要文献

- 1) 迎野ほか: 基礎と臨床. 1985; 19 (10): 5093-5118
- 2) Fält A., et al.: J Allergy Clin Immunol. 2007; 120 (4): 798-802
- 3) 社内資料: 日本人健康成人男性における薬物動態 (承認年月日: 2016年9月28日、CTD 2.7.6.2)
- 4) Y Suzuki., et al.: Journal of Crohn's and Colitis. 2013; 7: 239-247
- 5) Edsbäcker, S., et al.: Aliment. Pharmacol. Ther. 2003; 17: 525-536
- 6) Edsbäcker, S., et al.: Clin. Pharmacokinet. 2004; 43: 803-821
- 7) 社内資料: 血漿蛋白結合, 1995
- 8) Dahlberg, E., et al.: Mol. Pharmacol. 1984; 25: 70-78
- 9) Jönsson, G., et al.: Drug Metab. Dispos. 1995; 23 (1): 137-142
- 10) 社内資料: ヒトにおける代謝排泄, 1984
- 11) 社内資料: 肝機能低下患者におけるブデソニドの薬物動態および全身作用, 1993
- 12) Seidegård, J.: Clin. Pharmacol. Ther. 2000; 68 (1): 13-17
- 13) T Yokoyama., et al.: Inflammatory Intestinal Disease. 2018; 2 (3): 154-162
- 14) Linden, M., et al.: Pulm. Pharmacol. 1994; 7: 43-47

- 15) Woolley, M.J., et al. : J. Appl. Physiol. 1994 : 77 (3) : 1303-1308
- 16) 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
- 17) Svensjö, E., et al. : Prog. Resp. Res. 1985 : 19 : 173-180
- 18) Brattsand, R., et al. : Amsterdam, Excerpta Medica. Proceeding from a Symposium in Basel. 1984 : 145-155
- 19) Gustafsson, B., et al. : Scand. J. Gastroenterol. 2001 : 36 (10) : 1062-1066
- 20) Miller-Larsson, A., et al. : Aliment. Pharmacol. Ther. 2001 : 15 (12) : 2019-2025
- 21) Wieslander E., et al. : Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 1998 : 19 : 477-484
- 22) Edsbäcker, S., et al. : Aliment. Pharmacol. Ther. 1999 : 13 : 219-224
- 23) Rutgeerts, P., et al. : N. Engl. J. Med. 1994 : 331 (13) : 842-845
- 24) Campieri, M., et al. : Gut. 1997 : 41 : 209-214
- 25) Schoon, E.J., et al. : Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2005 : 3 : 113-121

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ゼリア新薬工業株式会社 お客様相談室
〒103-8351 東京都中央区日本橋小舟町10-11
TEL (03) 3661-0277 FAX (03) 3663-2352
受付時間 9:00~17:50 (土日祝日・弊社休業日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ゼリア新薬工業株式会社
東京都中央区日本橋小舟町10-11