

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 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

クローン病治療剤
ブデソニド腸溶性顆粒充填カプセル
ゼンタコート[®]カプセル3mg
Zentacort[®] Capsules 3mg

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1カプセル中にブデソニド3mgを含有する
一般名	和名：ブデソニド（JAN） 洋名：Budesonide（JAN、INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2016年9月28日 薬価基準収載年月日：2016年11月18日 販売開始年月日：2016年11月29日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ゼリア新薬工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ゼリア新薬工業株式会社 お客様相談室 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） 医療関係者向けホームページ https://www.zeria.co.jp/

本 IF は 2020 年 8 月改訂の添付文書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。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。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、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名(命名法)又は本質	3
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法, 定量法	4
IV. 製剤に関する項目	5
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 添付溶解液の組成及び容量	5
4. 力価	5
5. 混入する可能性のある夾雑物	6
6. 製剤の各種条件下における安定性	7
7. 調製法及び溶解後の安定性	7
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7
9. 溶出性	8
10. 容器・包装	8
11. 別途提供される資材類	8
12. その他	8
V. 治療に関する項目	10
1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量	10
4. 用法及び用量に関連する注意	10
5. 臨床成績	10
VI. 薬効薬理に関する項目	18
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	18
2. 薬理作用	18
VII. 薬物動態に関する項目	21
1. 血中濃度の推移	21
2. 薬物速度論的パラメータ	23
3. 母集団(ポピュレーション)解析	23
4. 吸収	24
5. 分布	24

6. 代謝.....	25
7. 排泄.....	25
8. トランスポーターに関する情報.....	25
9. 透析等による除去率.....	25
10. 特定の背景を有する患者.....	26
11. その他.....	26
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目.....	27
1. 警告内容とその理由.....	27
2. 禁忌内容とその理由.....	27
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	27
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	27
5. 重要な基本的注意とその理由.....	28
6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	29
7. 相互作用.....	31
8. 副作用.....	31
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	32
10. 過量投与.....	32
11. 適用上の注意.....	32
12. その他の注意.....	32
IX. 非臨床試験に関する項目.....	33
1. 薬理試験.....	33
2. 毒性試験.....	34
X. 管理的事項に関する項目.....	36
1. 規制区分.....	36
2. 有効期間.....	36
3. 包装状態での貯法.....	36
4. 取扱い上の注意.....	36
5. 患者向け資材.....	36
6. 同一成分・同効薬.....	36
7. 国際誕生年月日.....	36
8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準収載年月日, 販売開始年月日.....	36
9. 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.....	36
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容.....	37
11. 再審査期間.....	37
12. 投薬期間制限に関する情報.....	37
13. 各種コード.....	37
14. 保険給付上の注意.....	37
X I. 文献.....	38
1. 引用文献.....	38
2. その他の参考文献.....	39
X II. 参考資料.....	40
1. 主な外国での発売状況.....	40
2. 海外における臨床支援情報.....	41
X III. 備考.....	45
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報.....	45
2. その他の関連資料.....	45

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ゼンタコート®カプセル 3mg は、「軽症から中等症の活動期クローン病」の治療を目的に開発されたブデソニドを含有する腸溶性徐放顆粒を充填した硬カプセル剤である。

クローン病は、寛解と再燃を繰り返しながら進行する原因不明の消化管の慢性炎症性疾患であり、現時点では根治療法はなく、治療の目的は、i) 炎症反応の抑制、ii) 組織の治癒及び iii) 症状の軽減となっている。欧米のガイドライン^{1, 2)}では、「回腸から上行結腸に病変を有する軽症から中等症のクローン病」の第一選択薬として、ブデソニドが推奨されている。

ブデソニドは局所で抗炎症作用を示す一方で肝初回通過効果が大きく、多くは糖質コルチコイド活性の低い代謝物に代謝されることから、全身への曝露が少ない副腎皮質ステロイド（糖質コルチコイド）である。

ゼンタコート®カプセル 3mg（海外での販売名：Entocort Capsules）は、1995年3月にスウェーデンで承認されて以来、40カ国以上で承認・販売されている（2016年9月現在）。

国内では、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（厚生労働省）において、ブデソニドは「医療上の必要性が高い」との評価を受け、2010年12月、「軽症から中等症の活動期クローン病に対する経口剤」の開発要請がなされた。

国内での臨床開発は、アストラゼネカ株式会社が実施したが、2015年7月、スイスの Tillotts Pharma AG（ティロットツ・ファーマ：ゼリア新薬工業株式会社の100%子会社）が、AstraZeneca が販売している Entocort の米国以外の全世界における権利を取得したことから、国内における製造販売承認申請は、ゼリア新薬工業株式会社が行うこととなった。そして、国内3試験（評価資料）と海外で実施された16の臨床試験（参考資料）の成績に基づいて、2016年9月、「軽症から中等症の活動期クローン病」を効能又は効果として、ゼリア新薬工業株式会社が製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

1. 軽症から中等症の活動期クローン病の寛解導入に投与可能な経口ブデソニド製剤である。
（10頁参照）
2. 体循環系に入る前に肝臓で代謝され、全身曝露は約10～20%である。（23頁参照）
3. 国内第Ⅲ相臨床試験（無作為化多施設共同並行群間二重盲検試験）において、主要評価項目である投与8週後の寛解率についてメサラジンに対する非劣性が検証された。（15～17頁参照）
4. 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とした臨床試験において、本剤1日1回9mgを投与された56例中9例に副作用が認められた。
副作用の内訳は、便秘、ざ瘡様皮膚炎、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、嘔吐が各1例であった。
（17頁参照）

3. 製品の製剤学的特性

1. 腸溶性徐放顆粒を含むカプセル剤である。（8頁参照）
2. 「腸溶性」及び「徐放性」の2つの特性を有し、局所で抗炎症作用を発揮する。（8頁、18頁参照）

I. 概要に関する項目

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 6. RMP」の項参照)
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
糖質コルチコイド関連事象	アナフィラキシーを含む過敏 症関連事象 重篤な感染症 水痘ウイルス又は麻疹ウイル ス感染時の重篤化 B型肝炎の再活性化	なし
1.2. 有効性に関する検討事項		
使用実態下における有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
使用成績調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
使用成績調査

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
なし

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。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ゼンタコート®カプセル 3mg

(2) 洋名

Zentacort® Capsules 3mg

(3) 名称の由来

海外での販売名 (Entocort) に、ゼリア新薬工業株式会社の頭文字「Z」をつけ、発音しやすいように「Zentacort®」とした。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ブデソニド (JAN)

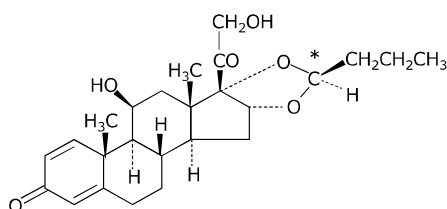
(2) 洋名 (命名法)

Budesonide (JAN、INN)

(3) ステム (stem)

-onide: アセタール誘導体の局所使用ステロイド

3. 構造式又は示性式



* : 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。

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) 又は本質

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

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

開発番号 : D9421-C

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

本品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 (95) にやや溶けにくく、水にはほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

本品は相対湿度 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

該当資料なし

(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、メタノール、25mL、100mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

日本薬局方外医薬品規格「ブデソニド」による。

		保存条件	保存期間	保存形態	結 果
長期保存試験		室温	60 ヶ月	ガラス瓶 ・密栓	18 ヶ月以降に外観が僅かに黄色味を帯びるほか、24 ヶ月以降に類縁物質の僅かな増加を認める以外、変化なし
苛 酷 試 験	加 熱	40°C	6 ヶ月		6 ヶ月保存品で外観が僅かに黄色味を帯びるほか、類縁物質の増加傾向を認める以外、変化なし
		50°C	3 ヶ月		3 ヶ月保存品で外観が僅かに黄色味を帯びるほか、類縁物質の増加傾向を認める以外、変化なし
	加 湿	30°C75%RH	3 ヶ月	開放	類縁物質の僅かな増加を認める以外、変化なし
	光	室内散光 (約 500 ルクス)	3 ヶ月	シャーレ 開放	定量値の僅かな低下及び微量の分解物を認める以外、変化なし

試験項目: 外観、乾燥減量、含量、総類縁物質量

3. 有効成分の確認試験法, 定量法

有効成分の確認試験法: 日本薬局方外医薬品規格「ブデソニド」による。

有効成分の定量法: 日本薬局方外医薬品規格「ブデソニド」による。

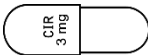
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

硬カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状

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

(3) 識別コード

表示部位：カプセル／表示内容：CIR3mg

(4) 製剤の物性

腸溶性徐放顆粒は pH 5.5 以上で溶解し始める。

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

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、エチルセルローズ水分散液、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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

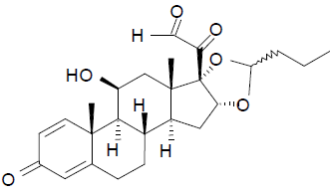
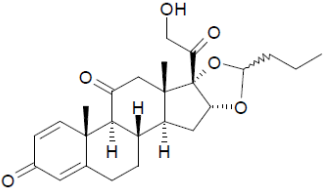
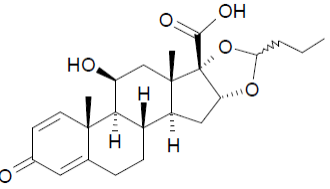
該当しない

IV. 製剤に関する項目

5. 混入する可能性のある夾雑物

次のような分解物が生成する可能性がある。

分解物の構造式

分解物	構造式
21-aldehyde budesonide	
11-ketobudesonide	
17-carboxylic acid of budesonide	

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性

製剤の安定性^{3, 4)}

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/ 60%RH	135mL の高密度ポリエチレン製丸形ボトル(乾燥剤 1.1g 入り)	36 ヶ月	変化なし
加速試験	40°C/ 75%RH		6 ヶ月	pH7.5 の溶出試験で溶出率が減少。
		PTP 包装		
苛酷試験	〔顆粒 ^{※1} に対する試験〕 温度/湿度	30°C/ 75%RH	12 ヶ月	変化なし
		40°C/ 30%RH		
		40°C/ 75%RH		pH7.5 の溶出試験で溶出率が減少。 12 ヶ月後に顆粒の色が変化。
		30°C/ なりゆき湿度		乾燥剤入りボトル(密閉容器)
試験	〔無包装品に対する試験〕 温度/湿度	30°C/ 30%RH	3 ヶ月	変化なし
		25°C/ 75%RH		
		30°C/ 75%RH		
光安定性試験	キセノンランプ	シャーレ/曝光品(無包装) 暗所/遮光品(無包装)	総照度 > 120 万 lx・hr 及び総近紫外放射エネルギー > 200W・h/m ²	変化なし
長期保存試験 ^{※2} (参考データ)	25°C/ 60%RH	190mL の高密度ポリエチレン製角形ボトル(乾燥剤 1g 入り)	36 ヶ月	変化なし

試験項目：性状、崩壊性^{※3}、含量、溶出性 (pH1.2、pH7.5)、類縁物質、微生物限度試験^{※4}

※1：ゼラチンカプセルに充填する腸溶性徐放顆粒

※2：米国における市販品容器での長期保存試験

※3：カプセルを用いた安定性試験でのみ測定

※4：長期保存試験の一部でのみ実施

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

9. 溶出性

国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験に用いた 3mg カプセル (4 ロット) について、pH1.2 における 2 時間の溶出性は 1%又は 1%未満であった (フロースルーセル法:日局溶出試験法第 3 法、毎分 8mL, 37°C)。pH7.5 における 4 及び 8 時間の溶出性はそれぞれ 77~81%、95~99%であった (フロースルーセル法:日局溶出試験法第 3 法、毎分 8mL, 37°C)。

腸溶性コート由各 pH による溶出性 (4 時間値) は、pH4.0 では 2%であったが、pH5.0 では 32%、pH6.0 以上では 80%以上であった。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装, 外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

100 カプセル [10 カプセル (PTP) ×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP (ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデン/ポリエチレン、アルミニウム箔)

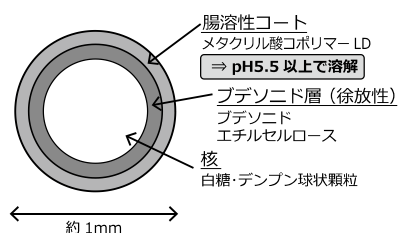
11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

本剤はブデソニドを含有する腸溶コーティングの球状顆粒を充填した硬ゼラチンカプセル剤であり、この球状顆粒は胃液中ではブデソニドを放出せず、回腸から上行結腸を中心にブデソニドを徐々に放出するように設計された徐放性顆粒である。

ブデソニド腸溶性徐放顆粒 (カプセル内容物)



腸溶性 (腸溶性コート)

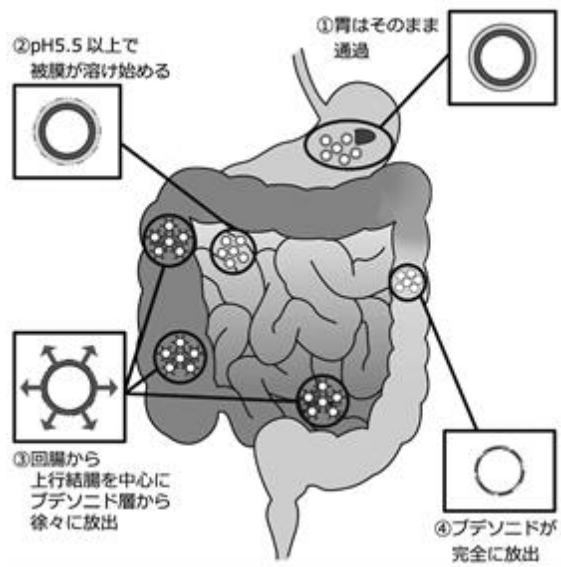
ブデソニドを、pH5.5 以上で溶解が始まるメタクリル酸コポリマーLD でコーティング

徐放性 (ブデソニド層)

ブデソニドに、不溶性ポリマーであるエチルセルロースなどを配合し、放出を制御

IV. 製剤に関する項目

消化管内でのゼンタコートカプセル (イメージ)



V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

軽症から中等症の活動期クローン病

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

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]

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

臨床データパッケージ（評価資料）概要

試験名		対 象	例 数	ブデソニドの 用量	対照薬	投与期間
国内 第Ⅰ相	単回投与試験 〈#1〉及び	日本人 健康成人	20例	3、9、15mg/回	プラセボ	1回
	反復投与試験 〈#2〉		20例	9、15mg/日	プラセボ	5日間
国内 第Ⅱ相	プラセボ対照 寛解導入試験 〈#3〉	活動期クローン 病患者	77例	9、15mg/日	プラセボ	8週 漸減期間2週
国内 第Ⅲ相	実薬対照寛解 導入試験〈#4〉	活動期クローン 病患者	112例	9mg/日	実薬	8週 漸減期間2週

他に、海外で実施された16の臨床試験成績（生物薬剤学試験、健康被験者及び患者での薬物動態試験、健康被験者での薬力学試験、患者での安全性評価試験）を本剤の安全性を支持するための参考資料として臨床データパッケージに含めた。

V. 治療に関する項目

臨床データパッケージ（参考資料）概要

試験区分	試験内容	試験デザイン	対象	治験薬	用法・用量	実施国
生物薬剤学試験	ブデソニド腸溶性徐放顆粒の薬物動態と消化管移行	オープン	クローン病患者及び健康被験者	放射性インジウム (^{111}In) 標識顆粒 0.5gを含む本剤18mg	単回経口投与	スウェーデン
				重水素 ($^2\text{H}_8$) 標識ブデソニド水溶液 0.5mg	単回静脈内投与	
	本剤の朝食前又は朝食後投与における消化管移行と薬物動態	オープン 無作為化 クロスオーバー	健康被験者	^{111}In 標識した本剤 4.5mg	単回経口投与	スウェーデン
				$^2\text{H}_8$ 標識ブデソニド原末カプセル 4.5mg	単回経口投与	
	本剤の絶食時又は高脂肪朝食後投与における消化管移行と薬物動態	オープン 無作為化 クロスオーバー	活動期クローン病患者	本剤 3mg カプセル	本剤 9mg 単回経口投与	オランダ
				$^2\text{H}_8$ 標識ブデソニド水溶液 0.5mg	単回静脈内投与	
	本剤のバイオアベイラビリティ	オープン 無作為化 クロスオーバー (3期)	健康被験者	本剤 3mg カプセル	本剤 9mg 単回経口投与	スウェーデン
				ブデソニド原末 3mg カプセル	原末 9mg 単回経口投与	
ブデソニド水溶液 0.5mg				単回静脈内投与		
健康被験者での薬物動態	本剤の単回及び反復経口投与時の薬物動態	オープン 非無作為化 非対照	健康被験者	本剤 3mg カプセル	本剤 9mg、5日間反復経口投与（空腹時）	ドイツ
	本剤反復投与後の用量比例性<#5>	オープン クロスオーバー (3期)	健康被験者	本剤 3mg カプセル	本剤 3、9及び15mg、各5日間反復経口投与	スウェーデン
	本剤とオメプラゾールの相互作用	二重盲検 クロスオーバー (2期) プラセボ対照	健康被験者	本剤 3mg カプセル	本剤 9mg 単回経口投与	スウェーデン
				オメプラゾール 20mg（又はプラセボ）	6日間反復経口投与	
	バイオアベイラビリティに対するグレープフルーツジュースの影響	オープン 無作為化 クロスオーバー (4期)	健康被験者	本剤 3mg カプセル	本剤 3mg 単回経口投与	スウェーデン
				ブデソニド原末 3mg カプセル	原末 3mg 単回経口投与	
				$^2\text{H}_8$ 標識ブデソニド水溶液 0.2mg	単回静脈内投与	
	経口避妊薬服用者における本剤とプレドニゾロンの血漿中濃度	単盲検 無作為化 クロスオーバー (3期) 2群並行 (服用有無別) プラセボ対照	健康被験者	本剤 2.25mg 錠	本剤 4.5mg/日、7日間反復経口投与	スウェーデン
				プレドニゾン 10mg 錠	20mg/日、7日間反復経口投与	
				プラセボ	7日間反復経口投与	
患者での薬物動態試験	本剤単回及び1日2回反復投与後の薬物動態	オープン	クローン病患者	本剤 1.5mg カプセル 本剤 3mg カプセル	本剤 4.5mg×2/日、8週間反復経口投与 漸減期間は本剤 4.5mg×1/日、2週間反復経口投与	スウェーデン及びオランダ

V. 治療に関する項目

試験区分	試験内容	試験デザイン	対象	治験薬	用法・用量	実施国
健康被験者での薬力学試験	反復投与におけるプレドニゾンと比較した本剤の全身性作用	二重盲検 無作為化 クロスオーバー (6期) プラセボ対照	健康被験者	本剤 1.5mg カプセル 本剤 3mg カプセル	本剤 3mg/日、 4.5mg × 2/日、 9mg/日、15mg/日 5日間反復投与	スウェーデン
				プレドニゾン 10mg錠	20mg/日、5日間 反復経口投与	
				プラセボ	5日間反復経口 投与	
患者での有効性と安全性	プラセボ対照用量設定試験	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 4群並行群間比較	クローン病患者	本剤 1.5mg カプセル 本剤 3mg カプセル プラセボ	1.5mg × 2/日 4.5mg × 2/日 7.5mg × 2/日 計 10-12 週間 漸減期間：2-4 週間	カナダ
	プラセボ対照の 1日1回投与及び1日2回投与比較試験	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 3群並行群間比較	活動期クローン病患者	本剤 2.25mg カプセル 本剤 3mg カプセル プラセボ	9mg × 1/日 4.5mg × 2/日 計 10 週間 漸減期間：2 週間	米国
	本剤とプレドニゾンとの比較試験<#6>	二重盲検 無作為化 2群並行群間比較	活動期回盲部クローン病患者	本剤 3mg カプセル プレドニゾン 10、 20mg 錠	9mg × 1/日 プレドニゾン 40mg × 1/日 (5mg/ 日まで漸減) 計 10 週間 漸減期間：2 週間	欧州
	本剤 1日1回投与、1日2回投与と経口プレドニゾン 1日1回投与の比較試験<#7>	二重盲検 無作為化 3群並行比較	活動期クローン病患者	本剤 1.5mg カプセル 本剤 3mg カプセル プレドニゾン 5、 10mg 錠	9mg × 1/日 4.5mg × 2/日 プレドニゾン 40mg × 1/日 計 12 週間 漸減期間：4 週間	欧州、 オーストラリア、 ニュージーランド
	本剤とメサラジン徐放錠との比較試験	二重盲検 無作為化 2群並行比較	活動期クローン病患者	本剤 3mg カプセル メサラジン 500mg 徐 放錠	9mg × 1/日 メサラジン 2,000mg × 2/日 16 週間	欧州、南ア フリカ、オ ーストラ リア

V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験

1. 第 I 相臨床試験（単回投与）⁵⁾ <#1>

日本人健康成人男性 20 例を対象に、本剤を空腹時に単回漸増経口投与（3mg、9mg、15mg 又はプラセボ）したときの安全性及び薬物動態を検討することを目的に、無作為化による単盲検試験を実施した。いずれの用量においても副作用は認められず（3mg 投与の 1 例に治験薬との関連性のない軽度の急性咽頭炎がみられた）、健康成人に対する本剤の単回投与での安全性及び忍容性が確認された。

注意）本剤の承認された用法及び用量：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。

2. 第 I 相臨床試験（反復投与）⁵⁾ <#2>

日本人健康成人男性 20 例を対象に、本剤 9mg、15mg/日を空腹時に各 5 日間反復漸増経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討することを目的に、無作為化による単盲検、プラセボ対照試験を実施した。いずれの用量においても副作用は認められず（9mg 反復投与の 1 例に治験薬との関連性のない軽度の頭痛がみられた）、健康成人に対する本剤の反復投与での安全性が確認され、忍容性も問題ないものと考えられた。また、血漿中ブデソニド濃度は投与 2～3 日後以内に定常状態に達した。

注意）本剤の承認された用法及び用量：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。

3. 血漿中及び尿中コルチゾール値への影響 <#5>、<#6>、<#7>

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、プレドニゾン 20mg 投与より弱かった⁶⁾。<#5> 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ン 40mg に比べて有意に小さいことが示された^{7, 8)}。<#6>、<#7>

注意）本剤の承認された用法及び用量：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。

4. 骨塩量減少に対する影響

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ンに比べて有意に小さかった⁹⁾。

注意）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。

(3) 用量反応探索試験

国内第 II 相臨床試験（プラセボ対照寛解導入試験）¹⁰⁾ <#3>

目的	日本人活動期クローン病患者を対象に、本剤 9mg 及び 15mg を 1 日 1 回経口投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較する。
試験デザイン	無作為化、多施設共同、プラセボ対照、3 群並行群間、二重盲検
対象	活動期の日本人クローン病患者
主な登録基準	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、CDAI スコア [*] が 200 以上で定義される軽症から中等症の活動期クローン病患者
主な除外基準	直腸又は肛門のいずれかに活動期クローン病の病変を有する患者、糖質コルチコイド、クローン病の治療目的での抗生物質又は週 3 日以上の NSAID の併用投与が必要な患者、治験薬投与開始前の一定期間内に免疫調節薬の投与を受けた患者など

V. 治療に関する項目

試験方法	<p>本剤及びプラセボを用い、各薬剤を以下の用量で8週間投与。</p> <p>本剤 9mg 群：9mg を1日1回朝食前に投与 [2週間の漸減期間：6mg (1週間) → プラセボ (1週間)]</p> <p>本剤 15mg 群：15mg を1日1回朝食前に投与 [2週間の漸減期間：9mg (1週間) → 6mg (1週間)]</p> <p>プラセボ群：プラセボカプセルを1日1回朝食前に投与 (2週間の漸減期間：プラセボを継続)</p> <p>なお、一定の栄養療法 (900kcal/日以下)、サラゾスルファピリジン (4,000mg/日以下)、メサラジン (3,000mg/日以下) は併用可とした。</p>
主要評価項目	投与8週後の寛解率 (CDAI スコア* \leq 150 の患者の割合)
副次評価項目	<p>有効性</p> <p>①投与2週間後及び4週間後の寛解率</p> <p>②CDAI スコア*の経時的変化</p> <p>③最初の寛解までの期間</p> <p>④臨床的改善率 (寛解又は CDAI スコア*が 100 以上減少) など</p> <p>安全性</p> <p>有害事象発現率、副作用発現率</p>

※：CDAI スコアは、クローン病の疾患活動性を評価するために標準化された加重指標であり、国際的に共通して用いられている¹¹⁾。軟便又は下痢の回数、腹痛の程度、一般状態、合併症状、下痢への対応、腹部腫瘤、ヘマトクリット値、体重の8つの項目から算出される。スコアが大きいほど活動性が高い。

<結果>

解析対象症例：77例 (9mg 群：26例、15mg 群：25例、プラセボ群：26例)

[主要評価項目]

投与8週後の寛解率は、本剤9mg 群が23.1% (6/26例)、15mg 群が28.0% (7/25例) 及びプラセボ群が11.5% (3/26例) であった。

本剤9mg/日群とプラセボ群との寛解率の差 [90%信頼区間] *は11.5% [-6.1, 28.7] であり、有意水準両側10%での統計的な有意差は認められなかった (p=0.4654、Fisher の直接確率検定)。

※：連続補正なしのNewcombe-Wilson スコア法を用いて算出

(注：15mg 群とプラセボ群との比較は、9mg 群の比較が有意の場合のみ実施)

また、サブグループ解析の結果、投与8週後の寛解率において、臨床的に意味のある要因は認められなかった。

[副作用]

副作用発現率は、本剤9mg 群では19.2% (5/26例)、15mg 群では32.0% (8/25例) 及びプラセボ群では11.5% (3/26例) であった。9mg 群の副作用発現率は15mg 群に比べ低く、プラセボ群と大きな差はみられなかった。主な副作用は、本剤9mg 群ではかゆみ、便秘、肝機能異常などが各1例 (3.8%)、プラセボ群ではALT 増加、AST 増加、肛門周囲潰瘍などが各1例 (3.8%) であった。

なお、本試験において、本剤投与群に死亡例、重篤な副作用、投与中止に至った副作用は認められなかった。

注意) 本剤の承認された用法及び用量: 通常、成人にはブデソニドとして9mg を1日1回朝食前投与する。

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

1. 無作為化並行用量反応試験

欧米における回腸又は上行結腸に病変を有する軽症から中等症のクローン病の寛解導入を目的とした本剤の承認用法及び用量は、9mg を 1 日 1 回、8 週間までの経口投与であり、その有効性及び安全性は広く確認されている。

国内第Ⅱ相臨床試験<#3>において、本剤の 9mg/日及び 15mg/日投与の有効性は同程度であった。また、本剤 15mg 群と比較して 9mg 群では、副作用の発現率が低く、糖質コルチコイド関連有害事象の発現率も低かった。さらに、本剤はコルチゾール抑制効果を示したが、9mg 群は 15mg 群と比較してその作用は弱かった。

これらの結果に基づき、臨床用量を 9mg と設定して国内第Ⅲ相臨床試験<#4>を実施した。

2. 比較試験

国内第Ⅲ相臨床試験（実薬対照寛解導入試験）¹²⁾<#4>

目的	日本人活動期クローン病患者を対象に、本剤 9mg を投与したときの有効性及び安全性を対照薬（メサラジン）と比較検討し、有効性についてメサラジンに対する非劣性を検証する。
試験デザイン	無作為化、多施設共同、並行群間、二重盲検
対象	活動期の日本人クローン病患者
主な登録基準	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、CDAI スコアが 180 以上 400 以下で定義される軽症から中等症の活動期クローン病患者
主な除外基準	直腸又は肛門のいずれかに活動期クローン病の病変を有する患者、糖質コルチコイド、クローン病の治療目的での抗生物質の併用投与が必要な患者、治験薬投与開始前の一定期間内にメサラジン、インフリキシマブ、アダリムマブ、免疫調節薬の投与を受けた患者など
試験方法	本剤及びメサラジン錠を用い、各薬剤を以下の用量で 8 週間投与。 本剤 9mg/日群 : 9mg を 1 日 1 回朝食前に投与 [2 週間の漸減期間 : 6mg (1 週間) → プラセボ (1 週間)] メサラジン 3,000mg/日群 : メサラジン 1,000mg を 1 日 3 回毎食後投与 (2 週間の漸減期間 : メサラジンを継続) なお、一定の部分栄養療法 (1,200kcal/日以下)、アザチオプリン (2.0mg/kg/日以下)、6-メルカプトプリン (1.2mg/kg/日以下) は併用可とした。
主要評価項目	投与 8 週後の寛解率 (CDAI スコア ≤ 150 の患者の割合)
副次的評価項目	有効性 ① 投与 2 週間及び 4 週後の寛解率 ② CDAI スコアの経時的変化 ③ 最初の寛解までの期間 ④ 臨床的改善率 (寛解又は CDAI スコアが 100 以上減少) ⑤ 患者の自己評価による医療効果 (IBDQ トータルスコア) など 安全性 有害事象発現率、副作用発現率

V. 治療に関する項目

<結果>

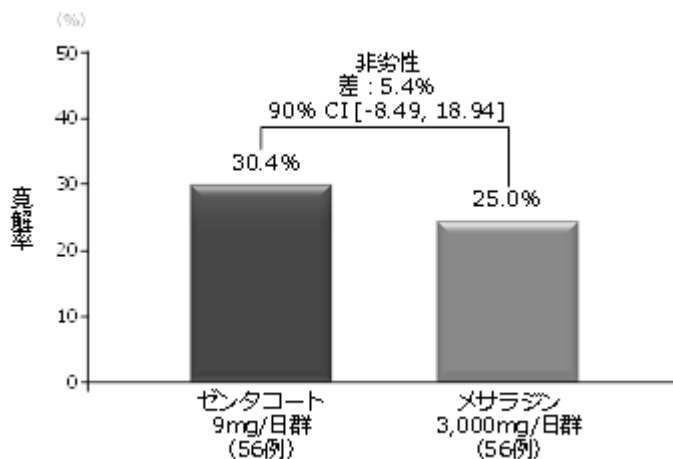
解析対象例数：112 例（本剤 9mg/日群：56 例、メサラジン 3,000mg/日群：56 例）

[主要評価項目]

投与 8 週後の寛解率は、本剤 9mg/日群が 30.4%（17/56 例）、メサラジン 3,000mg/日群が 25.0%（14/56 例）であった。本剤 9mg/日群とメサラジン 3,000mg/日群との寛解率の差 [90%信頼区間]^{※1}は 5.4% [-8.49, 18.94] であり、本剤 9mg/日のメサラジン 3,000mg/日に対する非劣性^{※2}が検証された ($p=0.526$ 、 χ^2 検定)。

※1：連続補正なしの Newcombe-Wilson スコア法を用いて算出

※2：寛解率の差の両側 90%信頼区間の下限が-10%以上の場合、非劣性とした

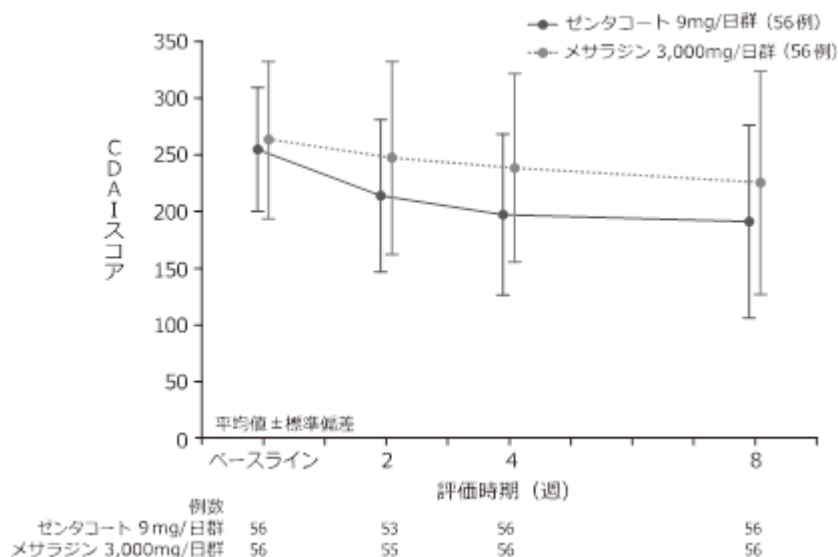


(非劣性マージン：-10%、検出力：90%)

[主な副次的評価項目]

①CDAI スコアの経時的変化

投与 2 週後、4 週後及び 8 週後の CDAI スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）の両群間の差 [90%信頼区間] は、それぞれ-24.2 [-43.71, -4.63]、-34.8 [-55.91, -13.73] 及び-28.7 [-54.18, -3.28] であり、本剤 9mg/日群はメサラジン 3,000mg/日群に比べて、投与 2 週後から CDAI スコアの変化量が大きい傾向を示した（ベースライン時の CDAI スコアを共変量、時間、投与群及び時間と投与群の交互作用を固定効果とした反復測定混合効果モデル解析）。



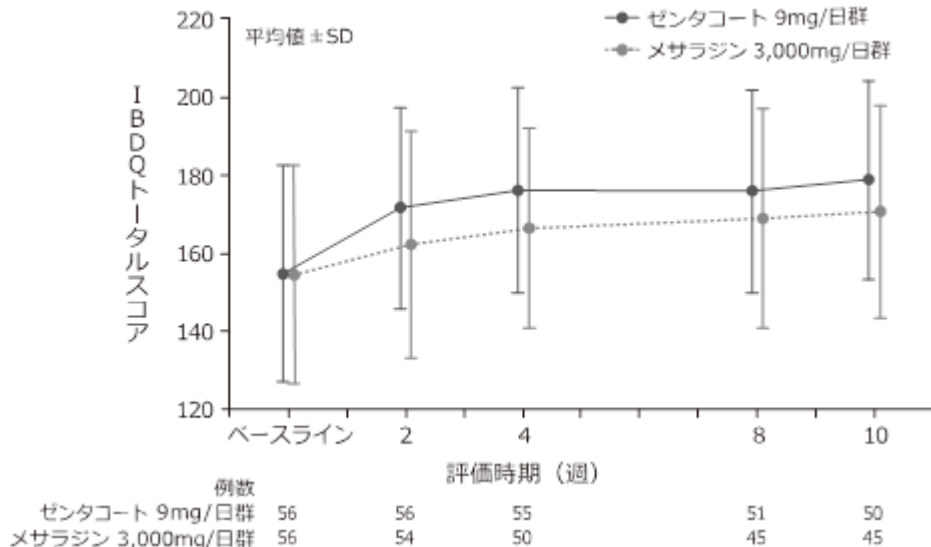
V. 治療に関する項目

②臨床的改善率

投与8週後の改善率は、本剤9mg/日群が42.9% (24/56例)、メサラジン3,000mg/日群が30.4% (17/56例)であった。

③IBDQ トータルスコアの推移

本剤9mg/日群におけるベースライン、投与2週後、4週後、8週後及び10週後のIBDQ トータルスコア*の平均値±SDは、それぞれ、154.7±27.75、171.5±25.97、175.9±26.54、175.7±26.12、178.7±25.46で推移した。



*: IBDQは32項目からなる質問票であり、各項目は7段階で評価する。トータルスコアが高いほどQOLが高い。

[副作用]

副作用発現率は、本剤9mg/日群では16.1% (9/56例)、メサラジン3,000mg/日群では8.9% (5/56例)であった。副作用の内訳は、本剤9mg/日群では便秘、ざ瘡様皮膚炎、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、嘔吐が各1例(1.8%)、メサラジン3,000mg/日群ではクローン病、筋肉痛、咽頭炎などが各1例(1.8%)であった。なお、本試験において、死亡例及び重篤な副作用は認められなかった。投与中止に至った副作用として、本剤9mg/日群でざ瘡様皮膚炎が1例、メサラジン3,000mg/日群でクローン病が1例に認められた。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査, 特定使用成績調査, 使用成績比較調査), 製造販売後データベース調査, 製造販売後臨床試験の内容
該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要
該当しない

(7) その他

該当資料なし

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、ベクロメタゾンなどのグルココルチコイド
 注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：腸管粘膜

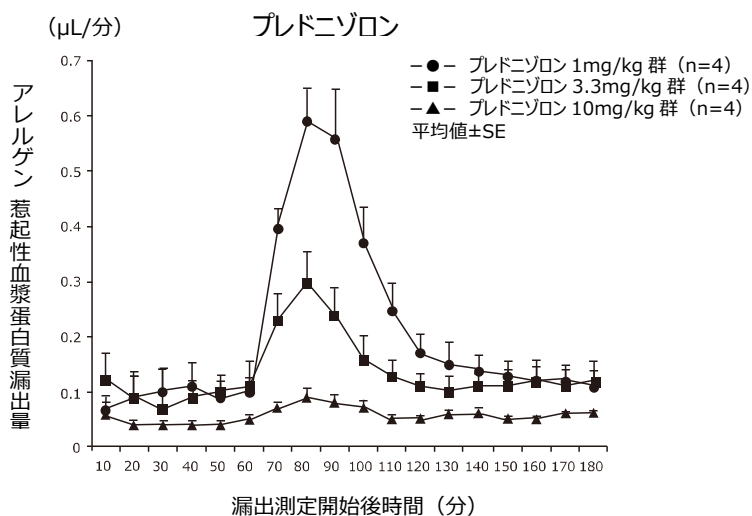
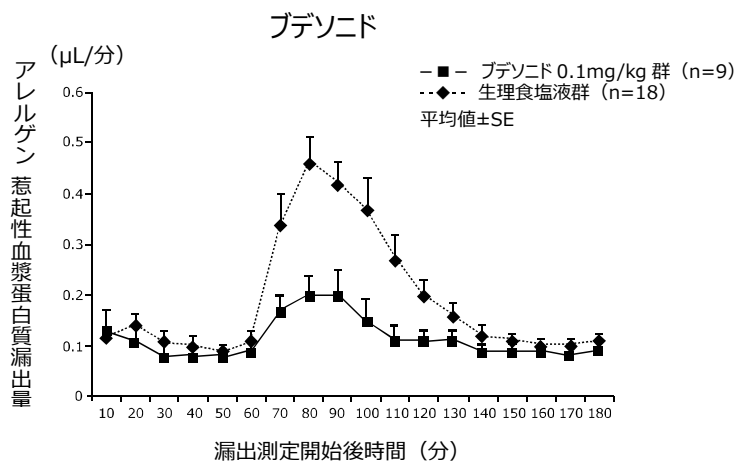
作用機序：糖質コルチコイド受容体を介した強力な局所抗炎症作用と考えられる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. 局所性腸炎抑制作用

① オボアルブミン感作腸炎モデルラットにおける作用

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 0.1mg/kg 及びプレドニゾロン 10mg/kg の経口投与は、腸管（回腸セグメント内）へのアレルギー惹起性血漿蛋白質漏出を有意に抑制した（AUC_{60-110min}、p<0.01）。また、局所適用したブデソニド 30 μmol/L も有意な抑制作用を示した¹³⁾。



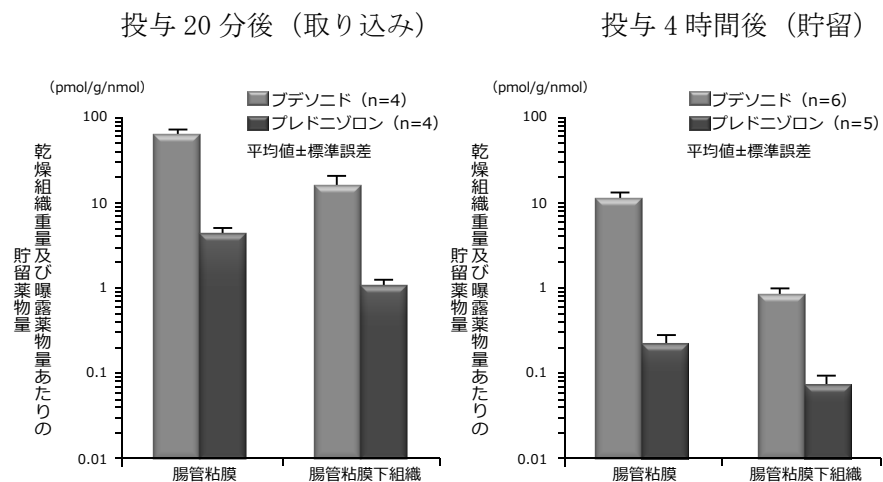
VI. 薬効薬理に関する項目

②TNB 惹起回腸炎モデルハムスターにおける作用

トリニトロベンゼンスルホン酸 (TNB) により回腸炎を惹起させたハムスターにおいて、ブデソニド (原末懸濁液) 経口投与は 800 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で炎症部位のミエロペルオキシダーゼ活性上昇を抑制した。その作用は炎症惹起前に投与開始した群及び炎症惹起後に投与開始した群のいずれでも確認された。さらに、ブデソニド腸溶性徐放顆粒懸濁液は、200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の経口投与でブデソニド原末懸濁液 800 $\mu\text{g}/\text{kg}$ と同程度の抗炎症作用をもたらした¹⁴⁾。

2. 腸粘膜系組織への取り込み及び組織内貯留性

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 30 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 又はプレドニゾン 600 $\mu\text{mol}/\text{L}$ を局所適用したとき、腸管粘膜及び腸管粘膜下組織へのブデソニドの投与 20 分後の貯留量 (取り込み) は 62.457 及び 15.734 $\text{pmol}/\text{g}/\text{nmol}$ 、投与 4 時間後の貯留量 (貯留) は 10.382 及び 0.809 $\text{pmol}/\text{g}/\text{nmol}$ であり、プレドニゾンはそれぞれ 4.181 及び 1.047、並びに 0.229 及び 0.072 $\text{pmol}/\text{g}/\text{nmol}$ であった。また、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 (投与 20 分後、腸管粘膜で 6.6%、腸管粘膜下組織で 31.9%)¹⁵⁾。



雄性 SD ラット (n=4~6/群) に、アレルゲン (オボアルブミン) を腹腔内投与して感作ラットを作成した。オボアルブミン感作ラットの回腸セグメントに、³H 標識ブデソニド 30 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 又は ³H 標識プレドニゾン 600 $\mu\text{mol}/\text{L}$ を 10 分間灌流し、薬物曝露開始 20 分後及び 4 時間後に腸粘膜系組織中の薬物貯留量を測定した。

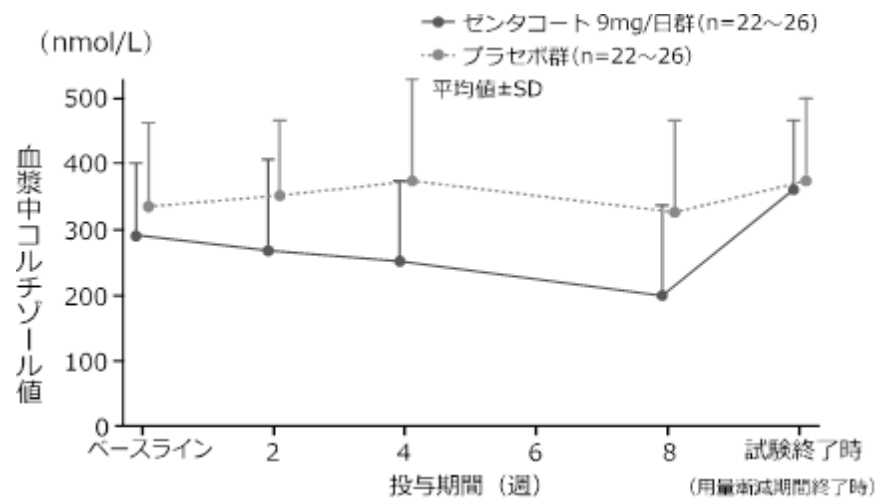
3. 血漿中及び尿中コルチゾール値への影響

日本人健康成人男性 (n=7~13) に、本剤 9mg を空腹時に単回又は 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したとき、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、いずれも投与 24 時間後の朝の血漿中コルチゾール値は基準値範囲内 (107.6~568.4 nmol/L) であった⁵⁾。〈#1、#2〉

日本人活動期クローン病患者 (n=26: 男 17・女 9) に、本剤 9mg を 1 日 1 回朝食前に 8 週間反復経口投与したとき、投与 8 週後の朝の平均血漿中コルチゾール値のベースラインからの平均減少量は 89.02 nmol/L であり、抑制する傾向を示した。投与 8 週後の朝の血漿中コルチゾール値が異常値 (<150 nmol/L) であった患者の割合は、本剤 9mg/日群は 36.4% (8/22 例)、プラセボ群は 9.1% (2/22 例) であった。

投与終了 2 週間後 (用量漸減期間終了時) には、ベースライン値に回復していた¹⁰⁾。〈#3〉

VI. 薬効薬理に関する項目



(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

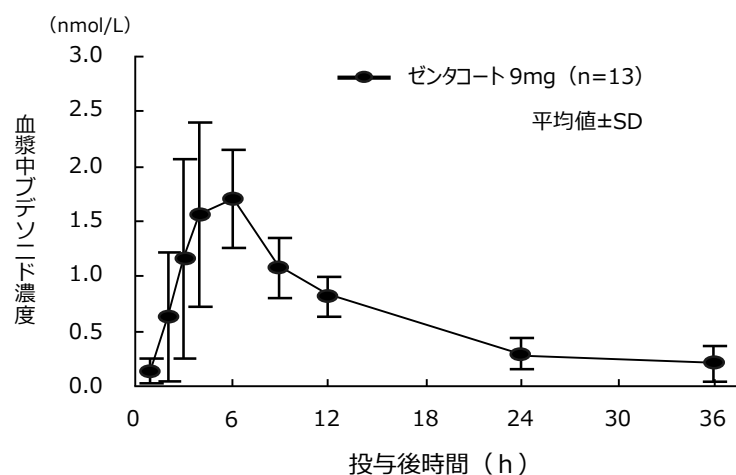
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与による血漿中濃度推移⁵⁾

日本人健康成人男性 (n=13) に本剤 9mg を空腹時に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 (T_{max}) で最高濃度 (C_{max}) $1.86 \pm 0.68 \text{ nmol/L}$ に達した後、 9.8 ± 4.1 時間の消失半減期 ($t_{1/2}$) で消失した。



投与量	C_{max} (nmol/L)	T_{max}^{**} (h)	AUC (nmol·h/L)	$t_{1/2}$ (h)
9mg (n=13)	1.86 ± 0.68	6.0 (3.0, 6.0)	25.1 ± 9.5	9.8 ± 4.1

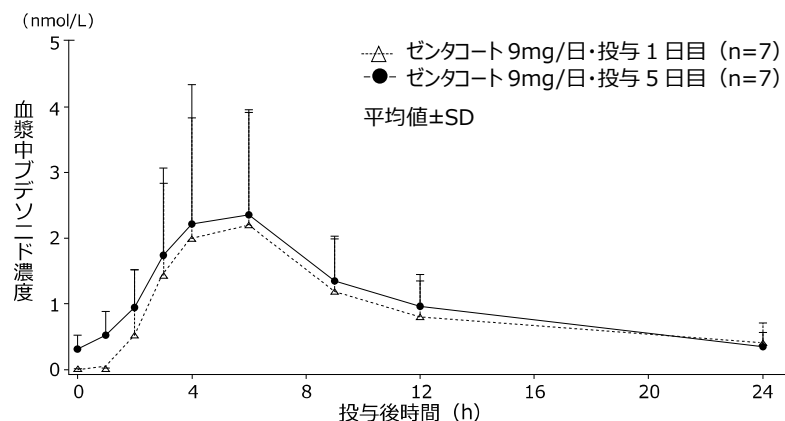
平均値±SD

※：中央値（範囲）

VII. 薬物動態に関する項目

2) 反復投与による血漿中濃度推移⁵⁾

日本人健康成人男性 (n=7) に本剤 9mg を 1 日 1 回空腹時に 5 日間反復経口投与したとき、血漿中ブデソニド濃度は、投与後 2~3 日以内に定常状態に達した。



	本剤 9mg/日	
	投与 1 日目 (n=7)	投与 5 日目 (n=7)
C _{max} (nmol/L)	2.39 ± 1.94	2.71 ± 1.83
T _{max} ^{※1} (h)	6.0 (4.0, 6.0)	4.0 (3.0, 6.0)
AUC (nmol·h/L)	30.4 ± 21.5	26.0 ± 14.5 ^{※2}
t _{1/2} (h)	11.7 ± 8.2	7.5 ± 2.9

※1: 中央値 (範囲)

※2: AUC_{0-24h}

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響 (外国人データ)¹⁶⁾

白人健康成人 (n=6) に ¹¹¹In 標識したブデソニド 4.5mg を食直前又は食直後に経口投与したときの薬物動態パラメータに違いはみられなかった。

2) 併用薬の影響 (外国人データ)

健康成人に本剤 3mg (単回) とケトコナゾール 200mg/日 (4 日間) 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^{17, 18)}。

グレープフルーツジュース (200mL を 1 日 3 回、4 日間) の摂取により、健康成人に本剤 3mg を単回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¹⁷⁾。

健康成人での経口避妊薬 (デソゲストレル 0.15mg/日及びエチニルエストラジオール 30 μg/日) の使用被験者群と不使用被験者群において、本剤 4.5mg/日を 7 日間投与したときの両者の全身曝露量は変わらなかった¹⁹⁾。

さらに、健康成人に本剤 9mg (5 日目及び 6 日目の 12 時間後) とオメプラゾール 20mg/日 (6 日間) を併用経口投与したとき、ブデソニドの全身曝露量はプラセボ投与と変わらなかった²⁰⁾。

注意) 本剤の承認された用法及び用量: 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。

VII. 薬物動態に関する項目

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

1-コンパートメントモデル

(2) 吸収速度定数

0.106h⁻¹ (母集団薬物動態パラメータ)

(3) 消失速度定数

0.287h⁻¹ (母集団薬物動態パラメータ)

(4) クリアランス

1.24±0.14L/min (算術平均±SD、日本人健康男子被験者 (n=12) にブデソニド 0.5mg 単回静脈内投与時)

1.02L/min (幾何平均値、外国人健康被験者 (n=8) に ³H₈ 標識ブデソニド 0.2mg 静脈内投与時)¹⁷⁾

(5) 分布容積

3,870L (日本人健康成人、母集団薬物動態パラメータ)

1,540L (日本人クローン病患者、初回投与時、母集団薬物動態パラメータ)

2,200L (日本人クローン病患者、治療 2 週目以降、母集団薬物動態パラメータ)

(6) その他

バイオアベイラビリティ

外国人健康成人男性 (n=8) 及び外国人クローン病患者 (n=6) にブデソニド腸溶性徐放製剤 18mg を単回経口投与したとき、バイオアベイラビリティは約 10~20%であった^{17, 21)}。

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

1-コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因

日本人活動期クローン病患者 (n=26、18~63 歳) の血漿中濃度を、日本人健康成人男性 (n=7) のデータを含めた母集団薬物動態解析 (PPK 解析) により評価したとき、日本人活動期クローン病患者における全身曝露量は、初回投与時には、日本人健康成人男性よりも高値であったが、本剤 9mg/日の反復投与による治療に伴い低下がみられた²²⁾。

	本剤 9mg/日			
	健康成人男性		活動期クローン病患者	
	1日1回 (空腹時) 5日間経口投与		1日1回 (朝食前) 56日間経口投与 ^{※1)}	
	投与1日目 (n=7)	投与5日目 (n=7)	初回投与時 (n=26)	投与2週目以降 (n=25)
C _{max} (nmol/L)	2.39±1.94	2.71±1.83	3.50±1.71 ^{※2)}	2.90±1.71 ^{※2)}
AUC (nmol·h/L)	30.4±21.5	26.0±14.5 ^{※3)}	60.2±44.9	42.8±32.1 ^{※3)}

※1: 試験概要の詳細は「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

平均値±SD

※2: 過小評価のため参考値

※3: AUC_{0-24h}

VII. 薬物動態に関する項目

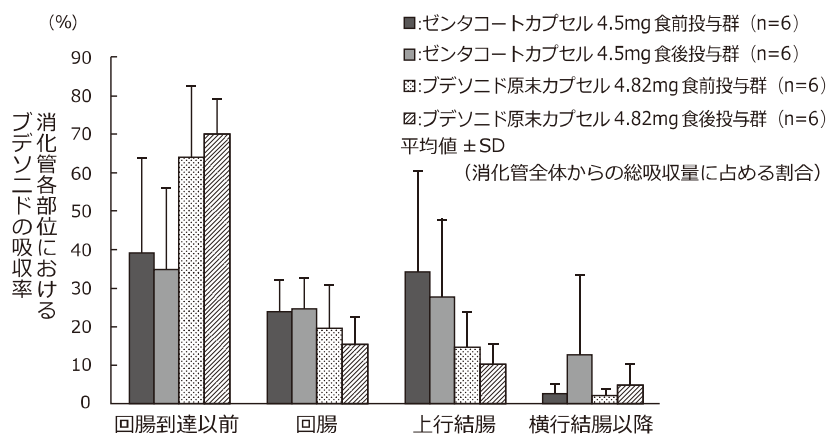
4. 吸収

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

外国人健康成人男性 (n=6) に、 ^{111}In 標識顆粒を含むゼンタコートカプセル 4.5mg 及び ^3H 標識ブデソニド原末カプセル 4.82mg を、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識アルブミンコロイドとともに食前又は食後に単回経口投与し、シンチグラフィーを用いて、ブデソニドの吸収部位及び吸収量を評価した。

吸収量：完全かほぼ完全に吸収された。

吸収部位：約 55% が回腸及び上行結腸から吸収された¹⁶⁾。



5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

マウスに ^3H -ブデソニドを静脈内投与し全身オートグラフィーで放射能を計測したところ、一部が血液-脳関門を通過した。また液体クロマトグラフィーで測定したところ、脳内の放射能はブデソニドの未変化体によるものであった²³⁾。

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

妊娠ラットに ^3H -ブデソニド 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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²⁴⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

母乳中へ移行するとの報告がある²⁵⁾。

気管支喘息を有する産後 1~6 ヶ月の授乳婦 8 例に、200 又は 400 μg のブデソニドをドライパウダー吸入器により 1 日 2 回、少なくとも 3 ヶ月吸収させた試験で、吸入後 8 時間にわたって得られた乳汁中のブデソニドの C_{max} はそれぞれの用量で 0.39 及び 0.78 nmol/L であり、母乳中に移行する結果が得られた。

(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

「VI. 2. (2) 2. 腸粘膜系組織への取り込み及び組織内貯留性」の項参照

VII. 薬物動態に関する項目

(6) 血漿蛋白結合率

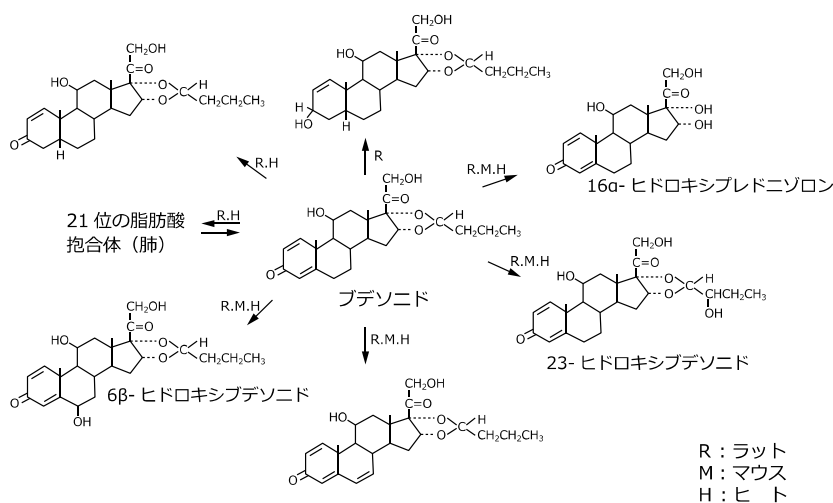
In vitro 試験において、ヒト血漿蛋白質との結合率は、1~100nmol/L の濃度範囲で約 90%であった²⁶⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

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%以下であった²⁷⁾。

なお、ラット、マウス及びヒト肝臓における代謝経路は、次のように推定されている^{28, 29)}。



(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種, 寄与率

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³⁰⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

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。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比, 存在比率

ラットを用いた検討において、ヒトにおける主代謝物である 16α-ヒドロキシプレドニゾン及び 6β-ヒドロキシブデソニドの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）²⁷⁾。

7. 排泄

外国人健康成人男性に ³H 標識ブデソニド 100 μg 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²⁹⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

10. 特定の背景を有する患者

肝機能障害者での血漿中濃度（外国人データ）³¹⁾

軽度から中等度の肝硬変を有する外国人男女（n=8）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 C_{max} は健康成人（n=8）のそれぞれ 2.5 倍及び約 3 倍であった。

	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
C _{max} (nmol/L)	1.7±0.3	5.1±3.4

平均値±SD

11. その他

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 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。〕

[解説]

2.1 医薬品全般における一般的な注意事項として設定した。

2.2 副腎皮質ステロイド剤の薬理作用である免疫抑制作用や抗炎症作用により、日和見感染等の感染症を誘発したり、感染の非顕性化により感染・感染症の悪化が見逃されやすくなるおそれがあることから設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」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。

[解説]

- 8.1 国内第Ⅲ相臨床試験では、主な病変部位が回腸又は上行結腸に存在する患者を対象に実施しており、回腸及び上行結腸以外の病変部位に対する本剤の有効性に関しては情報が得られていないため設定した。
- 8.2 一般的に全身性の副腎皮質ステロイド剤を長期間投与した場合、副腎皮質ステロイドの過剰により満月様顔貌やざ瘡などを認めるクッシング様症状や副腎皮質機能の抑制による様々な全身性の作用があらわれることが知られていることから設定した。
- 8.3 本剤は全身性の副腎皮質ステロイド剤に比べて影響は少ないと考えられるが、副腎皮質機能の抑制により、体内のコルチゾールが不足し、手術等の強いストレスを誘因として急性副腎不全が惹起される可能性が考えられることから設定した。
- 8.4 一般的に全身性の副腎皮質ステロイド剤を長期間投与されている患者では、副腎皮質機能の抑制又は副腎皮質の萎縮が起きている可能性があり、このような場合、ステロイドの急な中止により、必要量のコルチゾールが分泌されず、体内のコルチゾールの不足により様々な症状があらわれることが知られていることから設定した。
- 8.5 全身作用の強いステロイド剤により副腎皮質機能の抑制又は副腎皮質の萎縮が生じている場合、本剤に変更することにより、体内のコルチゾールの不足に伴う様々な症状があらわれることが考えられることから設定した。
- 8.6 本剤は全身作用の弱い薬剤であり、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、コントロールされていた鼻炎、湿疹等のアレルギー症状があらわれる可能性があることから設定した。
- 8.7 副腎皮質ステロイド剤を投与中に水痘又は麻疹に感染し、副腎皮質ステロイド剤の免疫抑制作用により症状が増悪・重篤な経過をたどったとの報告がある³²⁾ことから設定した。

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 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。

[解説]

- 9.1.1 本剤は全身性の副腎皮質ステロイド剤に比べて影響は少ないと考えられるが、副腎皮質ステロイド剤の免疫抑制作用により結核性疾患の症状が増悪する可能性が考えられることから設定した。
- 9.1.2 本剤は全身性の副腎皮質ステロイド剤に比べて影響は少ないと考えられるが、副腎皮質ステロイド剤の免疫抑制作用により感染症の症状が増悪する可能性が考えられることから設定した。
- 9.1.3 一般的に全身性の副腎皮質ステロイド剤の投与により機序は十分に解明されていないが、血圧上昇を引き起こすリスクがあることが知られている³³⁾ことから設定した。
- 9.1.4 一般的に全身性の副腎皮質ステロイド剤の投与により肝臓での糖新生が促進され、血糖値が上昇するリスクがあることが知られていることから設定した。
- 9.1.5 一般的に全身性の副腎皮質ステロイド剤の投与により骨量減少をきたすリスクがあることが知られていることから設定した。
- 9.1.6 一般的に全身性の副腎皮質ステロイド剤を投与することにより消化管粘膜におけるプロスタグランジンの産生が低下し、消化性潰瘍をきたすリスクがあることが知られていることから設定した。
- 9.1.7 一般的に副腎皮質ステロイド剤の投与により眼圧が上昇し、緑内障をきたすリスクがあることが知られている³⁴⁾ことから設定した。
- 9.1.8 一般的に副腎皮質ステロイド剤の投与により、水晶体の後嚢部に混濁をきたす白内障(後嚢白内障)の発症リスクがあることが知られている³⁵⁾ことから設定した。
- 9.1.9 B型肝炎ウイルスキャリアの患者に副腎皮質ステロイド剤を投与することにより、B型肝炎ウイルスの増殖(再活性化)のリスクがあることが知られている^{36, 37)}ことから設定した。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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]

[解説]

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者では、肝臓での薬物代謝機能が低下しているため、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあることから設定した。

(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（ラット）で催奇形作用が報告されている³⁸⁾。

(6) 授乳婦

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²⁵⁾。

(7) 小児等

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。

(8) 高齢者

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。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

7. 相互作用

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]

(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]	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。

[解説]

本剤と CYP3A4 に対し阻害作用のある薬剤（イトラコナゾール等）を併用した場合、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り、全身性の作用があらわれる可能性がある。また、グレープフルーツにも CYP3A4 を阻害する働きがあることから設定した。

「Ⅶ. 1. (4) 2) 併用薬の影響（外国人データ）」の項参照

8. 副作用

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

	1～10%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（ご瘡、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

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

◆副作用頻度一覧等

<副作用集計と項目別副作用発現率>

解析対象例数	82
副作用発現例数 (%)	14 (17.1)

国内臨床試験 副作用発現状況一覧 (承認時)

副作用の種類	発現例数 (%)
血液およびリンパ系障害	
貧血	1 (1.2)
胃腸障害	
便秘	2 (2.4)
嘔吐	1 (1.2)
消化不良	1 (1.2)
メレナ	1 (1.2)
皮膚および皮下組織障害	
発疹	1 (1.2)
ざ瘡	1 (1.2)
ざ瘡様皮膚炎	1 (1.2)
アトピー性皮膚炎	1 (1.2)

副作用の種類	発現例数 (%)
肝胆道系障害	
肝機能異常	1 (1.2)
臨床検査	
肝機能検査異常	1 (1.2)
血中アルブミン減少	1 (1.2)
総蛋白減少	1 (1.2)
代謝および栄養障害	
糖尿病	1 (1.2)
食欲亢進	1 (1.2)
腎および尿路障害	
頻尿	1 (1.2)

MedDRA/J ver. 17.0

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

設定されていない

11. 適用上の注意

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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(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

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

本剤では、安全性薬理試験は実施していないが、ブデソニドの一般薬理作用として、次の報告がある³⁹⁾。

ブデソニド 10mg/kg (*in vitro* では 10⁻⁴g/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。また、自律神経系及び平滑筋に対しては、ラットでの摘出子宮収縮力の抑制及び胃液 pH の上昇が認められた。さらに、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。

試験項目		動物種 (n/群)	投与経路	投与量 (mg/kg 又は g/mL)	結果		
神経系 中枢	抗痙攣作用 (最大電撃作用)	マウス (10)	静脈内投与	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	動 摘出回腸 (自動運 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
	及ぼす影響に	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	
	及ぼす影響に	非妊娠子宮に対する作用	ラット (4~5)	静脈内投与	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	
		妊娠子宮に対する作用	ラット (5)	静脈内投与	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)	静脈内投与	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)	静脈内投与	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)	静脈内投与	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)	静脈内投与	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		

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(3) その他の薬理試験

<参考情報>

ブデソニドはプロピオン酸ベクロメタゾンなどの類薬に比して、局所適応あるいは経口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の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。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験^{40,41)}

毒性試験の概要

動物種 (n/群)	投与経路/ 投与期間	投与量* (mg/kg)	結果
カニクイザル (雄 8)	経口投与/単回	1, 10	最大非致死量: 10mg/kg

※: ブデソニド腸溶性徐放顆粒及び微細化ブデソニドをカプセルに充填

その他、ブデソニドのマウス、ラット及びイヌでの単回投与毒性試験（経口、静脈内、腹腔内、皮下及び吸入投与）において、自発運動低下、体重減少、胸腺、脾臓及び副腎の萎縮などが観察されている。

(2) 反復投与毒性試験^{40,41)}

動物種 (n/群)	投与経路/ 投与期間	投与量* (mg/kg/日)	結果
カニクイザル (雌雄各 2)	経口投与/4 週間 (1 日 1 回)	0.1, 0.33, 1	無毒性量: 1mg/kg/日
カニクイザル (雌雄各 4)	経口投与/26 週間 (1 日 1 回)	0.5, 2, 5	無毒性量: 0.5mg/kg/日

※: ブデソニド腸溶性徐放顆粒をカプセルに充填

その他、ブデソニドのラット及びイヌでの 12 ヶ月間までの反復投与毒性試験（経口、皮下及び吸入投与）において、体重増加抑制、脱毛、リンパ組織及び副腎の萎縮、胃潰瘍形成、白血球及びリンパ球の減少、血漿中コルチゾール濃度の低下などが観察されている。

(3) 遺伝毒性試験⁴⁰⁾

本剤では、遺伝毒性試験は実施していないが、ブデソニドの遺伝毒性試験として、次の報告がある。

細菌での復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺線維芽 (CHL) 細胞での染色体異常試験及びマウスでの小核試験（腹腔内投与）において、ブデソニドに遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験⁴⁰⁾

本剤では、がん原性試験は実施していないが、ブデソニドのがん原性試験として、次の報告がある。

マウス (91 週間経口投与) では、発がん性は認められなかった。一方、ラット (104 週間経口投与) では、雄で脳における星状神経膠腫及び肝細胞腫瘍の発生率の増加がみられたが、追加試験では観察されないか、試験実施施設の背景値の範囲内であった。

(5) 生殖発生毒性試験⁴⁰⁾

本剤では、生殖発生毒性試験は実施していないが、ブデソニドの生殖発生毒性試験として、次の報告がある。

ラット及びウサギでの生殖発生毒性試験（皮下及び吸入投与）では、胎児死亡の増加、胎児体重の減少及び骨格異常などが認められた。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(6) 局所刺激性試験⁴¹⁾

カニクイザルでの反復投与毒性試験（4 及び 26 週間経口投与）において、ブデソニド腸溶性徐放顆粒による消化管への影響は観察されなかった。

(7) その他の特殊毒性⁴⁰⁾

本剤では、その他の毒性試験は実施していないが、ブデソニドの毒性試験として、次の報告がある。

① 抗原性試験

モルモットでの Maximization test、全身性アナフィラキシー反応及び受身皮膚アナフィラキシー（PCA）反応試験において、ブデソニドに抗原性は認められなかった。

② エピマーA 及び B の急性毒性

マウスでのエピマーA（22 S-ブデソニド）及びエピマーB（22 R-ブデソニド）の急性毒性試験（皮下投与）における LD₅₀ 値は、それぞれ約 250mg/kg 及び 32～64mg/kg であった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ゼンタコート®カプセル 3mg 処方箋医薬品
(注意—医師等の処方箋により使用すること)

有効成分：ブデソニド

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

貯法：室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり（日本語、英語）

http://www.rad-ar.or.jp/siori/kekka_plain.cgi?n=43146

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：パルミコートタービュヘイラー、パルミコート吸入液
シムビコートタービュヘイラー

同 効 薬：メサラジン、プレドニゾロン

7. 国際誕生年月日

1995年3月（スウェーデン）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日

販 売 名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ゼンタコート カプセル 3mg	2016年9月28日	22800AMX00688000	2016年11月18日	2016年11月29日

9. 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

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

6年間：2016年9月28日～2022年9月27日

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ゼンタコート カプセル 3mg	2399016M1024	2399016M1024	125260601	622526001

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) Lichtenstein, G.R., et al. : *Gastroenterology*. 2006 ; 130(3) : 935-939
(PMID : 16530531)
- 2) Travis, S.P., et al. : *Gut*. 2006 ; 55(Suppl 1) : i16-i35 (PMID : 16481629)
- 3) 社内資料：ゼンタコートカプセル 3mg の安定性
- 4) 社内資料：ゼンタコートカプセル 3mg PTP 包装における加速安定性試験
- 5) 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）
- 6) Edsbäcker, S., et al. : *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1999 ; 13 : 219-224
(PMID : 10102953)
- 7) Rutgeerts, P., et al. : *N. Engl. J. Med.* 1994 ; 331 (13) : 842-845 (PMID : 8078530)
- 8) Campieri, M., et al. : *Gut*. 1997 ; 41 : 209-214 (PMID : 9301500)
- 9) Schoon, E.J., et al. : *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2005 ; 3 : 113-121
(PMID : 15704045)
- 10) Y Suzuki., et al. : *Journal of Crohn's and Colitis*. 2013 ; 7 : 239-247
(PMID : 22766525)
社内資料：日本人活動期クローン病患者における有効性，2008 国内第Ⅱ相臨床試験（承認年月日：2016年9月28日、CTD 2.7.6.2）
- 11) Best, W.R., et al. : *Gastroenterology*. 1976 ; 70(3) : 439-444 (PMID : 1248701)
- 12) T Yokoyama., et al. : *Inflammatory Intestinal Disease*. 2017 ; 2 : 154-162
(PMID : 29922676)
社内資料：日本人活動期クローン病患者における有効性，2015 国内第Ⅲ相臨床試験（承認年月日：2016年9月28日、CTD 2.7.6.2）
- 13) Gustafsson, B., et al. : *Scand. J. Gastroenterol.* 2001 ; 36 (10) : 1062-1066
(PMID : 11589379)
- 14) Boyd, A.J., et al. : *Scand. J. Gastroenterol.* 1995 ; 30 : 974-981 (PMID : 8545618)
- 15) 社内資料：ラットにおける腸粘膜系組織への取り込みおよび組織内貯留性（承認年月日：2016年9月28日、CTD 2.7.2.3）
- 16) Edsbäcker, S., et al. : *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2002 ; 14(12) : 1357-1362
(PMID : 12468958)
- 17) Edsbäcker, S., et al. : *Clin. Pharmacokinet.* 2004 ; 43 : 803-821 (PMID : 15355126)
- 18) Seidegård, J. : *Clin. Pharmacol. Ther.* 2000 ; 68 (1) : 13-17 (PMID : 10945311)
- 19) 社内資料：経口避妊薬（デソゲストレル + エチニルエストラジオール）との相互作用
- 20) 社内資料：オメプラゾールとの相互作用
- 21) Edsbäcker, S., et al. : *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003 ; 17 : 525-536
(PMID : 12622761)
- 22) 社内資料：日本人活動期クローン病患者における薬物動態（承認年月日：2016年9月28日、CTD 2.7.2.2）
- 23) Andersson, P., et al. : *Acta Pharmacol. Toxicol.* 1986 ; 59(5) : 392-402
(PMID : 3811967)
- 24) 野口秀世 他：基礎と臨床 1985 ; 19(5) : 2503-2514
- 25) Fält A., et al. : *J Allergy Clin. Immunol.* 2007 ; 120 (4) : 798-802 (PMID : 17825891)
- 26) 社内資料：血漿蛋白結合，1995
- 27) Dahlberg, E., et al. : *Mol. Pharmacol.* 1984 ; 25 : 70-78 (PMID : 6708937)
- 28) Edsbäcker, S., et al. : *Drug Metab. Dispos.* 1987 ; 15(3) : 403-411 (PMID : 2886319)
- 29) 社内資料：ヒトにおける代謝排泄，1984

X I. 文献

- 30) Jönsson, G., et al. : Drug Metab. Dispos. 1995 ; 23 (1) : 137-142 (PMID : 7720517)
- 31) 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
- 32) Stanbury, R.M., et al. : Br. J. Ophthalmol. 1998 ; 82 : 704-708 (PMID : 9797677)
- 33) 日本高血圧学会：高血圧治療ガイドライン 2014, p129
- 34) 日本緑内障学会編：緑内障診察ガイドライン, 第3版, 2012, p20
- 35) 厚生科学研究費補助金 21世紀型医療開拓推進研究事業 (EBM 分野) 「科学的根拠 (evidence) に基づく白内障診療ガイドラインの策定に関する研究」班：科学的根拠 (evidence) に基づく白内障診療ガイドライン (2002)
- 36) 坪内博仁 他：肝臓 2009 ; 50(1) : 38
- 37) 厚生労働省研究班：免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン
- 38) 辻野勲 他：基礎と臨床. 1985 ; 19 (10) : 5093-5118
- 39) 社内資料：ブデソニドの一般薬理試験
- 40) 社内資料：ブデソニドの毒性試験 (承認年月日：2016年9月28日、CTD 2.6.6.2, 2.6.6.3)
- 41) 社内資料：ブデソニド腸溶性徐放顆粒の毒性試験 (承認年月日：2016年9月28日、CTD 2.6.6.2)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は 1995 年にスウェーデンで回腸又は上行結腸に病変を有するクローン病の適応症で承認されて以来、AstraZeneca 社及び Tillotts Pharma 社が承認されている世界 40 カ国以上で発売している (2016 年 9 月現在)。

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、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

<p>4. 効能又は効果 軽症から中等症の活動期クローン病</p> <p>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。</p>

外国 (主要国) での承認状況

国名	承認年月日
スウェーデン	1995 年 3 月 17 日
イギリス	1996 年 1 月 31 日
アメリカ	2001 年 10 月 2 日

外国における販売名、効能・効果及び用法・用量

国名	英国 (2019 年 10 月時点)
販売名	Entocort CR 3mg Capsules
効能・効果	<p>Crohn's disease - Induction of remission in patients with mild to moderate active Crohn's disease affecting the ileum and/or the ascending colon.</p> <p>Microscopic colitis - Induction of remission in patients with active microscopic colitis</p> <p>Maintenance of remission in patients with microscopic colitis.</p>
用法・用量	<p>Posology</p> <p>Adults</p> <p>Active Crohn's disease: The recommended daily dose for induction of remission is 9 mg once daily in the morning, for up to eight weeks. The full effect is usually achieved within 2-4 weeks.</p> <p>When treatment is to be discontinued, the dose should normally be reduced for the last 2 to 4 weeks of therapy.</p> <p>Active Microscopic colitis: The recommended dose is 9 mg once daily in the morning (corresponding to 3 capsules).</p> <p>Maintenance of Microscopic colitis: The recommended dose is 6 mg once daily in the morning (corresponding to 2 capsules), or the lowest effective dose.</p> <p>Paediatric population</p> <p>There are limited data on the use of Entocort CR Capsules in children (see Sections 5.1 and 5.2). The available data are insufficient to support safety and efficacy in the paediatric population, therefore such use cannot be recommended until further data become available.</p> <p>Older people</p>

X II. 参考資料

	No special dose adjustment is recommended. However, experience with Entocort CR Capsules in older people is limited. Method of administration The capsules should be swallowed whole with water. The capsules must not be chewed.
国名	米国（2019年1月時点）
販売名	ENTOCORT EC 3mg capsule
効能・効果	①軽度から中等度の8歳以上の活動期クローン病 ②軽度から中等度の成人クローン病の寛解維持
用法・用量	①活動期クローン病： （成人） 1日1回9mgを経口投与する。8週間までの朝投与。 （小児：8～17歳、体重25kg超） 1日1回9mgを経口投与する。8週間までの朝投与。その後1日1回6mgを2週間投与。 ②寛解維持（成人）： 1日1回6mgの最長3ヵ月まで経口投与。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA（米国添付文書）、オーストラリア分類とは異なる。

<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>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³⁸⁾。</p> <p>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²⁵⁾。</p>
--

FDA（米国添付文書の記載）

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Limited published studies report on the use of budesonide in pregnant women; however, the data are insufficient to inform a drug-associated risk for major birth defects and miscarriage. There are clinical considerations [see *Clinical Considerations*]. In animal reproduction studies with pregnant rats and rabbits, administration of subcutaneous budesonide during organogenesis at doses approximately 0.5 times or 0.05 times, respectively, the maximum recommended human dose, resulted in increased fetal loss, decreased pup weights, and skeletal abnormalities. Maternal toxicity was observed in both rats and rabbits at these dose levels [see *Data*]. Based on animal data, advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage of the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. 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.

Clinical Considerations

Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk

Some published epidemiological studies show an association of adverse pregnancy outcomes in women

X II. 参考資料

with Crohn's disease, including preterm birth and low birth weight infants, during periods of increased disease activity (including increased stool frequency and abdominal pain). Pregnant women with Crohn's disease should be counseled regarding the importance of controlling disease.

Fetal/Neonatal adverse reactions

Hypoadrenalism may occur in infants born of mothers receiving corticosteroids during pregnancy. Infants should be carefully observed for signs of hypoadrenalism, such as poor feeding, irritability, weakness, and vomiting, and managed accordingly [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

Data

Animal Data

Budesonide was teratogenic and embryolethal in rabbits and rats.

In an embryo-fetal development study in pregnant rats dosed subcutaneously with budesonide during the period of organogenesis from gestation days 6-15 there were effects on fetal development and survival at subcutaneous doses up to approximately 500 mcg/kg in rats (approximately 0.5 times the maximum recommended human dose on a body surface area basis). In an embryo-fetal development study in pregnant rabbits dosed during the period of organogenesis from gestation days 6-18, there was an increase in maternal abortion, and effects on fetal development and reduction in litter weights at subcutaneous doses up to approximately 25 mcg/kg in rabbits (approximately 0.05 times the maximum recommended human dose on a body surface area basis). Maternal toxicity, including reduction in body weight gain, was observed at subcutaneous doses of 5 mcg/kg in rabbits (approximately 0.01 times the maximum recommended human dose on a body surface area basis) and 500 mcg/kg in rats (approximately 0.5 times the maximum recommended human dose on a body surface area basis).

In a peri- and post-natal development study, rats dosed subcutaneously with budesonide during the period of Day 15 post coitum to Day 21 postpartum, budesonide had no effects on delivery but did have an effect on growth and development of offspring. In addition, offspring survival was reduced and surviving offspring had decreased mean body weights at birth and during lactation at exposures 0.02 times the MRHD (on a mg/m² basis at maternal subcutaneous doses of 20 mcg/kg/day and higher). These findings occurred in the presence of maternal toxicity.

8.2 Lactation

Risk Summary

Lactation studies have not been conducted with oral budesonide, including ENTOCORT EC, and no information is available on the effects of the drug on the breastfed infant or the effects of the drug on milk production. One published study reports that budesonide is present in human milk following maternal inhalation of budesonide [*see Data*]. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ENTOCORT EC and any potential adverse effects on the breastfed infant from ENTOCORT EC, or from the underlying maternal condition.

Data

One published study reports that budesonide is present in human milk following maternal inhalation of budesonide which resulted in infant doses approximately 0.3% to 1% of the maternal weight-adjusted dosage and a milk/plasma ratio ranging between 0.4 and 0.5. Budesonide plasma concentrations were not detected and no adverse events were noted in the breastfed infants following maternal use of inhaled budesonide. The recommended daily dose of ENTOCORT EC is higher (up to 9 mg daily) compared with inhaled budesonide (up to 800 mcg daily) given to mothers in the above described study.

The maximum budesonide plasma concentration following a 9 mg daily dose (in both single- and repeated-dose pharmacokinetic studies) of oral budesonide is approximately 2.15 to 4.31 ng/mL which is up to 10 times higher than the 0.43 to 0.86 ng/mL for a 800 mcg daily dose of inhaled budesonide at steady state in the above inhalation study. Assuming the coefficient of extrapolation between the inhaled and oral doses is constant across all dose levels, at therapeutic doses of ENTOCORT EC, budesonide exposure to the nursing child may be up to 10 times higher than that by budesonide inhalation.

X II. 参考資料

	分 類
オーストラリアの分類：(The Australian categorization system for prescribing medicines in pregnancy)	B3 (2019年11月)

参考:分類の概要

オーストラリアの分類：The Australian categorization system for prescribing medicines in pregnancy

B3: Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

X II. 参考資料

小児等に関する記載

日本の添付文書の記載は以下の通りであり、米国添付文書及び英国の SmPC とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

出典	記載内容
英国の SmPC (2019 年 10 月)	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p>Posology</p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p>There are limited data on the use of Entocort CR Capsules in children (see Sections 5.1 and 5.2). The available data are insufficient to support safety and efficacy in the paediatric population, therefore such use cannot be recommended until further data become available.</p> <p>4.4 Special warnings and precautions for use</p> <p>Paediatric population</p> <p>It is recommended that the height of children receiving prolonged treatment with glucocorticosteroids is regularly monitored. If growth is slowed, therapy should be re-evaluated. The benefits of the glucocorticosteroid therapy and the possible risks of growth suppression must be carefully weighed. Long-term studies have not been performed in children treated with Entocort CR Capsules.</p>
米国の添付文書 (2019 年 1 月)	<p>8.4 Pediatric Use</p> <p>The safety and effectiveness of ENTOCORT EC have been established in pediatric patients 8 to 17 years of age who weigh more than 25 kg for the treatment of mild to moderate active Crohn's disease involving the ileum and/or the ascending colon. Use of ENTOCORT EC in this age group is supported by evidence from adequate and well controlled studies of ENTOCORT EC in adults, with additional data from 2 clinical studies in 149 pediatric patients treated up to 8 weeks and one pharmacokinetic study in 8 pediatric patients [<i>see Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3), and Clinical Studies (14.1)</i>].</p> <p>The observed safety profile of ENTOCORT EC in pediatric patients is consistent with its known safety profile in adults and no new safety concerns were identified [<i>see Adverse Reactions (6.1)</i>].</p> <p>The safety and effectiveness of ENTOCORT EC have not been established in pediatric patients less than 8 years of age for the treatment of mild to moderate active Crohn's disease involving the ileum and/or the ascending colon.</p> <p>The safety and effectiveness of ENTOCORT EC have not been established in pediatric patients for the maintenance of clinical remission of mild to moderate Crohn's disease. An open-label study to evaluate the safety and tolerability of ENTOCORT EC as maintenance treatment in pediatric patients aged 5 to 17 years was conducted, and did not establish the safety and efficacy of maintenance of clinical remission.</p> <p>Systemic corticosteroids, including ENTOCORT EC, may cause a reduction of growth velocity in pediatric patients. Pediatric patients with Crohn's disease have a 17% higher mean systemic exposure and cortisol suppression than adults with Crohn's disease [<i>see Warnings and Precautions (5.1) and Clinical Pharmacology (12.2)</i>].</p>

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

個別に照会すること

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること

2. その他の関連資料

該当しない

文献請求先 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

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