ゼンタコートカプセル 3mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はゼリア新薬工業株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

ゼリア新薬工業株式会社

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ゼンタコート®カプセル 3mg

目次　　頁

目次 2
略語及び専門用語一覧表 3
1.5.1 起原又は開発の経緯 4
1.5.1.1 はじめに 4
1.5.1.2 クローン病について 4
1.5.2 開発の根拠 7
1.5.2.1 品質に関する試験 7
1.5.2.2 非臨床試験 8
1.5.2.3 臨床試験 8
1.5.2.3.1 外国における臨床開発 8
1.5.2.3.2 国内における臨床開発 8
1.5.2.4 臨床データパッケージ 9
1.5.2.5 本剤の臨床的位置づけ 10
1.5.3 参考文献 12

表目次

表 1 開発の経緯 7

図目次

図 1 臨床データパッケージ 10

略語及び専門用語一覧表

本項で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
IBD	Inflammatory Bowel Disease：炎症性腸疾患
QOL	Quality of Life：生活の質
TNB	trinitrobenzene sulphonic acid：トリニトロベンゼンスルフォン酸

1.5.1　起原又は開発の経緯

本剤（開発番号：D9421-C、外国での販売名 Entocort® Capsules）は、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。本剤は、回腸又は上行結腸に病変を有するクローン病の治療を目的とし、1995 年 3 月にスウェーデンで最初に承認されて以来、35 ヵ国以上の国で承認されている（2015 年 4 月末現在）。本剤は軽度から中等度のクローン病において、主に寛解導入を目的として投与されるが、寛解維持を目的とした投与も行われる。

日本における本剤の臨床開発は、アストラゼネカ社株式会社により実施され、「回腸又は上行結腸に病変を有する軽度から中等度の活動期クローン病」における有効性及び安全性が確認された。2015 年 7 月 8 日付で、ゼリア新薬工業株式会社の 100%子会社である Tillotts Pharma AG（ティロッツ・ファーマ社）が、AstraZeneca 社が販売している炎症性腸疾患治療剤である 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、日本における本剤の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。

1.5.1.1 はじめに

本剤の有効成分であるブデソニドは、局所で強力な抗炎症作用を示す一方で、肝臓における初回通過代謝を受けやすいことから全身性の作用は弱い特徴を有する糖質コルチコイドである。現在、ブデソニドは、喘息、慢性閉塞性肺疾患、鼻炎及び鼻ポリープの治療及び予防、さらにクローン病を含む炎症性腸疾患の局所療法に使用されている。ステロイド反応性の様々な疾患（喘息、アレルギー性鼻炎等）におけるブデソニドの使用では、従来の糖質コルチコイドと同様の効果を示し、ステロイド関連の副作用や視床下部-下垂体-副腎系に対する影響が少ないことが示されている。

日本においては、ブデソニド含有製剤のひとつであるパルミコートタービュヘイラーが成人の気管支喘息治療薬として 1999 年 6 月に、小児の気管支喘息治療薬として 2010 年 7 月に、またパルミコート吸入液が 6 ヵ月以上 5 歳未満の乳幼児の気管支喘息治療薬として 2006 年 7 月に、5 歳以上の小児及び成人の気管支喘息治療薬として 2010 年 11 月にそれぞれ承認されている。

1.5.1.2 クローン病について

クローン病は、原因不明の消化管の慢性炎症性疾患であり、潰瘍や線維化を伴う肉芽腫性炎症性病変が見られる。炎症は口腔から直腸にいたるまでの消化管のどの部位にも発生する可能性があるが、好発部位は小腸下部（回腸）から大腸（右結腸）である。

クローン病は、患者数が少なく、病因が特定されていない難治性の疾患であり、特定疾患に指定されている。

原因

クローン病のはっきりとした原因は分かっていない。かつては、食事やストレスの関与が疑われていたが、現在ではこれらはクローン病を悪化させる要因となることはあるが、直接の発症原因ではなく、発症には遺伝的要因、免疫系の異常、環境因子（微生物感染、腸内細菌叢の変化、食餌性抗原）等、数多くの要因が関与していると考えられている。

診断方法

クローン病の診断は、まず病歴、臨床所見や臨床検査所見等の確認、更にX線・内視鏡検査による病変診断、鑑別すべき疾患（潰瘍性大腸炎、腸結核など）の除外と総合的に行われる。

疫学

日本では、クローン病患者数は急激に増加している。特定疾患医療受給者証交付件数でみると2013年度には約40000人と報告されている（平成25年度 衛生行政報告例）。

クローン病は年齢を問わず発病するが、好発年齢は10代後半から20代であり、大半が30歳前に発症する。また、日本におけるクローン病患者の男女比は2：1で男性に多い。

症状

クローン病の臨床像は、病変部位及び状態の重症度によって様々である。徴候及び症状は通常、徐々に発現するが、時に急激に発現することもある。また、徴候及び症状が消失した又は非常に軽度な時期、いわゆる寛解期もある。寛解を得たとしても炎症は再燃し、病態や病変は再燃・寛解を繰り返しながら進行する。

活動期の徴候及び症状としては、腹痛や腹部けいれん、下痢の持続、血便や粘液便などがある。また、クローン病で生じた瘻が消化管を突き抜け、膀胱、膣、皮膚等の隣接組織にまで至ることがあり、瘻孔からの感染をきたしやすい。全身症状としては、発熱、食欲減退、体重減少、疲労感、栄養不良などがある。クローン病では、関節痛、皮膚発疹、口内炎、腎結石、胆石及び眼や口の炎症等、消化管以外にも症状が見られることがある。さらに、疾患が進行すると腸管の狭窄、穿孔、膿瘍、腹膜炎及び出血等の重篤で生命を脅かす消化管合併症に進展することがある。

治療法

現在のところ、クローン病を根治させる治療法はなく、炎症反応の抑制、組織の治癒、症状の軽減が治療の目的となる。

治療には、大きく内科治療（薬物療法や栄養療法など）と外科治療（病変部位の切除）がある。内科治療が主体となることが多いが、腸閉塞や穿孔、膿瘍などの合併症には外科治療が必要となる。これらを組み合わせて症状を抑えると同時に適切な栄養状態を維持し、炎症の再燃や術後の再発を予防することが重要である。

クローン病における薬物治療は、症状を引き起こしている異常な炎症反応の抑制を目的としたもので、下痢、腹痛といった一般的な症状を軽減するだけでなく、消化管組織の治癒をもたらす。薬物療法では症状をコントロールすること（寛解導入）に加え、症状の再燃の頻度を低く抑えること（寛解維持）も目的としている。

1. 外国における薬物治療

外国においては、回腸又は上行結腸に病変を有する軽度から中等度の活動期クローン病患者の治療薬として、本剤9 mg 1日1回投与の有効性はメサラジン製剤に比べて高く（Thomsen et al 1998）、忍容性も良好であり、また糖質コルチコイド関連の副作用がプレドニゾロンに比べて少ないことが確認されている（Greenberg et al 1994、Rutgeerts et al 1994、Campieri et al 1997）。

炎症性腸疾患（IBD）の薬物治療に関するAmerican Gastroenterological Association Institute のガイドライン（Lichtenstein et al 2006）では、回腸から上行結腸に病変を有する軽度から中等度のクローン病患者に対しては本剤を第一選択薬として推奨しており、プレドニゾロン等の従来の糖質コルチコイドは、本剤で効果がなかった中等度から重度の患者に使用すべきとしている。プレドニゾロン等の全身性糖質コルチコイドによる治療は症状コントロールには有効であるが、多くの

患者で糖質コルチコイド治療への抵抗性や依存性を示す。このような患者に対して、このガイドラインでは免疫抑制剤及び抗ヒト TNF-αモノクローナル抗体製剤の使用を推奨しており、これら薬剤の有効性、使用法について解説されている。また、European Crohn's and Colitis Organization においても、回盲部周辺に病変を有する軽度から中等度のクローン病に対し本剤による治療を推奨している（Travis et al 2006）。

以上のように、本剤は米国及び欧州のガイドラインにおいて、回腸から上行結腸に病変を有する軽度から中等度のクローン病患者の第一選択薬として推奨されている薬剤である。

2. 国内における薬物治療

日本では、クローン病患者の治療に関して、クローン病治療指針（渡辺 2014）及びクローン病診療ガイドライン（渡辺 2011）の 2 つが発表されている。

クローン病の治療では、栄養療法を治療の基本とし、薬物治療としては、メサラジン製剤、糖質コルチコイド、免疫抑制剤、抗ヒト TNF-αモノクローナル抗体製剤等の使用が推奨されている。

クローン治療指針においては、軽度から中等度の活動期クローン病の薬物治療においては、メサラジン製剤が重篤な副作用が少なく投与しやすいことから第一選択薬と位置付けられている。しかし、寛解導入の点ではメサラジン製剤では十分な効果が得られないこともあり、必要な場合は、より寛解導入効果が高い糖質コルチコイドや免疫抑制剤の使用が考慮される。

糖質コルチコイドは、強い抗炎症作用及び速やかな作用発現が期待され、国内においてプレドニゾロンが汎用されているが、副腎皮質機能低下や満月様顔貌、ざ瘡等の全身性作用に伴う副作用が問題となっている。また、長期使用により骨粗鬆症や糖尿病などを発現することもある。免疫抑制剤は主にメサラジンや糖質コルチコイドが無効な場合や十分な効果が得られない場合に使用され、糖質コルチコイドの減量や中止の場合にも有用であるが、血液障害や感染症などの重篤な副作用が懸念され、使用が制限されている。糖質コルチコイド等による寛解導入療法が無効な場合は、TNF-αモノクローナル抗体製剤の投与が考慮される。これら製剤には糖質コルチコイドの減量･離脱効果もあり、既存治療で十分な治療効果が得られない場合に、高い改善効果が期待できる。しかし、抗ヒト TNF-αモノクローナル抗体製剤は、全例に有効ではなく、効果が認められた症例においてもその後効果が減弱することが報告されている。さらに結核、敗血症を含む重篤な感染症や脱髄疾患の悪化等の重度の副作用のため、その使用は既存治療の効果が不十分な場合に制限されている（レミケード点滴静注用 100 添付文書 2015、ヒュミラ皮下注添付文書 2015）。

クローン病診療ガイドライン（渡辺 2011）でも、治療指針（渡辺 2014）と同様、糖質コルチコイドは寛解導入効果に優れており、中等度以上の症例や軽症でもメサラジン製剤に反応しない活動性症例に適応となる旨のステートメントが掲載されており、これらステートメントは推奨グレードも高く根拠となった文献情報のエビデンス・レベルも高い。その他、特記すべきこととして、本ガイドラインでは、軽症あるいは中等症例の寛解導入に全身性副作用を軽減したブデソニド 9 mg/日の投与が有効であることにも言及されている。

糖質コルチコイドは、これらの治療指針やガイドラインで言及されているように、寛解導入時の重要な治療選択肢の 1 つと位置付けられている。

1.5.2　開発の根拠

本剤は、クローン病治療のために開発されたブデソニド腸溶性徐放顆粒を充填したカプセルである。有効成分であるブデソニドは、局所性に強力な抗炎症作用を発揮する糖質コルチコイドであり、日本においてはブデソニド含有製剤として、ブデソン軟膏・クリーム、パルミコートタービュヘイラー、パルミコート吸入液及びシムビコートタービュヘイラーが開発された。現在では、パルミコートタービュヘイラー、パルミコート吸入液及びシムビコートタービュヘイラーが気管支喘息の治療薬として臨床使用されている。

本剤のクローン病に対する開発の経緯を表 1に示す。

表 1　　開発の経緯

試験		実施期間
規格及び試験方法		19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月
安定性	製剤	20[redacted]年[redacted]月～（継続中）
薬理	効力を裏付ける試験	～20[redacted]年[redacted]月
毒性	単回投与毒性及び薬物動態試験	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月
	反復投与毒性及びトキシコキネティクス試験	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月
臨床（評価資料）	国内第Ⅰ相試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月（D9421C00001）
		20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月（D9421C00006）
	国内第Ⅱ相試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
	国内第Ⅲ相試験	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
（参考資料）	外国臨床試験（16 試験）	19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

1.5.2.1 品質に関する試験

原薬であるブデソニドは、既に日本薬局方外医薬品規格に収載されている。

本剤は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り、これらの顆粒は胃液中ではほとんど溶けないが、小腸及び結腸近位部を通過する間にブデソニドを徐々に放出するように設計された徐放特性を有する。

19[redacted]年[redacted]月に製剤に対する規格及び試験方法に関する開発を開始し、19[redacted]年[redacted]月に規格及び試験方法を確立した。

製剤の安定性試験として長期保存試験、加速試験、光安定性試験及び苛酷試験を実施した。これまでに得られている安定性試験結果に基づき、本剤の有効期間は室温で 36 ヵ月と設定した。なお、長期保存試験は現在継続中である。

1.5.2.2 非臨床試験

ブデソニドは、ブデソン軟膏・クリーム及びパルミコートタービュヘイラーの承認申請時に、経口投与又はその他の投与経路による一連の効力を裏付ける試験、安全性薬理（一般薬理）試験、吸収、分布、代謝、排泄試験並びに単回及び反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験の成績が提出されている。今回、本剤の効力を裏付ける試験として、新たに感作ラット腸炎モデル及びトリニトロベンゼンスルフォン酸（TNB）惹起ハムスター回腸炎モデルでのブデソニドの局所性腸炎抑制作用並びにラット腸粘膜組織におけるブデソニドの取り込み及び組織内貯留性を検討した。また、本剤の経口投与後の毒性及び薬物動態を検討するために、ブデソニド腸溶性徐放顆粒でのカニクイザルを用いた単回経口投与試験並びに 4 週間及び 26 週間反復経口投与試験を実施した。これら非臨床試験では、ブデソニドの薬理、薬物動態、毒性学的プロファイルが明らかとなっており、本剤は、クローン病に対する有効性が期待され、臨床使用における安全性上の懸念は示唆されなかった。

1.5.2.3 臨床試験

1.5.2.3.1　　外国における臨床開発

活動期クローン病の寛解導入及び寛解維持の適応取得を目的として、臨床試験が実施された。その結果、本剤の至適用量は 9 mg/日と考えられた。また、本剤 9 mg/日における寛解率は標準薬であるメサラジンよりも有意に高くプドニゾロンとほぼ同程度であったこと、血漿中コルチゾール値の低下の程度はプレドニゾロンに比べて顕著に小さかったこと、糖質コルチコイド関連の有害事象発現頻度はプレドニゾロンに比べて有意に低かったことが示された。これらの知見より、D9421-C は軽度から中等度の活動期クローン病に対し有効かつ安全な薬剤と考えられた。

本剤は外国において 15 年以上前から臨床使用されており、平均 1 日用量を WHO による 1 日規定量である 9 mg と想定した場合、上市から 2015 年 4 月末までの推定納入量から算定した曝露量は約 3 億 900 万投与日である。

これら外国における本剤の開発プログラムにおいて集積された臨床データは、クローン病の寛解導入における本剤の 8 週間投与の優れた臨床効果、安全及び忍容性を示しており、本剤の日本における臨床開発及び製造販売承認申請を支持するものである。

1.5.2.3.2　　国内における臨床開発

外国における開発状況を踏まえ、国内においても回腸又は上行結腸に病変を有する軽度から中等度の活動期クローン病の治療薬として本剤の開発を計画するに至った。

開発計画当時、クローン病患者が約 2 万人と限られていた国内においては、外国での臨床試験と同様に数百例規模の試験を実施することは困難と考えられた。一方、外国では本剤の至適用量（9 mg/日）及び標準薬であるメサラジン及びプレドニゾロンに対する本剤の有用性が確認されており、さらに長期投与を含む多くの臨床試験により本剤の有効性及び安全性が確認されていた。

本剤は主に局所で作用し、全身性の作用は弱いことから、初回通過代謝等の内因性要因の影響が少ないと考えられ、また、本薬の有効成分であるブデソニドの抗炎症作用は日本人と欧米人で差がないことは気管支喘息患者に対するブデソニド吸入製剤で既に確認されていた。さらに、

1.5.1.2項で述べたように、クローン病の病態、診断基準、治療法など国内と外国で大きな違いはない。

日本人クローン病患者が少数例であること及び国内におけるプラセボ対照及び実薬対照とした大規模な臨床試験の実施が困難であることから、国内での本剤の開発に際し、当初は、既存の外国臨床試験成績を可能な限り利用する方向で開発を進めることとした。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、本剤の国内臨床開発について医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構（当時）と[redacted]相談を実施した。その結果を受け、[redacted]を実施することとした。本第 I 相臨床試験（試験 D9421C00001／D9421C00006）では、本剤 1 日 1 回 15 mg までの単回又は反復投与による安全性上の問題は認められなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、独立行政法人医薬品医療機器総合機構と医薬品[redacted]相談を行い、その助言を臨床開発計画に反映し、[redacted]を実施した。試験 D9421C00002 では、本剤 9 mg 及び 15 mg を 1 日 1 回経口投与した時の有効性及び安全性をプラセボと比較した。

20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日、独立行政法人医薬品医療機器総合機構と医薬品[redacted]相談を行い、[redacted]及び[redacted]を提示し、[redacted]について協議した。国内第Ⅱ相臨床試験では、全ての有効性評価項目において、本剤 9 mg 群と 15 mg 群は、数値的にはプラセボ群に比較して優れていたが、各用量群ともにプラセボ群に対して統計学的に有意な差は認められなかった。このことから、[redacted]、また[redacted]ため、[redacted]との見解が示された。

その後、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、ブデソニドは「医療上の必要性高い」との評価を受け、2010 年 12 月 13 日付で厚生労働省医政局研究開発振興課及び医薬食品局審査管理課より、ブデソニドの回腸又は上行結腸に病変を有する軽度から中等度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。これを受け、回腸又は上行結腸に病変を有する軽度から中等度の活動期クローン病患者を対象として、本剤 9 mg を投与したときの有効性及び安全性をメサラジン 3 g と比較検討する無作為化多施設共同並行群間二重盲検第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）を国内で実施した。国内第Ⅲ相臨床試験では、本剤 9 mg のメサラジン 3 g に対する非劣性が検証され、安全性において特に問題が認められなかった。

これらの臨床試験結果を踏まえ、以下の効能・効果、用法・用量で本剤の製造販売承認申請を行うに至った。

効能・効果：回腸又は上行結腸に病変を有する軽度から中等度の活動期クローン病
用法・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。通常 8 週間までの投与とする。

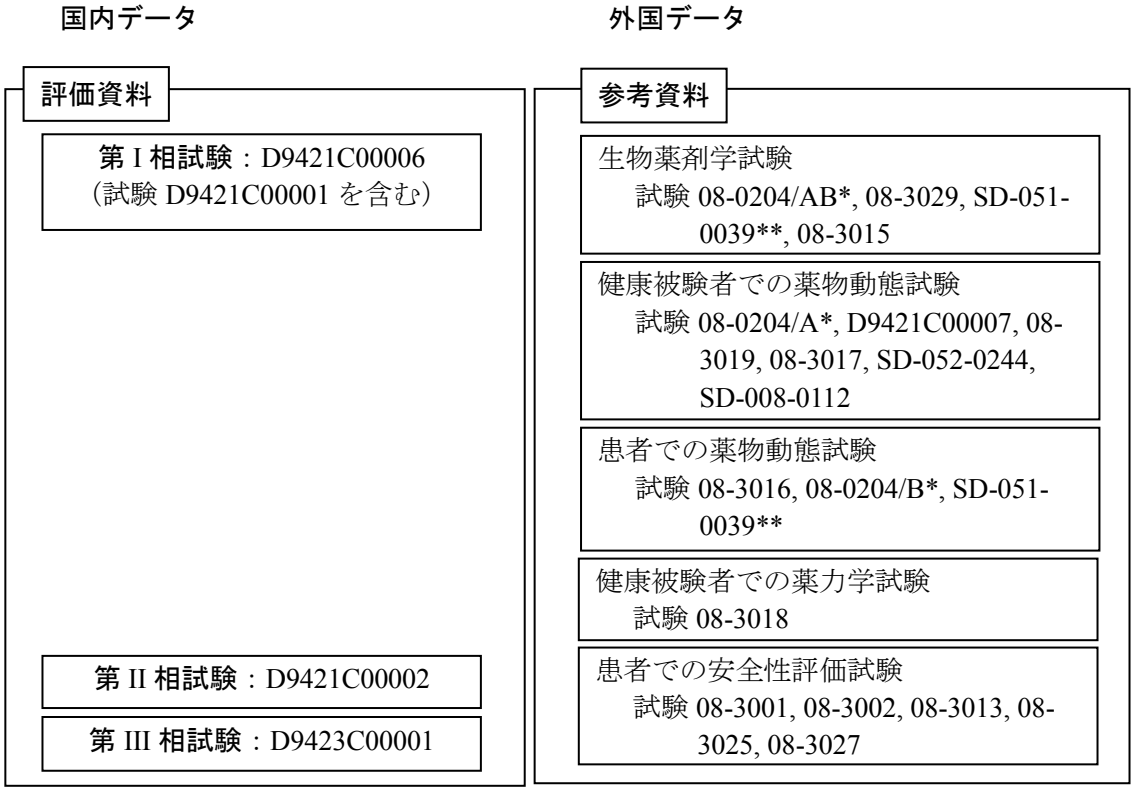
1.5.2.4 臨床データパッケージ

臨床データパッケージとして計 19 試験、国内で実施した臨床試験 3 試験（評価資料）及び外国で実施した臨床試験 16 試験（参考資料）を提示する（図 1）。

日本人健康男性被験者を対象とした本剤の単回投与時及び反復投与時の安全性を検討した第 I 相試験（試験 D9421C00001 及び D9421C00006）、日本人活動期クローン病患者を対象とした第

Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）及び第Ⅲ相二重盲検比較試験（試験 D9423C00001）の 3 試験を評価資料とすることで、日本人における本剤の有効性及び安全性を示すことができると考える。また、本剤は局所作用が主で全身作用が少ないことから、初回通過代謝等の内因性要因の影響が少ないと考えられていること、本薬の有効成分であるブデソニドの抗炎症作用は日本人と欧米人で差がないことは気管支喘息患者に対するブデソニド吸入製剤で確認されていること、さらにクローン病の病態、診断基準、治療法及びその評価方法については国内と外国で大きな違いはないことから、外国臨床試験成績を参考資料として提出することに問題はないと考える。

図 1　　臨床データパッケージ



*　08-0204/A：白人健康成人における D9421-C 投与時のブデソニドの吸収部位及び吸収量
　　08-0204/B：白人クローン病患者における D9421-C 投与時のブデソニドの吸収部位及び吸収量
**　活動期クローン病患者における絶食時及び高脂肪食直後 D9421-C 投与における薬物動態を検討した試験

1.5.2.5 本剤の臨床的位置づけ

国内及び外国臨床試験により、本剤は回腸又は上行結腸に病変を有する軽度から中等度のクローン病の治療において症状及び重症度を速やかに改善し、その有効性が示された。

栄養療法に伴う煩雑な手技や生活の質（QOL）の低下を避けたい患者に対して本剤は有用であり、また、栄養療法を行っている患者においても、本剤を投与することによってより高い治療効果が期待できると考えられる。

外国においては、軽度から中等度の回腸又は上行結腸に病変を有するクローン病の治療において本剤の使用が推奨されてきた。

一方、国内ではクローン病治療指針によると初発・診断時及び急性増悪期の活動期クローン病の治療として原則として栄養療法を行うこととされている。しかし、炎症の程度によっては、メサラジン製剤あるいは糖質コルチコイドによる薬物治療や、栄養療法と薬物療法の組み合わせから開始してもよいとされている。

本剤は、初診・診断時及び急性増悪期の軽度から中等度のクローン病の治療において、栄養療法の代替治療薬又は栄養療法との併用薬として処方される薬剤と考えられる。例えば、栄養療法の遵守が困難あるいは栄養療法で治療が困難な症例においては単独で投与されることも想定される。またメサラジン製剤等の薬物治療されている症例においても併用あるいはその代替薬として処方される薬剤と考えられる。さらに本剤はステロイド関連の副作用が少ないため、プレドニゾロンのような糖質コルチコイドの代替薬として使用することができる。

クローン病の臨床経過は、寛解と増悪を繰り返しつつ徐々に悪化し、完治することは稀である。本疾患は、必ずしも生命予後を左右するものではなく直接の死因となることはまれであるが、若年者に好発し、生涯にわたり生活全般に多大な制限を課す疾患である。したがって、各治療の長所と短所を勘案し、個々の患者のライフスタイルに応じた治療法が選択できるようになることは非常に重要である。よって、本剤による新たな治療の選択肢を医療現場に提供することは、本疾患を有する患者にとって非常に有益であると考える。

1.5.3　参考文献

Campieri et al 1997

Campieri M, Ferguson A, Doe W, Persson T, Nilsson LG. Oral budesonide is as effective as oral prednisolone in active Crohn's disease. Gut 1997; 41(2):209-14.

Greenberg et al 1994

Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, Sutherland LR, Thomson AB, Williams CN, et al. Oral budesonide for active Crohn's disease. N Engl J Med. 1994; 331(13):836-41.

Lichtenstein et al 2006

Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute medical position statement on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2006;130: 935-9.

Rutgeerts et al 1994

Rutgeerts P, Löfberg R, Malchow H, Lamers C, Olaison G, Jewell D, et al. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease., N Engl J Med. 1994; 331(13):842-5.

Thomsen et al 1998

Thomsen OO, Cortot A, Jewell D, Wright JP, Winter T, Veloso FT, et al. A comparison of budesonide and mesalamine for active Crohn's disease. N Engl J Med. 1998;339 (6):370-4.

Travis et al 2006

Travis SP, Stange EF, Lémann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. Gut. 2006; 55 (Suppl 1): i16-i35.

渡辺 2011

クローン病診療ガイドライン、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班（渡辺班）平成 23 年度分担研究報告書 別冊

渡辺 2014

クローン病治療指針、「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班（渡辺班）平成 25 年度分担研究費報告書

平成 25 年度 衛生行政報告例

平成 25 年度 衛生行政報告例（7 特定疾患（難病）関係 表 8 特定疾患医療受給者証の所持者数）

ヒュミラ®皮下注添付文書. 2015

ヒュミラ®皮下注 20mg シリンジ 0.4mL／ヒュミラ®皮下注 40mg シリンジ 0.8mL 添付文書. 2015 年 6 月改訂版.

レミケード®点滴静注添付文書. 2015

レミケード®点滴静注用 100 添付文書. 2015 年 4 月改訂版.

Oral budesonide is as effective as oral prednisolone in active Crohn's disease

M Campieri, A Ferguson, W Doe, T Persson, L-G Nilsson, and the Global Budesonide Study Group

Abstract

***Background*—The use of corticosteroids in active Crohn's disease often becomes limited by side effects. Budesonide is a potent corticosteroid with low systemic bioavailability due to an extensive first pass liver metabolism.**

***Aims*—To compare the efficacy and safety of two dosage regimens of budesonide and prednisolone in patients with active Crohn's disease affecting the ileum and/or the ascending colon.**

***Patients and methods*—One hundred and seventy eight patients were randomised to receive budesonide controlled ileal release (CIR) capsules 9 mg once daily or 4.5 mg twice daily, or prednisolone tablets 40 mg once daily. The treatment period was 12 weeks. The primary efficacy variable was clinical remission, defined as a Crohn's Disease Activity Index (CDAI) of 150 or less.**

***Results*—After eight weeks of treatment, remission occurred in 60% of patients receiving budesonide once daily or prednisolone and in 42% of those receiving budesonide twice daily (p=0.062). The presence of glucocorticoid associated side effects was similar in all groups; however, moon face was more common in the prednisolone group (p=0.0005). The highest frequency of impaired adrenal function, as measured by a short ACTH test, was found in the prednisolone group (p=0.0023).**

***Conclusions*—Budesonide CIR, administered at 9 mg once daily or 4.5 mg twice daily, is comparable to prednisolone in inducing remission in active Crohn's disease. The single dose administration is as promptly effective as prednisolone and represents a simpler and safer therapeutic approach, with a considerable reduction in side effects.**

(*Gut* 1997; **41:** 209–214)

Keywords: adrenal function; CDAI; glucocorticoid; glucocorticoid associated side effects

Medical and Gastroenterological Clinic, University of Bologna, Italy
M Campieri

Department of Medicine, University of Edinburgh, Edinburgh
A Ferguson

Division of Molecular Medicine, John Curtin School of Medical Research, Canberra, Australia
W Doe

Astra Draco AB, Lund, Sweden
T Persson
L-G Nilsson

Correspondence to:
Professor M Campieri, Medical and Gastroenterological Clinic, University of Bologna, Policlinico S Orsola, Via Massarenti, 9, I-40138 Bologna, Italy.

Accepted for publication
23 January 1997

Crohn's disease is a chronic inflammatory disorder of unknown aetiology. Although any portion of the digestive tract from mouth to anus may be involved, the most commonly affected parts are the distal ileum and the ascending colon.[1] To date, glucocorticoids (GCS)—prednisone or prednisolone—have been the most effective drugs in inducing clinical remission in these patients with Crohn's disease[2]; unfortunately their therapeutic efficacy is counterbalanced by unwanted side effects attributable to their absorption and pharmacological (systemic) action or to their suppression of endogenous adrenal function.[3] Moreover, in clinical practice it has often been difficult to wean patients off systemically active GCS without triggering a relapse of the disease. New GCS have been developed which possess potent topical anti-inflammatory activity and with a systemic activity less than conventional GCS.[4] The unique therapeutic ratio of the new analogues is due to a high potency combined with their extensive and rapid first pass liver metabolism, where the metabolites have minimal or no GCS activity.

Budesonide is the most extensively studied compound of this new group of GCS. When administered by inhalation, budesonide has been found to be effective and safe in the treatment of both asthma and rhinitis.[5] Given as an enema, it has also been found to be as effective as conventional GCS enemas in the treatment of distal ulcerative colitis but has the clear advantage of producing significantly less adrenal suppression than conventional GCS.[6–9]

Budesonide has also been developed in a gastric resistant formulation (Entocort® capsules, Astra Draco, Lund, Sweden) containing pellets with slow release properties; this preparation allows the drug to be delivered mainly to the ileum and ascending colon.[10] The properties of this formulation, together with the high GCS potency and extensive first pass liver metabolism of budesonide, offer improved therapy for Crohn's disease by reducing the risk of steroid associated side effects. In previous studies,[11–13] budesonide controlled intestinal release (CIR) capsules 9 mg daily were effective in inducing remission in patients with active Crohn's disease affecting the ileum and the ascending colon. In a placebo controlled dose finding study,[12] budesonide CIR 4.5 mg twice daily was found to be the lowest effective dose, while in a study designed to compare budesonide 9 mg once daily and prednisolone 40 mg,[13] both agents were equally effective in inducing remission.

However, prednisolone reduced the mean Crohn's Disease Activity Index (CDAI) scores significantly more, whereas budesonide 9 mg once daily gave rise to significantly fewer glucocorticoid associated side effects and less suppression of endogenous cortisol production. It was felt important to study further the clinical efficacy of budesonide and the impact on the adrenal glands in comparison with

prednisolone, and whether there were any differences if budesonide was given once or twice daily.

Methods

SELECTION OF PATIENTS

Twenty six investigational centres in the United Kingdom, Ireland, Italy, Australia, New Zealand, Germany, Sweden, Belgium, and The Netherlands participated in the study.

Eligible patients were older than 18 years of age, with a confirmed diagnosis of active Crohn's disease, as defined by a score of 200 or higher on the CDAI.[14] The extent of disease had to be defined within 24 months before randomisation; entry was restricted to patients with disease involving the ileum and/or the ascending colon but not extending beyond the hepatic flexure. Patients who had undergone ileostomy or more extensive resection of the ileum (>100 cm), and those with severe disease requiring imminent surgery, were not enrolled in the study. They were not eligible if they had complications including abscesses, perforations, or active fistulas. Patients with concomitant active peptic ulcer or clinically important hepatic, renal, cardiovascular, or psychiatric conditions were also excluded. Immunosuppressive drugs were allowed until three months before the study, 5-aminosalicylates and metronidazole until the day before the study, and corticosteroids allowed until one week before the study. The trial was performed in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committees at all centres; all patients gave written or oral informed consent.

STUDY DESIGN

The trial was a randomised double blind, double dummy study. A baseline CDAI was obtained during a run-in period of three to seven days. The patients were subsequently randomised to treatment with either budesonide CIR capsules 9 mg once daily or 4.5 mg twice daily or prednisolone 40 mg once daily. Budesonide CIR was tapered to 6 mg after eight weeks and to 3 mg after a further two weeks. Prednisolone was tapered to 30 mg after two weeks and then continuously throughout the study, reaching 5 mg after nine weeks. The 5 mg dose was then continued for three weeks so that the total treatment period was 12 weeks. Follow up visits were carried out after two, four, eight, and 12 weeks of treatment.

STUDY DRUGS

The controlled ileal release gelatine capsules containing 3 or 1.5 mg budesonide used in the study (Entocort® capsules) and placebo capsules were manufactured by Astra Draco AB (Lund, Sweden). The prednisolone tablets, 5 and 10 mg, and placebo tablets were obtained from As Hydro Pharma (Elverum, Norway). The drugs were provided in identical blister packages. Compliance was checked by the study personnel by counting unopened blisters. Patients were considered non-compliant if they consumed less then 75% of the study drugs during their actual treatment period or if they interrupted the study drugs for more than five consecutive days.

CLINICAL ASSESSMENT

At entry, patients' demographic characteristics, relevant current and past diagnoses, current medication, and history of previous bowel surgery were recorded. The distal part of the colon was assessed by sigmoidoscopy to exclude inflammation in the rectum. Disease extent was confirmed by endoscopy or radiology assessment if not done within the 24 months prior to the first visit.

CDAI was the main clinical assessment for determination of drug efficacy and it was calculated at the randomisation visit and at all subsequent visits. Remission was defined as a CDAI of 150 or less. The patients were provided with diary cards for all weeks of the study. On these, they recorded (each evening) the number of stools, general well being, abdominal pain, and intake of study medication. Adverse events were also recorded at each visit, as responses to a standard question ("Have you had any health problems or symptoms not usually associated with your bowel disorder since the last visit?"). Scores from the seven days preceding the clinic visit were used for the CDAI calculation.

The following analyses were done at each visit and used as measures of inflammation: erythrocyte sedimentation rate (ESR), platelet particle concentration, serum C-reactive protein (CRP) (before treatment and after four and 12 weeks), and serum orosomucoid.

Safety assessments consisted of the recording of any symptoms, clinical and haematological measurements, and an examination by the investigator for corticosteroid associated side effects. Blood samples for plasma cortisol analysis were drawn between 7.30 and 9.30 am, always at the same time on each occasion.

SHORT ACTH TEST

The responses to the short ACTH test (Synacthen®, Ciba-Geigy), at randomisation and after eight weeks of treatment, were analysed with regard to plasma cortisol concentrations before and 30 minutes after the ACTH injection; the magnitude of the increase was determined. Plasma cortisol concentration was analysed both at the centre and at Astra Draco AB. The analyses carried out at each centre were used only for safety purposes, whereas the results from analyses done at Astra Draco AB, using an HPLC method,[15] are reported here. The adrenal function was considered normal if the 0-minute plasma cortisol level was $\geqslant$150 nmol/l and either the plasma cortisol increase was $\geqslant$200 nmol/l or the 30-minute plasma cortisol concentration was $\geqslant$400 nmol/l.

STATISTICAL ANALYSIS

From the National Cooperative Crohn´s Disease Study (NCCDS) and other reports it was estimated that the remission rates after 10 weeks would reach 70% in the prednisolone

group.[14 16 17] No or little difference in efficacy between the two budesonide regimens was assumed, while there might possibly be a difference between either of the budesonide regimens and prednisolone. The primary aim of this study was to assess the remission rates after two, eight, and 12 weeks of treatment. With 50 patients per group there was an 80% probability of detecting a significant difference if the budesonide remission rate was 40%. A 95% confidence interval for the difference in remission rates between any two groups would have an uncertainty of ±19%. In order to compensate for non-evaluable patients, it was estimated that 180 randomised patients would be required. The analyses were based on data for all patients treated and the last available value after the baseline value. No correlations for multiple comparisons have been made.

Results

PATIENT ENROLMENT

A total of 178 patients were randomised and 177 were treated; 58 patients received budesonide 9 mg once daily, 61 budesonide 4.5 mg twice daily, and 58 received prednisolone. The demography and disease history for all patients treated, recruited at 26 centres, are presented in table 1. The groups were well matched. Out of the 177 patients treated in the study, 36 prematurely discontinued their treatment.

The major reason (15%) for treatment withdrawal was disease deterioration or no improvement (therapeutic failure). The frequencies of therapeutic failure observed were comparable in the three groups—that is, 16% in the budesonide once daily group,16% in the budesonide twice daily group, and 12% in the prednisolone group. A χ^2 test showed no significant differences between the treatment groups (p=0.78).

CLINICAL EFFICACY

Remission rates

Statistical evaluation of all patients treated showed that after two weeks of treatment the highest remission rate of 48% was observed in the budesonide once daily group, compared with 37% in the prednisolone group, and 27% in the budesonide twice daily group (fig 1). These differences in remission rates were not significant (p=0.052). After eight weeks treatment, equal remission rates of 60% were found in the budesonide once daily and prednisolone groups, compared with 42% in the budesonide twice daily group (fig 1). The differences between the three groups were not statistically significant (p=0.062).

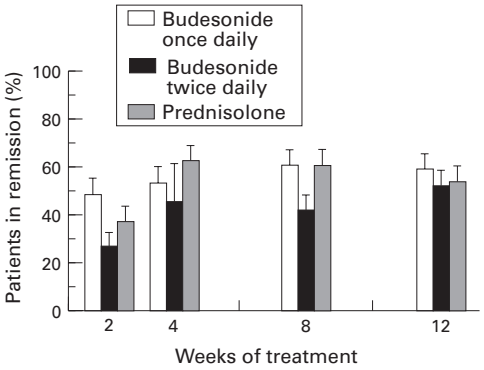


Figure 1: Mean (SE) proportion of patients in remission after two, four, eight, and 12 weeks of treatment with budesonide or prednisolone.

Analyses with respect to prognostic factors

Analyses of remission rates by two-way analysis of variance were also performed with respect to the following prognostic factors:

- disease activity at inclusion (CDAI ⩾300/ CDAI <300)
- previous bowel resection (yes/no)
- sex
- previous steroid treatment during the past year (yes/no).

After eight weeks of treatment patients admitted to the study with a CDAI <300 showed an overall remission rate significantly higher than patients who entered with a CDAI >300. Of the patients admitted with a CDAI <300, remission was achieved in 31/44 in the budesonide once daily group, in 21/40 in the budesonide twice daily group, and in 22/44 in the prednisolone group. In the group with a CDAI ⩾300, remission was achieved in 4/13, 3/18, and 7/13 in the budesonide once daily, budesonide twice daily, and prednisolone groups, respectively. Disease activity was a prognostic factor which significantly (p=0.0007) influenced the remission rates; however, the difference between treatments did not depend on the disease activity. Furthermore, the absolute decrease in mean CDAI was largest in the budesonide once daily group, irrespective of severity at entry.

There was a statistically significant interaction between treatment and the presence or absence of previous resection (p=0.030); although the remission rate was higher among non-resected patients in both the budesonide once daily group and the prednisolone group, the rate was higher among resected patients in the budesonide twice daily group. Remission rates for male or female patients, or for patients who had or did not have previous steroid treat-

TABLE 1 *Demographic characteristics and disease history*

	Budesonide once daily (n=58)		*Budesonide twice daily (n=61)*		*Prednisolone (n=58)*	
	Mean	*Range*	*Mean*	*Range*	*Mean*	*Range*
Sex ratio (M/F)	21/37		28/33		23/35	
Age (years)	36	17–71	38	20–71	36	19–70
Weight (kg)	63	41–118	63	35–94	61	39–93
CDAI	277	121–476	274	107–465	279	202–458
Disease duration (years)	8.3	0–30	7.9	0–37	6.7	0–27
Current exacerbation (months)	4.0	0–46	7.6	0–98	5.5	0–65
Previous resection (Y/N)	28/30		27/34		34/24	
Time since resection (years)	5.8	0–22	5.3	0–23	4.6	0–13

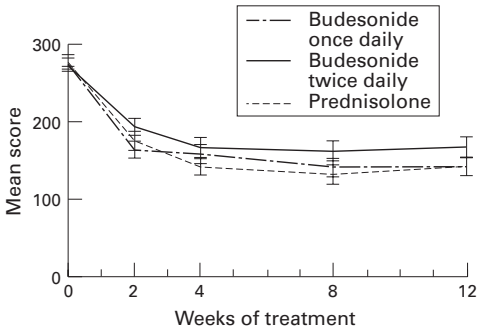


Figure 2: Mean (SE) CDAI score at randomisation and after two, four, eight, and 12 weeks of treatment with budesonide or prednisolone.

ment, were not significantly different (p=0.80, p=0.15).

CDAI change

The mean initial CDAI score was 277 for the budesonide once daily group, 274 for the budesonide twice daily group, and 279 for the prednisolone group. The most pronounced decrease in CDAI score in all three groups was observed during the first two treatment weeks.

As reflected by remission rates, the mean CDAI scores decreased more in the budesonide once daily group and prednisolone group than in the budesonide twice daily group. The difference between the groups in reduction of CDAI score was statistically significant after two weeks (p=0.050) but not after eight weeks (p=0.093) (fig 2).

SAFETY RESULTS

Adverse events

Adverse events (any unfavourable events—such as clinical signs, symptoms, changes in laboratory data—temporarily associated with administration of the study drug) were registered in 78% of patients in the budesonide once daily group, 90% in the budesonide twice daily group, and 90% in the prednisolone group. Most adverse events were related to the gastrointestinal system, probably reflecting the underlying disease. A slightly higher frequency of dyspepsia was observed in the budesonide once daily group, while nausea and epigastric pain were more frequent in the budesonide twice daily group. The highest frequency of patients with Cushingoid features was observed in the prednisolone group. Four patients in the budesonide once daily group reported rashes compared with none in the other groups; the frequency of depression and insomnia, palpitations, and flushing was higher in the prednisolone group. The number of patients with urinary tract infections was higher in the budesonide twice daily group whereas increased frequency of micturition was reported only by prednisolone treated patients.

Eighteen adverse events in 17 patients, of which 10 discontinued study treatment, resulted in hospitalisation and were classified as serious. The majority of admissions were for disease deterioration or complications of Crohn's disease. A relationship between these serious adverse events and the study drug was judged, by the investigator, to be unlikely.

There was a significant difference between the three groups with respect to change in weight: after eight weeks, mean body weight increased by 1.0 kg in the budesonide once daily group and by 2.1 kg in the prednisolone group, but not at all in the budesonide twice daily group (p<0.0001).

Haematology, clinical chemistry, and inflammatory indicators

Most of the laboratory values found outside normal reference ranges were considered by the investigators to be related to the underlying Crohn's disease. There were no statistically significant differences between the three groups with respect to changes in the inflammatory indicators (ESR, serum CRP, serum orosomucoid).

Comparison of the mean changes in haematological and clinical chemistry variables from baseline showed a significant difference (p=0.029) at 12 weeks between the groups with respect to leucocyte count. After 12 weeks the mean leucocyte count in the prednisolone group significantly increased by 0.9×10^9/l; it decreased by 0.5×10^9/l in the budesonide once daily group, and very slightly increased by 0.1×10^9/l in the budesonide twice daily group. No other haematological and clinical chemistry variables differed significantly between the groups.

Basal plasma cortisol

The mean plasma cortisol values at randomisation were similar in the groups—that is, 382 nmol/l in the budesonide once daily group, 374 nmol/l in the budesonide twice daily group, and 375 nmol/l in the prednisolone group. There was a decrease in all three groups during the treatment period (fig 3). After eight weeks of treatment the mean plasma cortisol value had decreased by 258 nmol/l in the prednisolone group, by 194 nmol/l in the budesonide once daily group, and by 132 nmol/l in the budesonide twice daily group. The difference between the groups was statistically significant (p=0.0035). There was no significant difference between the two budesonide groups (p=0.096). Mean plasma cortisol values after two, eight, and 12 weeks were always lower in the prednisolone group.

The proportion of patients with values below the lower plasma cortisol normal reference limit—150 nmol/l—was significantly higher in

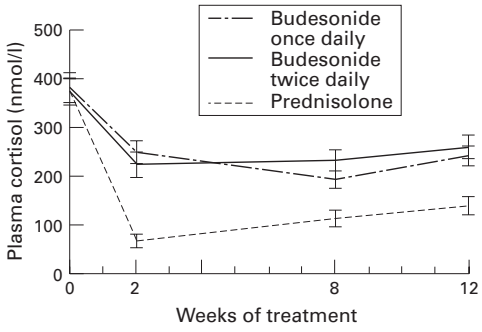


Figure 3: Mean (SE) morning plasma cortisol at randomisation and after two, four, eight, and 12 weeks of treatment with budesonide or prednisolone.

TABLE 2 *Adrenal function (short ACTH test) before and after treatment*

Treatment	*At randomisation (%)*	*After 8 weeks (%)*	*Comparisons after 8 weeks*
Budesonide once daily	86	42	p = 0.55* p = 0.013†
Budesonide twice daily	90	50	p = 0.0015‡
Prednisolone	95	16	

*Versus budesonide twice daily; †versus prednisolone; ‡versus prednisolone.

the prednisolone group compared with both budesonide groups. After eight weeks, 76% of prednisolone treated patients had plasma cortisol values below 150 nmol/l compared with 41% in the budesonide once daily group (p=0.0004) and 36% in the budesonide twice daily group (p<0.0001).

Analysis of adrenal function (short ACTH test) revealed statistically significant differences between the groups at eight weeks (p=0.0023) (table 2). After eight weeks, the proportion of patients with normal adrenal function was reduced in all three groups. The maximum reduction was found in the prednisolone group, the difference versus both budesonide once daily (p=0.013) and budesonide twice daily (p=0.0015) being significant. There was no significant difference between the two budesonide groups in this respect.

Glucocorticoid associated side effects

The proportion of patients with glucocorticoid associated side effects was not significantly different between the three groups: 50% in the budesonide once daily group, 44% in the budesonide twice daily group, and 59% in the prednisolone group. However, the number of patients with moon faces found in the prednisolone group was approximately three times higher than in the budesonide groups (p=0.0005). The difference between the groups with respect to other GCS associated side effects was also significant (p=0.0098). Table 3 presents a summary of side effects.

Discussion

Although corticosteroid therapy represents the keystone approach for treating patients with active Crohn's disease, its therapeutic value is counterbalanced by a number of side effects related to systemic activity and to suppression of endogenous adrenal function with associated long term problems and, rarely, idiosyncratic or allergic reactions. The possibility of using a second generation of corticosteroids with comparable efficacy but with fewer side effects offers the prospect of a safer therapy.

Budesonide was shown to be active when given in rectal enemas to patients with ulcerative colitis. An early study showed that it was better than placebo, and other trials have demonstrated that it was comparable to prednisolone in its efficacy but with significantly less action on the pituitary adrenal axis.[4 7–9] The CIR formulation was devised to treat patients with active Crohn's disease localised to the ileum or the ascending colon[10] and the value of this formulation has been tested in two trials.[12 13] A placebo controlled dose finding study[12] suggested that 9 mg daily (4.5 mg twice daily) is the minimal effective dosage of budesonide. In the second study,[13] budesonide 9 mg once daily was as effective as prednisolone 40 mg once daily in inducing remission; at eight weeks, 52% of patients in the budesonide group were in remission compared with 65% in the prednisolone group (p=0.12). The purpose of the present study was, therefore, to compare the two different dose regimens of budesonide CIR therapy—a single morning dose versus a twice daily dosage—and these two approaches were again compared with the standard prednisolone regimen of 40 mg daily, with special reference to efficacy and effects on adrenal axis function. After two weeks of treatment, no significant differences in clinical response were observed between the prednisolone and budesonide once daily groups but fewer remissions were observed in the budesonide twice daily group. After eight weeks, equal remission rates were obtained in the prednisolone and budesonide once daily groups and a somewhat lower remission rate with budesonide twice daily.

The CDAI scores for patients on prednisolone or budesonide once daily decreased in a similar fashion, with a less rapid decline in the budesonide twice daily group. As one of the first aims in treating patients with inflammatory bowel disease is the prompt disappearance of symptoms, this goal was most clearly achieved with budesonide once daily and prednisolone within the first two weeks. These results confirm that budesonide 9 mg daily, given as a single morning dose, is as effective as 40 mg prednisolone, as indicated in the previous study.[13] As we found that budesonide was associated with much less impairment of adrenal axis function, this treatment may well represent the first choice for the management of patients with active Crohn's disease.

Patients with CDAI >300 showed generally a weaker response to treatment compared with those with CDAI <300. In the former group, a higher remission rate was obtained with prednisolone compared with the two budesonide treatments (54%, 31%, and 17% respectively). This trend is not statistically significant (p=0.07) but it might indicate that corticosteroids with systemic effects have a specific role in the treatment of the most severe cases of Crohn's disease. However, even in this subgroup, budesonide would be an important

TABLE 3 *Glucocorticoid associated side effects*

	Budesonide once daily		*Budesonide twice daily*		*Prednisolone*	
Sign	*Before study*	*During study*	*Before study*	*During study*	*Before study*	*During study*
Moon face	1	8	2	7	2	22
Acne	1	12	6	11	–	11
Swollen ankles	–	5	–	2	–	3
Bruises easily	5	7	4	10	2	7
Hirsutism	1	3	1	3	2	3
Buffalo hump	–	–	–	–	–	2
Skin striae	–	–	1	–	–	–
Others*	–	4	–	9	1	16

Some patients experienced more than one glucocorticocoid associated side effect.
*Symptoms considered by the investigator to be signs of possible adverse effects were: weight increase, sweating, dyspepsia, nausea, stiff joints, headache, depression, insomnia, weakness, irritated facial skin, mood swings, limb discomfort, hot flushes, sleep disorder, impaired healing, localised papules, mentally stimulated, cramps in calves, agitation, irritability, emotional lability, generalised oedema, palpitations, localised erythema, facial oedema, and epigastric pain.

alternative for patients in whom systemically active steroids should be avoided, such as diabetics.

In the previous comparative study of budesonide 9 mg daily versus prednisolone 40 mg daily, CDAI remission rates at two, four, and eight weeks always favoured prednisolone, and were significant at four weeks (67% *v* 40%, $p<0.001$).[13] However, in the present study, the highest remission rate occurred with budesonide once daily after two weeks; at eight weeks, budesonide once daily did as well as prednisolone. It is difficult to explain the difference between our findings and those of the previous study. There was no substantial difference in severity of the study groups as judged by CDAI scores, and in both studies a single morning dose of budesonide was used. With regard to the different rates of remission observed in the budesonide once daily and the budesonide twice daily groups, it seems that a pulsed dosage regimen produces a more powerful effect.[18 19] As a once daily approach is the most practical and acceptable way to administer a drug to patients and may achieve better compliance, the single morning administration can be recommended. Evidence of adrenal axis suppression was significantly greater in the prednisolone treated patients than in budesonide treated patients. Prednisolone treated patients also showed significant increases in peripheral leucocyte counts and other effects associated with the systemic action of corticosteroids. The conclusions of our multicentre trial are:

- Budesonide CIR, administered as a single daily dosage of 9 mg daily or 4.5 mg twice daily, is comparable to prednisolone for the induction of remission in patients with active Crohn's disease.
- The single morning administration of budesonide CIR is as promptly effective as prednisolone and represents a simpler and safer therapeutic approach, with a reduction in side effects.[20]
- Budesonide CIR offers a useful advance in the treatment of active Crohn's disease while we await a new breakthrough in the therapy of this challenging disease.[21]

Appendix

Members of the Global Budesonide Study Group are: H Malchow, Medizinische Klinik II, Leverkusen, Germany; C Prantera, Department of Gastroenterology, Ospedale "Nuovo Regina Margherita", Rome, Italy; V Mani, Leigh Infirmary, Leigh, UK; C O´Morain, Meath Hospital, Dublin, Ireland; W Selby, Royal Prince Alfred Medical Centre, Newtown, Australia; F Pallone, II Clinica Medica-Policlinico, Rome, Italy; M Mazzetti di Pietralata, S Eugenio Hospital, Rome, Italy; R Sjödahl, University Hospital, Linköping, Sweden; T Florin, Mater Adult Hospital, Australia; P Smith, Llandough Hospital, South Glamorgan, UK; P Bianchi, Instituto di Clinica Medica I, Milan, Italy; R Löfberg, Huddinge Hospital, Sweden; P Rutgeerts, University of Leuven, Belgium; R Smallwood, Repatriation General Hospital, Heidelberg, Australia; C B H W Lamers, University Hospital, Leiden, The Netherlands; C Tasman-Jones, Auckland University School of Medicine, Auckland, New Zealand; J O Hunter, Addenbrooke´s Hospital, Cambridge, UK; H Hodgson, Hammersmith Hospital, London, UK; Å Danielsson, University Hospital, Umeå, Sweden; F I Lee, Victoria Hospital, Blackpool, UK; G Piacitelli, Hospital S Giovanni, Rome, Italy; A Ellis, Broadgreen Hospital, Liverpool, UK; D G Weir, St James' Hospital, Dublin, Ireland.

This study was supported by a grant from Astra Draco AB, Sweden.

1 Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1991; **325:** 1008–16.
2 Meyers S, Sachar DB. Medical management of Crohn's disease. *Hepatogastroenterology* 1990; **37:** 42–55.
3 Summers RW, Switz DM, Sessions JT Jr, Becktel JM, Best WR, Kern F, *et al.* National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979; **77:** 847–69.
4 Brattsand R. Overview of newer glucocorticoid preparations for inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol* 1990; **4:** 407–14.
5 Brogden RN, McTavish D, Barnes P J, Gross NJ, Juniper E, Laursen LC, *et al.* Budesonide: an updated review of its pharmacological properties, and therapeutic efficacy in asthma and rhinitis. *Drugs* 1992; **44:** 375–407.
6 The Danish Budesonide Study Group. Budesonide enema in distal ulcerative colitis: a randomized dose-response trial with prednisolone enema as positive control. *Scand J Gastroenterol* 1991; **26:** 1225–30.
7 Löfberg R, Østergaard-Thomsen O, Langholz E, Schioeler R, Danielsson AA, Suhr O, *et al.* Budesonide versus prednisolone retention enema in active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; **8:** 623–9.
8 Bianchi Porro G, Prantera C, Campieri M, Petrillo M, Campanini MC, Gionchetti P, *et al.* Comparative trial of methylprednisolone and budesonide enema in active distal ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994; **6:** 125–30.
9 Tarpila S, Turunen U, Seppälä K, Aukee S, Pikkarainen P, Elomaa I, *et al.* Budesonide enema is as effective as hydrocortisone foam in proctitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; **8:** 591–5.
10 Edsbäcker S, Wollmer P, Nilsson Å, Nilsson M. Pharmacokinetics and gastrointestinal transit of budesonide controlled ileal release (CIR) capsules. *Gastroenterology* 1993; **104:** A695.
11 Löfberg R, Danielsson Å, Salde L. Oral budesonide in active Crohn´s disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; **7:** 611–6.
12 Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, Sutherland LR, Thomson AB, Williams CN, *et al.* Oral budesonide for active Crohn´s disease. *N Engl J Med* 1994; **331:** 836–41.
13 Rutgeerts P, Löfberg R, Malchow H, Lamers C, Olaison G, Jewell D, *et al.* A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 1994; **331:** 842–5.
14 Best WR, Becktel JM, Singleton JW, Kern F. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976; **70:** 439–44.
15 Ögren L, Jönsson P. Determination of cortisol in human plasma by solid phase extraction and coupled column liquid chromatography. Astra Draco Report 850-RD-0323, 1994.
16 Malchow H, Ewe K, Brandes JW, Goebell H, Ehms H, Sommer H, *et al.* European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984; **86:** 249–66.
17 Hanauer SB, Stathopoulos G. Risk-benefit assessment of drug used in the treatment of inflammatory bowel disease. *Drug Saf* 1991; **6:** 192–219.
18 Reinberg A, Smolensky MH, D'Alonzo GE, Mc Govern JP. Chronobiology and asthma III. Timing corticotherapy to biological rhythms to optimize treatment goals. *J Asthma* 1988; **25:** 219–48.
19 Faucy AS, Dale DC, Balow JE. Glucocorticoid therapy: mechanisms of action and clinical considerations. *Ann Intern Med* 1976; **84:** 304–15.
20 Edsbäcker S, Larsson P, Nilsson M, Wirén JE. Budesonide controlled ileal release (CIR) capsules affect plasma cortisol less than prednisolone. *Gastroenterology* 1995; **108:** A814.
21 Sachar DB. Budesonide for inflammatory bowel disease: is it a magic bullet? *N Engl J Med* 1994; **331:** 873–4.

ORAL BUDESONIDE FOR ACTIVE CROHN'S DISEASE

GORDON R. GREENBERG, M.D., BRIAN G. FEAGAN, M.D., FRANÇOIS MARTIN, M.D., LLOYD R. SUTHERLAND, M.D., ALAN B.R. THOMSON, M.D., PH.D., C. NOEL WILLIAMS, M.D., LARS-GORAN NILSSON, B.SC., TORE PERSSON, PH.D., AND THE CANADIAN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE STUDY GROUP*

Abstract *Background.* Corticosteroids are the most efficacious drugs for inducing remission in active Crohn's disease, but their benefits are frequently offset by serious side effects. Budesonide is a corticosteroid with high topical antiinflammatory activity but low systemic activity because of extensive hepatic metabolism. We investigated the efficacy and safety of an oral controlled-ileal-release preparation of budesonide in patients with active Crohn's disease involving the ileum or ileum and proximal colon.

Methods. In a double-blind, multicenter trial, 258 patients were randomly assigned to receive placebo or one of three doses of budesonide — 3, 9, or 15 mg daily. The primary outcome measure was clinical remission, as defined by a score of 150 or less on the Crohn's disease activity index.

Results. After eight weeks of treatment, remission occurred in 51 percent of the patients in the group receiving 9 mg of budesonide (95 percent confidence interval, 39 to 63 percent), 43 percent of those receiving 15 mg (95 percent confidence interval, 31 to 55 percent), and 33 percent of those receiving 3 mg (95 percent confidence interval, 21 to 44 percent), as compared with 20 percent of those receiving placebo ($P<0.001$, $P = 0.009$, and $P = 0.13$, respectively). Improvements in the quality of life, as measured by the patients' responses to the inflammatory bowel disease questionnaire, paralleled these remission rates. Location of disease, prior surgical resection, and previous use of corticosteroids did not affect the outcome. A total of 119 patients (46 percent) were withdrawn from the study before the trial ended, 96 because of insufficient therapeutic effects, 13 because of adverse reactions, and 10 because of noncompliance. Budesonide caused a dose-related reduction in basal and corticotropin-stimulated plasma cortisol concentrations but was not associated with clinically important corticosteroid-related symptoms or other toxic effects.

Conclusions. In an eight-week trial, an oral controlled-release preparation of budesonide at an optimal daily dose of 9 mg was well tolerated and effective against active Crohn's disease of the ileum and proximal colon. (N Engl J Med 1994;331:836-41.)

CROHN'S DISEASE is a chronic inflammatory bowel disorder in which recurrent episodes of disease are treated with antiinflammatory drugs.[1] Although several drugs have shown benefit in the treatment of Crohn's disease,[2-5] corticosteroids are the most efficacious.[6,7] The benefits of corticosteroids are frequently offset, however, by their serious side effects.[8]

Budesonide is a corticosteroid structurally related to 16α-hydroxyprednisolone.[9] The drug has high topical antiinflammatory activity and low systemic activity as a result of its strong affinity for corticosteroid receptors and rapid hepatic conversion to metabolites with minimal biologic activity.[10] Aerosolized budesonide is effective therapy for asthma and allergic rhinitis[11] and, when given as an enema, is as efficacious as other corticosteroids for distal ulcerative colitis.[12,13] In these settings, few adverse events and little change in patients' adrenal function have been noted.

Budesonide has been formulated into a coated-capsule preparation (Entocort CIR, Astra Draco, Lund, Sweden) that facilitates delivery of the medication to the terminal ileum and proximal colon, the most common sites of Crohn's disease. This preparation minimizes proximal drug absorption and allows a high concentration of drug to come in contact with inflamed intestinal mucosa.[14] Two pilot studies suggested a beneficial effect of budesonide in active Crohn's disease.[15,16] Therefore, we investigated the efficacy and safety of budesonide in patients with active Crohn's disease by comparing three dose levels of the drug with placebo in a randomized, double-blind trial.

METHODS

Patient Selection

The study was performed at 27 Canadian centers between October 1991 and December 1992. Eligible patients were older than 18 years of age, with a confirmed diagnosis of active Crohn's disease, as defined by a score of 200 or higher on the Crohn's disease activity index. This index is based on the patient's symptoms (number of liquid stools, extent of abdominal pain, and general well-being), the occurrence of extraintestinal symptoms, need for antidiarrheal drugs, presence of abdominal masses, hematocrit, and body weight. Scores on the index range from 0 to 700. Scores between 151 and 400 are associated with disease that is mild to moderately active[17]; higher values indicate severe disease activity. The extent of disease had to be defined within 24 months before randomization; entry was restricted to patients with disease involving the ileum or ileum and colon, but not extending beyond the hepatic flexure. Patients who had undergone ileostomy or more extensive surgery than resection of the ileum and right colon and those with severe disease requiring imminent surgery were not enrolled in the study. Immunosuppressive drugs were allowed until 3 months before the study, corticosteroid treatment until 14 days before the study, and 5-aminosalicylates and metronidazole until the day before the study. People with diabetes mellitus, active infection, peptic ulcer disease, cancer, or clinically important cardiac or hepatic disease were ineligible, as were women who were pregnant or breast-feeding.

The study was approved by the institutional review board

From the Department of Medicine, University of Toronto, Toronto (G.R.G.); the Departments of Medicine and Epidemiology and Biostatistics, University of Western Ontario, London (B.G.F.); the Department of Medicine, University of Montreal, Montreal (F.M.); the Department of Medicine, University of Calgary, Calgary, Alta. (L.R.S.); the Department of Medicine, University of Alberta, Edmonton (A.B.R.T.); the Department of Medicine, Dalhousie University, Halifax, N.S. (C.N.W.); and the Departments of Clinical Research and Development and Biostatistics and Data Processing, Astra Draco, Lund, Sweden (L.-G.N., T.P.). Address reprint requests to Dr. Greenberg at Mount Sinai Hospital, 600 University Ave., Rm. 445, Toronto, ON M5G 1X5, Canada.

Supported by a research grant from Astra Draco, Lund, Sweden.

*Members of the study group are listed in the Appendix.

at each center and was conducted under the principles of the second Declaration of Helsinki. All participants gave informed written consent.

Study Medication

The budesonide formulation used is a gelatin capsule containing acid-stable microgranules composed of an inner sugar core surrounded by a layer of budesonide in ethylcellulose and an outer acrylic-based resin coating (Eudragit L100-55) that dissolves at a pH of 5.5 or higher. Absorption of this formulation in the ileocecal region ranges from 52 to 79 percent, with a systemic bioavailability of about 9 percent.[14] The placebo medication was identical in appearance to the investigational drug.

Evaluation Studies and Randomization

One week before randomization, the patients had a physical examination and sigmoidoscopy, and their radiographs and histories were reviewed. Stool samples were obtained to rule out enteric pathogens. A complete blood count, clinical chemistry tests, plasma cortisol determination (measured between 8 and 10 a.m.), and corticotropin stimulation test were performed. Quality of life was assessed with the inflammatory bowel disease questionnaire, which contains 32 questions grouped into four categories (systemic symptoms, bowel symptoms, emotional function, and social function); an increase over time of 30 points or more in the questionnaire score indicates a clinically important improvement in the quality of life.[18,19] The patients were assigned to a treatment group one week later if their score on the Crohn's disease activity index was at least 200 and they met all other inclusion and exclusion criteria.

The patients were randomly allocated to receive placebo, or one of three doses of budesonide — 3, 9, or 15 mg daily. The patients were stratified according to treatment center and whether they had received corticosteroid treatment for longer than two weeks in the preceding year.

Intervention and Follow-up Schedule

Budesonide or placebo was given in two divided doses (morning and evening) before meals for eight weeks. Thereafter, patients who had been receiving 9 or 15 mg of budesonide had their drug dose reduced to 6 mg daily; the active drug was discontinued in those who had been receiving 3 mg of budesonide, but they continued to receive placebo capsules to preserve blinding. This gradual discontinuation of therapy was designed to minimize the risk of adrenal insufficiency.

Patients were seen at weeks 2, 4, 8, and 10 of the study. At each visit the patients had a physical examination, scores were calculated for the Crohn's disease activity index and inflammatory bowel disease questionnaire, a standardized adverse-events assessment was performed, and the laboratory studies performed at the beginning of the study were repeated. Compliance with the treatment regimen was assessed by pill counts. The corticotropin stimulation test was repeated at 10 weeks, and the results were reviewed by an endocrinologist who prescribed an additional two-week taper period of budesonide if adrenal suppression was demonstrated.

Other Interventions and Criteria for Withdrawal

During the study participants could take no other drugs for the treatment of Crohn's disease. If therapy with corticosteroids, 5-aminosalicylates, immunosuppressive agents, or antibiotics was initiated, the patient was withdrawn from the study. Patients could take loperamide to control diarrhea. To ensure patient safety, patients whose disease worsened or did not improve were withdrawn if their score on the Crohn's disease activity index exceeded 400 or had increased by 100 points at week 2 or exceeded 300 and had not decreased by 100 points at week 4 or thereafter. Patients could also be withdrawn from the study at any time if their physicians believed their condition had substantially deteriorated.

Outcome Measures

The primary outcome measure was remission, defined as a score of 150 or lower on the Crohn's disease activity index. Changes in the quality of life were assessed with the inflammatory bowel disease questionnaire. The serum concentrations of C-reactive protein and orosomucoid (α_1-acid glycoprotein) were used as measures of inflammation. Corticotropin stimulation tests were performed with a bolus intravenous injection of 250 μg of cosyntropin (Cortrosyn, Organon Canada, Toronto) between 8 and 10 a.m. Blood was drawn for measurements of plasma cortisol (Clinical Assays, Incstar, Stillwater, Minn.) at the time of cosyntropin administration and 30 and 60 minutes later. A normal response was defined as a base-line plasma cortisol concentration of at least 7.2 μg per deciliter (200 nmol per liter) and an increment above base line of at least 7.2 μg per deciliter, with an absolute value above 18.1 μg per deciliter (500 nmol per liter) at 30 or 60 minutes.

Statistical Analysis

We estimated that 240 patients would have to be studied to detect a 30 percent absolute difference in the proportion of patients entering remission while taking the most effective of the three doses evaluated (alpha = 0.05, beta = 0.20), assuming a response rate to placebo of 40 percent.

All patients who underwent randomization were included in the analyses. Three patients were included who had base-line scores of less than 200 on the Crohn's disease activity index (scores, 119, 189, and 153). The index was miscalculated in two of these patients because they were obese. The inclusion of the other patient was a clear protocol violation. The primary outcome measure was a comparison of remission rates (Crohn's disease activity index, $\leq$150) at eight weeks among the four treatment groups, analyzed by the chi-square test.[20] The life-table method was used to compare the average length of time to remission in the four groups.[21] The base-line characteristics of the patients assigned to each group were compared in a descriptive fashion. Comparisons of changes in the score on the Crohn's disease activity index, the score on the inflammatory bowel disease questionnaire, and laboratory variables were performed by analysis of variance; if this analysis revealed significant differences, t-tests were used to compare the placebo group with the budesonide groups starting with the group receiving the highest dose.[20] The proportions of patients in each group who withdrew from the study, had adverse events, or had no response to the corticotropin stimulation test were compared by the chi-square test.[20] All outcome measures were analyzed with use of the last available value after the base-line measurement. All statistical analyses were two-sided, with an alpha error of 0.05.

Results

Patients

A total of 258 patients were randomly assigned to receive placebo or one of the three doses of budesonide. On average, 10 patients underwent randomization at each investigation site. The base-line characteristics did not differ significantly among the four groups (Table 1).

Early Termination of Therapy

A total of 119 patients (46 percent) did not complete the study (Table 2). Of these patients, 96 (81 percent) were withdrawn because of insufficient therapeutic effect. Insufficient effect was the reason for withdrawal in fewer patients receiving the 15-mg dose (28 percent) and the 9-mg dose (26 percent) of budesonide than the 3-mg dose (45 percent) or placebo (48 percent) ($P = 0.014$). Adverse events led to the withdrawal of 13 of the 119 patients (11 percent); the proportion withdrawn for this reason was similar in the active-treatment (10 of 192 patients, or 5.2 percent) and placebo (3 of 66 patients, or 4.5 percent)

groups. Seven of these patients were withdrawn because of increased disease activity: an inflammatory abdominal mass in three patients (one each in the 15-mg, 9-mg, and placebo groups) and bowel obstruction in four patients (one in the 15-mg group, two in the 9-mg group, and one in the placebo group). The causes in the six other patients were epigastric pain, joint swelling, and heartburn (one patient each in the 15-mg group); headaches and abdominal pain (one patient each in the 3-mg group); and urticaria (one patient in the placebo group). Ten patients were withdrawn because of noncompliance. No patients were lost to follow-up.

Table 2. Indications for Early Termination of the Study Drug.

Indication	Placebo (N = 66)	Budesonide 3 mg (N = 67)	Budesonide 9 mg (N = 61)	Budesonide 15 mg (N = 64)
		no. of patients (%)		
Adverse reaction	3 (4.5)	2 (3)	3 (5)	5 (8)
Insufficient therapeutic effect	32 (48)	30 (45)	16 (26)	18 (28)
Noncompliance	3 (4.5)	4 (6)	0	3 (5)
Total	38 (58)	36 (54)	19 (31)	26 (41)

Clinical Outcome of Therapy

The response rates are shown in Figure 1. After eight weeks of treatment, remission occurred in 51 percent of the patients receiving 9 mg of budesonide daily (95 percent confidence interval, 39 to 63 percent) and 43 percent of those receiving 15 mg daily (95 percent confidence interval, 31 to 55 percent), as compared with 20 percent of those receiving placebo ($P<0.001$ and $P = 0.009$, respectively). The 33 percent rate of remission in the group receiving 3 mg of budesonide daily (95 percent confidence interval, 21 to 44 percent) was not significantly different from the rate in the placebo group ($P = 0.13$). The rate of remission in the 9-mg group was also significantly greater than that in the 3-mg group ($P = 0.03$). The time to remission did not differ between the 9-mg and 15-mg treatment groups ($P = 0.70$). Thus, a daily dose of 9 mg of budesonide was the lowest effective dose for the induction of remission.

Table 1. Pretreatment Characteristics of 258 Patients with Crohn's Disease, According to Study Group.*

Characteristic†	Placebo (N = 66)	Budesonide 3 mg (N = 67)	Budesonide 9 mg (N = 61)	Budesonide 15 mg (N = 64)
Sex — M/F	25/41	20/47	23/38	29/35
Age — yr	32 (19–62)	30 (17–63)	37 (18–65)	31 (18–66)
Weight — kg	60 (40–137)	63 (36–103)	62 (42–102)	63 (42–102)
Disease site — no. of patients (%)				
Ileum	56 (85)	54 (81)	51 (84)	56 (88)
Ileum and colon	10 (15)	13 (19)	10 (16)	8 (12)
Prior resection — no. of patients (%)	34 (52)	25 (37)	29 (48)	30 (47)
Duration of disease — yr	6.3 (0.0–32.0)	5.3 (0.0–26.0)	5.9 (0.0–39.8)	6.1 (0.1–24.5)
Duration of study episode — mo	2.2 (0.0–37.8)	1.9 (0.1–34.9)	2.6 (0.0–31.0)	2.7 (0.0–33.7)
Abdominal mass — no. of patients (%)	17 (26)	14 (21)	21 (34)	14 (22)
Oral corticosteroid use 14 days before study — no. of patients (%)	25 (38)	30 (45)	26 (43)	30 (47)
Smoker — no. of patients (%)	38 (58)	33 (49)	28 (46)	30 (47)
IBDQ score‡	130±29 (68–197)	131±27 (76–179)	125±30 (69–198)	130±27 (75–186)
Crohn's disease activity index	287±73 (119–479)	293±69 (189–518)	296±63 (203–427)	285±55 (203–427)
Plasma cortisol — μg/dl§	12.1 (4.3–51.9)	12.0 (0.9–35.0)	11.8 (3.2–36.0)	11.5 (4.1–32.7)
Serum orosomucoid — g/liter	0.85 (0.33–1.81)	0.87 (0.13–1.94)	0.86 (0.47–2.00)	0.77 (0.34–1.88)
Serum C-reactive protein — mg/liter	4 (2–225)	10 (4–137)	4 (4–183)	4 (4–157)

*The differences between the groups were not significant ($P>0.1$). Plus–minus values are means ±SD.

†Unless stated otherwise, the values are medians, and ranges are given in parentheses.

‡IBDQ denotes inflammatory bowel disease questionnaire. The questionnaire was used to assess quality of life.

§The basal plasma cortisol reference limit was 7.2 μg per deciliter (200 nmol per liter). To convert values for plasma cortisol to nanomoles per liter, multiply by 27.6.

Scores on the Crohn's disease activity index and quality-of-life questionnaire are presented in Figure 2. As measured by the Crohn's disease activity index, the 9-mg dose of budesonide was most efficacious, with a mean decrease of 121 points (range, −124 to 284) after eight weeks of treatment, as compared with a decrease of 21 points (range, −184 to 275) in the placebo group ($P<0.001$). When compared with the drop in scores in the placebo group, the mean decrement of 63 points (range, −183 to 288) in the group given 3 mg of budesonide daily was also significant ($P = 0.02$). There was a significant reduction in the score on the Crohn's disease activity index after two weeks of therapy in patients given 9 mg or 15 mg of budesonide as compared with placebo ($P<0.001$), indicating the rapid onset of a therapeutic effect.

The score on the quality-of-life questionnaire was used to assess the patients' quality of life. Patients receiving 9 mg or 15 mg of budesonide a day had greater improvement in the quality of life than those receiving placebo ($P<0.001$ and $P = 0.012$, respectively) (Fig. 2). Patients receiving 9 mg of budesonide a day had greater improvement in the quality of life than those receiving 15 mg a day ($P = 0.034$); the difference includ-

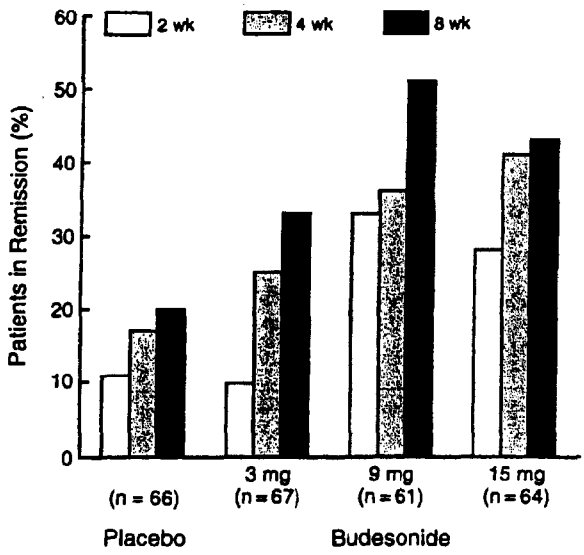


Figure 1. Percentage of Patients with Crohn's Disease in Remission at Each Study Visit, According to Treatment Group.

ed improvement in the categories of social and emotional function.

No significant differences between the four groups were found when changes in serum concentrations of orosomucoid and C-reactive protein from base line to the final visit were examined.

Subgroup Analysis

Two-way analysis of variance of remission rates showed no significant interaction between a beneficial effect of treatment and the patient's sex, severity of disease, location of disease, prior resection of diseased tissue, previous corticosteroid therapy, or smoking status.

Compliance

The mean rate of compliance of all patients who underwent randomization was 91 percent and was similar in all treatment groups (range, 89 to 95 percent).

Adverse Events

All reported adverse events were tabulated, whether or not they were considered to be related to the study medication. A total of 744 adverse events occurred in 215 of the 258 patients; events were reported for 88 percent of the patients given 15 mg of budesonide daily, 90 percent of those given 9 mg daily, 81 percent of those given 3 mg daily, and 76 percent of those given placebo. Reflecting the underlying disease, 41 percent (range, 37 to 49 percent) of the adverse events were classified as disorders of the gastrointestinal system; dyspepsia and nausea were the two most frequent events. The differences in the incidence of adverse events between the four groups were not significant.

Of the 744 events, 122 (16 percent) were classified as related to corticosteroids. The proportion of patients with corticosteroid-associated effects was not significantly different between the groups: 38 percent in the 15-mg group, 26 percent in the 9-mg group, 15 percent in the 3-mg group, and 26 percent in the placebo group. Although moon face was more common in the budesonide-treated patients than in those given placebo (7 percent vs. 2 percent, $P = 0.001$), the incidence of other symptoms and signs (acne, ankle edema, hirsutism, and buffalo hump) was similar in the two groups.

Serial comparisons of hematologic and biochemical variables showed no differences in the frequency or severity of abnormalities between the groups receiving active drug and the group receiving placebo.

Plasma Cortisol Responses to Therapy

The administration of budesonide at doses of 15 mg and 9 mg per day reduced the median plasma cortisol concentrations below base line (reference limit, 7.2 μg per deciliter) after two weeks of treatment (Table 3), and the concentrations remained below base line throughout the study. The median cortisol values in the group given 3 mg of budesonide daily and the group given placebo were not different from base-line values after eight weeks of treatment. After eight weeks of treatment, the proportion of patients with plasma cortisol values below the reference limit was higher in the 15-mg group (67 percent) and the 9-mg group (69 percent) than in the 3-mg group (30 per-

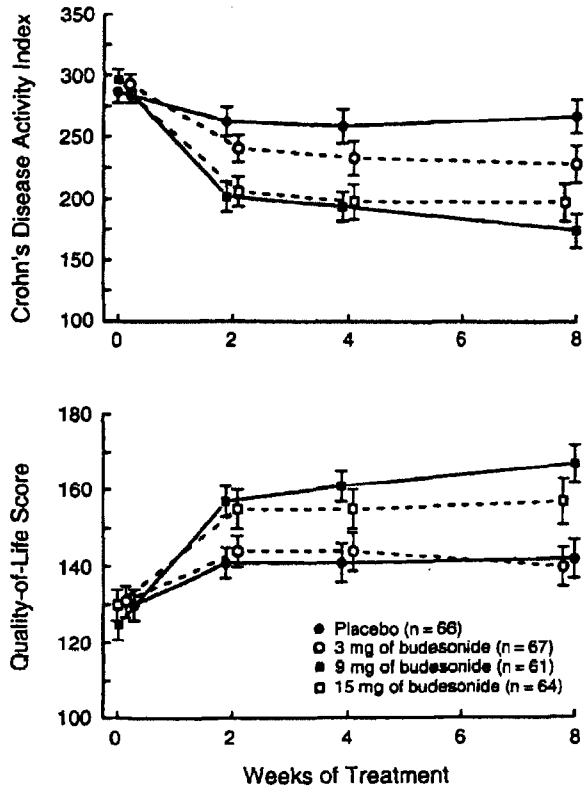


Figure 2. Mean (±SE) Scores on the Crohn's Disease Activity Index and the Quality-of-Life Questionnaire for Each Treatment Group at Each Study Visit.

Table 3. Trends in Plasma Cortisol Concentrations during the Eight-Week Treatment Period and after the Two-Week Taper Period.*

VARIABLE	BASE LINE	2 WK	4 WK	8 WK	10 WK
Plasma cortisol — μg/dl (range)					
Budesonide					
15 mg (n = 64)	11.5 (4.1–32.7)	3.2 (0.9–19.0)†‡	2.4 (0.9–32.1)†‡	2.6 (0.9–32.1)†‡	8.7 (0.9–32.1)†‡
9 mg (n = 61)	11.8 (3.2–36.0)	5.0 (0.9–21.1)†‡	4.9 (0.9–110.7)§¶	5.3 (0.9–40.1)†‡	7.9 (0.9–40.2)†‡
3 mg (n = 67)	12.0 (0.9–35.0)	9.8 (0.9–47.8)¶‖	9.4 (0.9–46.4)†	9.7 (0.9–36.7)§	11.7 (2.1–36.6)
Placebo (n = 66)	12.1 (4.3–51.9)	13.0 (3.3–48.3)	12.8 (5.0–43.1)	11.2 (3.9–59.9)	11.4 (3.2–59.9)
Plasma cortisol <7.2 μg/dl — no. of patients (%)					
Budesonide					
15 mg (n = 64)	9 (14)	40 (62)‡	43 (67)‡	43 (67)‡	27 (42)‡
9 mg (n = 61)	8 (13)	40 (66)‡	43 (70)‡	42 (69)‡	30 (49)‡
3 mg (n = 67)	11 (16)	21 (31)¶	24 (36)**	20 (30)¶	13 (19)
Placebo (n = 66)	6 (9)	9 (14)	9 (14)	9 (14)	9 (14)

*Plasma cortisol was measured between 8 and 10 a.m. Median values are given, with ranges in parentheses. The basal plasma cortisol reference limit was 7.2 μg per deciliter (200 nmol per liter). To convert values for plasma cortisol to nanomoles per liter, multiply by 27.6.

†P<0.001 for the comparison with base-line values.

‡P<0.001 for the comparison with changes in the placebo group.

§P<0.05 for the comparison with base-line values.

¶P<0.05 for the comparison with changes in the placebo group.

‖P<0.01 for the comparison with base-line values.

**P<0.01 for the comparison with changes in the placebo group.

cent) or the placebo group (14 percent). Before drug treatment, the proportion of patients with impaired responses to corticotropin stimulation was similar in the four groups: 13 percent in the placebo group, 21 percent in the 3-mg group, 13 percent in the 9-mg group, and 16 percent in the 15-mg group. After drug treatment, this proportion increased to 41 percent in the group given 15 mg of budesonide a day and to 50 percent in the group given 9 mg a day, as compared with 26 percent in the group given 3 mg a day and 19 percent in the group given placebo. The difference between the 9-mg group and the placebo group was significant (P = 0.006).

DISCUSSION

We found that budesonide induced remission in patients with mild-to-moderately-active Crohn's disease at a significantly higher rate than placebo. Daily doses of 9 or 15 mg of budesonide produced similar responses. The antiinflammatory action of budesonide is primarily topical,[9] whereas Crohn's disease damages all layers of the intestinal wall. Our findings suggest that a daily dose of 9 mg of budesonide may provide the maximal efficacy obtainable with a corticosteroid acting as a topical agent.

The 51 percent rate of clinical remission in the group of patients given 9 mg of budesonide a day in two divided doses is nearly identical to the rate reported in another study (52 percent), in which a 9-mg dose of budesonide given once daily was compared with prednisolone.[22] A single daily dose of budesonide may therefore be sufficient to achieve an optimal clinical response. In our study, analysis of the change in the score on the Crohn's disease activity index confirmed that the 9-mg dose of budesonide was the lowest effective dose. After two weeks of therapy, this score fell significantly in the groups of patients receiving 9 and 15 mg of budesonide per day; a near maximal reduction was reached by four weeks. Thus, the response to budesonide is rapid and similar to that after treatment of active Crohn's disease with oral corticosteroids.[3,6,7] Patients receiving 9 mg of budesonide daily had the greatest improvement in their quality of life. Scores on the quality-of-life questionnaire highly correlate with scores on the Crohn's disease activity index but provide a more comprehensive measure of patients' overall sense of well-being.[19] Improvements in social and emotional functions were noteworthy in our patients; such functions may be adversely affected by conventional oral corticosteroid treatment.

The proportion of patients who did not complete the study was relatively high (46 percent). The majority of patients (81 percent) were withdrawn because of insufficient therapeutic effect, primarily in the group given 3 mg of budesonide daily and the group given placebo. To minimize risk, the criteria for treatment failure were stringent.

Budesonide therapy was well tolerated: the frequency of adverse events was similar among budesonide-treated patients and those receiving placebo. Furthermore, the frequency of corticosteroid-associated events in patients receiving budesonide was not different from that in the placebo group. There was a greater frequency of moon face in the budesonide groups, which might imply a steroid-related effect. Alternatively, the clinical improvement may also improve nutritional status in some patients. The basal plasma cortisol concentrations were reduced in about 69 percent of the patients given 9 mg of budesonide daily in two divided doses — a much higher percentage than that reported after once-daily treatment with 9 mg of budesonide.[22] This difference may reflect differential adrenal responses to single-dose regimens as compared with divided-dose regimens. Measurement of basal plasma cortisol con-

centrations has limitations as an indicator of pituitary–adrenal function.[23] Our results indicate, however, that after a dose of 9 mg of budesonide a day (in two divided doses) a substantial proportion of patients (50 percent) also had impaired adrenal function, as measured by a corticotropin stimulation test. The clinical importance of biochemical suppression of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis after short-term corticosteroid administration is controversial, because tests of pituitary–adrenal function do not consistently correlate with responses to stress.[24] Nevertheless, corticosteroid supplementation seems prudent for patients receiving budesonide who require emergency surgery.

In conclusion, in our eight-week trial, an oral controlled-release preparation of budesonide at a dose of 9 mg per day was a well-tolerated and effective therapy for active Crohn's disease of the ileum and proximal colon.

Appendix

The investigators of the Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group are as follows: *Participating investigators:* University of Alberta, Edmonton: University Hospital, A.B.R. Thomson (chief investigator), V. Bain, R. Cherry, R. Fedorak, E. Lalor, R. Sherbaniuk, B. Yacyshyn, and P. Kierdekis; Royal Alexandra Hospital, R. Bailey and D. Meyer; University of British Columbia, Vancouver: University Hospital, H. Freeman (chief investigator) and Pauline Daws; Victoria General Hospital, S. Holland and M. Buytendorp; St. Paul's Hospital, S. Whittaker and A. Chang; University of Calgary, Calgary, Alta.: Foothills Hospital, L. Sutherland (chief investigator), N. Hershfield, K. MacCannell, J. Medding, L. Price, E. Shaffer, and N. Racicot; Calgary General Hospital, S. Bass (chief investigator), R. Bridges, P. Blustein, T. Lay, G. Van Rosendaal, and M. Watson; Dalhousie University, Halifax, N.S.: C.N. Williams (chief investigator), V. Vanzanten, D. Leddin, and J. Falkenham; Halifax Infirmary, R. Tanton (chief investigator) and P. Human; Camp Hill Hospital, G. Turnbull, G. Schep, and J. Woolnough; Laval University, Quebec, Que.: Hôpital Saint-François d'Assise, C. Dallaire (chief investigator), B. Rosseau, and F. Bernard; Hôtel-Dieu de Québec, R. Dube (chief investigator), P. Pare, A. Morin, and D. Lafrance; McGill University, Montreal: Jewish General Hospital, J. Lichter (chief investigator) and M. Poleski; Montreal General Hospital, D. Cleland (chief investigator), D. Daly, G. Wild, and S. Finenbine; Royal Victoria Hospital, P. Belliveau (chief investigator), W. Dauphince, S. Miskin, H. Sutherland, and C. Barber; McMaster University Health Sciences Centre, Hamilton, Ont.: J. Irvine (chief investigator), S. Collins, K. Croitoru, R. Hunt, S. Salina, and M. Donnelly; University of Manitoba, Winnipeg: St. Boniface Hospital, S. Baker (chief investigator) and A. Alvi; University of Montreal, Montreal: Hôpital Maisonneuve–Rosemont, A. Archambault (chief investigator), G. Jobin, and M.L. Trouve; Hôpital St. Luc, F. Martin (chief investigator) and M. Gagnon; Carleton University, Ottawa, Ont.: Ottawa Civic Hospital, R. Gillies (chief investigator), M. Champion, D. MacIntosh, D. Patel, A. Sekar, W. Thompson, and R. Fitzgerald; University of Saskatchewan, Saskatoon: Royal University Hospital, Saskatoon, L. Worobetz (chief investigator) and J. Osachoff; Pasqua Hospital, Regina, Sask.; J. McHattie (chief investigator) and J. Edwards; University of Toronto, Toronto: Mount Sinai Hospital, G.R. Greenberg (chief investigator), H. Steinhart, and A. Slater; St. Michael's Hospital, J. Baker (chief investigator), K.N. Jeejeebhoy, and G. McDermott; Sunnybrook Hospital, F. Saibil (chief investigator), L. Cohen, and S. Pearan; Toronto General Hospital, S.L. Wolman (chief investigator) and F. Habal; Women's College Hospital, S. Stafford; and University of Western Ontario, London: University Hospital, B.G. Feagan (chief investigator), W. Barnett, D. Bondy, J. McDonald, and M.B. Hopkins; Victoria Hospital, J. Howard, M. Belsheim, T. Ponich, W. Watson, and P. Gilmore; and St. Joseph's Hospital, R. Reynolds, D. Lloyd, I. Prokopiw, and L. Moyer.

Endocrinology Audit Investigators: University of British Columbia, Victoria: Victoria General Hospital, C. VonWestarp; University of Calgary, Calgary, Alta.: Foothills Hospital, S.L. Shumak; Dalhousie University, Halifax, N.S.: Halifax Infirmary Hospital, S.S.K. Reddy; University of Montreal, Montreal: Hôpital St. Luc, R. Belanger; and University of Toronto, Toronto: Toronto General Hospital, S.R. George.

Industry Participants: Astra Draco, Lund, Sweden: L.G. Nilsson, C. Seidegard, and T. Persson; and Astra Pharma Canada, Toronto: R. Jenkins, Ph.D.

References

1. Thomson ABR. Inflammatory bowel disease epidemiology: ongoing issues and new ideas: the Canadian perspective. Can J Gastroenterol 1993;9:142-8.
2. Singleton JW, Hanauer SB, Gitnick GL, et al. Mesalamine capsules for the treatment of active Crohn's disease: results of a 16-week trial. Gastroenterology 1993;104:1293-301.
3. Rijk MCM, van Hogezand RA, van Lier HJJ, van Tongeren JHM. Sulphasalazine and prednisone compared with sulphasalazine for treating active Crohn's disease: a double-blind, randomized, multicenter trial. Ann Intern Med 1991;114:445-50.
4. Sutherland L, Singleton J, Sessions J, et al. Double blind, placebo controlled trial of metronidazole in Crohn's disease. Gut 1991;32:1071-5.
5. O'Donoghue DP, Dawson AM, Powell-Tuck J, Bown RL, Lennard-Jones JE. Double-blind withdrawal trial of azathioprine as maintenance treatment for Crohn's disease. Lancet 1978;2:955-7.
6. Summers RW, Switz DM, Sessions JT Jr, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. Gastroenterology 1979; 77:847-69.
7. Malchow H, Ewe K, Brandes JW, et al. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. Gastroenterology 1984;86:249-66.
8. Singleton JW, Law DH, Kelley ML Jr, Mekhjian HS, Sturdevant RAL. National Cooperative Crohn's Disease Study: adverse reactions to study drugs. Gastroenterology.1979;77:870-82.
9. Brattsand R. Overview of newer glucocorticosteroid preparations for inflammatory bowel disease. Can J Gastroenterol 1990;4:407-14.
10. Dahlberg E, Thalen A, Brattsand R, et al. Correlation between chemical structure, receptor binding, and biological activity in some novel, highly active, 16α, 17α-acetyl-substituted glucocorticoids. Mol Pharmacol 1984; 25:70-8.
11. Brogden RN, McTavish D. Budesonide: an updated review of its pharmacological properties, and therapeutic efficacy in asthma and rhinitis. Drugs 1992;44:375-407. [Errata, Drugs 1992;44:1012, 1993;45:130.]
12. The Danish Budesonide Study Group. Budesonide enema in distal ulcerative colitis: a randomized dose-response trial with prednisolone enema as positive control. Scand J Gastroenterol 1991;26:1225-30.
13. Bianchi Porro G, Campieri M, Bianchi P, et al. Comparative trial of budesonide and methylprednisolone enemas in the treatment of ulcerative colitis. Gastroenterology 1992;102:Suppl:A595. abstract.
14. Edsbäcker S, Wollmer P, Nilsson A, Nilsson M. Pharmacokinetics and gastrointestinal transit of budesonide controlled ileal release (CIR) capsules. Gastroenterology 1993;104:Suppl:A695. abstract.
15. Wolman SL, Greenberg GR. Oral budesonide in active Crohn's disease: an initial experience. Gastroenterology 1991;100:Suppl:A263. abstract.
16. Löfberg R, Danielsson Å, Salde L. Oral budesonide in active ileocecal Crohn's disease — a pilot trial with a topically acting steroid. Gastroenterology 1991;100:Suppl:A226. abstract.
17. Best WR, Becktel JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index: National Cooperative Crohn's Disease Study. Gastroenterology 1976;70:439-44.
18. Guyatt GH, Mitchell A, Irvine EJ, et al. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1989;96: 804-10.
19. Irvine EJ, Feagan B, Rochon J, et al. Quality of life: a valid and reliable measure of therapeutic efficacy in the treatment of inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1994;106:287-96.
20. Lindgren BW. Statistical theory. 3rd ed. New York: MacMillan, 1976.
21. Kotz S, Johnson NL, eds. Encyclopedia of statistical sciences. Vol. 9. New York: John Wiley, 1988.
22. Rutgeerts P, Löfberg R, Malchow H, et al. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. N Engl J Med 1994;331:842-5.
23. Schlaghecke R, Kornely E, Santen RT, Ridderskamp P. The effect of long-term glucocorticoid therapy on pituitary–adrenal responses to exogenous corticotropin-releasing hormone. N Engl J Med 1992;326:226-30.
24. Christy NP. Pituitary–adrenal function during corticosteroid therapy: learning to live with uncertainty. N Engl J Med 1992;326:266-7.

AMERICAN GASTROENTEROLOGICAL ASSOCIATION INSTITUTE

American Gastroenterological Association Institute Medical Position Statement on Corticosteroids, Immunomodulators, and Infliximab in Inflammatory Bowel Disease

See CME Quiz on page 932.

The following recommendations were developed to assist physicians in the appropriate use of medications to treat patients with inflammatory bowel disease (IBD). These recommendations represent the results of many years of research and many collaborative efforts. The medications reviewed include corticosteroids, azathioprine (AZA), 6-mercaptopurine (6-MP), methotrexate, mycophenolate mofetil, cyclosporine, and infliximab.

Corticosteroids

Corticosteroids are potent, rapidly acting oral, topical, or parenteral agents used for acute treatment of patients with moderate to severe relapses of IBD. Budesonide (Entocort; AstraZeneca Pharmaceuticals, Wayne, PA) is a poorly absorbed corticosteroid with limited bioavailability due to extensive first-pass metabolism (degraded by the liver and red blood cells) that can produce therapeutic benefit with reduced systemic toxicity in patients with ileocecal Crohn's disease (CD). Topical agents in the form of suppositories or foam have been used to treat patients with proctitis, whereas enemas are effective for application in patients with disease up to the splenic flexure.

Recommendations for Corticosteroid Use

Mild to moderate IBD.

- Ileal-release preparations of budesonide (Entocort) are indicated for the treatment of patients with ileal and right-sided colonic CD. Ileal-release preparations of budesonide are not effective in patients with ulcerative colitis (UC). (Grade A)
- The use of conventional corticosteroids such as prednisone is generally reserved for patients with moderate to severe disease who failed to respond to first-line therapies for IBD such as mesalamine (UC) or budesonide (CD). (Grade B)
- Topical therapy with either hydrocortisone (Grade A) or budesonide (Grade B) is effective for distal colonic inflammation.

Moderate to severe IBD.

- Corticosteroids such as prednisone are effective in both patients with CD and patients with UC. (Grade A)
- Corticosteroids are not effective for the treatment of patients with perianal fistulas (Grade C).

Severe and fulminant IBD.

- Hospitalization for parenteral corticosteroids is indicated for patients failing to respond to oral corticosteroids or for patients with severe disease with UC (Grade A) or CD (Grade B).

Maintenance therapy.

- Conventional corticosteroids are not efficacious in maintenance treatment of patients with CD (Grade A) or patients with UC (Grade B).
- Budesonide therapy is effective in the maintenance of short-term (3 months) but not long-term (1 year) remission compared with placebo in patients with mild to moderate ileocecal CD. (Grade A)

Dosing and tapering for IBD.

- Dosages in the range of 40–60 mg/day or 1 $mg \cdot kg^{-1} \cdot day^{-1}$ of prednisone or equivalent are effective for induction of remission. (Grade A)
- Induction of response averages 7–14 days. A gradual taper by 5 mg/wk of prednisone (or equivalent corticosteroid) to a dose of 20 mg and then 2.5–5 mg/wk below 20 mg is recommended. (Grade B)
- Budesonide may be tapered gradually from the initial induction dose of 9 mg to doses of 6 mg and subsequently 3 mg. Budesonide does suppress the adrenocortical axis; clinicians should evaluate for

© 2006 by the American Gastroenterological Association Institute
0016-5085/06/$32.00
doi:10.1053/j.gastro.2006.01.047

adrenal insufficiency as warranted by clinical symptoms. (Grade C)

- An inability to taper corticosteroids is an indication for antimetabolite and/or infliximab therapy (see following text). (Grade A)
- For patients failing to respond to 7–14 days of high-dose oral prednisone or equivalent corticosteroid therapy, parenteral corticosteroids are indicated. (Grade C)
- Dosages for parenteral corticosteroids typically are in the range of methylprednisolone 40–60 mg/day or hydrocortisone 200–300 mg/day. (Grade A)

Monitoring for complications.

- Periodic bone mineral density assessment is recommended for patients on long-term corticosteroid therapy (>3 months). (Grade A)
- Annual ophthalmologic examinations are recommended for patients on long-term corticosteroid therapy. (Grade C)
- Patients with corticosteroid use within the past year are at greater risk for adrenal insufficiency, especially following surgery, and may need stress-dose corticosteroids perioperatively. (Grade C)
- Patients who are using corticosteroids should be monitored for glucose intolerance and other metabolic abnormalities. (Grade B)
- Patients being treated with corticosteroids are at increased risk for infectious complications. (Grade B)

AZA/6-MP

AZA and 6-MP are chemically related immunomodulators. AZA is nonenzymatically converted to 6-MP. Their onset of full activity is slow and may take 3 months. 6-MP and AZA are members of the thiopurine class of medications and are commonly used to treat patients with CD and UC who are corticosteroid dependent in an attempt to withdraw corticosteroids and maintain patients in remission off corticosteroids. AZA and 6-MP have also been shown in some studies to reduce clinical and endoscopic postoperative recurrence of CD.

Recommendations for AZA/6-MP Use

- When initiating therapy with either 6-MP or AZA, measurement of complete blood count with differential is advocated at least every other week as long as doses of medications are being adjusted. Thereafter, the measurement of complete blood count with differential should be performed as clinically appropriate at least once every 3 months. Periodic measurement of liver-associated chemistries is also advocated. (Grade C)
- Current Food and Drug Administration (FDA) recommendations suggest that individuals should have thiopurine methyltransferase (TPMT) genotype or phenotype assessed before initiation of therapy with AZA or 6-MP in an effort to detect individuals who have low enzyme activity (or who are homozygous deficient in TPMT) in an effort to avert AZA or 6-MP therapy and thus avoid potential adverse events. Individuals who have intermediate or normal TPMT activity (wild type or heterozygotes) need measurement of frequent complete blood counts (as above) in addition to TPMT assessment because these individuals may still develop myelosuppression subsequent to use of AZA or 6-MP. (Grade B)
- Long-term treatment with corticosteroids is undesirable. Patients with chronic active corticosteroid-dependent disease (either CD or UC) should be treated with AZA 2.0–3.0 $mg \cdot kg^{-1} \cdot day^{-1}$ or 6-MP 1.0–1.5 $mg \cdot kg^{-1} \cdot day^{-1}$ in an effort to lower or preferably eliminate corticosteroid use. Infliximab is another option in this situation, as is combination infliximab/antimetabolite therapy. (Grade A)
- Individual patients with either CD or UC who experience a severe flare of disease requiring corticosteroid treatment or require re-treatment during the year with another course of corticosteroids should be considered for initiation of therapy with AZA 2.0–3.0 $mg \cdot kg^{-1} \cdot day^{-1}$ or 6-MP 1.0–1.5 $mg \cdot kg^{-1} \cdot day^{-1}$ in an effort to avoid future corticosteroid use (Grade C). Infliximab is another option in this situation, as is combination infliximab/antimetabolite therapy.
- 6-MP (and likely AZA) is modestly effective for decreasing postoperative recurrence in CD both endoscopically and clinically. Use of this agent should be considered for patients at high risk for postoperative recurrences or in whom postoperative recurrence would have deleterious effects. (Grade B)
- Some studies have shown AZA 2.0–3.0 $mg \cdot kg^{-1} \cdot day^{-1}$ or 6-MP 1.0–1.5 $mg \cdot kg^{-1} \cdot day^{-1}$ to have some efficacy in treating and healing perianal and enteric fistulae. (Grade C)
- Thiopurine metabolite monitoring in the treatment

of patients with 6-MP or AZA is useful when attempting to determine medical noncompliance and may be helpful for optimizing dose and monitoring for toxicity. (Grade C)

- AZA 2.0–3.0 $mg \cdot kg^{-1} \cdot day^{-1}$ or 6-MP 1.0–1.5 $mg \cdot kg^{-1} \cdot day^{-1}$ is effective for maintenance of remission in patients with CD regardless of disease distribution. (Grade A)
- AZA 2.0–3.0 $mg \cdot kg^{-1} \cdot day^{-1}$ or 6-MP 1.0–1.5 $mg \cdot kg^{-1} \cdot day^{-1}$ is effective for reducing corticosteroid dose in patients with UC regardless of disease distribution (Grade A). These drugs may also be effective in maintaining remission in patients with UC, but data are conflicting and this has not been confirmed by large well-controlled studies.
- Patients with gastrointestinal intolerance (except for fever, pancreatitis, or hypersensitivity reactions) to AZA may be cautiously tried on 6-MP before being considered for other therapy or surgery (Grade C). Similarly, patients with gastrointestinal intolerance (except for fever, pancreatitis, or hypersensitivity reactions) to 6-MP may be cautiously tried on AZA before being considered for other therapy or surgery (Grade C).

Methotrexate

Methotrexate has been used in clinical medicine for nearly half a century. This agent induces clinical response more rapidly than 6-MP or AZA in patients with IBD. Over the course of the past decade, evidence has shown that methotrexate has an emerging role for the treatment of patients with CD.

Recommendations for Methotrexate Use

- Parenteral methotrexate is indicated for induction of remission in patients with active CD. (Grade B)
- Parenteral methotrexate is indicated for maintenance of remission in patients with inactive CD. (Grade B)
- The currently available evidence supports the use of methotrexate for induction of remission with corticosteroid withdrawal in patients with active CD who are corticosteroid dependent. (Grade B)
- Methotrexate maintenance therapy (15–25 mg intramuscularly weekly) is effective for patients whose active CD has responded to intramuscular methotrexate. (Grade A)
- Methotrexate 25 mg intramuscularly weekly for up to 16 weeks followed by 15 mg intramuscularly weekly is effective in patients with chronic active CD. (Grade A)
- Methotrexate is absolutely contraindicated in pregnancy. (Grade B)
- The currently available evidence is insufficient to support the use of methotrexate for the induction or maintenance of remission in patients with active UC. (Grade B)
- Routine monitoring of laboratory parameters, including complete blood counts and liver-associated laboratory chemistries, is recommended in patients who are treated with methotrexate. (Grade C)
- Patients with persistently abnormal liver-associated chemistries should either discontinue therapy with methotrexate or undergo liver biopsy. (Grade C)

Mycophenolate Mofetil

Mycophenolate mofetil inhibits lymphocyte proliferation by selectively blocking the synthesis of guanosine nucleotide in T cells. Its use in IBD was first proposed as an alternative immunosuppressive in patients intolerant to AZA or 6-MP. Early enthusiasm over the use of mycophenolate mofetil has been tempered by studies that showed lower efficacy rates and a higher incidence of patient intolerance.

This lack of convincing evidence of efficacy, coupled with concerning safety data, make it difficult to justify the use of mycophenolate mofetil in the treatment of patients with IBD at this time.

Cyclosporine

Cyclosporine has a rapid onset of action (more rapid than AZA, 6-MP, or methotrexate) and when administered intravenously has been shown to be effective in the management of patients with severe UC. It often demonstrates clinical efficacy within 1 week when administered intravenously. Oral cyclosporine has a possible role in the induction of a clinical response in UC and shortterm in the maintenance of an intravenous cyclosporine-induced response, allowing time for the slow-acting purine analogues to become effective. Its efficacy in patients with luminal CD has only been shown for higher doses, and the risks of therapy may not warrant its use. Intravenous cyclosporine is effective for the treatment of patients with fistulizing CD; however, toxicity has limited its applicability, and when administered orally, disease often reflares.

Recommendations for Cyclosporine Use

- Intravenous cyclosporine is effective as a means of avoiding surgery in patients with severe corticosteroid-refractory UC. (Grade A)
- Intravenous cyclosporine at 2–4 $mg \cdot kg^{-1} \cdot day^{-1}$ or colectomy should be considered if a patient with severe UC has failed to respond to medical therapy with 7–10 days of high-dose oral or parenteral corticosteroids. (Grade B)
- Concomitant administration of intravenous corticosteroids is recommended, but not required, to induce a clinical response in patients with severe UC receiving intravenous cyclosporine. (Grade B)
- A response or remission induced with intravenous cyclosporine in patients with IBD typically requires continuation of therapy with oral cyclosporine for a few months, along with a tapering dose of corticosteroids, initiation of AZA or 6-MP therapy, and prophylaxis against *Pneumocystis carinii* (Grade B). The purine analogue should be continued as maintenance therapy (Grade B).
- Oral cyclosporine is efficacious in patients with corticosteroid-refractory UC (Grade C) but requires AZA or 6-MP for maintenance of remission (Grade C).
- Neither intravenous (Grade C) nor oral (Grade A) low-dose cyclosporine has proven efficacy in patients with luminal CD. High-dose oral cyclosporine (7.6 mg/kg) has short-term efficacy (Grade B).
- Intravenous cyclosporine is effective for the treatment of patients with fistulizing CD (Grade B). AZA or 6-MP should then be used for maintenance of fistula closure (Grade C).

Infliximab

Infliximab is a chimeric monoclonal antibody to human tumor necrosis factor α that was introduced into clinical practice in the United States in 1998. Infliximab is effective for the treatment of patients with inflammatory and fistulizing CD that has failed to respond to other therapies. Several recent studies have shown efficacy of infliximab in the treatment of patients with UC.
Indications for infliximab use include the following:

- Treatment of patients with CD who do not achieve adequate clinical response despite treatment with conventional therapy. Patients who respond to induction therapy should receive maintenance therapy.
- Treatment of fistulizing CD. Patients who respond to induction therapy should receive maintenance therapy.
- Treatment of patients with UC who do not achieve adequate clinical response despite treatment with conventional therapy. Patients who respond to induction therapy should receive maintenance therapy.

Recommendations for Infliximab Use

The recommended initial dose of infliximab for all IBD indications is 5 mg/kg body wt, administered by intravenous infusion over 2 hours in an induction regimen of 3 doses at weeks 0, 2, and 6. This should be followed by maintenance therapy every 8 weeks in patients who respond. For patients with CD who respond and then lose their response, consideration may be given to treatment with 10 mg/kg. The treatment should be administered under the supervision and control of a specialized health care deliverer, with emergency equipment for severe infusion reactions available. A follow-up observation period of approximately 1 hour is advocated. Current indications for infliximab include the following:

1. Treatment of moderately to severely active CD or UC in patients who have not responded despite complete and adequate therapy with a corticosteroid or an immunosuppressive agent (AZA, 6-MP, or methotrexate). These patients are individuals who are resistant to medical therapy (complete and adequate therapy with a corticosteroid or an immunosuppressive agent) or who cannot receive such therapies due to intolerance to medications (corticosteroids or medical contraindications [therapy intolerant]).

For induction therapy, the administration of infliximab at time 0 and 2 and 6 weeks is recommended; in the case of nonresponse to 3 infusions, further treatment with infliximab is not recommended.
Withdrawal or tapering of concomitant corticosteroid therapy: if a patient is on infliximab and achieves remission, an attempt to withdraw or taper any concomitant corticosteroid therapy is sensible.
Patients who respond to induction therapy should receive maintenance therapy with infusions every 8 weeks.

2. Treatment of CD with fistulas in patients who have not responded despite complete and adequate therapy with conventional treatments (including antibiotics, surgical drainage with examination under anesthesia, and/or immunosuppressive therapy): the use of infliximab should be avoided in patients with known hypersensitivity to infliximab, active infections, demyelinating disorders, severe congestive heart failure, and current or recent malignancy. Appropriate screening for latent and active

tuberculosis should be performed on all patients before administration of infliximab.

Although there is evidence-based data to support the use of corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in the treatment of patients with IBD, there are many aspects of therapy with these agents for which the data are lacking or inadequate. Additional prospective data are needed to resolve the areas of controversy. The gastroenterologist who uses these agents must have a clear understanding of the proven benefits and risks of these therapies to provide optimal care to the patient with IBD.

GARY R. LICHTENSTEIN
Hospital of the University of Pennsylvania
University of Pennsylvania School of Medicine
Philadelphia, Pennsylvania

MARIA T. ABREU
Mount Sinai School of Medicine
Mount Sinai Medical Center
New York, New York

RUSSELL COHEN
University of Chicago Hospitals
University of Chicago School of Medicine
Chicago, Illinois

WILLIAM TREMAINE
Mayo Clinic College of Medicine
Mayo Clinic
Rochester, Minnesota

Address requests for reprints to: Chair, Clinical Practice and Economics Committee, AGA National Office, c/o Membership Department, 4930 Del Ray Avenue, Bethesda, Maryland 20814. fax: (301) 654-5920.

Dr. Lichtenstein is a consultant for Abbott Corporation, Astra-Zeneca, Inc., Axcan Corporation, Berlex, Centocor, Inc., Elan, Genetics Institute, Human Genome Sciences, Inkine, Inc., Intesco Corporation, ISIS Corporation, Millenium Pharmaceuticals, Otsuka Corporation, Proctor and Gamble, Prometheus Laboratories, Inc., Protein Design Labs, Protomed Scientific, Salix Pharmaceuticals, Schering-Plough Corporation, Serono, Shire Pharmaceuticals, Smith Kline Beecham Corporation, Solvay Pharmaceuticals, Synta Pharmaceuticals, UCB, and Wyeth.

Dr. Tremaine is a consultant for Procter and Gamble, NPS Pharma, and Solvay Pharma.

Dr. Abreu is a consultant for Procter and Gamble, Abbott, UCB, Prometheus, and Salix.

Dr. Cohen is a consultant for Salix, Centocor, Abbott, Elan, Isis, Kenwood, McNeil, Pfizer, Protein Design Labs, Astra-Zeneca, Axcan-Scandipharm, Procter and Gamble, Salix, Solvay, and Shire.

This document presents the official recommendations of the American Gastroenterological Association (AGA) on "Corticosteroids, Immunomodulators, and Infliximab in Inflammatory Bowel Disease." It was approved by the Clinical Practice and Economics Committee on November 22, 2005, and by the AGA Governing Board on January 12, 2006.

The Medical Position Statements (MPS) developed under the aegis of the American Gastroenterological Association (AGA) and its Clinical Practice and Economics Committee (CPEC) were approved by the AGA Governing Board. The data used to formulate these recommendations are derived from the data available at the time of their creation and may be supplemented and updated as new information is assimilated. These recommendations are intended for adult patients, with the intent of suggesting preferred approaches to specific medical issues or problems. They are based upon the interpretation and assimilation of scientifically valid research, derived from a comprehensive review of published literature. Ideally, the intent is to provide evidence based upon prospective, randomized placebo-controlled trials; however, when this is not possible, the use of experts' consensus may occur. The recommendations are intended to apply to health care providers of all specialties. It is important to stress that these recommendations should not be construed as a standard of care. The AGA stresses that the final decision regarding the care of the patient should be made by the physician with a focus on all aspects of the patient's current medical situation.

DBUIN - 500

A COMPARISON OF BUDESONIDE WITH PREDNISOLONE FOR ACTIVE CROHN'S DISEASE

PAUL RUTGEERTS, M.D., PH.D., ROBERT LÖFBERG, M.D., PH.D., HELMUT MALCHOW, M.D., PH.D., CORNELIS LAMERS, M.D., PH.D., GUNNAR OLAISON, M.D., PH.D., DEREK JEWELL, M.D., PH.D., ÅKE DANIELSSON, M.D., PH.D., HARALD GOEBELL, M.D., PH.D., OLE ØSTERGAARD THOMSEN, M.D., PH.D., HERTWIG LORENZ-MEYER, M.D., PH.D., HUMPHREY HODGSON, M.D., PH.D., TORE PERSSON, PH.D., AND CECILIA SEIDEGÅRD, PH.D.

Abstract *Background.* Patients with active Crohn's disease are often treated with corticosteroids, but the treatment has many side effects. Budesonide is a potent, well-absorbed corticosteroid, but because of a high rate of first-pass metabolism in the liver, its systemic bioavailability is low.

Methods. We conducted a randomized, double-blind, 10-week trial comparing the efficacy and safety of an oral controlled-release form of budesonide with the efficacy and safety of prednisolone in 176 patients with active ileal or ileocecal Crohn's disease (88 patients in each treatment group). The dose of budesonide was 9 mg per day for eight weeks and then 6 mg per day for two weeks. The dose of prednisolone was 40 mg per day for two weeks, after which it was gradually reduced to 5 mg per day during the last week.

Results. At 10 weeks, 53 percent of the patients treated with budesonide were in remission (defined as a score ≤150 on the Crohn's disease activity index), as compared with 66 percent of those treated with prednisolone ($P = 0.12$). The mean score on the Crohn's disease activity index decreased from 275 to 175 in the budesonide group and from 279 to 136 in the prednisolone group ($P = 0.001$). Corticosteroid-associated side effects were significantly less common in the budesonide group (29 vs. 48 patients, $P = 0.003$). Two patients in the prednisolone group had serious complications (one had intestinal perforation and one an abdominal-wall fistula). The mean morning plasma cortisol concentration was significantly lower in the prednisolone group than in the budesonide group after 4 weeks ($P<0.001$) and 8 weeks ($P = 0.02$) of therapy, but not after 10 weeks.

Conclusions. Among patients with active Crohn's disease, both controlled-release budesonide and prednisolone are effective in inducing remission. In this trial, prednisolone reduced scores on the Crohn's disease activity index more, whereas with budesonide there were fewer glucocorticoid-associated side effects and less suppression of pituitary–adrenal function. (N Engl J Med 1994;331:842-5.)

CORTICOSTEROIDS are effective therapy in patients with active Crohn's disease, but they have important systemic side effects. These may occur even during short-term treatment, and some, such as skin striae or cataracts, are irreversible. A variety of corticosteroid analogues that are topically active but systemically much less active than conventional corticosteroids have been developed for the treatment of asthma and rhinitis.[1] One of these analogues, budesonide, which has a strong affinity for the corticosteroid receptor and is a potent antiinflammatory agent,[2] has been used in patients with inflammatory bowel disease. When given orally or rectally, it suppresses inflammation in the bowel. Its systemic bioavailability, however, is low (10 to 15 percent) because it is rapidly metabolized by cytochrome P-450 enzymes in the liver.[3] When given as an enema, a 2-mg dose of budesonide is as efficacious as a 25-mg dose of prednisolone sodium phosphate for the treatment of patients with active distal ulcerative colitis but causes little or no suppression of pituitary–adrenal function.[4-6] A controlled-ileal-release formulation of budesonide has been developed to deliver the active drug to the ileal and ileocecal area,[7] and in a pilot study budesonide formulated in this way was effective in a small group of patients with active ileal or ileocecal Crohn's disease.[8] In this study we compared the efficacy and safety of oral controlled-release budesonide with the efficacy and safety of prednisolone in patients with active ileal and ileocecal Crohn's disease.

From the Department of Gastroenterology, Leuven University Hospital, Leuven, Belgium (P.R.); the Department of Gastroenterology, Huddinge University Hospital, Huddinge, Sweden (R.L.); Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität zu Köln, Leverkusen, Germany (H.M.); the Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital, Leiden, the Netherlands (C.L.); the Department of Gastroenterology, University Hospital, Linköping, Sweden (G.O.); the Gastroenterology Unit, Radcliffe Infirmary, Oxford, United Kingdom (D.J.); the Medical Department, University Hospital, Umeå, Sweden (Å.D.); Medizinische Klinik und Poliklinik der Universität Essen, Essen, Germany (H.G.); Medical Department C, Herlev University Hospital, Herlev, Denmark (O.Ø.T.); Städtisches Krankenhaus Friedrichshafen, Friedrichshafen, Germany (H.L.-M.); Hammersmith Hospital, London (H.H.); and the Departments of Biostatistics and Data Processing (T.P.) and Clinical Research and Development (C.S.), Astra Draco, Lund, Sweden. Address reprint requests to Dr. Rutgeerts at University Hospital, B-3000 Leuven, Belgium.

Supported by Astra Draco.

METHODS

Selection of Patients

The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the ethics committees at all centers. All patients gave written or oral informed consent. We studied 176 patients 18 years of age or older who had active Crohn's disease, defined as a score of 200 or higher on the Crohn's disease activity index (described below), that was confined to the ileal or ileocecal region (with or without involvement of the ascending colon) and in whom treatment with an oral corticosteroid alone was judged suitable by the investigator.

Patients were not eligible if they had had an ileostomy or small-bowel resection exceeding 100 cm; had complications including abscesses, perforations, and active fistulas; or had discontinued corticosteroid therapy within the preceding two weeks. Patients with concomitant active peptic ulcer or clinically important hepatic, renal, cardiovascular, or psychiatric conditions were excluded, as were patients considered to be candidates for immediate surgery — for example, those with known fibrous intestinal strictures.

Study Drugs

The controlled-ileal-release gelatin capsules of budesonide used in the study (Entocort CIR, Astra Draco, Lund, Sweden) contain acid-stable microgranules of budesonide in ethylcellulose and are coated with a layer of methacrylic acid copolymer (Eudragit L100-55) that dissolves at a pH above 5.5. The formulation releases budesonide during passage through the distal part of the ileum and the ascending colon.[7] In normal subjects, the absorption of budeso-

nide administered in this way ranges from 52 to 79 percent; the mean absorption time is 6.4 hours, and the systemic bioavailability averages 9.3 percent.[7] Prednisolone was obtained from AS Hydro Pharma (Elverum, Norway). The drugs were provided in blister packages that were turned in by the patient at each clinic visit. Unopened packages were counted to determine compliance. Patients were considered noncompliant if they returned more than 25 percent of the packages unused.

Trial Design

The trial was a randomized, double-blind, double-dummy study performed at 11 centers in Europe. There was separate randomization of patients in blocks of four at each center. The mean duration of treatment was 10 weeks. The study drugs were taken in the morning before breakfast. Patients treated with prednisolone received 40 mg daily for two weeks, 30 mg for two weeks, and 25 mg for two weeks. The daily dose was then decreased by 5 mg each week for the last four weeks. Patients treated with budesonide received 9 mg daily for eight weeks and then 6 mg daily for the last two weeks. All patients received budesonide capsules and prednisolone tablets simultaneously, but in each case one of the pills was an identical-appearing placebo. No medications for Crohn's disease, other than antidiarrheal drugs such as loperamide or diphenoxylate, were allowed.

Disease activity was assessed before treatment and after 2, 4, 8, and 10 weeks with two clinical indexes, the Crohn's disease activity index[9] and the Harvey–Bradshaw index,[10] and three measures of inflammation: the erythrocyte sedimentation rate and the serum concentrations of C-reactive protein and orosomucoid. The Crohn's disease activity index is based on symptoms and signs, clinical examination, and the hematocrit value, and scores range from 0 (no active disease) to 700 (severe disease). The Harvey–Bradshaw index is a similar index, with scores ranging from 0 to 25. The patients were asked to record on diary cards each day their general well-being, the characteristics and frequency of their stools, and their intake of antidiarrheal drugs. Generally, each patient was examined by the same investigator, who then used the diary results and examination findings to calculate each index. Safety assessments at each visit consisted of the recording of any symptoms, clinical chemical and hematologic measurements, and an examination by the investigator for corticosteroid-associated side effects. Blood samples to measure plasma cortisol were drawn at each visit between 8 and 10 a.m., always at the same time for each patient. The samples were analyzed at Astra Draco by modified high-performance liquid chromatography.[11] The normal reference range for plasma cortisol was 5.4 to 19.6 μg per deciliter (150 to 540 nmol per liter).

Statistical Analysis

On the basis of data from the National Cooperative Crohn's Disease study,[12] the remission rate in the prednisolone group was expected to be 70 percent. We assumed that the remission rate among patients treated with budesonide would be similar. The primary variable in the study was the score on the Crohn's disease activity index after 4, 8, and 10 weeks of treatment. The two groups were compared with respect to the rates of remission (defined as a score of 150 or lower on the Crohn's disease activity index) or success (defined as a score of 150 or lower or a decrease of at least 100 units in the score) at each visit. For all variables assessed, t-tests were used to compare the two treatment groups with respect to the changes from entry. Comparisons of proportions were made by chi-square tests with Yates' correction. The analyses were based on all patients treated. When a patient was lost to follow-up, the last available values were used in the analyses. All statistical tests were two-tailed. P values of 0.05 or below were considered to indicate statistical significance.

Results

The 88 patients assigned to each treatment group were well matched (Table 1). Thirty-one patients withdrew from the study (16 in the budesonide group and 15 in the prednisolone group), mostly as a result of therapeutic failure (14 patients in the budesonide group and 9 in the prednisolone group). Two serious adverse events (an intestinal perforation in one patient and an abdominal-wall fistula in another) caused treatment to be discontinued in two patients in the prednisolone group. Other reasons for discontinuation were noncompliance (two patients), drug allergy (one patient), pregnancy (one patient), and erroneous inclusion in the study (two patients). Two patients in each group withdrew before week 2 and are therefore not included in the efficacy analysis. The number of patients studied at the 11 centers ranged from 5 to 44.

Table 1. Base-Line Characteristics of Patients with Active Crohn's Disease Treated with Budesonide or Prednisolone.*

Characteristic	Budesonide Group (N = 88)	Prednisolone Group (N = 88)
Sex (M/F)	30/58	37/51
Age (yr)	35±11	36±14
Weight (kg)	63±12	64±14
Crohn's disease activity index	275±64	279±54
Harvey–Bradshaw index	9.3±3.6	9.3±3.5
Disease duration (yr)	7±6	7±6
Previous bowel resection (no. of patients)	43	32
Time since resection (yr)	5±5	6±5
Length of resection (cm)	49±26	52±24

*Plus–minus values are means ±SD.

Clinical Efficacy

After two weeks of treatment, 39 patients (45 percent) in the budesonide group and 48 patients (56 percent) in the prednisolone group were in clinical remission (P = 0.22). The respective figures were 40 percent and 67 percent (P<0.001) at 4 weeks, 52 percent and 65 percent (P = 0.12) at 8 weeks, and 53 percent and 66 percent (P = 0.12) at 10 weeks (Fig. 1). The pattern of success rates was similar: 52 patients (60 percent) in the budesonide group and 64 patients (74 percent) in the prednisolone group ful-

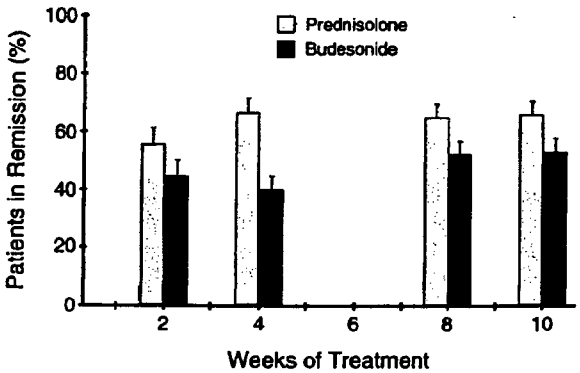


Figure 1. Mean (+SE) Proportion of Patients with Crohn's Disease in Remission after 2, 4, 8, and 10 Weeks of Treatment with Prednisolone or Budesonide.

Remission was defined as a score of 150 or lower on the Crohn's disease activity index.

filled the requirements for treatment success after 10 weeks (P = 0.06). There was no significant difference between centers with respect to remission and success rates.

Scores on the Crohn's disease activity index decreased in both groups after two weeks of treatment (Fig. 2). The mean decrease in the budesonide group at that time was 101 points, as compared with 130 in the prednisolone group. During the 10-week treatment period, the mean score decreased from 275 to 175 in the budesonide group and from 279 to 136 in the prednisolone group (P = 0.001). Each variable used in the Crohn's disease activity index was also analyzed separately. The patients in the prednisolone group had a greater decrease in the number of liquid or soft stools and a greater increase in body weight and general well-being at most time points. The pattern of changes in the Harvey–Bradshaw index was similar, but the values had a larger coefficient of variation.

Indicators of Inflammation

The mean (±SD) erythrocyte sedimentation rates were 27±18 and 25±18 mm per hour in the budesonide group before the study and after eight weeks, respectively, and 25±21 and 17±14 mm per hour, respectively, in the prednisolone group. The difference in the changes between the two groups was statistically significant (P = 0.001) only at four weeks. At entry and after eight weeks the respective mean (±SD) serum C-reactive protein concentrations were 25±27 and 20±23 mg per liter in the budesonide group and 23±29 and 15±20 mg per liter in the prednisolone group; the difference in the changes was not significant. The mean (±SD) serum orosomucoid concentration decreased slightly in the prednisolone group (from 1.3±0.6 to 1.2±0.4 g per liter) but not in the budesonide group (1.3±0.4 g per liter at both times).

Corticosteroid-Associated Side Effects

Twenty-nine patients (33 percent) in the budesonide group and 48 patients (55 percent) in the prednisolone group had one or more side effects associated with corticosteroid therapy (P = 0.003) during the study. These side effects are summarized in Table 2. After two weeks of treatment, corticosteroid-associated side effects were identified in 13 patients in the budesonide group and 16 in the prednisolone group. The respective numbers were 16 and 31 patients at 4 weeks, 15 and 34 patients at 8 weeks, and 12 and 30 patients at 10 weeks.

The mean base-line plasma cortisol concentrations were 15.0 μg per deciliter (415 nmol per liter) in the budesonide group and 13.5 μg per deciliter (373 nmol per liter) in the prednisolone group. The decrease in plasma cortisol concentrations was significantly greater in the prednisolone group than in the budesonide group after 2 weeks (P<0.001), 4 weeks (P<0.001), and 8 weeks (P = 0.02) of treatment, but not after 10 weeks (P = 0.07) (Fig. 3). At the end of the study (when the prednisolone dose was 5 mg), the mean value in the prednisolone group was lower

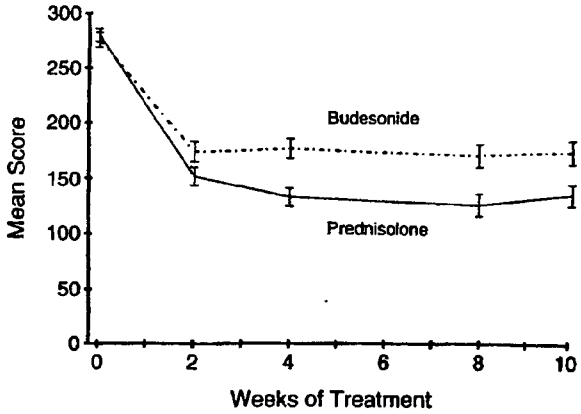


Figure 2. Mean (±SE) Scores on the Crohn's Disease Activity Index at Base Line and after 2, 4, 8, and 10 Weeks of Treatment with Prednisolone or Budesonide.

than the mean values recorded at any time in the budesonide group. The proportion of patients with plasma cortisol values below 5.4 μg per deciliter (150 nmol per liter) was significantly higher in the prednisolone group at all times (89 percent vs. 37 percent at 2 weeks, P≤0.001; 94 percent vs. 39 percent at 4 weeks, P<0.001; 76 percent vs. 34 percent at 6 weeks, P = 0.001; and 53 percent vs. 29 percent at 10 weeks, P = 0.003).

The mean fasting blood glucose concentration increased significantly from 83 to 97 mg per deciliter (4.6 to 5.4 mmol per liter) in the prednisolone group and from 81 to 83 mg per deciliter (4.5 to 4.6 mmol per liter) in the budesonide group (P<0.001) during the 10-week treatment period. Hyperglycemia developed in one patient in the prednisolone group (fasting blood glucose, 271 mg per deciliter [15 mmol per liter]) after four days of treatment. The mean serum creatinine concentration had increased significantly more in the prednisolone group than in the budesonide group at four and eight weeks, and the mean serum potassium concentration had decreased significantly more in the budesonide group at four weeks.

Discussion

We found that a topical intestinal formulation of budesonide was nearly as effective as prednisolone and associated with fewer side effects in patients with active Crohn's disease. Budesonide is particularly suited for topical intestinal therapy because its affinity for the corticosteroid receptor is high (15 times that of prednisolone) and its systemic bioavailability is low. The formulation of budesonide used in this study contains small pellets that leave the stomach reliably,[13] and the drug is delivered to the ileocecal region.[7] The release of budesonide is probably similar in patients with Crohn's disease and normal subjects, since Miller et al. found no significant difference in small-bowel transit time between these two groups regardless of whether the patients with Crohn's disease had had bowel resections.[14]

In the Canadian placebo-controlled, dose-finding study[15] of budesonide in patients with active ileal and

Table 2. Side Effects of Corticosteroid Therapy in Patients with Active Crohn's Disease before and during Treatment with Budesonide or Prednisolone.

Side Effect	Budesonide Group		Prednisolone Group	
	Before Study	During Study	Before Study	During Study
	*no. of patients**			
Moon face	2	15	1	31
Acne	1	5	0	20
Swollen ankles	1	2	1	10
Easy bruising	2	2	1	6
Hirsutism	1	2	0	2
Buffalo hump	0	1	0	3
Skin striae	1	0	0	0
Other†	1	8	0	14
Total	9	35	3	86

*Some patients had more than one side effect.

†This category includes other signs considered by the investigators to be side effects of corticosteroid therapy: nausea, vomiting, heartburn, dyspepsia, abdominal distention, perspiration, flushing, hair loss, dry mouth, leg cramps, tremor, blurred vision, and insomnia.

ileocecal Crohn's disease, the remission rate in patients treated with 9 mg was 51 percent at eight weeks, similar to the results in this study (52 percent). The remission rate in the placebo group in the Canadian study was 20 percent. In a recent 16-week controlled trial of mesalamine in patients with active Crohn's disease,[16] the remission rate was 43 percent in patients treated with 4 g of mesalamine and 18 percent in the placebo group. These results suggest that budesonide is an effective treatment for active Crohn's disease.

In this trial, the mean score on the Crohn's disease activity index decreased more in the prednisolone group than in the budesonide group. The decrease in both groups occurred during the first two weeks of treatment, after which there was little change. Thus, topical therapy is as rapidly effective as systemic therapy. Prednisolone was somewhat more effective in improving systemic well-being and stimulating weight gain. The greater decreases in scores on the Crohn's disease activity index in the prednisolone group have to be weighed against the increased number of corticosteroid-associated side effects and greater suppression of pituitary–adrenal function. Twice as many patients in the prednisolone group as in the budesonide group had corticosteroid-associated side effects. Furthermore, prednisolone had to be discontinued in two patients because of septic complications. The fact that the morning plasma cortisol concentration decreased more in the patients treated with prednisolone is additional evidence that budesonide had a less powerful systemic effect. The importance of the suppression of pituitary–adrenal function during short-term treatment can be questioned, but the recovery of endogenous pituitary–adrenal function in patients treated for long periods is slow, and adrenal insufficiency may occur during the recovery period. The extent to which long-term therapy with budesonide (or larger doses of the drug) may cause pituitary–adrenal suppression is not known.

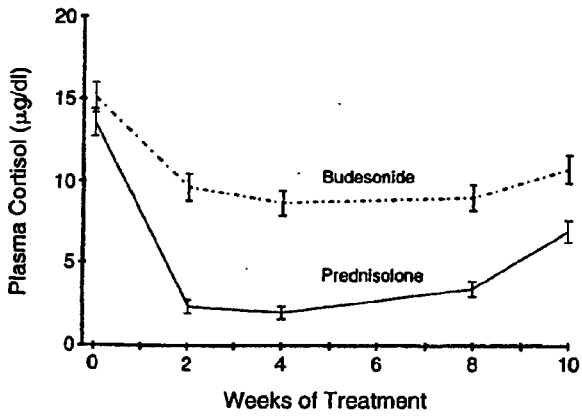


Figure 3. Mean (±SE) Plasma Cortisol Concentrations in Patients with Active Crohn's Disease at Base Line and after 2, 4, 8, and 10 Weeks of Treatment with Prednisolone or Budesonide.

Plasma cortisol was measured between 8 and 10 a.m. at each visit. To convert plasma cortisol values to nanomoles per liter, multiply by 27.6.

In conclusion, both controlled-release budesonide and prednisolone are effective in inducing remission in patients with active ileal and ileocecal Crohn's disease. Budesonide therapy is associated with fewer side effects and less suppression of pituitary–adrenal function.

References

1. Brogden RN, McTavish D. Budesonide: an updated review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in asthma and rhinitis. Drugs 1992;44:375-407. [Errata, Drugs 1992;44:1012, 1993;45:130.]
2. Dahlberg E, Thalén A, Brattsand R, et al. Correlation between chemical structure, receptor binding, and biological activity in some novel, highly active, 16α, 17α-acetal-substituted glucocorticoids. Mol Pharmacol 1984; 25:70-8.
3. Brattsand R. Overview of newer glucocorticosteroid preparations for inflammatory bowel disease. Can J Gastroenterol 1990;4:407-14.
4. Löfberg R, Østergaard-Thomsen O, Langholtz E, et al. Budesonide versus prednisolone enema in active distal ulcerative colitis: a comparative eight week study. Gut 1993;34:Suppl 1:S41. abstract.
5. The Danish Budesonide Study Group. Budesonide enema in distal ulcerative colitis: a randomized dose-response trial with prednisolone enema as positive control. Scand J Gastroenterol 1991;26:1225-30.
6. Thomsen OØ, Andersen T, Langholz E, et al. Lack of adrenal gland suppression with budesonide enema treatment in active distal ulcerative colitis: a prednisolone controlled eight week study. Gut 1993;34:Suppl 3:S27. abstract.
7. Edsbäcker S, Wollmer P, Nilsson Å, Nilsson M. Pharmacokinetics and gastrointestinal transit of budesonide controlled ileal release (CIR) capsules. Gastroenterology 1993;104:Suppl:A695. abstract.
8. Löfberg R, Danielsson Å, Salde L. Oral budesonide in active ileocecal Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 1993;7:611-6.
9. Best WR, Becktel JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index: National Cooperative Crohn's Disease Study. Gastroenterology 1976;70:439-44.
10. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. Lancet 1980;1:514.
11. van den Berg JHM, Mol CR, Deelder RS, Thijssen JHH. A quantitative assay of cortisol in human plasma by high performance liquid chromatography using a selective chemically bonded stationary phase. Clin Chim Acta 1977;78:165-72.
12. Summers RW, Switz DM, Sessions JT Jr, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. Gastroenterology 1979; 77:847-69.
13. Davis SS, Hardy JG, Fara JW. Transit of pharmaceutical dosage forms through the small intestine. Gut 1986;27:886-92.
14. Miller LR, Vitti R, Maurer A, et al. Small intestinal transit in symptomatic Crohn's disease. Gastroenterology 1989;96:Suppl:A344. abstract.
15. Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, et al. Oral budesonide for active Crohn's disease. N Engl J Med 1994;331:836-41.
16. Singleton JW, Hanauer SB, Gitnick GL, et al. Mesalamine capsules for the treatment of active Crohn's disease: results of a 16-week trial. Gastroenterology 1993;104:1293-301.

A COMPARISON OF BUDESONIDE AND MESALAMINE FOR ACTIVE CROHN'S DISEASE

OLE ØSTERGAARD THOMSEN, M.D., D.M.SCI., ANTOINE CORTOT, M.D., PH.D., DEREK JEWELL, M.A., D.PHIL., JOHN P. WRIGHT, M.D., PH.D., TREVOR WINTER, M.D., FERNANDO TAVARELA VELOSO, M.D., PH.D., MORTEN VATN, M.D., PH.D., TORE PERSSON, PH.D., AND EVA PETTERSSON, PH.D., FOR THE INTERNATIONAL BUDESONIDE–MESALAMINE STUDY GROUP*

ABSTRACT

Background Crohn's disease is often treated with glucocorticoids or mesalamine. We compared the efficacy and safety of controlled-ileal-release budesonide capsules and slow-release mesalamine tablets in patients with active Crohn's disease affecting the ileum, the ascending colon, or both.

Methods In a double-blind, multicenter trial, we enrolled 182 patients with scores of 200 to 400 on the Crohn's Disease Activity Index (with higher scores indicating greater disease activity) and randomly assigned 93 to receive 9 mg of budesonide once daily and 89 to receive 2 g of mesalamine twice daily for 16 weeks. The primary efficacy variable was clinical remission, defined as a score of 150 or less on the Crohn's Disease Activity Index.

Results In the analysis of all patients who received at least one dose of study drug, the rates of remission after 8 weeks of treatment were 69 percent in the budesonide group and 45 percent in the mesalamine group ($P=0.001$); the respective rates after 16 weeks of treatment were 62 percent and 36 percent ($P<0.001$). Seventy-seven patients in the budesonide group completed the 16 weeks of treatment, as compared with 50 patients in the mesalamine group ($P<0.001$). The numbers of patients with adverse events were similar in the two groups, but those assigned to budesonide had fewer severe adverse events. Among patients who completed 16 weeks of treatment, the morning plasma cortisol value was normal in 67 percent of budesonide-treated patients and 83 percent of mesalamine-treated patients ($P=0.06$); 90 percent and 100 percent, respectively, had normal increases in cortisol in response to cosyntropin ($P=0.02$).

Conclusions In patients with active Crohn's disease affecting the ileum, the ascending colon, or both, a controlled-ileal-release formulation of budesonide was more effective in inducing remission than a slow-release formulation of mesalamine. (N Engl J Med 1998;339:370-4.)

©1998, Massachusetts Medical Society.

CROHN'S disease is a chronic inflammatory disorder of the bowel whose cause is unknown. During the acute phase of the disease, glucocorticoids such as prednisolone and prednisone are commonly used.[1,2] However, this treatment is often associated with clinically important side effects, such as moon face, hirsutism, and acne.

Budesonide is a glucocorticoid that is a highly potent topical antiinflammatory agent with lower systemic activity than conventional glucocorticoids,[3] because it is nearly 90 percent metabolized during its first pass through the liver to forms with minimal or no steroidal activity.[3] Budesonide capsules contain granules that allow the slow release of the drug, mainly in the ileum and the ascending colon. Thus, this topical treatment for Crohn's disease has a reduced risk of glucocorticoid-associated side effects.

In a placebo-controlled, dose-finding study, this form of budesonide was significantly more effective than placebo in inducing remission of active Crohn's disease affecting the ileum and the ascending colon, with an optimal daily dose of 9 mg.[4] This dose of budesonide has also been found, in two studies, to be as effective as oral prednisolone,[5,6] but with fewer glucocorticoid-associated side effects.

Slow-release formulations of mesalamine that facilitate delivery of the drug to the small intestine are often used as first-line treatment in patients with Crohn's disease that is mild to moderately active, although results of controlled studies are conflicting.[7-10] We compared the efficacy and safety of budesonide and mesalamine for active Crohn's disease.

METHODS

Selection of Patients

The study was performed between November 1994 and August 1996. Eligible patients were at least 18 years of age and had a confirmed diagnosis of active Crohn's disease, as defined by a score of 200 to 400 on the Crohn's Disease Activity Index. The index assesses eight variables: the number of liquid stools, the extent of abdominal pain, general well-being, the occurrence of extraintestinal symptoms, the need for antidiarrheal drugs, the presence of abdominal masses, hematocrit, and body weight.[11] Scores can range

From the Department of Medical Gastroenterology C, Herlev Hospital, University of Copenhagen, Herlev, Denmark (O.Ø.T.); the Gastroenterology Service, Hôpital Claude Huriez, Lille, France (A.C.); the Gastroenterology Unit, John Radcliffe Hospital, Oxford, United Kingdom (D.J.); the Gastrointestinal Clinic, Kingsbury Hospital (J.P.W.), and the Department of Gastroenterology, Groote Schuur Hospital (T.W.), Cape Town, South Africa; the Gastroenterology Department, Hospital de S. João, Porto, Portugal (F.T.V.); the Department of Medicine, Rikshospitalet, Oslo, Norway (M.V.); and Clinical Research and Development, Astra Draco, Lund, Sweden (T.P., E.P.). Address reprint requests to Dr. Thomsen at the Department of Medical Gastroenterology C, Herlev Hospital, University of Copenhagen, DK-2730 Herlev, Denmark.

*Members of the International Budesonide–Mesalamine Study Group are listed in the Appendix.

Downloaded from www.nejm.org at AstraZeneca on December 1, 2006 .
Copyright © 1998 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

from 0 (no active disease) to 700 (severe disease). Scores of 151 to 400 are associated with disease that is mild to moderatively active. Scores of 150 or less are considered to indicate remission.

To be eligible, patients had to have disease that was confined to the distal ileum, the ileocecal region, and the ascending colon, except for scattered aphthous ulcers, and was verified by colonoscopy, small-bowel follow-through, or barium enema within 24 months before randomization. Patients with active Crohn's disease in the rectum were not eligible, nor were those with septic complications, abscess, perforation or active fistulas, ileostomy, or colostomy; those who had undergone resection of more than 100 cm of the ileum; or those who required immediate surgery. No patient received immunosuppressive drugs within three months before the study or glucocorticoids or more than 2 g of mesalamine per day within two weeks before the study. Patients with diabetes mellitus, active peptic ulcer disease, systemic infection, or clinically significant renal, hepatic, or cardiovascular disease or asthma were ineligible, as were pregnant or breast-feeding women and patients who were allergic to glucocorticoids or mesalamine.

The study was approved by the institutional review board at each center and was conducted according to the principles of the Second Declaration of Helsinki. All participants provided written informed consent.

Study Medication

The budesonide formulation used is a gelatin capsule containing acid-stable microgranules (Entocort, 3-mg capsules, Astra Draco, Lund, Sweden). The microgranules (each measuring approximately 1 mm) are composed of an inner sugar core surrounded by a layer of budesonide in ethylcellulose and an outer acrylic-based resin coating (Eudragit L100-55) that dissolves at a pH of 5.5 or higher. The mesalamine formulation (Pentasa, 500-mg tablets, Ferring, Vanløse, Denmark) disintegrates in the stomach into several hundred microgranules (each measuring approximately 1 mm) that are coated with ethylcellulose, so that mesalamine is released slowly throughout the gastrointestinal tract. Placebo medications were identical in appearance and taste to the investigational drugs.

Design of the Study

The trial was a randomized, double-blind, double-dummy study performed at 25 centers in Denmark, France, the United Kingdom, Norway, Italy, Spain, Portugal, Greece, South Africa, Austria, Australia, and Ireland. Randomization of patients in permuted blocks of four was performed separately at each center with sealed, opaque treatment-code envelopes. Treatment was scheduled to last 16 weeks. Patients received 9 mg of budesonide once daily (and a placebo once daily) or 2 g of mesalamine twice daily. Compliance was assessed by pill counts.

At entry, each patient's demographic characteristics, medical history, current and past diagnoses, and current medications were recorded. Sigmoidoscopy of the distal part of the colon was performed to rule out rectal inflammation. Disease activity was assessed with the Crohn's Disease Activity Index before treatment; after 2, 4, 8, 12, and 16 weeks of treatment; and in the event that treatment was discontinued. Efficacy was not evaluated after the discontinuation of treatment in patients who withdrew from the study before week 16. At each visit, a physical examination, quality-of-life assessment, laboratory tests, and a global evaluation were conducted and patients were asked whether any adverse events had occurred. At week 16, within 24 hours after the last dose of medication, adrenal function was assessed between 8 and 10 a.m. by the administration of cosyntropin. No medication for Crohn's disease other than the study drugs was allowed. Loperamide or opiates to control diarrhea were allowed.

Quality of life was assessed with the self-administered Psychological General Well-Being index,[12] which includes 22 questions covering six categories (anxiety, depressed mood, positive well-being, self-control, general health, and vitality). The worst possible score is 22, and the best possible is 132.

The patients were asked to record on diary cards their intake of study medication, the frequency of loose stools, the extent of abdominal pain, and general well-being during the seven days before each visit. Blood samples were taken for hematologic and biochemical assessments, liver-function tests, and measurements of indicators of inflammatory activity (the erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels). Blood was drawn for measurements of plasma cortisol at the time intravenous cosyntropin (Synacthen, Ciba–Geigy, Summit, N.J.) was administered and 30 and 60 minutes later. A normal response was defined as an increase in the plasma cortisol concentration of 7.2 μg per deciliter (200 nmol per liter) from base line or an absolute value above 18.1 μg per deciliter (500 nmol per liter) at 30 or 60 minutes.

All adverse events were recorded, whether or not they were considered to be related to the study medication. A serious adverse event was defined as one that was life threatening or led to permanent disability, hospitalization, or death. The intensity of adverse events was graded as mild, moderate, or severe, with a severe event considered to be one that was incapacitating, leading to an inability to work or take part in normal activities. Patients could be withdrawn from the study at any time if their physicians believed their condition had substantially deteriorated.

Statistical Analysis

We estimated that 85 patients were needed in each group in order to detect a difference of 22 percent between groups in the proportion of patients in remission, assuming a remission rate of 50 percent with budesonide treatment. The primary outcome was the remission rate. The primary analysis (as stated in the study protocol) included all patients who received at least one dose of study medication. Patients who were found to be ineligible after randomization and patients who were less than 85 percent compliant with treatment were excluded from the per-protocol analysis (but were included in the analysis according to the intention to treat). The study protocol called for an investigation of the influence of prognostic factors on remission rates by two-way analysis of variance, with treatment, subgroup (e.g., sex), and the interaction of treatment and subgroup as factors. Secondary end points were a decrease in the Crohn's Disease Activity Index of at least 100 points or a score of 150 or less (or both), other changes in this score, the length of time to remission, changes in the Psychological General Well-Being index, changes in adrenal function, and adverse events.

The chi-square test was used to compare proportions. The time to the discontinuation of treatment and the time to remission were analyzed by Kaplan–Meier estimates and a generalized Wilcoxon test.[13] Student's t-test, Wilcoxon's test, and analysis of variance were used to assess quantitative variables. All tests were two-sided. P values of less than 0.05 were considered to indicate statistical significance.

For analysis of remission rates at 2, 4, 8, 12, and 16 weeks, we divided the number of patients in the group who were evaluated and in remission at that time or who had already been withdrawn from the study while in remission by the number of patients who were evaluated at that time or who had withdrawn before that time and who had been evaluated at least once during treatment. The secondary end point of a decrease in the Crohn's Disease Activity Index of at least 100 points or a score of 150 or less (or both) was analyzed similarly. In the analysis of the time to remission, data on patients who were lost to follow-up were censored at the time of the last study visit and data on patients who were withdrawn from the study because of a deterioration in their condition were censored at 16 weeks.

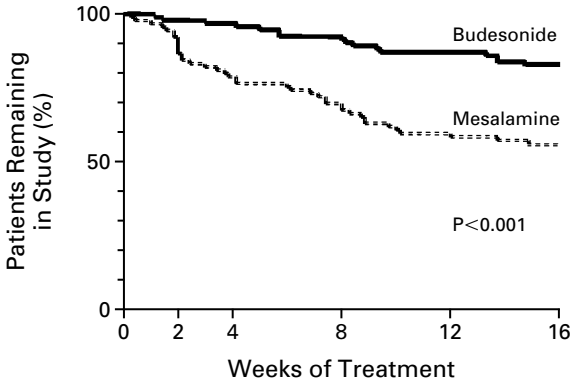
RESULTS

A total of 182 patients were enrolled; 93 were randomly assigned to receive budesonide, and 89 were assigned to receive mesalamine. All patients took at least one dose of medication. The base-line charac-

Downloaded from www.nejm.org at AstraZeneca on December 1, 2006 .
Copyright © 1998 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

TABLE 1. BASE-LINE CHARACTERISTICS OF THE PATIENTS.

CHARACTERISTIC	BUDESONIDE GROUP (N=93)	MESALAMINE GROUP (N=89)
Sex (M/F)	30/63	28/61
Age (yr)		
Median	34	31
Range	19–74	18–67
Height (cm)		
Median	164	167
Range	150–190	148–194
Weight (kg)		
Median	60	60
Range	37–114	39–96
Crohn's Disease Activity Index		
Median score	266	278
Range	166–398	193–394
Duration of disease (yr)		
Median	6.1	4.6
Range	0–34	0–24
Duration of current exacerbation (mo)		
Median	1.8	2.0
Range	0–47	0–53
Disease site (no. of patients)		
Ileum	56	50
Colon	1	4
Ileum and colon	36	35
Previous intestinal resection (no. of patients)	35	37
Time since resection (yr)		
Median	3.7	4.5
Range	0–14	0–15
Length of resection (cm)		
Median	30	35
Range	10–100	10–95
Previous use of mesalamine (no. of patients)	27	31



NO. OF PATIENTS

Budesonide	93	91	89	86	81	77
Mesalamine	89	83	70	62	53	50

Figure 1. Proportions of Patients with Crohn's Disease Who Completed the Study.

The number of patients remaining in the study is shown below the graph.

teristics of the two groups of patients were similar (Table 1). Seventy-seven patients (83 percent) in the budesonide group and 50 patients (56 percent) in the mesalamine group (P<0.001) completed the scheduled 16 weeks of treatment and follow-up (Fig. 1). Worsening Crohn's disease led to the withdrawal of 10 patients in the budesonide group and 27 in the mesalamine group. Adverse events led to the withdrawal of three patients in the budesonide group and eight patients in the mesalamine group. Three patients in the budesonide group declined to continue the study. In the mesalamine group, two patients were found to be ineligible after randomization, one patient was lost to follow-up, and one was noncompliant. The mean length of treatment was 104 days in the budesonide group and 80 days in the mesalamine group (P<0.001). The results were very similar whether the data were analyzed according to the intention to treat or per protocol.

Clinical Efficacy

The rates of remission were higher in the budesonide group than in the mesalamine group throughout the study. The respective rates were 69 percent and 45 percent (P=0.001) after 8 weeks, 64 percent and 42 percent (P=0.004) after 12 weeks, and 62 percent and 36 percent (P<0.001) after 16 weeks (Fig. 2). Disease activity was not assessed during treatment in two patients in the budesonide group and six patients in the mesalamine group, and thus, these patients could not be included in the analysis of remission. The median time to remission was also shorter in the budesonide group than in the mesalamine group (28 vs. 84 days, P=0.04).

Sex, previous intestinal resection, and previous use of mesalamine had no influence on the remission rates. In both groups, the rates of remission were lower among patients with more severe disease at entry (Crohn's Disease Activity Index, 301 to 400), but budesonide was still more effective. After 16 weeks, the remission rate was 41 percent among the 27 patients in the budesonide group with more severe disease and 11 percent among the 28 patients in the mesalamine group with more severe disease (P=0.001). The rates of remission were also lower among patients who also had colonic involvement. After 16 weeks the rate was 56 percent among the 37 patients in the budesonide group who also had colonic involvement and 23 percent among the 39 patients in the mesalamine group with such involvement (P<0.001).

Seventy-one percent of patients in the budesonide group had a decrease in the Crohn's Disease Activity Index of at least 100 points or a score of 150 or less after 16 weeks, or both, as compared with 51 percent of patients in the mesalamine group (P=0.005). These data are based on all patients, regardless of the disease site.

Downloaded from www.nejm.org at AstraZeneca on December 1, 2006 .
Copyright © 1998 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

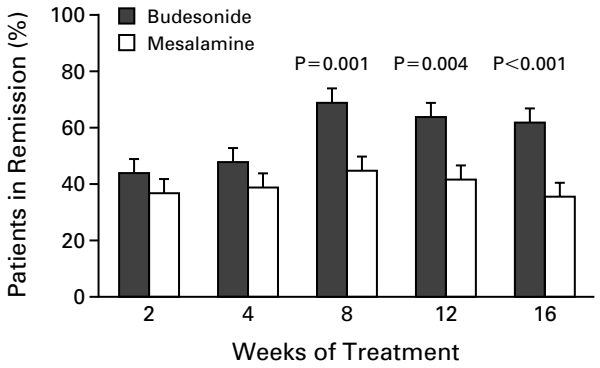


Figure 2. Mean (±SE) Rates of Remission among 91 Patients in the Budesonide Group and 83 Patients in the Mesalamine Group.

For the analysis at two weeks, data were available for only 89 patients in the budesonide group.

Scores on the Psychological General Well-Being index after 16 weeks had improved significantly more in the budesonide group than in the mesalamine group (mean increase in total score, 23 vs. 14; P=0.05). Scores on all six subscales of the index (anxiety, depressed mood, positive well-being, self-control, general health, and vitality) showed the same pattern of improvement, with larger increases in the budesonide group, in particular after 12 and 16 weeks of treatment. There were no clinically significant changes in hematologic and biochemical variables in either group.

Adverse Events

The numbers of patients with adverse events were similar in the two groups; the most frequent events are shown in Table 2. Serious adverse events (P=0.16) and severe adverse events (P=0.04) were more frequent in the mesalamine group. All serious adverse events resulted in hospitalization. Only one serious adverse event in each group was considered to be possibly related to treatment: aggressive behavior in the budesonide group and fever in the mesalamine group.

Adrenal Function

Among the 76 patients who completed 16 weeks of treatment with budesonide and in whom adrenal function was assessed, the mean (±SD) morning plasma cortisol concentration was 11.3±7.3 μg per deciliter (312±201 nmol per liter); the corresponding value for the 46 patients who completed 16 weeks of mesalamine therapy was 15.3±7.9 μg per deciliter (422±218 nmol per liter). The peak value after stimulation with cosyntropin was 23.3±9.8 μg per deciliter (643±270 nmol per liter) in the budesonide group and 35.9±15.2 μg per deciliter (991±420 nmol per liter) in the mesalamine group. Sixty-seven percent of budesonide-treated patients and 83 percent of mesalamine-treated patients had normal plasma cortisol values before the cosyntropin challenge (P=0.06). Ninety percent of the budesonide-treated patients and 100 percent of the mesalamine-treated patients had normal increases in cortisol in response to cosyntropin (P=0.02).

Table 2. Adverse Events in the Two Treatment Groups.

Variable	Budesonide Group (N=93)	Mesalamine Group (N=89)
No. of adverse events	157	159
No. of patients with adverse events	59	64
No. of patients with serious adverse events	11	17
No. of patients with severe adverse events	12	22
Most frequent adverse events (no. of events)		
Headache	17	11
Abdominal pain	2	10
Enteritis	5	5
Nausea	3	7
Back pain	4	5
Dizziness	3	5
Vomiting	2	6
Anemia	3	4
Depression	4	3
Flatulence	2	5

DISCUSSION

We found that slow-release budesonide capsules were more effective than slow-release mesalamine tablets in inducing remission in patients with mildly to moderately active Crohn's disease of the ileum or the ascending colon (or both). Sex, previous intestinal resection, and previous use of mesalamine did not influence the remission rates.

The condition of patients in both groups improved after two weeks of treatment and reached a plateau after eight weeks. The degree of improvement was greater in the budesonide group. In a study comparing methylprednisolone with mesalamine,[14] the results for methylprednisolone were similar to ours for budesonide. Budesonide has fewer side effects than systemic glucocorticoids such as prednisolone.[5,6]

Some patients who received budesonide had impaired adrenal function, as assessed by a cosyntropin stimulation test, but the clinical significance of this finding is not known. Typical glucocorticoid-related side effects (such as moon face, hirsutism, and acne) were not among the most frequently reported adverse events in either treatment group. Both compounds were well tolerated, and the higher rate of severe adverse events and serious adverse events in

Downloaded from www.nejm.org at AstraZeneca on December 1, 2006 .
Copyright © 1998 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

the mesalamine group may relate in part to the lower efficacy of this medication.

The 9-mg dose of budesonide was safe and effective, as has been found in previous studies.[4,5] The results with the use of the 4-g dose of mesalamine were in accordance with data from a previous study,[7] in which the remission rate was 43 percent and the mean score on the Crohn's Disease Activity Index decreased by 72 points 16 weeks after the start of treatment (the corresponding figures in our study were 36 percent and 76 points).[7] However, neither a 4-g dose[10] nor a 1.5-g dose[8] of mesalamine was shown to be superior to placebo in other studies, nor was a 2-g dose effective against active Crohn's disease.[14] We did not include a placebo group in our study, but remission rates of 18 to 35 percent have been reported with placebo in patients with active Crohn's disease.[4,7-9]

Ethical principles of biomedical research require that patients be withdrawn from a controlled trial if their condition deteriorates substantially. Seventeen percent of the patients in the budesonide group and 44 percent of those in the mesalamine group did not complete the study. Approximately two thirds of the patients were withdrawn because of an insufficient therapeutic effect. These findings are similar to those in other studies.[4,5,7] We did not collect data on the treatment the patients received after withdrawal.

The long-term effects of budesonide and mesalamine should be studied further, as well as the effect of higher doses of mesalamine. We studied a select group of patients with Crohn's disease of the ileum or ascending colon that was mild to moderately active, and the effect of these treatments in other groups of patients is not known. However, the therapeutic benefit of both drugs was less in patients with more active Crohn's disease and patients who also had colonic involvement.

Supported by Astra Draco, Lund, Sweden.

APPENDIX

In addition to the authors, the following persons and institutions participated in the International Budesonide–Mesalamine Study Group: *Odense University Hospital, Odense, Denmark* — K. Lauritsen; *Hôpital Cochin, Paris* — S. Chaussade; *Rotherham District General Hospital, Rotherham, United Kingdom* — K. Bardhan; *Leigh Infirmary, Manchester, United Kingdom* — V. Mani; *Aker Sykehus, Oslo, Norway* — E. Aadland; *Università degli Studi di Bologna, Bologna, Italy* — C. Brignola; *Ospedale Nuovo Regina Margherita, Rome* — C. Prantera; *Hospital General Vall d'Hebron, Barcelona, Spain* — J.-R. Malagelada; *Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain* — M. Gassull; *Instituto Portugues de Oncologia Francisco Gentil, Lisbon, Portugal* — F. Mira; *University Hospital of Heraklion, Heraklion, Greece* — O. Manousos; *District General Hospital of Athens, Athens, Greece* — N. Skandalis; *Tygerberg Hospital, Cape Town, South Africa* — C. van Rensburg; *Johannesburg Hospital, Johannesburg, South Africa* — A. Mohamed; *Sozial Medizinisches Zentrum Ost, Vienna, Austria* — C. Sebesta; *St. Vincent's Hospital, Fitzroy, Australia* — W. Connell; *Royal Prince Alfred Hospital, Camperdown, Australia* — W. Selby; *Meath Hospital, Dublin, Ireland* — C. O'Morain; and *Astra Draco, Lund, Sweden* — I. Nylander.

REFERENCES

1. Meyers S, Sachar DB. Medical management of Crohn's disease. Hepatogastroenterology 1990;37:42-55.
2. Summers RV, Switz DM, Sessions JT Jr, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. Gastroenterology 1979; 77:847-69.
3. Brattsand R. Overview of newer glucocorticosteroid preparations for inflammatory bowel disease. Can J Gastroenterol 1990;4:407-14.
4. Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, et al. Oral budesonide for active Crohn's disease. N Engl J Med 1994;331:836-41.
5. Rutgeerts P, Löfberg R, Malchow H, et al. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. N Engl J Med 1994;331: 842-5.
6. Campieri M, Ferguson A, Doe W, Persson T, Nilsson LG. Oral budesonide is as effective as oral prednisolone in active Crohn's disease. Gut 1997; 41:209-14.
7. Singleton JW, Hanauer SB, Gitnick GL, et al. Mesalamine capsules for the treatment of active Crohn's disease: results of a 16-week trial. Gastroenterology 1993;104:1293-301.
8. Rasmussen SN, Lauritsen K, Tage-Jensen U, et al. 5-Aminosalicylic acid in the treatment of Crohn's disease: a 16-week double-blind, placebo-controlled, multicentre study with Pentasa. Scand J Gastroenterol 1987;22: 877-83.
9. Mahida YR, Jewell DP. Slow-release 5-amino-salicylic acid (Pentasa) for the treatment of active Crohn's disease. Digestion 1990;45:88-92.
10. Singleton J. Second trial of mesalamine therapy in the treatment of active Crohn's disease. Gastroenterology 1994;107:632-3.
11. Best WR, Becktel JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index: National Cooperative Crohn's Disease Study. Gastroenterology 1976;70:439-44.
12. Dupuy HJ. The Psychological General Well-Being (PGWB) index. In: Wenger NK, Mattson ME, Furberg CD, Elinson J, eds. Assessment of quality of life in clinical trials of cardiovascular therapies. New York: Le Jacq Publishing, 1984:170-83.
13. Kalbfleisch JD, Prentice RL. The statistical analysis of failure time data. New York: John Wiley, 1980:144-9.
14. Schölmerich J, Jenss H, Hartmann F, et al. Oral 5-aminosalicylic acid versus 6-methylprednisolone in active Crohn's disease. Can J Gastroenterol 1990;4:446-51.

Downloaded from www.nejm.org at AstraZeneca on December 1, 2006 .
Copyright © 1998 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

CORRECTION

A Comparison of Budesonide and Mesalamine for Active Crohn's Disease

A Comparison of Budesonide and Mesalamine for Active Crohn's Disease . On page 372, the sentence that begins on line 8 of the right-hand column should have read, ``The median time to remission was also shorter in the budesonide group than in the mesalamine group (28 vs. *58* days, P=*0.12*),˝ not ``(28 vs. *84* days, P =*0.04*).˝ as printed.

Downloaded from www.nejm.org at AstraZeneca on December 1, 2006 .
Copyright © 1998 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

Downloaded from http://gut.bmj.com/ on August 25, 2015 - Published by group.bmj.com

European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management

S P L Travis, E F Stange, M Lémann, T Öresland, Y Chowers, A Forbes, G D'Haens, G Kitis, A Cortot, C Prantera, P Marteau, J-F Colombel, P Gionchetti, Y Bouhnik, E Tiret, J Kroesen, M Starlinger, N J Mortensen, for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)

Gut 2006;**55**(Suppl I):i16–i35. doi: 10.1136/gut.2005.081950b

This second section of the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) Consensus on the management of Crohn's disease concerns treatment of active disease, maintenance of medically induced remission, and surgery. The first section on definitions and diagnosis includes the aims and methods of the consensus, as well as sections on diagnosis, pathology, and classification of Crohn's disease. The third section on special situations in Crohn's disease includes postoperative recurrence, fistulating disease, paediatrics, pregnancy, psychosomatics, extraintestinal manifestations, and alternative therapy for Crohn's disease.

5.0 MEDICAL MANAGEMENT OF ACTIVE CROHN'S DISEASE (CD)

5.1 Introduction

The general principles for treating active CD are to consider the activity, site (ileal, ileocolic, colonic, other), and behaviour (inflammatory, stricturing, fistulating) of disease (course of disease, response to previous medications, side effect profile of medication, extraintestinal manifestation), before treatment decisions are made in conjunction with the patient. The severity of CD is more difficult to assess than ulcerative colitis (UC), but for patients with severe disease, treatment decisions may have to be made without knowing the full distribution of disease.

An alternative explanation for symptoms other than active disease should be considered (such as infection, bacterial overgrowth, bile salt malabsorption, dysmotility, gall stones) and disease activity confirmed (usually by C reactive protein (CRP) or erythrocyte sedimentation rate (ESR)) before starting medical management.

Patients should be encouraged to participate actively in therapeutic decisions. No treatment is an option for some patients with mild symptoms. In a systematic review of clinical trials, a mean 18% (95% CI 14% to 24%) of patients entered remission when receiving placebo.[1]

The appropriate choice of medication depends on many factors that are best tailored to the individual patient. Different galenic preparations are released at different sites and may have local activity (such as mesalazine (5-ASA) preparations, budesonide, or types of enema). The choice is influenced by the balance between drug potency and side effects; previous response to treatment (especially when considering treatment of a relapse, or treatment for corticosteroid dependent or corticosteroid refractory disease); and the presence of extraintestinal manifestations (indicating the need for systemic therapy), or complications.

Despite general agreement that treatment decisions for active Crohn's should be based on the site as well as activity and behaviour of disease, numbers become too small for statistically valid conclusions to be drawn from therapeutic trials when patients are stratified according to the site of disease.

5.2 Treatment according to site of disease and disease activity

5.2.1 Mildly active localised ileocaecal CD

ECCO Statement 5A

Budesonide 9 mg daily is the preferred treatment [EL2a, RG B]. The benefit of mesalazine is limited [EL1a, RG B]. Antibiotics cannot be recommended [EL1b, RG A]. No treatment is an option for some patients with mild symptoms [EL5, RG D]

Budesonide 9 mg daily is favoured because it is superior to both placebo (OR 2.85, 95% CI 1.67 to 4.87)[3 4] and 5-ASA 4 g/day (OR 2.8, 95% CI 1.50 to 5.20)[5] and achieves remission in 51%–60% over 8–10 weeks.[4 6–9] Budesonide is preferred to prednisolone for mildly active CD because it is associated with fewer side effects, although a Cochrane systematic review has shown budesonide to be somewhat less effective (pooled OR for the five trials 0.69, 95% CI 0.51 to 0.95).[4] For corticosteroid related adverse effects, budesonide showed no difference to placebo (OR 0.98, 95% CI 0.58 to 1.67),[3 4] but had fewer than prednisone (pooled OR 0.38, 95% CI 0.28 to 0.53).[4]

Abbreviations: 5-ASA, mesalazine; AZA, azathioprine; CD, Crohn's disease; CDAI, Crohn's disease activity index; CRP, C reactive protein; CsA, cyclosporin; ECCO, European Crohn's and Colitis Organisation; ESR, erythrocyte sedimentation rate; IBD, inflammatory bowel disease; IFX, infliximab; MTX, methotrexate; 6-MP, 6-mercaptopurine; NNH, number needed to harm; NNT, number needed to treat; UC, ulcerative colitis

See end of article for authors' affiliations

Correspondence to: Dr S P L Travis, John Radcliffe Hospital, Oxford OX3 9DU, UK; simon.travis@orh.nhs.uk; Professor E F Stange, Department of Internal Medicine 1, Robert Bosch Krankenhaus, PO Box 501120, Auerbachstr 110, 70341 Stuttgart, Germany; Eduard.Stange@rbk.de

Received 12 September 2005
Revised 18 December 2005
Accepted 21 December 2005

Downloaded from http://gut.bmj.com/ on August 25, 2015 - Published by group.bmj.com

5-ASA is not recommended for mildly active ileal CD, because a meta-analysis has shown that it only has a limited effect compared with placebo.[2] In this meta-analysis there was a significant reduction in the CDAI in patients with active ileocaecal CD receiving 5-ASA 4 g/day, but this was just 18 points compared with placebo (-63 *v* -45, $p = 0.04$) in 615 patients. Lower doses of 5-ASA cannot be recommended for active CD.

Antibiotics (metronidazole, ciprofloxacin), with or without 5-ASA, or nutritional therapy are not recommended for mildly active CD in adults. This is because side effects or difficulty in administration are commonplace, despite case series or small trials that have shown them to be modestly effective.

5.2.2 Moderately active localised ileocaecal CD

ECCO Statement 5B

Moderately active, localised ileocaecal Crohn's disease should preferably be treated with budesonide 9 mg per day [EL1a, RG A], or with systemic corticosteroids [EL1a, RG A]. Antibiotics can be added if septic complications are suspected [EL5, RG D]

When disease is moderately active, budesonide or prednisolone are appropriate. Prednisolone is associated with a good clinical response (92% remission within seven weeks at the high dose of 1 mg/kg[10]), but commonly causes more side effects than budesonide.[6] The dose of prednisolone is adjusted to the therapeutic response over a period of weeks (below). More rapid reduction is associated with early relapse. The consensus does not favour sole nutritional therapy (see later), antibiotics (unless septic complications are suspected), infliximab (IFX) (until more data are available), or surgery for moderately active ileal CD as first line therapy.

5.2.3 Severely active localised ileocaecal CD

ECCO Statement 5C

Severely active localised ileocaecal Crohn's disease should initially be treated with systemic corticosteroids [EL1a, RG A]. For those who have relapsed, azathioprine/mercaptopurine should be added [EL1a, RG B], (or, if intolerant, methotrexate should be considered [EL1a, RG B]. Infliximab should be considered in addition for corticosteroid or immunomodulator refractory disease or intolerance [EL1b, RG A], although surgical options should also be considered and discussed

Prednisolone or intravenous hydrocortisone are appropriate for initial treatment for severe ileal CD. Azathioprine (AZA) (or mercaptopurine) should be added for those who have relapsed, because it has a corticosteroid sparing effect (NNT 3) and is effective at maintaining remission.[11] Methotrexate (MTX) should be considered as an appropriate alternative if thiopurines cannot be tolerated, but has specific contraindications, such as pregnancy.[12] IFX is best reserved for patients not responding to initial therapy and for whom surgery is considered inappropriate. This does not mean that surgery takes precedence over IFX. Both the indication and timing are joint decisions between patient, physician, and surgeon. IFX has emerged as a conservative option for cases with severe inflammatory activity and it is in these that primary surgery will often be inappropriate. Surgical options should, however, be considered and discussed with the patient as part of an overall management strategy. The stage at which IFX is introduced may change if it can be established whether early therapy changes the pattern of disease (below). The threshold for surgery for localised ileocaecal disease is lower than for disease elsewhere, and some experts advocate surgery in preference to IFX for disease in this location. Others advocate resection if medical therapy is not effective within two to six weeks. It may sometimes be difficult to distinguish between active disease and a septic complication, but antibiotics should be reserved for patients with a temperature or focal tenderness, or in whom imaging has indicated an abscess. Adding ciprofloxacin and metronidazole to budesonide has shown no advantage over budesonide alone in active CD.[13]

5.2.4 Colonic disease

ECCO Statement 5D

Active colonic CD may be treated with sulfasalazine if only mildly active [EL1b, RG A], or with systemic corticosteroids [EL1a, RG A]. For those who have relapsed, azathioprine/mercaptopurine should be added [EL1a, RG B], or, if intolerant, methotrexate should be considered [EL1a, RG B]. Infliximab should be considered in addition for corticosteroid or immunomodulator refractory disease or intolerance [EL1b, RG B], although surgical options should also be considered and discussed. Topical treatment should be considered for distal disease [EL5, RG D]

Initial treatment is best modified when the colon is predominantly affected. Sulfasalazine 4 g daily is effective for active colonic disease,[14 15] but cannot be recommended as first line therapy in view of a high incidence of side effects. It may, however, be appropriate in selected patients such as those with an associated arthropathy. Opinion varies about the value of topical 5-ASA as adjunctive therapy in left sided colonic CD. There has been no controlled trial of topical therapy in Crohn's, so there is no evidence base. Distal colonic CD, however, presents an occasional therapeutic dilemma. The consensus believes it should be considered in these circumstances, but a similar proportion advise or recommend it as do not use it.

Systemic corticosteroids (prednisolone or equivalent) are effective[14 15] and immunomodulators are appropriate corticosteroid sparing agents for those who have relapsed. In its current formulation, oral budesonide has no role in therapy of colonic disease, unless it primarily affects the proximal colon (with or without ileal involvement).

Metronidazole 10–20 mg/kg/day induces a response (change in CDAI –97 points for 20 mg/kg, –67 for 10 mg/kg *v* –1 for placebo, $p = 0.002$) for colonic disease, but not remission.[16] It is consequently not recommended as first line therapy and has a high incidence of side effects, but has a role in selected patients with colonic disease who wish to avoid corticosteroids. Nutritional therapy may be less effective in colonic than small bowel disease in adults, but a meta-analysis was unable to confirm this, because numbers from controlled trials are too few.[17] All medical treatment has to be placed in the context of a high likelihood of needing surgery. In 592 patients followed up over 13 years, 91% of those with ileocolic disease, 72% with pancolonic, 65% with

Downloaded from http://gut.bmj.com/ on August 25, 2015 - Published by group.bmj.com

isolated small bowel, and 29% with segmental colonic disease came to surgery.[18] Therefore, surgery should always be considered as an option. Both the indication and timing are important interdisciplinary issues. With the advent of IFX a new conservative option has emerged for cases with severe inflammatory activity and it is in these that primary surgery will often be inappropriate. Thus, neither conservative nor surgical options should be given precedence over the other, but in these difficult cases the best approach should be tailored to the patient.

5.2.5 Extensive small bowel disease

ECCO Statement 5E

Extensive small bowel Crohn's disease should be treated with systemic corticosteroids if moderate or severe [EL1a, RG B]. Azathioprine/mercaptopurine is recommended (or, if intolerant or resistant, methotrexate should be considered) [EL1b, RG B], with adjunctive nutritional support [EL4, RG C]. Infliximab should be considered in addition if treatment fails [EL1b, RG B], although surgical options should also be considered and discussed

The inflammatory burden is greater in extensive (>100 cm) than in localised small bowel disease, so it is generally more severe, with nutritional consequences. Concomitant treatment with immunomodulators is appropriate for their corticosteroid sparing effect and early introduction is considered appropriate, because of the greater burden of disease. Nutritional support should be given as an adjunct to other treatment. It may be considered as primary therapy if disease is only mild.[17] Resection risks creating a short bowel, but nutritional support before multiple stricturoplasty is a valid strategy for managing extensive stricturing small bowel disease. IFX is effective at inducing remission for corticosteroid refractory active CD, although trials have failed to distinguish between those with extensive and more localised disease. In the consensus panel, some advocate a lower threshold for IFX in extensive disease, because of the associated severe nutritional consequences and because extensive resection risks creating a short bowel. Again, IFX will be preferred for cases with current inflammatory activity while surgery, especially stricturoplasty, will be more appropriate for longstanding, isolated, and fixed strictures.

5.2.6 Oesophageal and gastroduodenal disease

ECCO Statement 5F

Oesophageal or gastroduodenal CD may be best treated with a proton pump inhibitor [EL5, RG D], if necessary together with systemic corticosteroids [EL4, RG C] and azathioprine/mercaptopurine, or, if intolerant, with methotrexate [EL4, RG D]. Infliximab is an alternative for refractory disease. Dilatation or surgery are appropriate for obstructive symptoms [EL4, RG C]

Controlled trials are lacking. CD in the proximal gut is uncommon, but it is associated with a worse prognosis.[19] There are case series of treatment.[20] Most would add a proton pump inhibitor to conventional induction of remission and advocate early introduction of immunomodulators. Some have a lower threshold for IFX.

5.3 Treatment according to the course or behaviour of disease

Treatment decisions differ between patients at initial presentation and subsequent relapse, depending on the pattern of relapse and previous response to therapy. Some patients have active disease that persists despite appropriate treatment and these are best considered as a separate group with corticosteroid refractory disease (see definitions). It is recognised that other treatment refractory groups may evolve (such as immunomodulator refractory, or anti-TNF therapy refractory), but it is too early to agree definitions. They represent, however, an important group of patients who deserve study.

5.3.1 Treatment of relapse compared with new cases

The initial treatment of relapse best uses the treatment that worked first time, but consideration should be given to other factors. These include the views of the patient (adverse effects, necessary speed of response, convenience, etc), timing of relapse, concurrent therapy (whether a relapse occurred during treatment with immunomodulators), and adherence with therapy.

5.3.2 Early relapse

ECCO Statement 5G

Any patient who has an early relapse is best started on an immunomodulator [EL5, RG D]

Any patient who has an early (<3 months) relapse is best given AZA, mercaptopurine, or MTX (see below), because the treatment strategy should think beyond the current relapse and aim to reduce the risk of a further relapse. Opinion is divided whether to use the same treatment to induce remission and taper more slowly, use more potent induction therapy, or to increase maintenance therapy. It is generally unnecessary to re-evaluate the distribution of disease unless this will influence medical or surgical management.

5.3.3 Corticosteroid dependent CD

ECCO Statement 5H

Corticosteroid dependent disease should be treated with azathioprine/mercaptopurine [EL1a, RG A], or, if intolerant or ineffective, methotrexate should be considered. If this fails, addition of infliximab should be considered [EL1a, RG A], although surgical options should also be considered and discussed

Immunomodulators (AZA/mercaptopurine, MTX) are effective in corticosteroid dependent CD (NNT 3,[12 21]). Ileal resection is an alternative, but this should be individualised, according to disease characteristics (see surgery section). In cases of failure, the addition of IFX is generally appropriate as maintenance (every eight weeks,[22]), although intermittent therapy when disease is active may be sufficient. IFX has a corticosteroid sparing effect when given every eight weeks over one year. In a study by GETAID, 113 corticosteroid dependent patients were randomised to receive IFX every eight weeks with thiopurines and compared with those given thiopurines and placebo. Twice as many patents had stopped taking corticosteroids and in remission at six months (57% *v*

Downloaded from http://gut.bmj.com/ on August 25, 2015 - Published by group.bmj.com

29%, p = 0.003) and 12 months (40% *v* 22%, p = 0.039).[23] This effect of IFX was independent of whether patients had previously received thiopurines. Opinion is divided about further treatment with prednisolone. The balance in decision making between IFX and surgery is discussed above (sections 5.2.3, 5.2.4).

5.3.4 Corticosteroid refractory CD

ECCO Statement 5I

Corticosteroid refractory disease should be treated with AZA/mercaptopurine [EL1a, RG B], or, if intolerant or ineffective, methotrexate should be considered [EL1b, RG B]. In the absence of septic complications the addition of infliximab is indicated [EL1b, RG B], if immunomodulators fail, or if a rapid response is required, although surgical options should also be considered and discussed

For active CD that is refractory to corticosteroids, local complications (such as an abscess) should be excluded by appropriate imaging (CT, MRI) and other causes of persistent symptoms considered. If active CD is confirmed, immunomodulators should be added and surgery considered. The timing of surgery depends on the severity of symptoms, inflammatory burden and considerations above (sections 5.2.3, 5.2.4). IFX is indicated if septic complications have been excluded and surgery thought inappropriate at that stage. The patient's views and extent of disease should be taken into account. Nutritional therapy is appropriate adjunctive, but not sole, therapy.

5.4 Therapy specific considerations

The therapeutic goal should be to induce clinical remission, but it is essential to keep in mind how remission will be maintained. In clinical practice, a ''step up'' approach of adding therapies if first line or less toxic approaches are unsuccessful within an appropriate period, is commonly used.[24] However, decisive treatment with a potent agent (''top down'' approach) at an early stage may be preferred by the patient suffering miserable symptoms from active disease.[25] The choice depends on published efficacy, side effect profile, and familiarity, as well as the patient's views in conjunction with the activity, location, and behaviour of disease (above).

5.4.1 Aminosalicylates

Efficacy of aminosalicylates

Initial published trials showed oral aminosalicylates to be effective treatment for active ileal, ileocolic, or colonic CD. Sulfasalazine 3–6 g/day was effective in patients with colonic, but not small bowel disease.[14 15] Asacol 3.2 g/day was effective in ileocolic or colonic disease[26] and Pentasa 4 g/day was reported to be effective for ileitis, ileocolitis, and colitis.[27] As a consequence, 5-ASA became popular treatment with limited toxicity for mild disease, but in 2004, views changed.[28] A meta-analysis of the three placebo controlled trials of Pentasa 4 g daily for active CD for 16 weeks in a total of 615 patients, showed a mean reduction of the CDAI from baseline of –63 points, compared with –45 points for placebo (p = 0.04).[2] This confirms that Pentasa 4 g/day is superior to placebo at reducing CDAI, but the clinical significance is debatable. Subgroup analyses do not provide sufficiently clear answers to find out if one group of patients benefits more than another. Consequently at this stage 5-ASA should be considered clinically no more effective than placebo for active ileal or colonic CD.

Adverse effects of aminosalicylates

Side effects of sulphasalazine occur in 10%–45%, depending on the dose. Headache nausea, epigastric pain, and diarrhoea are most common and dose related. Serious idiosyncratic reactions (including Stevens Johnson syndrome, pancreatitis, agranulocytosis, or alveolitis) are rare and less common than when sulphasalazine is used for rheumatoid arthritis.[29] 5-ASA intolerance occurs in up to 15%. Diarrhoea (3%), headache (2%), nausea (2%), rash (1%), and thrombocytopenia (<1%) are reported, but a systematic review has confirmed that all new 5-ASA agents are safe, with adverse events that are similar to placebo for 5-ASA or olsalazine.[30] Acute intolerance in 3% may resemble a flare of colitis as it includes bloody diarrhoea. Recurrence on rechallenge provides the clue. Renal impairment (including interstitial nephritis and nephrotic syndrome) is rare and idiosyncratic. A population based study found the risk (OR 1.60, CI 1.14 to 2.26 compared with normal) to be associated with disease severity rather than the dose or type of 5-ASA.[31]

Monitoring

Patients with pre-existing renal impairment, other potentially nephrotoxic drugs, or comorbid disease should have renal function monitored during 5-ASA therapy. Most clinicians believe that creatinine and full blood count should be monitored every three to six months during aminosalicylate therapy, although there is no evidence favouring one monitoring regimen over another.

5.4.2 Antibiotics

Efficacy

Metronidazole is no better than placebo with respect to remission, but the drop in CDAI was 67–97 points in the metronidazole group compared with one point on placebo (p = 0.002).[16] Patients with isolated small bowel disease showed no benefit, but only 56 of 105 patients completed the trial, with 17 withdrawing from adverse events. In a 16 week crossover trial, the response to metronidazole was similar to sulfasalazine (25% remission rates in each arm, no placebo), but more patients who failed sulfasalazine then responded to metronidazole than vice versa.[32]

Ciprofloxacin has shown similar efficacy to 5-ASA in active CD, with a response rate of 40%–50% after six weeks.[33] The combination of ciprofloxacin and metronidazole has been compared with corticosteroids, showing 46% *v* 63% remission (NS).[34] Other antibiotics require further testing. A meta-analysis of six trials of antimycobacterial therapy showed that only the two trials including corticosteroids for induction of remission influenced the disease.[35] A subsequent 216 patient randomised trial conducted in Australia showed that triple therapy in conjunction with corticosteroids improved the response at 16 weeks, although when antimycobacterial therapy alone was continued for two years in those who responded the pattern of disease was unchanged over three years (Selby 2005, personal communication). At present, antibiotics are only considered appropriate for septic complications, symptoms attributable to bacterial overgrowth, or perineal disease. Antimycobacterial therapy cannot be recommended on the evidence from controlled trials. The duration of antibiotic therapy is debated. The consensus believes that ciprofloxacin therapy may be extended for six months and some consider it acceptable until side effects occur. Metronidazole may also be used for six months or until side effects occur. In a long term follow up study, metronidazole was used for up to 36 months in a small number of patients. The main side effect reported was paraesthesiae after a mean 6.5 months, which was dose related.[36]

Downloaded from http://gut.bmj.com/ on August 25, 2015 - Published by group.bmj.com

Adverse effects

Side effects of antibiotics remain a concern. Apart from short term intolerance in around 50% (nausea, metallic taste, abreaction to alcohol), polyneuropathy secondary to metronidazole[37] limits long term use. Ciprofloxacin is better tolerated in the short term, but is associated with tendonitis and Achilles tendon rupture, especially with concomitant corticosteroids.[38]

5.4.3 Corticosteroids

Efficacy of corticosteroids

Two important trials established corticosteroids as effective therapy for inducing remission in CD. The national co-operative Crohn's disease study randomised 162 patients, achieving 60% remission with 0.5–0.75 mg/kg/day prednisone (the higher dose for more severe disease) and tapering over 17 weeks, compared with 30% on placebo (NNT = 3).[14] The comparable European co-operative Crohn's disease study on 105 patients achieved 83% remission with 6-methylprednisolone 1 mg/kg/day compared with 38% taking placebo (NNT = 2) over 18 weeks.[15] The high placebo response rate should be noted, because disease activity in CD fluctuates spontaneously.[1] No formal dose response trial of prednisolone has been performed. Enteric coated budesonide 9 mg has consistently shown benefits for active ileal or ileocolic CD, but is less effective (OR0.69, 95% CI 0.51 to 0.95) than prednisolone in a Cochrane systematic review.[4]

Selection

Efficacy should be balanced against side effects, but decisive treatment of active disease in conjunction with a strategy for complete withdrawal of corticosteroids, may be preferred by the patient. At present, budesonide is advocated in preference to prednisolone if the disease distribution is appropriate. Opinion is divided about whether prednisolone should be used for any active disease, or reserved for occasions when less toxic therapy has failed. Regimens of corticosteroid therapy vary between centres. A standard tapering strategy is recommended, as this helps identify patients who relapse rapidly, do not respond, need adjunctive therapy with thiopurines, or inpatient treatment. There are no trials between different regimens and ''standard'' regimens differ between centres. Although good at inducing remission, corticosteroids are ineffective at maintaining remission and alternative therapy to prevent relapse should be considered at an early stage.

Adverse effects of corticosteroids

Three broad groups can be identified, although 50% of patients report no adverse event taking prednisolone. Budesonide is still associated with corticosteroid side effects at a lower (33% *v* 55%,[6]) or similar frequency,[8] although less severe than prednisolone.[4] Early effects attributable to supra-physiological doses include cosmetic (acne, moon face, oedema), sleep and mood disturbance, dyspepsia, or glucose intolerance. Effects associated with prolonged use (usually >12 weeks, but sometimes less) include posterior subcapsular cataracts, osteoporosis, osteonecrosis of the femoral head, myopathy, and susceptibility to infection. However, budesonide caused less reduction in bone mineral density than prednisolone (mean –1.04% *v* –3.84% over two years in a randomised study of 272 patients, p = 0.0084).[39] The risk of sepsis may change the agenda. Evidence that pre-treatment with corticosteroids increased the risk of postoperative sepsis in 159 patients with IBD (88 with CD, OR 3.7, 95% CI 1.2 to 11.0), promotes the endeavour to find non-corticosteroid therapy of similar efficacy. Thiopurine therapy did not affect sepsis (OR 1.7, CI 0.7 to 9.6).[40] Effects during withdrawal include acute adrenal insufficiency (from sudden cessation), a syndrome of pseudo-rheumatism (with myalgia, malaise and arthralgia, similar to a recrudesence of CD), or raised intracranial pressure. Complete corticosteroid withdrawal is facilitated by early introduction of AZA, IFX, adjuvant nutritional therapy, or timely surgery.

Monitoring

Osteoprotective therapy is considered advisable if the duration of therapy is likely to be >12 weeks, although some advocate supplements of calcium and vitamin D for all patients.[41 42]

5.4.4 Infliximab

IFX (Remicade) is a chimeric anti-TNF monoclonal antibody with potent anti-inflammatory effects, possibly dependent on apoptosis of inflammatory cells. Numerous controlled trials have shown efficacy for active CD. IFX 5 mg/kg is effective for active CD, but should be used with care in patients with obstructive symptoms.

Efficacy for inflammatory CD

A multicentre, double blind study in 108 patients with moderate to severe CD refractory to 5-ASA, corticosteroids, and/or immunomodulators, showed an 81% response rate at four weeks after 5 mg/kg IFX compared with 17% given placebo (NNT = 3).[43] The duration of response varied, but 48% who had received 5 mg/kg still had a response at week 12. There was no dose response. This initial experience has been confirmed in clinical practice; of 217 patients treated in Stockholm county (22 off licence for UC), 75% responded.[44] Early treatment (top down therapy) with IFX has also been compared with a conventional approach (corticosteroids + immunomodulators, step up therapy).[25] A total of 130 corticosteroid naive patients with recent onset CD were randomised to initial therapy with IFX and AZA, or to corticosteroids and later AZA. Although remission rates at one year were similar (77% *v* 64% respectively, p = 0.15), 19% on step up therapy were still on corticosteroids, compared with 0% given top down therapy (p<0.001). Endoscopic healing was higher using the top down approach. A head to head comparison of IFX with and without AZA is the subject of the current SONIC study. The roles of IFX for fistulating disease or maintenance are considered in the appropriate sections.

Selection

National guidelines govern its use. In some countries such as the UK, it is limited to patients with severe active CD (Harvey Bradshaw index >8, CDAI >300) refractory to or intolerant of corticosteroids and immunosuppression for whom surgery is inappropriate. The consensus view agrees unanimously that IFX is appropriate for corticosteroid dependence, corticosteroid refractoriness or corticosteroid intolerance, and that it be considered after failure of either AZA/6MP or MTX. There is no need to have failed both AZA/6MP and MTX before IFX and a minority recommend it after corticosteroid failure regardless of immunosuppression. Re-treatment is necessary, after a variable interval (most commonly 8–16 weeks).[45] All patients should receive an immunomodulator (AZA, MP, or MTX) unless these cannot be tolerated, as this reduces development of antibodies to IFX that in turn may reduce efficacy and may increase side effects.[46] Some advocate triple induction therapy to reduce immunogenicity.[45] Because IFX is associated with a fourfold or fivefold increase in risk of tuberculosis, all patients should have a chest radiograph. Although this does not exclude past or present infection, IFX is clearly contraindicated if a chest radiograpj shows signs of active infection. There is no fail safe process for excluding tuberculosis and the risk depends on the population prevalence in the patient group, which depends on ethnicity and geographical location.[47] Many

Downloaded from http://gut.bmj.com/ on August 25, 2015 - Published by group.bmj.com

advise tuberculin testing on the basis that those with a positive test can have chemoprophylaxis if positive. Negative tests in those taking immunomodulators are unreliable. Specialist advice should be sought if in doubt. Before treating a patient with perianal disease with IFX, an MR scan, rectal ultrasound or examination under anaesthetic is recommended to exclude an abscess. If there is no initial response to IFX at a dose of 5 mg/kg, most try increasing the dose to 10 mg/kg. Caution is advised when treating a patient with IFX for obstructive symptoms and IFX is not recommended as pre-treatment of refractory disease to facilitate surgery.

Adverse effects of IFX

Treatment with IFX treatment is comparatively safe if used for appropriate indications. Infusion reactions (within two hours during or shortly after infusion) are rare and respond to slowing the infusion rate or treatment with antihistamines, paracetamol, and sometimes corticosteroids.[45] Anaphylactic reactions have been reported.[48] A delayed reaction of joint pain and stiffness, fever, myalgia and malaise may occur, especially if there has been an interval more than one year after a previous infusion. Pre-treatment with hydrocortisone is advised in these circumstances. Infection is the main concern. Active sepsis (such as an abscess) is an absolute contraindication, as this risks overwhelming septicaemia.[44 48] Reactivation or development of tuberculosis has been reported in 24 of 100 000 patients with rheumatoid arthritis given anti-TNF therapy, compared with 6/100 000 not given such treatment.[49] IFX can exacerbate existing cardiac failure. The theoretical risk of lymphoproliferative disorders or malignancy (in view of the role of endogenous TNF in tumour suppression) has not been confirmed in post-marketing surveillance,[50 51] but follow up is short. IFX is best avoided in those with a history of malignancy. Overall, up to 1% annual mortality has been directly associated with IFX[48] and risks may be higher in the elderly.[44] However, these data represented use of IFX in the early stages and deaths occurred in older patients with comorbidity, some of whom received IFX when there was active sepsis. It is probable that appropriate use carries lower risks, and this seems to be confirmed by post-marketing surveillance. Currrently, the TREAT registry is following up patients treated with IFX and will help define the incidence of untoward events.[51]

5.4.5 Other biological therapy

Many new biological therapies are under development.[52] Limited comment is made because results have been presented or published after the consensus meeting. *Adalimumab* is a fully human anti-TNF monoclonal antibody given by subcutaneous injection. In the CLASSIC I trial, 299 IFX naive patients with active CD were treated with adalimumab. An induction dose of 160 mg followed by 80 mg at two weeks was needed to achieve remission in 36% at four weeks (12% placebo, $p<0.05$).[53] It is likely to have a role for patients who initially respond to IFX, but subsequently lose response.[54]*Certolizumab pegol* (CDP870) is a pegylated version of a humanised Fab fragment that binds TNF but does not fix complement. Like adalimumab it can be given subcutaneously and only preliminary results have been presented. Altogether 428 of 668 patients with moderate to severe CD responded (decrease in CDAI >100 points) by week 6 to open label induction with 400 mg subcutaneously at weeks 0, 2, and 4.[55]*Other anti-TNF agents*—athough CDP571 showed a modest short term response (90/263 (34.2%) CDP571 patients and 28 of 132 (21.2%) placebo patients, $p = 0.011$), it did not reach its primary end point and has been superseded by CDP870.[56] Etanercept, a human soluble tumour necrosis factor receptor: Fc fusion protein, was ineffective for active CD at doses approved for rheumatoid arthritis.[57]*Natalizumab* is a humanised monoclonal antibody against α_4 integrin that inhibits leucocyte adhesion and migration into inflamed tissue. In ENACT-1, 905 patients were randomly assigned to receive 300 mg of natalizumab or placebo at weeks 0, 4, and 8.[58] The natalizumab and placebo groups had similar rates of response (56% and 49%, respectively, $p = 0.05$) and remission (37% and 30%, respectively; $p = 0.12$) at 10 weeks. It was much more effective as maintenance therapy although development is currently suspended (section 6.2.8). Another selective anti-adhesion molecule agent, *alicaforsen* (antisense oligonucleotide to human ICAM1), does not work for active CD at the doses given. Preliminary results on monoclonal antibodies against interferon gamma (*Fontolizumab*),[59] IL12 p40 (*ABT-874*),[60] and IL6[61] have been presented (for a review, see Travis[52]). Treatment by parenteral administration of IL10 and IL11 is ineffective, although mucosal delivery systems are being developed.[62] The efficacy and safety of other novel approaches, such as stem cell transplantation,[63] have yet to be established.

5.4.6 Thiopurines

AZA 1.5–2.5 mg/kg/day or mercaptopurine (MP) 0.75–1.5 mg/kg/day, unlicensed therapy for IBD, may be used in active CD as adjunctive therapy and as a corticosteroid sparing agent. However, its slow onset of action precludes its use as a sole therapy. Purine antimetabolites inhibit ribonucleotide synthesis, but at least one mechanism of immunomodulation is by inducing T cell apoptosis by modulating cell (Rac1) signalling.[64] AZA is metabolised to mercaptopurine and subsequently to 6-thioguanine nucleotides. T(h)ioguanine is discussed in the section on maintenance therapy.

Efficacy of thiopurines

A Cochrane review of the efficacy of AZA and MP for inducing remission in active CD showed a benefit for thiopurine therapy compared with placebo with an odds ratio of 2.36 (95% CI 1.57 to 3.53),[65] see table 6.5. This equates to an NNT of five and a number needed to harm (NNH) of 14. Because of the delayed onset of action, the response rate was higher in the studies lasting more than 16 weeks (NNT = 4). In an attempt to accelerate the onset of action, a trial evaluating the efficacy of a high dose 36 hour infusion was no more effective than conventional oral dosing.[66] Using the available data, mercaptopurine performs better (NNT 3, 95% CI 2 to 8) than AZA (NNT 6, 95% CI 3 to 16) although 95% confidence intervals overlap.[67]

Selection

The main role for thiopurines are as corticosteroid sparing agents (NNT 3). All agree that immunomodulators should be started in corticosteroid dependent or corticosteroid refractory patients and extensive small bowel disease. Some consider thiopurines specifically appropriate for patients with perianal disease, but this may reflect the persistent activity of perianal disease. For arbitrary but practical purposes,[68] thiopurines are considered appropriate for

- patients who have a severe relapse
- those who require two or more corticosteroid courses within a calendar year;
- those whose disease relapses as the dose of corticosteroid is reduced below 15 mg;
- relapse within three months of stopping corticosteroids;
- postoperative prophylaxis of complex (fistulating or extensive) CD.

AZA is usually used before MTX, because of longer clinical experience, more controlled data, and safety during conception

Downloaded from http://gut.bmj.com/ on August 25, 2015 - Published by group.bmj.com

or pregnancy. Some patients who are intolerant of AZA may tolerate MP. Withdrawal of treatment after 3.5 years is associated with a higher risk for relapse compared with controls,[69] although remission is maintained for at least 18 months in 80% of those who stop thiopurines at this stage. Most believe it could safely be continued for more than four years with appropriate monitoring.

Dose and monitoring

Tailoring or optimisation of thiopurine therapy can occur before or during treatment. Clinicians should aim for a maintenance dose of AZA of 2–2.5 mg/kg/day and 6-MP of 1–1.5 mg/kg/day.[70] Opinion among the consensus varied: most (67%) prescribed by fixed dose, a few (13%) increased the dose until leucopenia occurred, or according to clinical response (20%), but none (0%) used 6-TG concentrations to adjust the dose. The ''maximum'' dose will differ between patients and in clinical practice usually means that dose at which leucopenia develops. Leucopenia is a myelotoxic side effect of thiopurines and the metabolic phenotype of the person can be defined by measuring thiopurine methyl transferase (TPMT) activity or the TPMT genotype. However, in one study most (77%) of 41 IBD patients with AZA induced bone marrow suppression did not carry a TPMT mutation.[71] Evidence that TPMT activity predicts other side effects or outcome is limited. It cannot yet be recommended as a pre-requisite to therapy, as decades of experience has shown AZA to be safe in clinical practice.[72] Manufacturers recommend weekly full blood counts (FBCs) for the first eight weeks of therapy followed by blood tests at least every three months, but there is no evidence that this is effective. Less frequent monitoring (within four weeks of starting therapy and every 6–12 weeks thereafter) may be sufficient.

Adverse effects of thiopurines

The commonest cause of intolerance (affecting up to 20%) are flu-like symptoms (myalgia, headache, diarrhoea) that characteristically occur after two to three weeks and cease rapidly when the drug is withdrawn. Profound leucopenia can develop suddenly and unpredictably, in between blood tests, although it is rare (around 3%). Hepatotoxicity and pancreatitis are uncommon (<5%). Although thiopurines are the best adjunctive therapy for corticosteroid refractory or dependent patients, 28% of 622 patients experienced side effects.[72] Fortunately when the drug is tolerated for three weeks, long term tolerance and benefit can be expected. Thiopurines can reasonably be continued during pregnancy if CD has been refractory. In a study of 155 men and women with IBD who were parents of 347 pregnancies while taking MP there was no difference in miscarriage, congenital abnormality, or infection rate in the thiopurine group compared with a control group.[73] The risk of malignancy related to thiopurine is at best small. Large audits of up to 755 patients have shown no increased risk of lymphoma or other cancers in IBD patients treated with AZA.[74] However, a meta-analysis of six studies evaluating thiopurines and lymphoma in IBD reported a pooled relative risk of 4.18 (95% CI 2.07 to 7.51; 11 observed cases, 2.63 expected).[75] The approximate fourfold increased risk of lymphoma could be a result of the medications, the severity of the underlying disease, or a combination of the two. Most experts agree with a decision analysis that suggests the benefits of AZA outweigh any risk of lymphoma in IBD.[76] Although this is best discussed with patients, the meta-analysis was unable to show that the magnitude of risk was related to the duration of therapy. To put it in perspective, the incidence of lymphoma rises with age. Consequently the NNH to cause one lymphoma by treating patients with thiopurines in their third decade (age 20–29) is 4357, while the NNH for treating patients in their sixth decade is 1126. Serious, systemic viral infections can complicate thiopurine therapy, including varicella zoster and cytomegalovirus, for which prompt treatment with antiviral agents under expert guidance is appropriate. There is some evidence that lymphomas that occur in patients taking AZA/MP are driven by Epstein Barr virus infection.[76]

5.4.7 MTX

MTX 25 mg/week (oral, subcutaneous, or intramuscular injection, unlicensed therapy for IBD) may be used in a similar fashion to thiopurines. Polyglutamated metabolites of MTX inhibit dihydrofolate reductase, but this cytotoxic effect does not explain its anti-inflammatory effect. Inhibition of cytokine and eicosanoid synthesis and modification of adenosine levels probably contribute.

Efficacy of MTX

In a controlled study, 141 corticosteroid dependent patients with active CD were randomised to either 25 mg/week of intramuscular MTX or placebo for 16 weeks, with a concomitant daily dose of prednisolone (20 mg at start of treatment) that was reduced over a three month period. More of the MTX treated group was able to withdraw corticosteroids and enter remission compared with placebo (39% *v* 19%; $p = 0.025$).[77] This efficacy has been confirmed in a systematic review.[21]

Selection

The same indications as for thiopurine therapy apply (see above), but at present, MTX is generally reserved for treatment of active or relapsing CD in those refractory to or intolerant of AZA or MP.[12] Most in the consensus adopted this approach (86% always started AZA/6-MP before treatment with MTX, 14% used them interchangeably).

Dose and monitoring

Doses of <15 mg/week are ineffective for active CD, unlike rheumatoid arthritis, and 25 mg/week is the standard induction dose. In prospective, controlled trials in CD that showed efficacy, MTX was given via the intramuscular route.[77 78] A significant reduction of drug levels and variability in the absorption of oral MTX as compared with the subcutaneous route has been shown[79] and parenteral administration may be more effective.[80] However, for practical reasons relating to the reconstitution of parenteral cytotoxic drugs, oral dosing is more convenient and preferred by patients. Consequently, treatment should usually be started via the intramuscular or subcutaneous routes. A switch to oral administration may be attempted for maintenance while carefully monitoring the clinical response, although no trials are available to support this approach. Concurrent administration of folate supplementation is advisable,[12 81] although no data directly related to CD patients are available. Measurement of FBC and liver function tests are advisable before and within four weeks of starting therapy, then monthly. The same caveats as for monitoring thiopurine therapy apply. Patients should remain under specialist follow up. Most agree that therapy can be continued for more than one year.

Adverse effects of MTX

Early toxicity from MTX is primarily gastrointestinal (nausea, vomiting, diarrhoea, and stomatitis) and this can be limited by coprescription of folic acid 5 mg two or three days apart from the MTX. Treatment is withdrawn in 10%–18% of patients because of side effects.[12] MTX is contraindicated during pregnancy and conception may best be deferred for several months after withdrawal of therapy. The principal concerns are hepatotoxicity and pneumonitis. A study of liver

Downloaded from http://gut.bmj.com/ on August 25, 2015 - Published by group.bmj.com

biopsies in IBD patients taking MTX showed mostly only mild histological abnormalities, despite cumulative doses of up to 5410 mg.[82] Surveillance liver biopsy is not warranted, but if the AST doubles then it is sensible to withhold MTX until it returns to normal before a rechallenge. The prevalence of pneumonitis has been estimated to be two to three cases per 100 patient years of exposure, but large series have not reported any cases.[12]

5.4.8 Other immunomodulators

Cyclosporin (CsA) and tacrolimus

The calcineurin inhibitors are of limited value in CD. Their mechanism of action is thought to result from inhibition of the nuclear translocation of the transcription factor NFAT (nuclear factor of activated T cells) thereby preventing downstream initiation of transcription of T cell cytokines.

Efficacy and selection

A single trial has shown some efficacy for treatment of CD with oral CsA.[83] In that trial, 71 corticosteroid resistant or intolerant patients were treated with oral CsA at a dose of 5–7.5 mg/kg/day or placebo. At the end of two months, 22 of 37 CsA treated patients (59%) improved, compared with 11 of the 34 placebo treated patients (32%) ($p = 0.032$). It should be noted that the results were response rather than remission. In three further placebo controlled trials, no efficacy of oral CsA for treatment of CD was found.[84–86] Three small, uncontrolled case series have, however, reported efficacy of intravenous CsA (4–5 mg/kg/day) for both inflammatory and fistulating CD.[87–89] There are no randomised controlled studies of intravenous CsA. Consequently oral CsA for corticosteroid refractory or corticosteroid dependent CD cannot be recommended, but the use of short term intravenous CsA to induce remission is still debated.

In contrast, oral tacrolimus for inflammatory CD has only been reported in uncontrolled studies or case reports. These reported short and long term therapeutic advantage for corticosteroid refractory or dependent patients.[90–92] A controlled trial of oral tacrolimus 0.2 mg/kg/day for 10 weeks in 48 patients with fistulising CD, however, showed benefit (48% improvement *v* 8% placebo), although few (10%) had fistula closure.[93] The limited experience with tacrolimus is insufficient to recommend its general use for therapy of CD.

5.4.9 Nutritional therapy

Efficacy of nutritional therapy

There have been no placebo controlled trials of nutritional therapy for active CD. Elemental or polymeric diets are less effective than corticosteroids. In a Cochrane systematic review, the four rigorously controlled trials comparing enteral therapy (in 130 patients) with prednisolone (in 123 patients) showed corticosteroids to be more effective (OR 0.3, 95% CI 0.17 to 0.52).[17] The NNT to induce remission with corticosteroids compared with nutritional therapy was four. There was no difference in efficacy between elemental and polymeric diets. A distinction must be drawn between primary therapy to induce remission and adjunctive therapy to support nutrition.

Selection

Enteral therapy is regarded by the consensus as only appropriate for adjunctive treatment to support nutrition and not for primary therapy. It is generally considered appropriate to induce remission only for patients who decline other drug therapy, as corticosteroids are preferred. It is not recommended for corticosteroid refractory, or corticosteroid dependent disease. Total parenteral nutrition is appropriate adjunctive therapy in complex, fistulating disease. This is not to underestimate the importance of nutrition in managing patients with CD, but evaluates the data for induction of remission.[94]

5.5 Preparation for the period after treatment of active disease

A patient's response to initial therapy should be assessed within several weeks. If treatment is effective, the patient should continue until symptomatic remission is achieved or further improvement ceases. Maintenance therapy is generally recommended after successful medical treatment of active disease.

6.0 MANAGEMENT OF MEDICALLY INDUCED REMISSION

6.1 Epidemiology of relapse

6.1.1 Frequency of relapse

In clinical trials designed for the maintenance of remission, relapse rates among patients receiving placebo range from 30% to 60% at one year, and from 40% to 70% at two years.[95 96] A population based study carried out in the county of Copenhagen,[97] included 373 patients whose diagnosis had been made between 1962 and 1987 and described the outcome of patients in the years after diagnosis. Each year after 30% of patients had very active disease, 15% less active disease, and 55% were in remission. The probability of relapse during the first three years correlated well with that seen during the following years. This is a helpful clinical point for patients. About 70% to 80% of patients with active disease during one year of follow up had active disease in the following year; conversely, 80% of patients in remission had no flare in the following year. No other predictive factors of relapse were found. A tendency for disease activity to diminish with time was noted.

The evolution of disease over a period of 20 years after diagnosis was evaluated in a hospital population of 177 patients from three referral centres in France.[98] Three years after diagnosis disease was active in 34% of patients, and was inactive with treatment in 39% or without treatment in 27%. Between 20 and 59 years after diagnosis (mean 27 years), corresponding rates were 24%, 48%,and 28% respectively, suggesting that the profile of activity is maintained with time, in contrast with the Copenhagen experience.[95] This hospital population might be expected to have more severe or complicated disease than that in district hospitals.

Patients with more severe disease requiring corticosteroids may have a different outcome to the overall population of patients with CD. In a population based study from Olmsted County, Minnesota, the outcome of 173 patients diagnosed between 1970 and 1993 was analysed one year after a course of corticosteroids.[99] Among the 74 of 173 patients treated with corticosteroids, 32% were in remission (partial or complete) without corticosteroids, 28% were corticosteroid dependent, and 38% had had surgery. In uncontrolled but prospective studies from the GETAID, including patients in remission after a corticosteroid treatment, the probability of remission off corticosteroid therapy was 60% at 12 months and 53% at 18 months. The overall rate of corticosteroid dependence after treatment of active disease in a European study was 18%.[100] which may reflect different thresholds for using corticosteroids between Europe and America.

6.1.2 Predicting relapse

Combining the results of several prospective studies, work from the GETAID identified four predictive factors of relapse within the six months after a flare: age $\leqslant 25$ years; interval more than six months since the previous flare; time greater than years since first symptoms of the disease; and

Downloaded from http://gut.bmj.com/ on August 25, 2015 - Published by group.bmj.com

colonic involvement.[101] Smoking has been associated with relapse in retrospective studies, with increased risks of relapse, immunosuppressant use and surgery, especially in young women.[102]

The Brignola index[103 104] was developed from 10 biological parameters, to bring objectivity to the prediction of clinical relapse within 18 months after measurement. A total of 107 patients in remission and receiving no treatment were included. In its most recent version,[104] the index included three parameters: α_1 glycoprotein >1.3 g/l, α_2 globulin >9 g/l, and ESR >40 mm 1st h. Patients with a negative index had a relapse rate of 24% within 18 months, compared with 87% in those with at least one abnormal test.

Another index described by the GETAID[105] was elaborated using data from a prospective trial comparing 5-ASA with placebo for maintenance of remission. Laboratory tests were performed every six weeks in 71 patients over the course of 12 months. The prediction referred to the six weeks following each measurement. Parameters and their thresholds were selected by a multivariate analysis, taking into account repeated measurements. If either the ESR was >15 mm 1st h or the CRP was >20 mg/l then the associated risk of relapse in the next six weeks increased eightfold higher. The problem was that although the negative predictive value was 97%, its positive predictive value was only 15%.

6.1.3 Summary

About half of patients with CD have a relapse in the year after a flare [EL2a]. The global course of the disease can be estimated after three years of follow up. Patients in remission for at least one year have a risk of relapse lower than those with a flare during the previous year [EL2b]. Patients treated with corticosteroids are at a high risk of relapse or of corticosteroid dependence in the following year, which probably reflects the severity of disease rather than the effect of treatment. Biological markers of active inflammation and smoking are associated with an increased risk of relapse [EL2b].

6.2 Medications for prevention of relapse

Details of the action, pharmacology, dose, side effects, and monitoring of aminosalicylates, corticosteroids, thiopurines, MTX, and IFX are in the Active Disease section.

6.2.1 Aminosalicylates

Evidence

Table 6.1 shows the randomised trials designed to evaluate the efficacy of aminosalicylates (5-ASA) for maintaining medically induced remission.[106–116] Table 6.2 summarises the three meta-analyses carried out from these trials. The meta-analysis by Steinhart *et al* shows a benefit of 5-ASA (OR 0.63; CI 0.50 to 0.79), but not of sulfasalazine (OR 1.08; CI 0.81 to 1.34).[117] The meta-analysis by Messori *et al*,[118] also shows a benefit of 5-ASA, which was associated with a reduction in the risk of clinical relapse between 0 and 6 months (OR 0.56; CI 0.37 to 0.84; p<0.01) and between 6 and 12 months (OR 0.47; CI 0.33 to 0.67; p<0.001). The meta-analysis by Camma *et al*[119] is more complete, but also includes five studies designed for postoperative prevention among the 15 studies analysed. A significant reduction of the relapse risk was found when all patients were included (difference between 5-ASA and placebo: −6.3%; CI −10.4% to −2.1%), but this reduction was not significant when patients treated for medically induced remission alone were considered. No dose response could be shown. When the four trials with poor quality scores were excluded, no benefit from aminosalicylates was found. Since the consensus convened, a Cochrane systematic review on 5-ASA for maintenance of remission in CD has been published.[120] The odds ratio for six studies where participants were followed up for 12 months was 1.00

Table 6.1 Placebo controlled trials of mesalazine for maintenance of medically induced remission in Crohn's disease

Author	Year	Number of patients	Dose (g/j)	Duration (months)	Relapse rate (%)			Comments	Ref section 2
					5-ASA	Placebo	p Value		
IMSG*	1990	248	1.5	12	8.3	31	0.05		106
Bondesen	1991	202	3	12–18	29	29	NS		107
Bresci	1991	38	1.6	36	80	94	NS		108
Brignola	1992	44	2	4	52	59	NS		104
Prantera	1992	125	2.4	12	34	55	0.02		109
Gendre	1993	161	2	24	47	42	NS	low risk	110
					55	71	<0.003	high risk*	
Arber	1995	59	1	12	27	55	<0.05		111
Thomson	1995	286	3	12	27	31	NS	I + C	112
					40	26	NS	I	
Modigliani	1996	129	4	12	62	64	0.05*	*for corticosteroid weaning	113
De Franchis	1997	117	3	12	58	52	NS		114
Sutherland	1997	293	3	11.5	25	36	NS		115
					21	41	0.02	I + C	
Mahmud	2001	328	2	12	48	45	NS		116

IMSG, International Mesalazine Study Group; I, ileal; C, colonic. *Remission <3 months.

Table 6.2 Meta-analysis of placebo controlled trials of mesalazine for maintenance of medically induced remission in Crohn's disease

Author	Year	Number of trials	Number of patients	Duration (months)	Result			Ref section 2
					Odds ratio	95% CI	p Value	
Steinhart	1994	10	1022	12	0.77	0.64 to 0.92	–	117
Messori	1994	8	941	12	0.47	0.33 to 0.67	<0.001	118
Camma	1997	10	1371	4–48	–	–	0.06	119
Akobeng	2005	7	897	12–24	1.00	0.80 to 1.24	NS	120

Downloaded from http://gut.bmj.com/ on August 25, 2015 - Published by group.bmj.com

(95%CI 0.80 to 1.24). For the seventh study where follow up was for 24 months,[110] the odds ratio was 0.98 (95% CI 0.51 to 1.90). When only participants who completed the study were analysed, the odds ratio (fixed effects model) for the six 12-month studies was 0.74 (95% CI 0.57 to 0.96), but using the random effects model, the OR was 0.68 (95% CI 0.45 to 1.02). The OR for the seventh study where follow up was for 24 months,[110] was 0.86; 95% CI, 0.42 to 1.78. A trial comparing olsalazine with placebo for the maintenance in remission of colonic or ileocolonic CD did not show any benefit of the drug.[116]

Summary

These data show that 5-ASA is not effective for maintenance of medically induced remission [EL1a]. The effectiveness of sulfasalazine or of olsalazine has not been established.

6.2.2 Corticosteroids

Evidence

A meta-analysis of classic corticosteroids (such as prednisolone) retained three of eight studies identified in the literature, including 403 patients. The population was heterogeneous: patients had medically or surgically induced remission and had or had not been treated with corticosteroids before. No significant difference was found between corticosteroids and placebo after 6, 12, or 24 months.[121]

Table 6.3 shows the four randomised placebo controlled clinical trials evaluating budesonide in ileocolic CD for maintenance of medically induced remission.[122–126] Although two studies showed a lengthening of the median time to relapse with budesonide 6 mg daily compared with the placebo, the rate of relapse after 12 months was unchanged.[122 123] Two meta-analyses have been published.[127 128] In the first,[127] the four trials (449 patients) comparing the effectiveness of budesonide 3 mg (n = 174) or 6 mg (n = 90) with placebo (n = 185) were considered.[122–125] The one year relapse rates were 66%, 58%, and 64% respectively (OR −0.8%; CI −9.9 to +8.3%; p = 0.42). The frequency of corticosteroid side effects was similar between budesonide and placebo, but significant heterogeneity was noted, with two trials reporting lower rates of side effects. In the other meta-analysis,[128] three trials were taken into account,[122–124] as the fourth[125] had used a different form of budesonide, but the conclusion was identical. As these are meta-analyses, an additional trial has compared administration of a fixed dose of budesonide (6 mg daily) with a flexible dose (3–9 mg) for 12 months in 143 patients with inactive ileocaecal CD.[129] No significant difference was found. The average amount of budesonide received by the patients was comparable in the two groups. Of note, relapse rates were low in this study, because more than 80% were in remission after 12 months in the two groups. Subsequent to the consensus meeting, a further analysis of budesonide for maintaining remission has been published.[130] Four double blind, placebo controlled trials with identical protocols were analysed according to a predetermined plan. A total of 380 with Crohn's in medically induced remission (CDAI<150) were randomised to receive oral budesonide 3 mg, 6 mg, or placebo daily for 12 months. The median time to relapse was 268, 170, and 154 days for budesonide 6 mg, budesonide 3 mg, and placebo groups, respectively (p = 0.0072). It is notable that this effect was not readily discernible in the original trials (table 6.3) and that budesonide was not effective at maintaining remission for 12 months.

Summary

These data show that corticosteroids are not effective for maintenance of medically induced remission in CD [EL1a]. Budesonide may delay relapse after medically induced remission, but is not effective at maintaining remission for 12 months.

Table 6.3 Placebo controlled trials of budesonide for maintenance of medically induced remission in Crohn's disease

Author	Year	Number of patients	Dose (mg/day)	Duration (months)	Relapse rate (%)			Drug	Ref section 2
					Budesonide	Placebo	p Value		
Löfberg	1996	90	6 3	12	74 59	63	NS	Entocort	122
Greenberg	1996	105	6 3	12	61 70	67	NS	Entocort	123
Ferguson	1998	75	6 3	12	46 48	60	NS	Entocort	124
Gross	1998	179	3	12	67	65	NS	Budenofalk	125

Table 6.4 Placebo controlled trials of antibiotics for maintenance of medically induced remission in Crohn's disease

Author	Year	Number of patients	Antibiotics	Duration (months)	Relapse rate (%)			Combined treatments	Ref section 2
					Antibiotics	Placebo	p Value		
Elliott	1982	51	Sulfadoxine + pyrimethamine	12	62	50		No	131
Shaffer	1984	27	Ethambutol + rifampicine	24	64	36	NS	Corticosteroids Sulfasalazine	132
Basilisco	1989	24	Rifabutine	6	71	62		Miscallenaous	133
Afdhal	1991	49	Clofazimine	12	36	50		Corticosteroids	134
Prantera	1994	40	Ethambutol + clofazimine + dapsone + rifampicine	9	89	41	0.03	Corticosteroids	135
Swift	1994	126	Ethambutol + rifampicine + isoniazide	24	65	62	NS	Corticosteroids esalazine	136
Goodgame	2001	31	Clarithromycine + ethambutol (3 months)	12	-	-	NS	No	137

Downloaded from http://gut.bmj.com/ on August 25, 2015 - Published by group.bmj.com

6.2.3 Antibiotics

Evidence

Table 6.4 summarises the results of clinical trials.[131–137] Most are related to antimycobacterial agents, but these antibiotics are also potentially active against intestinal bacteria. A meta-analysis of antimycobacterial therapy[138] includes the six fully published studies. Patients in two trials[134 135] whose remission was induced by a combination of antibiotics and corticosteroids benefited (OR 3.37; CI 1.38 to 8.24); patients receiving a combination of antibiotics compared with conventional therapy in the other trials[131–133 136] did not (OR 0.69; CI 0.39 to 1.21). A large Australian study (reporting in 2005, see Active Disease section 5.4.2) confirms this.

Summary

Evidence for the effectiveness of antibiotics, in particular of antimycobacterial agents, for the maintenance of medically induced remission is lacking [EL1c].

6.2.4 Thiopurines

Evidence

Table 6.5 lists the clinical trials evaluating the efficacy of AZA for maintenance of medically induced remission in CD.[69 96 126 139–143] Two meta-analyses of these studies have been published, by the same authors.[144 145] The more recent publication[145] analysed five clinical trials,[96 139–142] including 319 patients. The one year remission rate was 67% for AZA and 52% for placebo (OR 2.16; CI 1.35 to 3.47; NNT to prevent one relapse = 7). There was a dose response effect (OR1.20; CI 0.60 to 2.41 for 1 mg/kg/day; OR 3.17; CI 1.33 to 7.59 for 2 mg/kg/day; and OR 4.13; CI 1.59 to 10.71 for 2.5 mg/kg/day). Two clinical trials have examined the corticosteroid sparing effect of thiopurines,[139 140] which was seen in 87% of patients in the AZA group and 53% on placebo (OR 5.22; CI 1.06 to 25.68). The risk of premature withdrawal from the study for side effects was also significantly increased with AZA compared with placebo (OR 4.36; CI 1.63 to 11.67).

Since these meta-analyses a further study has compared AZA withdrawal (replaced by a placebo) with its continuation for 18 months for patients in remission taking AZA after more than 42 months. This study showed lack of equivalence between the two strategies (relapse rates 21% and 8%, respectively).[69] The relapse rate on longer follow up, however, was 53% at three years, suggesting a benefit of continuing therapy.[143] The balance between benefit and risk should be discussed with individual patients.

No specific study has been conducted for maintenance of remission with 6-mercaptopurine (6-MP) (1–1.5 mg/kg/day), but for the purposes of this consensus, 6-MP (which, like AZA in many countries except France, is unlicensed for CD), is considered equivalent to AZA.

T(h)ioguanine, the active metabolite of AZA and 6-MP, might be an alternative to these agents in intolerant patients. No controlled study is available, but in several series thioguanine seemed to be similarly effective to AZA or 6-MP.[146–148] Short term tolerance was usually good in patients intolerant to AZA and/or 6-MP. Unfortunately, a high frequency of liver abnormalities has been reported, mostly nodular regenerative hyperplasia[149–152] which is an irreversible cause of portal hypertension. Therefore, thioguanine cannot currently be recommended for maintenance of CD. If used in refractory patients, careful monitoring of liver abnormalities is mandatory, including liver function tests (recognising their low sensitivity), ultrasonography, or preferably MRI and liver biopsy.[152]

Summary

These data show that AZA (2–2.5 mg/kg/day) is effective for the maintenance of remission in CD [EL1a].

6.2.5 MTX

Evidence

Two placebo controlled trials evaluating the effectiveness of MTX for maintenance of medically induced remission have been published.[78 153] The earlier study included only 28 patients and compared oral MTX 15 mg/week with placebo over one year. Relapse rates were 43% and 80% respectively, but because of frequent adverse events, only 31% were in remission taking MTX at the end of the study.[153] The larger study included 76 patients who had achieved remission on intramuscular MTX (25 mg/week). Patients were randomly allocated to continue intramuscular MTX (15 mg/week) or placebo.[78] After 40 weeks, remission rates were 65% and 39% (p = 0.04) respectively. Among the 36 patients who had a relapse, 22 were then treated with open label MTX 25 mg/week and 55% achieved remission. There are no controlled studies over longer periods, but results of several open studies suggest a certain loss of efficacy of MTX treatment with time.[154 155] No study is available comparing AZA and MTX for maintenance of remission.

Summary

These data show that MTX (15 mg/week) is effective for maintenance of remission in CD, at least in patients of whom remission has been achieved with this agent [EL1b].

6.2.6 Other immunosuppressants

Evidence

Two placebo controlled trials failed to show any benefit from oral CsA 5 mg/kg/day given for 3 to 18 months to induce and maintain remission.[156 157] No controlled studies are available for maintenance of remission by mycophenolate mofetil, tacrolimus, or cyclophosphamide.

Summary

Evidence for the effectiveness of CsA [EL1b], mycophenolate mofetil [EL1c], tacrolimus and cyclophosphamide [EL3b] for the maintenance of remission in CD is currently lacking.

Table 6.5 Placebo controlled trials of azathioprine for maintenance of medically induced remission in Crohn's disease

Author	Year	Number of patients	Dose (mg/kg/day)	Duration (months)	Relapse rate (%)			Ref section 2
					Azathioprine	Placebo	p Value	
Willoughby	1971	10	2	6	20	60	<0.05	139
Rosenberg	1975	20	2	9	20	50	<0.01	140
O'Donoghue	1978	51	2	12	5	41	<0.05	141
Summers (NCCDS) (1st part)	1979	19	2.5	9	16	25	NS	96
Summers (NCCDS) (2nd part)	1974	54	1	24	–	–	NS	
Candy	1995	43	2.5	12	58	93	<0.001	142
Lémann (GETAID)	2002	83*	1.7	18	8	21	NS (non-inferiority design)	69, 143

*Remission while receiving azathioprine >42 months.

Downloaded from http://gut.bmj.com/ on August 25, 2015 - Published by group.bmj.com

6.2.7 Infliximab

Evidence

Two placebo controlled trials evaluating the effectiveness of repeated infusions of IFX for the maintenance of IFX induced response in non fistulating CD have been published (for fistulating CD see section 9). In the first study, 73 patients after a clinical response (ΔCDAI >−70 points) to a single infusion of IFX were randomised to placebo or 10 mg/kg of IFX administered at 12, 20, 28, and 36 weeks after the initial infusion.[158] After 54 weeks, remission rates were 53% in the IFX group *v* 20% in the placebo group (p = 0.013); response rates were 63% and 38% (p = 0.16), respectively.

The second trial (ACCENT 1) recruited 573 patients.[22] The design was complex. Responders to an initial infusion of 5 mg/kg (n = 335) received IFX (5 mg/kg) or a placebo at weeks two and six, and then, every eight weeks, infusions of placebo, IFX 5 mg/kg or IFX 10 mg/kg. Loss of response was the primary efficacy criterion, defined as the reappearance of symptoms with a CDAI >175, or an increase in CDAI >35% and >70 points compared with the CDAI at randomisation. From week 14, treatment upon loss of response could be given with a dose of IFX 5 mg/kg higher in the three treatments groups. Main results at week 54 were as follows. Firstly, the median time to loss of response in the IFX 5 mg/kg, 10 mg/kg, and placebo groups were 38, 54, and 19 weeks respectively. The difference was significant between IFX 5 mg/kg and placebo (p<0.002), and between 10 mg/kg and placebo (p<0.001). Secondly, remission rates off corticosteroids were 24%, 32%, and 9% in the 5 mg/kg, 10 mg/kg and placebo groups respectively; differences were again significant between placebo and IFX groups. Thirdly, the rates of response and remission after 54 weeks were 17% and 14% (for placebo); 43% and 28% (for 5 mg/kg); and 53% and 38% (for 10 mg/kg). Differences were significant between placebo and the IFX groups, although it can be inferred that 62% of IFX responders subsequently relapsed in spite of treatment with 10 mg/kg every eight weeks. For all these efficacy criteria, there was no significant difference between the two IFX groups. No significant difference was found in term of frequency of adverse events between the three treatment groups.

This study has been further analysed[159] to compare episodic and scheduled treatment strategies. This included all 573 patients (responders and non responders) and compared regularly scheduled maintenance (IFX groups) and episodic maintenance (placebo group). Mean CDAIs were significantly better in the 10 mg/kg scheduled group from weeks 10 to 54, while response and remission rates in the combined 5 and 10 mg/kg scheduled treatment were higher from weeks 10 to 30. A lower proportion of patients developed antibodies to IFX in the scheduled treatment groups. Perhaps most relevant was the observation that patients in scheduled strategy had fewer CD related hospital admissions and surgery compared with those in the episodic strategy.

Summary

Regular infusions of IFX 5 or 10 mg/kg every eight weeks are effective at maintaining an IFX induced response in non-fistulating CD [EL1b]. Patients in a scheduled treatment strategy with regular infusions of IFX, seem to fare better for many (but not all) clinical end points, compared with patients in an episodic (on-demand) strategy.

6.2.8 Other biological treatments

CDP571, a humanised anti-TNF monoclonal antibody, was evaluated in 169 patients over 24 weeks for maintenance of remission. Results were not significantly different to placebo.[160] This was confirmed in 396 patients with moderate to severe CD who received intravenous CDP571 (10 mg/kg) or placebo every eight weeks for 24 weeks.[56] Clinical response (reduction in CDAI >100 points) occurred at week 28 in 80 of 263 (30.4%) CDP571 patients and 31 of 132 (23.5%) placebo patients (p = 0.102). In both studies patients with more objective features of inflammation (CRP >10 mg/l) responded, and a modest corticosteroid sparing effect has been reported in corticosteroid dependent patients.[161]

CDP870 (certolizumab pegol) is a pegylated humanised Fab' fragment that binds TNF but does not fix complement. The results of a six month maintenance study (PRECiSE) are encouraging and have been presented after the consensus. A total of 428 patients with active CD who had responded (decrease in CDAI >100 points) to open label certolizumab induction therapy were randomised to continue 400 mg by subcutaneous injection every four weeks or placebo for 24 weeks.[55] The overall (intention to treat, ITT) clinical response rate at 26 weeks was 62.8% (certolizumab) compared with 36.2% (placebo, p<0.001). Remission rates (ITT) at 26 weeks were 47.9% and 28.6% (p<0.001) respectively.

Natalizumab, a humanised anti-α_4 integrin monoclonal antibody, was investigated for maintenance of response and remission in CD (ENACT-2 study): 339 patients with a response (ΔCDAI ⩾-70) or remission after induction with natalizumab (ENACT-1, a 905 patient induction study) were allocated to receive infusions of placebo or 300 mg of natalizumab every four weeks for 12 months.[58] Maintenance natalizumab resulted in higher rates of sustained response (61% *v* 28%, p<0.001) and remission (44% *v* 26%, p = 0.003) through week 36 than did switching to placebo. Despite this promising result for maintenance, treatment with natalizumab has been suspended after cases of progressive multifocal leucoencephalopathy.

Adalimumab, etanercept, interleukin 10, MLN-02 (an anti-$\alpha_4\beta7$ integrin antibody), fontolizumab (an anti-interferon gamma antibody), alicaforsen (an anti-ICAM1 antisense molecule), anti-IL12, and anti-IL6 antibodies (for a review, see Travis[52]) have not yet been evaluated for maintenance of remission in CD.

6.2.9 Other treatments

Fish oil

Preparations containing omega-3 fatty acids (and eicosapentaenoïc acid in particular) may have anti-inflammatory properties by reducing the production of leukotriene B_4. A clinical trial including 204 patients compared a preparation containing eicosapentaenoïc acid (Maxepa) with placebo for 12 months, without any significant benefit.[162] A second study included 78 patients treated with another preparation (Purepa). At one year the rate of patients in remission was 59% in the treated group and 26% receiving placebo (p = 0.03).[163] Two phase III studies (EPIC-1 and EPIC-2) with a similar enteric release formulation of omega-3 fatty acids (Epanova) are expected to report in 2006.

Probiotics

A clinical trial has compared *Saccharomyces boulardii* and 5-ASA with 5-ASA alone in 32 patients. Relapse rates at six months were 6.25% and 37.5% (p = 0.04), respectively,[164] but this study was clearly under-powered.

Cytapheresis

The effectiveness of lymphapheresis was studied in 28 patients in clinical remission induced by corticosteroids. After 18 months, the rate of relapse was 83% in the lymphapheresis group and 62% in the control group (NS).[165]

Nutrition

Enteral nutrition has not been evaluated for maintenance of remission in adults.

Downloaded from http://gut.bmj.com/ on August 25, 2015 - Published by group.bmj.com

6.2.10 Combinations of treatments

There is no controlled study that specifically evaluates combinations of treatments for maintenance of remission. Combinations of treatment have been permitted in most clinical trials, but stratification of patients according to the treatment at baseline has rarely been planned. Subgroups of patients become too small for post hoc statistical analysis.

The combination of IFX with an immunosuppressant is probably justified to decrease immunogenicity, which is the source of infusion reactions and loss of response.[22 46] Combining aminosalicylates with thiopurines can theoretically increase the haematological toxicity of the latter.[166] Careful monitoring of blood tests should be standard practice. Combinations of AZA (or 6-MP) with MTX have not evaluated; an increased risk of bone marrow toxicity is predictable.

6.2.11 Conclusion

Medications whose efficacy for maintaining medically induced remission in CD is established with a reasonable level of evidence are AZA, MTX, and IFX. 5-ASA may be modestly effective in ileal disease.

6.3 Management of patients in medically induced remission

6.3.1 General principles

In view of the adverse effect of cigarette smoking on the course of CD,[102 167] smoking should be discouraged in all patients.

The indication and choice of medications for prevention of relapse in patients with medically induced remission should take into account three main factors: the course of the disease (initial presentation, frequency, and severity of flares); the effectiveness and tolerance of treatments previously used for induction of remission or maintenance; the extent of disease. Other factors such as the presence of biological signs of inflammation and smoking status should also be considered, as well as constraints (logistic, social, or financial) of the treatment. Patients should be encouraged to participate to the decision making process.

Patients in remission should be clinically assessed on a regular basis. Although monitoring of the CRP is frequently performed, the consequences for adjusting treatment remain unclear. Some also recommend ultrasonography or endoscopy, but only in specific situations such as surgically induced remission.

6.3.2 First presentation

ECCO Statement 6A

After the first presentation if remission has been achieved medically, maintenance with mesalazine is a treatment option, although there is no consistent evidence for its efficacy [EL1b, RG D]. If remission has been achieved with systemic corticosteroids, azathioprine should be considered [EL1a, RG A]

Despite the common use of 5-ASA for maintenance of remission in CD, there is no consistent evidence that it works and a meta-analysis that indicates there is no benefit.[120] Low doses of 5-ASA (<2 g/day) are inappropriate, as are balsalazide and olsalazine. Some consider that no treatment is an option. Taking into account the high risk of relapse and of corticosteroid dependence, AZA is favoured if remission has been achieved with systemic corticosteroids. Treatment with 6-MP (1–1.5 mg/kg per day) can be tried in patients intolerant of AZA (except in cases of pancreatitis and cytopenia). MTX is an alternative for patients intolerant of thiopurines.

6.3.3 Relapse of localised ileocaecal disease

ECCO Statement 6B

If a patient has a relapse, escalation of the maintenance treatment can be considered [EL5, RG D]. Surgery should always be considered as an option [EL4, RG D]. Corticosteroids should not be used to maintain remission [EL1a, RG A]

Some consider that no treatment remains an option. If relapses are frequent or if remission is induced with corticosteroids, AZA should be considered. Glucocorticoids (including budesonide) are not effective for maintenance of remission at 12 months and the long term use of corticosteroids is associated with unacceptable side effects, especially osteoporosis.[168 169] Budesonide increases the time to relapse[130] and bone loss is less, but not eliminated[39] (section 6.2.2).

6.3.4 Relapse of extensive disease

ECCO Statement 6C

For patients with extensive disease, azathioprine is recommended for maintenance of remission [E1b, RG A]

AZA is recommended if remission is induced with corticosteroids (systemic corticosteroids or budesonide). AZA is also recommended when remission is induced without corticosteroids, if the frequency of relapse is >1 per year.

6.3.5 Relapse while taking AZA

ECCO Statement 6D

Patients receiving AZA or 6-MP at usual doses for maintenance treatment before the last flare should be treated with AZA or 6-MP at higher doses (if necessary >2.5 mg/kg/day or >1.5 mg/kg/day respectively) [EL3, RG D] or with methotrexate [EL1b, RG B]. Surgery should always be considered as an option in localised disease [EL4, RG D]

Higher doses of AZA can be used particularly if relapses are frequent and remission is induced with corticosteroids. MTX is an alternative.

6.3.6 Maintenance after induction of remission with IFX

ECCO Statement 6E

If remission has been achieved with infliximab, azathioprine, or mercaptopurine or methotrexate are appropriate for maintenance [EL2a, RG B]. Additional maintenance with regular infliximab infusions is considered if this fails [EL1b, RG B]. Surgery should always be considered as an option in localised disease [EL4, RG D]

In treated with IFX as induction treatment, AZA is generally used to reduce immunogenicity and maintain response, although maintenance with IFX alone is an alternative. It is

Downloaded from http://gut.bmj.com/ on August 25, 2015 - Published by group.bmj.com

reasonable to consider maintenance with IFX if relapses occur despite immunosuppressants (AZA/mercaptopurine or MTX). Both scheduled (regular) and episodic (on-demand) are effective strategies for maintenance with IFX, but regular treatment seems to be more effective than a single infusion followed by immunomodulators.[23] Factors to consider include the views of patients, the timing and severity of relapses, concurrent therapy with immunosuppressants and economic aspects, which vary in precedence between countries.

6.3.7 Duration of maintenance treatment

ECCO Statement 6F

For patients in remission on 5-ASA cessation of treatment may be considered after two years of full remission [EL5, RG D]. For patients with extensive colitis, long term treatment is an option as this may reduce the risk of colon cancer [EL4, RG D], although this is still unproved in Crohn's disease

ECCO Statement 6G

For patients in remission on AZA as maintenance treatment, cessation may be considered after four years of full remission [EL2b, RG C], but a small treatment benefit persists even after six years [EL1b, RG B]

The lack of efficacy of 5-ASA for maintenance is considered in detail above (6.2.1). A controlled study comparing AZA withdrawal with its continuation in patients taking AZA for more than 42 months found that the rates of relapse after 18 months were 21% and 8%, respectively.[69] When these patients were followed up for another three years, however, the relapse rate increased to 53% in those who had stopped therapy.[143] These data have yet to be published in full. The optimum duration of azathioprine therapy that balances benefit and risks will thus continue to be debated. This is best discussed with individual patients.

ECCO Statement 6H

Because of lack of evidence, no recommendation can be given for the duration of treatment with methotrexate or infliximab beyond one year, although prolonged use of these medications may be considered if needed [EL5, RG D]

7.0 SURGERY FOR CD

7.1 Introduction

The consensus addresses areas of interest and controversy in surgery for CD, as it is impractical to cover all surgical aspects of the condition. Surgical management of CD has changed considerably during the past decade as a result of developments in medical therapy. Although most patients will still, eventually, have surgery, the care of CD is now primarily in the hands of medical gastroenterologists. This means that the gastroenterologist has to understand what surgery can achieve in terms of symptom relief, as well as the risks, so that the best therapy can be offered at the optimal time. Traditionally surgery and medicine have been regarded as complementary treatments for CD. This may change, because drugs are evolving rapidly and symptomatic relief may be achieved by secondary or tertiary medical therapy. Surgery may then be consigned to the treatment of last resort. It must be recognised that this carries implicit risk, because those patients who come to surgery will have more complicated disease and are likely to be at higher risk of septic complications.

The evidence on which surgical therapy is based includes a few prospective randomised studies. However, there is good evidence that extensive resection is no longer necessary and potentially harmful.[170] Consequently, the trend is to leave diseased bowel behind, just dealing with the part of the bowel responsible for the symptoms that invoked surgical treatment. The risk of short bowel syndrome caused by extensive bowel resection is probably much lower with this strategy. When patients with CD do end up with intestinal failure, it is usually a consequence of multiple operations within a short time span, after the primary operation has failed because of septic or other complications, rather than operations over several years for recurrent disease.

7.2 Small intestinal or ileocolonic disease

7.2.1 Localised ileal or ileocaecal disease

ECCO Statement 7A

Localised ileocaecal Crohn's disease with obstructive symptoms can be treated by primary surgery [EL2b, RG C]

This concerns treatment of classic CD confined to the ileocaecum with a maximum of 40 cm affected bowel with appreciable symptoms (CDAI >220), but no imminent obstruction. There is little consensus on this issue, although the consensus statement (7A) was agreed. Many disagree strongly with a statement that the patient is best treated by primary surgery; some would accept this only in very selected cases; while a minority think it could well be discussed with the patient as primary treatment of choice. The argument can be summarised that while corticosteroids will probably bring such a patient into remission, they will almost always have an operation sooner or later. After resection there is a 50% chance that this patient will never have another operation (that is, have symptoms of the same severity again). This has been confirmed by several long term follow up studies.[171–174] In contrast there are no long term follow up studies (>15 years) on the outcome of medical treatment. The unanswered question concerns the quality of life in forthcoming years for an individual patient treated predominantly by medical in contrast with surgical therapy.[175] In the discussion at the consensus meeting, surgery was only accepted as a means of achieving remission for patients with obstructive symptoms.

7.2.2 Concomitant abscess

ECCO Statement 7B

Active small bowel Crohn's disease with a concomitant abdominal abscess should preferably be managed with antibiotics, percutaneous or surgical drainage followed by delayed resection if necessary [EL3, RG C]

When active small bowel CD is associated with a concomitant abdominal abscess, the consensus favours percutaneous drainage and delayed resection if there are obstructive

Downloaded from http://gut.bmj.com/ on August 25, 2015 - Published by group.bmj.com

symptoms. Drainage followed by medical treatment is considered an option if there are no obstructive symptoms. This clearly depends on the clinical situation. Some abscesses do not lend themselves to percutaneous drainage. The question of whether percutaneous or surgical drainage should be always be followed by a delayed resection has no support in the literature in terms of randomised studies. However, most series favour a delayed resection, although opinions vary.[176–178]

7.2.3 Stricturoplasty

ECCO Statement 7C

Conventional stricturoplasty is advised when the length of the stricture is <10 cm. However, in extensive disease with long strictured bowel segments where resection would compromise the effective small bowel length, non-conventional stricturoplasties may be attempted [EL2a, RG C]

Most authors limit conventional stricturoplasties to strictures <10 cm in length. The majority opinion is that stricturoplasty is inadvisable for longer (>10 cm) strictures. However, there are now series reported with non-conventional stricturoplasties for longer bowel segments, reporting good results.[179–184] A phlegmon in the bowel wall, carcinoma, or active bleeding mucosal disease are contraindications to stricturoplasty. Where there are multiple strictures in a short segment and where bowel length is sufficient to avoid short bowel syndrome, resection may be preferable.

7.2.4 Anastomotic technique

ECCO Statement 7D

There is some evidence that a wide lumen functional end to end anastomosis is the preferred technique [EL2b, RG B]

The finding that recurrent CD almost invariably appears just proximal to the anastomosis has led to the assumption that the width of the anastomosis matters. Several studies have tried to address this.[185–190] Few are randomised, but the results seem to favour a stapled wide lumen functional end to end anastomosis, compared with a handsewn end to end anastomosis.[191] There is as yet no consensus among surgical experts. Two large randomised studies designed to answer this question are in progress (2005).

7.2.5 ''Coincidental'' ileitis

ECCO Statement 7E

It is up to the judgement of the surgeon whether to resect a terminal ileum affected with Crohn's disease found at a laparotomy for suspected appendicitis [EL5, RG D]

When laparotomy for suspected appendicitis identifies unsuspected terminal ileitis, traditional teaching recommends an appendicectomy when the caecum is normal, leaving the diseased ileum in place. This is probably a sound principle for the inexperienced surgeon, because the differential diagnosis includes infectious (mainly *Yersiniasp*) ileitis. However, when the patient's history shows abdominal symptoms for more than a few days and the inflamed bowel wall looks typical of CD with mesenteric fat wrapping, an experienced surgeon is justified in doing a primary resection.[173]

7.2.6 Laparoscopic resection

ECCO Statement 7F

It cannot yet be definitely concluded whether a laparoscopic resection gives the patient benefits in addition to a shorter scar. Laparoscopic resection may not be appropriate in more complex cases [EL2, RG C]

Whether laparoscopic resection gives benefits in addition to a shorter scar remains to be established. Some consider this technique probably beneficial, some definitely so. The literature contains few comparative studies; most are retrospective and non-randomised.[192–194] One prospective, randomised trial from a single institution with a specialised surgical team claims better results with fewer complications and shorter hospital stay, compared with conventional surgery for selected patients undergoing ileocolic resection for CD.[196] Nevertheless, experience from other laparoscopic operations (cholecystectomy, fundoplication) shows that once the studies are patient and observer blinded, differences in length of stay and postoperative pain diminish.

7.3 CD of the colon

7.3.1 Localised colonic disease

ECCO Statement 7G

If surgery is necessary for localised colonic disease (less than a third of the colon involved) then resection only of the affected part is preferable [EL3, RG C]

Limited colonic CD treated by limited resection gives a higher rate of recurrence than a proctocolectomy.[195–202] However, most agree that the avoidance of a permanent stoma usually outweighs the increased risk of recurrence.

7.3.2 Multi-segment colonic disease

ECCO Statement 7H

Two segmental resections can be considered for a patient with an established indication for surgery when macroscopic disease affects both ends of the colon [EL3, RG C]

The consensus is less obvious when it comes to the patient with macroscopic disease in two widely separated segments of the colon. Half of the experts believe that segmental resection of the macroscopic disease and two anastomoses is acceptable. Others believe that a subtotal colectomy with an ileorectal anastomosis should be performed when macroscopic disease affects the ascending and the whole of the sigmoid colon, assuming that surgery is indicated. There is some support for separate segmental resection in the literature.[203] Decisions should take individual preferences of the patient and surgeon into account.

Downloaded from http://gut.bmj.com/ on August 25, 2015 - Published by group.bmj.com

7.3.3 Dilatation of strictures

ECCO Statement 7I

Endoscopic dilatation of a stenosis in Crohn's disease is a preferred technique for the management of accessible short strictures. It should only be attempted in institutions with surgical back up [EL2b, RG C]

Dilatation is an accepted technique for the management of mild to moderate stenosing disease. Outcomes suggest a shortto mid-term benefit.[203 204] Most experts consider that dilatation of a stenosis in CD should only be attempted in institutions with 24 hour surgical service. The literature does not provide any guidance on this, although perforation and other complications requiring surgical intervention can occur.[205]

7.3.4 Colonic stricturoplasty

ECCO Statement 7J

Stricturoplasty in the colon is not recommended. [EL4, RG D]

Most experts agree that stricturoplasty is not an option for strictures in the colon, although there is insufficient evidence one way or the other from the literature. A particular concern is the increased chance of cancer in a colonic stricture compared with the small bowel. One retrospective report indicates that stricturoplasty for large bowel stenosis in CD is feasible.[206]

7.3.5 Ileo pouch-anal anastomosis (IPAA)

ECCO Statement 7K

All the available evidence suggests that in patients with an unsuspected diagnosis of CD after IPAA there are higher complication and failure rates. At present an IPAA is not recommended in a patient with Crohn's colitis. [EL2b, RG C]

Most IPAA series include some patients with CD. Retrospective analyses show that these patients are burdened with most complications, with a reported failure rate of up to 50%.[207–211] However, one group reports a very small increase in morbidity when IPAA is performed in patients known to have CD, compared with patients with UC.[212 213] Some suggest this may reflect differences in pathological diagnosis. Half the experts are prepared to recommend an IPAA for patient with longstanding Crohn's colitis, provided there is no sign of small bowel or perianal disease, and that the patient is willing to except an increased risk of complications and pouch failure. Many would hesitate strongly to recommend this.

7.4 Surgery and medication

7.4.1 Surgery after IFX

TNFα is a key player in the immune response. Inhibition by IFX could potentially lead to serious postoperative complications. However, published literature has not yet shown this to be the case.[214 215] Almost all European experts agree that IFX is not a risk factor for surgical complications.

ECCO Statement 7L

There is no evidence that surgery immediately after or in the medium term after the use of infliximab has a higher rate of postoperative complications [EL4, RG D]

ECCO Statement 7M

There is no defined optimal time span between a treatment with infliximab and abdominal surgery [EL4, RG D]

The optimal time span between treatment with IFX and abdominal surgery is unclear. Equal proportions of experts suggest one month, a longer period, or that it does not matter. There is almost no evidence from the literature. The pharmacokinetics of IFX are such that therapeutic concentrations generally persist after an infusion for at least eight weeks.

7.4.2 Patients taking corticosteroids

ECCO Statement 7N

Prednisolone 20 mg daily or equivalent for more for more than six weeks is a risk factor for surgical complications [EL2b, RG B]. Therefore, corticosteroids should be weaned if possible [EL5, RG D]

A third of experts agree that treatment with corticosteroids is a risk factor for postoperative complications. Uncontrolled or retrospective series indicate that patients taking ⩾20 mg prednisolone for >6 weeks do have an increased risk for surgical complications.[216–219]

7.4.3 Patients taking thiopurines

ECCO Statement 7O

Azathioprine can safely be continued in the perioperative period and beyond [EL2b, RG B]

AZA does not seem to increase the risk of surgical complications,[217 218 220] although some question this.[221] Almost all experts agree that azathiophrine is not a risk factor .

7.5 Fitness for surgery

An essential part of surgical management entails the selection of patients for surgery. Fitness for surgery includes nutritional, medical, social, and psychological factors. Although there is no body of evidence, nutritionally compromised patients with major weight loss (>10% in three months) are likely to benefit from a period of preoperative nutritional support, often requiring parenteral nutrition. Patients with a low serum albumin usually have

Downloaded from http://gut.bmj.com/ on August 25, 2015 - Published by group.bmj.com

uncontrolled sepsis and may or may not be nutritionally compromised. Such patients are likely to benefit from drainage of sepsis together with nutritional support.

ACKNOWLEDGEMENTS

Funding was provided by the Robert Bosch Foundation (Stuttgart, Germany) a non-profit and non-pharmaceutical organisation. Additional support ECCO comes through annual subscriptions from member countries. Support from industry includes Abbott Laboratories, Giuliani SA, Ferring Pharmaceuticals, Protein Design Labs, Centocor, Schering Plough, Dr Falk Pharma, Shire, ELAN, and Given Imaging. Grateful thanks to all contributors, as well as to Mrs Ulrike Firley and Mrs Helen Small for secretarial support.

Authors' affiliations

S P L Travis, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK
E F Stange, Chefarzt, Abteilung für Innere Medizin 1 Schwerpunkte Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Robert Bosch Krankenhaus, Stuttgart, Germany
M Lémann, Service de Gastroentérologie, Hôpital Saint-Louis, Paris, France
T Öresland, Colorectal Unit, Department of Surgery, Sahlgrenska Universiteitssjukhuset/Östra, Gothenburg, Sweden
Y Chowers, Chaim Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel 52621
A Forbes, University College Hospital, London, UK
G D'Haens, Imelda GI Clinical Research Centre, Imelda Hospital, Bonheiden, Belgium
G Kitis, Imelda GI Clinical Research Centre, Imelda Hospital, Bonheiden, Belgium
A Cortot, Department of Gastroenterology, University Hospital, Lille, France
C Prantera, Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, Unita Operativa di Gastroenterologia, Rome, Italy
P Marteau, Hospital Européen Department of Gastroenterology, Paris, France
J-F Colombel, Hospital Huriez, Department of HepatoGastroenterology, CH et U, Lille, France
P Gionchetti, Universita di Bologna, Bologna, Italy
Y Bouhnik, Hospital Lariboisière, Department of Gastroenterology, Paris, France
E Tiret, Inserm, Paris, France, and Universite Pierre et Marie Curie, Paris, France
J Kroesen, Chirurgische Klinik I (Allgemein-, Gefäß- und Thoraxchirurgie), Universitätsklinikum Benjamin Franklin, Freie Universität Berlin, Berlin, Germany
M Starlinger, Institute of Pathology, University of Graz, Austria
N J Mortensen, Department of Colorectal Surgery, John Radcliffe, Oxford, UK

Competing interests: the authors have variously received unrestricted educational grants, consultancy fees and/or hospitality from all pharmaceutical companies in the field of inflammatory bowel disease, but no author was paid for this work nor did any company contribute to the consensus statements or text.

REFERENCES FOR SECTION 2 (CURRENT MANAGEMENT OF CROHN'S DISEASE)

1 **Su C**, Lichtenstein GR, Krok K, *et al.* A meta-analysis of the placebo rates of remission and response in clinical trials of active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;**126**:1257–69.
2 **Hanauer SB**, Strömberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;**2**:379–88.
3 **Greenberg GR**, Feagan BG, Martin F, *et al.* Oral budesonide for active Crohn's disease. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. *New Engl J Med* 1994;**331**:836–41.
4 **Otley A**, Steinhart AH, Otley A. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Library*, Issue 4 Chichester: Wiley, 2005.
5 **Thomsen OO**, Cortot A, Jewell DP, *et al.* A comparison of budesonide and mesalamine for active Crohn's disease. International Budesonide-Mesalamine Study Group. *N Engl J Med* 1998;**339**:370–4.
6 **Rutgeerts P**, Lofberg R, Malchow H, *et al.* A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 1994;**331**:842–5.
7 **Gross V**, Andus T, Caesar I, *et al.* Oral pH-modified release budesonide versus 6-methylprednisolone in active Crohn's disease. German/Austrian Budesonide Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;**8**:905–9.
8 **Campieri M**, Fergusonj A, Doe W, *et al.* Oral budesonide is as effective as oral prednisolone in active Crohn's disease. The Global Budesonide Study Group. *Gut* 1997;**41**:209–14.
9 **Bar-Meir S**, Chowers Y, Lavy A, *et al.* Budesonide versus prednisone in the treatment of active Crohn's disease. The Israeli Budesonide Study Group. *Gastroenterology* 1998;**115**:835–40.
10 **Modigliani R**, Mary JY, Simon JF, *et al.* Clinical biological and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology* 1990;**98**:811–18.
11 **Pearson DC**, May GR, Fick GR, *et al.* Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Library*, Issue 2 Oxford: Update Software, 2000.
12 **Fraser AG**. Methotrexate: first or second-line immunomodulator? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;**15**:225–31.
13 **Steinhart AH**, Feagan B, Wong CJ, *et al.* Combined budesonide and antibiotic therapy for active Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2002;**123**:33–40.
14 **Summers RW**, Switz DM, Sessions JT, *et al.* National co-operative Crohn's disease study group: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979;**77**:847–69.
15 **Malchow H**, Ewe K, Brandes JW, *et al.* European co-operative Crohn's disease study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984;**86**:249–66.
16 **Sutherland LR**, Singleton J, Sessions J, *et al.* Double-blind, placebo-controlled trial of metronidazole in Crohn's disease. *Gut* 1991;**32**:1071–5.
17 **Zachos M**, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Library*, Issue 3 Oxford: Update Software, 2001.
18 **Farmer RG**, Whelan G, Fazio VW. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease. Relationship between the clinical pattern and prognosis. *Gastroenterology* 1985;**88**:1818–25.
19 **Jess T**, Winther KV, Munkholm P, *et al.* Mortality and causes of death in Crohn's disease: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County, Denmark. *Gastroenterology* 2002;**122**:1808–14.
20 **Tremaine WJ**. Gastroduodenal Crohn's disease: medical management. *Inflamm Bowel Dis* 2003;**9**:127–8.
21 **Alfadhli AA**, McDonald JW, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Library*, Issue 1 Oxford: Update Software, 2003.
22 **Hanauer SB**, Feagan BG, Lichtenstein GR, *et al.* Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT 1 randomised trial. *Lancet* 2002;**359**:1541–9.
23 **Lémann M**, Mary J-Y, Duclos B, *et al.* Infliximab as a bridge therapy in corticosteroid-dependent Crohn's disease patients treated with azathioprine. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* (in press).
24 **Hanauer SB**. Crohn's disease: step up or top down therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;**17**:131–7.
25 **Hommes DW**, Baert F, Van Assche G, *et al.* Management of recent onset Crohn's disease: a controlled randomized trial comparing step-up and top-down therapy. *Gastroenterology* (in press).
26 **Tremaine WJ**, Schroeder KW, Harrison JM, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the oral mesalamine (5-ASA) preparation, Asacol, in the treatment of symptomatic Crohn's colitis and ileocolitis. *J Clin Gastroenterol* 1994;**19**:278–82.
27 **Singleton JW**, Hanauer SB, Gitnick GL, *et al.* Mesalamine capsules for the treatment of active Crohn's disease: results of a 16-week trial. *Gastroenterology* 1993;**104**:1293–301.
28 **Feagan BG**. Editorial: 5-ASA therapy for active Crohn's disease: old friends, old data and a new conclusion. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;**2**:376–8.
29 **Ransford RAJ**, Langman MJS. Sulphasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines. *Gut* 2002;**51**:536–9.
30 **Loftus EV**, Kane SV, Bjorkman D. Systematic review: short-term adverse effects of 5-aminosalicylic acid agents in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;**19**:179–89.
31 **van Staa TP**, Travis SPL, Leufkens HJM, *et al.* 5-aminosalicylic acids and the risk of renal disease: a large British epidemiological study. *Gastroenterology* 2004;**126**:1733–9.
32 **Ursing B**, Alm T, Barany F, *et al.* A comparative study of metronidazole and sulfasalazine for active Crohn's disease: the cooperative Crohn's disease study in Sweden. *Gastroenterology* 1982;**83**:550–62.
33 **Colombel JF**, Lemann M, Cassagnou M, *et al.* Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID). A controlled trial comparing ciprofloxacin with mesalazine for the treatment of active Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1999;**94**:674–8.
34 **Prantera C**, Zannoni F, Scribano ML, *et al.* An antibiotic regimen for the treatment of active Crohn's disease: a randomized, controlled clinical trial of metronidazole plus ciprofloxacin. *Am J Gastroenterol* 1996;**91**:328–32.
35 **Borgaonkar MR**, MacIntosh DG, Fardy JM. A meta-analysis of anti-mycobacterial therapy for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000;**95**:725–9.
36 **Brandt LJ**, Bernstein LH, Boley SJ, *et al.* Metronidazole therapy for perineal Crohn's disease: a follow-up study *Gastroenterology* 1982;**83**:383–7.
37 **Rutgeerts P**, Hiele M, Geboes K, *et al.* Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 1995;**108**:1617–21.
38 **van der Linden PD**, Sturkenboom MC, Herings RM, *et al.* Fluoroquinolones and risk of Achilles tendon disorders: case control study. *BMJ* 2002;**324**:1306–7.

Downloaded from http://gut.bmj.com/ on August 25, 2015 - Published by group.bmj.com

39 **Schoon EJ**, Bollani S, Mills PR, *et al.* Bone mineral density in relation to efficacy and side effects of budesonide and prednisolone in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;**3**:110–12.
40 **Aberra FN**, Lewis JD, Hass D, *et al.* Corticosteroids and immunomodulators: postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology* 2003;**125**:320–6.
41 **British Society of Gastroenterology**. Guidelines for osteoporosis in coeliac disease and inflammatory bowel disease. *Gut* 2000;**46**(suppl 1):i1–8.
42 **Compston J**. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Gut* 2003;**52**:63–4.
43 **Targan SR**, Hanauer SB, van Deventer SJ, *et al.* A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997;**337**:1029–35.
44 **Ljung T**, Karlen P, Schmidt D, *et al.* Infliximab in inflammatory bowel disease: clinical outcome in a population based cohort from Stockholm County. *Gut* 2004;**53**:849–53.
45 **Rutgeerts P**, Van Assche G, Vermeire S. Optimising anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2004;**126**:1593–610.
46 **Baert F**, Noman M, Vermeire S, *et al.* Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;**348**:601–8.
47 **Rampton DS**. Preventing TB in patients with Crohn's disease needing infliximab or other anti-TNF therapy. *Gut* 2005;**54**:1360–2.
48 **Colombel JF**, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, *et al.* The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004;**126**:19–31.
49 **Keane J**, Gershon S, Wise RP, *et al.* Tuberculosis associated with infliximab, a tumour necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;**345**:1098–104.
50 **Lichtenstein GR**, Cohen RD, Feagan BG, *et al.* Safety of infliximab in Crohn's disease: data from the 5000-patient TREAT registry. *Gastroenterology* 2004;**126**(suppl 2):A54.
51 **Lichtenstein GR**, Cohen RD, Feagan BG, *et al.* Safety of infliximab and other Crohn's disease therapies – Updated TREAT registry data with over 10 000 patient-years of follow-up. *Gastroenterology* 2005;**128**(suppl 2):A580.
52 **Travis SPL**. Advances in therapeutic approaches to ulcerative colitis and Crohn's disease. In: Hanauer SB, Richter JE, eds. *Current Gastroenterology Reports* 2005;**7**:475–84.
53 **MacIntosh DG**, Lukas M, Sandborn W, *et al.* A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of the clinical assessment of adalimumab safety and efficacy studied as an induction therapy in Crohn's disease. *Gut* 2004;**53**(suppl VI):A47.
54 **Schreiber S**, Khaliq-Kareemi M, Lawrance I, *et al.* Certolizumab-pegol, a humanized anti-TNF pegylated Fab' fragment, is safe and effective in the maintenance of response and remission following induction in active Crohn's disease: a phase III study (PRECiSE). *Gut* 2005;**54**(supplVII):A82.
55 **Sandborn WJ**, Hanauer S, Loftus EV Jr, *et al.* An open-label study of the human anti-TNF monoclonal antibody adalimumab in subjects with prior loss of response or intolerance to infliximab for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2004;**99**:1984–9.
56 **Sandborn WJ**, Feagan B, Radford-Smith G, *et al.* CDP571, a humanised monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha, for moderate to severe Crohn's disease: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut* 2004;**53**:1485–93.
57 **Sandborn WJ**, Hanauer SB, Katz S, *et al.* Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2001;**121**:1088–94.
58 **Sandborn WJ**, Colombel JF, Enns R, *et al.* Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005;**353**:1912–25.
59 **Van Assche G**, Pearce T. Fontolizumab (Huzaftm), a humanized anti-IFN-gamma antibody, has clinical activity and excellent tolerability in moderate to severe Crohn's disease. *Gut* 2004;**53**(suppl VI):A48.
60 **Mannon PJ**, Fuss I, Mayer L, *et al.* Anti-interleukin-12 antibody for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;**351**:2069–79.
61 **Ito H**, Takazoe M, Fukuda Y, *et al.* A pilot randomised trial of a human anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;**126**:989–96.
62 **Braat H**, Rottiers P, Huyghebaert N, *et al.* Interleukin-10 producing Lactococcus lactis for the treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005;**128**(suppl 2):A104.
63 **Barkholt L**, Lofberg R. Resetting the immune system in refractory Crohn's disease: autologous haemopoetic stem cell transplantation the way forward? *Gastroenterology* 2005;**128**:786–9.
64 **Tiede I**, Fritz G, Strand S, *et al.* CD28-dependent Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human $CD4^+$ T lymphocytes. *J Clin Invest* 2003;**111**:1133–45.
65 **Sandborn W**, Sutherland L, Pearson D, *et al.* Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Library*, Issue 2 Oxford: Update Software, 2000.
66 **Sandborn W**, Tremaine WJ, Wolf DC, *et al.* Lack of effect of intravenous administration on time to respond to azathiorpine for steroid-treated Crohn's disease. North American Azathioprine Study Group. *Gastroenterology* 1999;**117**:527–35.
67 **Bebb JR**, Scott BB. Systematic review: how effective are the usual treatments for Crohn's disease? *Aliment Pharmacol Ther* 2004;**20**:151–9.
68 **McGovern DPB**, Travis SPL. Thiopurine therapy: when to start and when to stop. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;**15**:219–24.
69 **Lémann M**, Mary JY, Colombel J-F, *et al.* A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology* 2005;**128**:1812–18.
70 **Sandborn WJ**. Rational dosing of azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2001;**48**:591–2.
71 **Colombel JF**, Ferrari N, Debuysere H, *et al.* Genotypic analysis of thiopurine S-methyltransferase in patients with Crohn's disease and severe myelosuppression during azathioprine therapy. *Gastroenterology* 2000;**118**:1025–30.
72 **Fraser AG**, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *Gut* 2002;**50**:485–9.
73 **Francella A**, Dyan A, Bodian C, *et al.* The safety of 6-mercaptopurine for child-bearing patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *Gastroenterology* 2003;**124**:9–17.
74 **Connell WR**, Kamm MA, Ritchie JK, *et al.* Bone marrow toxicity caused by azathioprine in inflammatory bowel disease: 27 years of experience. *Gut* 1993;**34**:1081–5.
75 **Kandiel A**, Fraser AG, Korrelitz BI, *et al.* Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005;**54**:1121–5.
76 **Lewis JD**, Schwartz JS, Lichtenstein GR. Azathioprine for maintenance of remission in Crohn's disease: benefits outweigh the risk of lymphoma. *Gastroenterology* 2000;**118**:1018–24.
77 **Feagan BG**, Rochon J, Fedorak RN, *et al.* Methotrexate in the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 1995;**332**:292–7.
78 **Feagan BG**, Fedorak RN, Irvine EJ, *et al.* A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 2000;**342**:1627–32.
79 **Kurnik D**, Loebstein R, Fishbein E, *et al.* Bioavailability of oral vs. subcutaneous low-dose methotrexate in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;**18**:57–63.
80 **Hamilton RA**, Kremer JM. Why intramuscular dosing may be more efficacious than oral dosing in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997;**36**:86–90.
81 **Whittle SL**, Hughes RA. Folate supplementation and methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: a review. *Rheumatology (Oxford)* 2004;**43**:267–71.
82 **Te HS**, Schiano TD, Kuan SF, *et al.* Hepatic effects of long-term methotrexate use in the treatment of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000;**95**:3150–6.
83 **Brynskov J**, Freund L, Rasmussen SN, *et al.* A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of cyclosporine therapy in active chronic Crohn's disease. *N Engl J Med* 1989;**321**:845–50.
84 **Feagan BG**, McDonald JW, Rochon J, *et al.* Low-dose cyclosporine for the treatment of Crohn's disease. The Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial Investigators. *N Engl J Med* 1994;**330**:1846–51.
85 **Jewell DP**, Lennard-Jones RE. Oral cyclosporine for chronic active Crohn's disease: a multi-centre controlled trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994;**6**:499–506.
86 **Stange EF**, Modigliani R, Pena AS, *et al.* European trial of cyclosporine in chronic active Crohn's disease: a 12-month study. The European Study Group. *Gastroenterology* 1995;**109**:774–82.
87 **Hermida-Rodriguez C**, Cantero Perona J, Garcia-Valriberas R, *et al.* High-dose intravenous cyclosporine in steroid refractory attacks of inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterology* 1999;**46**:2265–8.
88 **Santos JV**, Baudet JA, Casellas FJ, *et al.* Intravenous cyclosporine for steroid-refractory attacks of Crohn's disease. Short- and long-term results. *J Clin Gastroenterol* 1995;**20**:207–10.
89 **Egan LJ**, Sandborn WJ, Tremaine WJ. Clinical outcome following treatment of refractory inflammatory and fistulizing Crohn's disease with intravenous cyclosporine. *Am J Gastroenterol* 1998;**93**:442–8.
90 **Ierardi E**, Principi M, Francavilla R, *et al.* Oral tacrolimus long-term therapy in patients with Crohn's disease and steroid resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;**15**:371–7.
91 **Fellermann K**, Ludwig D, Stahl M, *et al.* Steroid-unresponsive acute attacks of inflammatory bowel disease: immunomodulation by tacrolimus (FK506). *Am J Gastroenterol* 1998;**93**:1860–6.
92 **Sandborn WJ**. Preliminary report on the use of oral tacrolimus (FK506) in the treatment of complicated proximal small bowel and fistulizing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1997;**92**:876–9.
93 **Sandborn WJ**, Present DH, Isaacs KL, *et al.* Tacrolimus for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease . *Gastroenterology* 2003;**125**:380–8.
94 **Gassull MA**, Cabre E. Nutrition in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Nutr Metab Care* 2001;**4**:561–9.
95 **Malchow H**, Ewe K, Brandes JW, *et al.* European cooperative Crohn's disease study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984;**86**:249–66.
96 **Summers RW**, Switz DM, Sessions JT Jr, *et al.* National cooperative Crohn's disease study: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979;**77**:847–69.
97 **Munkholm P**, Langholz E, Davidsen M, *et al.* Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol* 1995;**30**:699–70.
98 **Etienney I**, Bouhnik Y, Gendre JP, *et al.* Crohn's disease over 20 years after diagnosis in a referral population. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;**28**:1233–9.
99 **Faubion WA Jr**, Loftus EV Jr, Harmsen WS, *et al.* he natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2001;**121**:255–60.
100 **Modigliani R**, Mary JY, Simon JF, *et al.* Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID). Clinical, biological, and

Downloaded from http://gut.bmj.com/ on August 25, 2015 - Published by group.bmj.com

endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;**98**:811–18.
101 **Sahmoud T**, Hoctin-Boes G, Modigliani R, *et al.* Identifying patients with a high risk of relapse in quiescent Crohn's disease. The GETAID Group. *Gut* 1995;**37**:811–18.
102 **Cosnes J**, Carbonnel F, Beaugerie L, *et al.* Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1996;**110**:424–31.
103 **Brignola C**, Campieri M, Bazzocchi G, *et al.* A laboratory index for predicting relapse in asymptomatic patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1986;**91**:1490–4.
104 **Brignola C**, Iannone P, Pasquali S, *et al.* Placebo-controlled trial of oral 5-ASA in relapse prevention of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1992;**37**:29–32.
105 **Consigny Y**, Modigliani R, Colombel JF, *et al.* Biological markers of short term relapse in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2001;**120**:A141.
106 **International Mesalamine Study Group**. Coated oral 5-aminosalicylic acid versus placebo in maintaining remission of inactive Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1990;**4**:55–64.
107 **Bondesen S**, Hegnhoj J, Larsen F, *et al.* Pharmacokinetics of 5-aminosalicylic acid in man following administration of intravenous bolus and per os slow-release formulation. *Dig Dis Sci* 1991;**36**:1735–40.
108 **Bresci G**, Petrucci A, Banti S. 5-aminosalicylic acid in the prevention of relapses of Crohn's disease in remission: a long-term study. *Int J Clin Pharmacol Res* 1991;**11**:200–2.
109 **Prantera C**, Pallone F, Brunetti G, *et al.* Oral 5-aminosalicylic acid (Asacol) in the maintenance treatment of Crohn's disease. The Italian IBD Study Group. *Gastroenterology* 1992;**103**:363–8.
110 **Gendre JP**, Mary JY, Florent C, *et al.* Oral mesalamine (Pentasa) as maintenance treatment in Crohn's disease: a multicenter placebo-controlled study. The Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID). *Gastroenterology* 1993;**104**:435–9.
111 **Arber N**, Odes HS, Fireman Z, *et al.* A controlled double blind multicenter study of the effectiveness of 5-aminosalicylic acid in patients with Crohn's disease in remission. *J Clin Gastroenterol* 1995;**20**:203–6.
112 **Thomson AB**, Wright JP, Vatn M, *et al.* Mesalazine (Mesasal/Claversal) 1.5 g bd vs placebo in the maintenance of remission of patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;**9**:673–83.
113 **Modigliani R**, Colombel JF, Dupas JL, *et al.* Mesalamine in Crohn's disease with steroid-induced remission: effect on steroid withdrawal and remission maintenance, Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology* 1996;**110**:688–93.
114 **de Franchis R**, Omodei P, Ranzi T, *et al.* Controlled trial of oral 5-aminosalicylic acid for the prevention of early relapse in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;**11**:845–52.
115 **Sutherland LR**, Martin F, Bailey RJ, *et al.* A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of mesalamine in the maintenance of remission of Crohn's disease. The Canadian Mesalamine for Remission of Crohn's Disease Study Group. *Gastroenterology* 1997;**112**:1069–77.
116 **Mahmud N**, Kamm MA, Dupas JL, *et al.* Olsalazine is not superior to placebo in maintaining remission of inactive Crohn's colitis and ileocolitis: a double blind, parallel, randomised, multicentre study. *Gut* 2001;**49**:552–6.
117 **Steinhart AH**, Hemphill D, Greenberg GR. Sulfasalazine and mesalazine for the maintenance therapy of Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1994;**89**:2116–24.
118 **Messori A**, Brignola C, Trallori, *et al.* Effectiveness of 5-aminosalicylic acid for maintaining remission in patients with Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1994;**89**:692–8.
119 **Camma C**, Giunta M, Rosselli M, *et al.* Mesalamine in the maintenance treatment of Crohn's disease: a meta-analysis adjusted for confounding variables. *Gastroenterology* 1997;**113**:1465–73.
120 **Akobeng AK**, Gardener E. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Library*, Issue 1Chichester, Wiley, 2005.
121 **Steinhart AH**, Ewe K, Griffiths AM, *et al.* Corticosteroids for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Library*, Issue 4 Oxford: Update Software, 2003.
122 **Lofberg R**, Rutgeerts P, Malchow H, *et al.* Budesonide prolongs time to relapse in ileal and ileocaecal Crohn's disease. A placebo controlled one year study. *Gut* 1996;**39**:82–6.
123 **Greenberg GR**, Feagan BG, Martin F, *et al.* Oral budesonide as maintenance treatment for Crohn's disease: a placebo-controlled, dose-ranging study. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. *Gastroenterology* 1996;**110**:45–51.
124 **Ferguson A**, Campieri M, Doe W, *et al.* Oral budesonide as maintenance therapy in Crohn's disease--results of a 12-month study. Global Budesonide Study Group. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;**12**:175–83.
125 **Gross V**, Andus T, Ecker KW, *et al.* Low dose oral pH modified release budesonide for maintenance of steroid induced remission in Crohn's disease. The Budesonide Study Group. *Gut* 1998;**42**:493–6.
126 **Caprilli R**, Angelucci E, Cocco A, *et al.* Appropriateness of immunosuppressive drugs in inflammatory bowel disease assessed by RAND method: Italian Group for IBD position statement. *Dig Liver Dis* 2005;**37**:407–17.
127 **Papi C**, Luchetti R, Montanti S, *et al.* Budesonide in the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;**14**:1419–28.
128 **Simms L**, Steinhart AH. Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Library*, Issue 4 Oxford: Update Software, 2001.
129 **Green JR**, Lobo AJ, Giaffer M, *et al.* Maintenance of Crohn's disease over 12 months: fixed versus flexible dosing regimen using budesonide controlled ileal release capsules. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;**15**:1331–41.
130 **Sandborn WJ**, Lofberg R, Feagan B, *et al.* Budesonide for maintenance of remission in patients with Crohn's disease in medically induced remission: a predetermined pooled analysis of four randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2005;**100**:1780–7.
131 **Elliott PR**, Burnham WR, Berghouse LM, *et al.* Sulphadoxine-pyrimethamine therapy in Crohn's disease. *Digestion* 1982;**23**:132–4.
132 **Shaffer JL**, Hughes S, Linaker BD, *et al.* Controlled trial of rifampicin and ethambutol in Crohn's disease. *Gut* 1984;**25**:203–5.
133 **Basilisco G**, Campanini M, Cesana B, *et al.* Controlled trial of rifabutin in Crohn's disease. *Curr Therap Res* 1989;**46**:245–50.
134 **Afdhal NH**, Long A, Lennon J, *et al.* Controlled trial of antimycobacterial therapy in Crohn's disease. Clofazimine versus placebo. *Dig Dis Sci* 1991;**36**:449–53.
135 **Prantera C**, Kohn A, Mangiarotti R, *et al.* Antimycobacterial therapy in Crohn's disease: results of a controlled, double-blind trial with a multiple antibiotic regimen. *Am J Gastroenterol* 1994;**89**:513–18.
136 **Swift GL**, Srivastava ED, Stone R, *et al.* Controlled trial of anti-tuberculous chemotherapy for two years in Crohn's disease. *Gut* 1994;**35**:363–8.
137 **Goodgame RW**, Kimball K, Akram S, *et al.* Randomized controlled trial of clarithromycin and ethambutol in the treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;**15**:1861–6.
138 **Borgaonkar M**, MacIntosh D, Fardy J, *et al.* Anti-tuberculous therapy for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Library*, Issue 4 Oxford: Update Software, 2001.
139 **Willoughby JM**, Beckett J, Kumar PJ, *et al.* Controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. *Lancet* 1971;**ii**:944–7.
140 **Rosenberg JL**, Levin B, Wall AJ, *et al.* A controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. *Am J Dig Dis* 1975;**20**:721–6.
141 **O'Donoghue DP**, Dawson AM, Powell-Tuck J, *et al.* Double-blind withdrawal trial of azathioprine as maintenance treatment for Crohn's disease. *Lancet* 1978;**ii**:955–7.
142 **Candy S**, Wright J, Gerber M, *et al.* A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. *Gut* 1995;**37**:674–8.
143 **Treton X**, Bouhnik Y, Mary Jy, *et al.* Azathioprine withdrawal in patients with Crohn's disease maintained on prolonged remission under treatment is associated with a high risk of relapse. *Gastroenterology* 2004;**126**(suppl 2):A113.
144 **Pearson DC**, May GR, Fick GH, *et al.* Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995;**123**:132–42.
145 **Pearson DC**, May GR, Fick G, *et al.* Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Library*, Issue 4 Oxford: Update Software, 2001.
146 **Dubinsky MC**, Hassard PV, Seidman EG, *et al.* An open-label pilot study using thioguanine as a therapeutic alternative in Crohn's disease patients resistant to 6-mercaptopurine therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2001;**7**:181–9.
147 **Bonaz B**, Boitard J, Marteau P, *et al.* Tioguanine in patients with Crohn's disease intolerant or resistant to azathioprine/mercaptopurine. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;**15**:401–8.
148 **Herrlinger KR**, Deibert P, Schwab M, *et al.* Remission maintenance by tioguanine in chronic active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;**15**:1459–64.
149 **Geller SA**, Dubinsky MC, Poordad FF, *et al.* Early hepatic nodular hyperplasia and submicroscopic fibrosis associated with 6-thioguanine therapy in inflammatory bowel disease. *Am J Surg Pathol* 2004;**28**:1204–11.
150 **Dubinsky MC**, Vasiliauskas EA, Singh H, *et al.* 6-thioguanine can cause serious liver injury in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology* 2003;**125**:298–303.
151 **Seiderer J**, Reinisch W, Zech C, *et al.* Nodular regenerative hyperplasia in IBD patients on 6-thioguanine - a multi-centre safety assessment by MRI and liver biopsy. *Gastroenterology* 2004;**126**:813.
152 **Rulyak SJ**, Saunders MD, Lee SD. Hepatotoxicity associated with 6-thioguanine therapy for Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 2003;**36**:234–7.
153 **Arora S**, Katkov W, Cooley J, *et al.* Methotrexate in Crohn's disease: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatogastroenterology* 1999;**46**:1724–9.
154 **Lémann M**, Zenjari T, Bouhnik Y, *et al.* Methotrexate in Crohn's disease: long-term efficacy and toxicity. *Am J Gastroenterol* 2000;**95**:1730–4.
155 **Fraser AG**, Morton D, McGovern D, *et al.* The efficacy of methotrexate for maintaining remission in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;**16**:693–7.
156 **Stange EF**, Modigliani R, Pena AS, *et al.* European trial of cyclosporine in chronic active Crohn's disease: a 12-month study. The European Study Group. *Gastroenterology* 1995;**109**:774–82.
157 **Feagan BG**, McDonald JW, Rochon J, *et al.* Low-dose cyclosporine for the treatment of Crohn's disease. The Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial Investigators. *N Engl J Med* 1994;**330**:1846–51.
158 **Rutgeerts P**, D'Haens G, Targan S, *et al.* Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999;**117**:761–9.
159 **Rutgeerts P**, Feagan BG, Lichtenstein GR, *et al.* Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;**126**:402–13.
160 **Sandborn WJ**, Feagan BG, Hanauer SB, *et al.* An engineered human antibody to TNF (CDP571) for active Crohn's disease: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2001;**120**:1330–8.
161 **Feagan B**, Sandboen WJ, Baker JP, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of CDP571, a humanized monoclonal antibody to tumour necrosis factor-alpha, in patients with corticosteroid-dependent Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;**21**:373–84.
162 **Lorenz-Meyer H**, Bauer P, Nicolay C, *et al.* Omega-3 fatty acids and low carbohydrate diet for maintenance of remission in Crohn's disease. A

Downloaded from http://gut.bmj.com/ on August 25, 2015 - Published by group.bmj.com

randomized controlled multicenter trial. Study Group Members (German Crohn's Disease Study Group). *Scand J Gastroenterol* 1996;**31**:778–85.
163 **Belluzzi A**, Brignola C, Campieri M, *et al.* Effect of an enteric-coated fish-oil preparation on relapses in Crohn's disease. *N Engl J Med* 1996;**334**:1557–60.
164 **Guslandi M**, Mezzi G, Sorghi M, *et al.* Saccharomyces boulardii in maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2000;**45**:1462–4.
165 **Lerebours E**, Bussel A, Modigliani R, *et al.* Treatment of Crohn's disease by lymphocyte apheresis: a randomized controlled trial. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology* 1994;**107**:357–61.
166 **Dewit O**, Vanheuverzwyn R, Desager JP, *et al.* Interaction between azathioprine and aminosalicylates: an in vivo study in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;**16**:79–85.
167 **Breuer-Katschinski BD**, Hollander N, Goebell H. Effect of cigarette smoking on the course of Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;**8**:225–8.
168 **Cino M**, Greenberg GR. Bone mineral density in Crohn's disease: a longitudinal study of budesonide, prednisone, and nonsteroid therapy. *Am J Gastroenterol* 2002;**97**:915–21.
169 **Stockbrugger RW**, Schoon E, Bollani S, *et al.* Budesonide versus prednisolone in the management of Crohn's disease: a randomized multinational 2-year study. *Gastroenterology* 2003;**124**:A181.
170 **Heuman R**, Boeryd B, Bolin T, *et al.* The influence of disease at the margin of resection on the outcome of Crohn's disease. *Br J Surg* 1983;**70**:519–21.
171 **Graadal O**, Nygaard K. [Crohn disease. Long-term effects of surgical treatment]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1994;**114**:1603–5.
172 **Nordgren SR**, Fasth SB, Oresland TO, *et al.* Long-term follow-up in Crohn's disease. Mortality, morbidity, and functional status. *Scand J Gastroenterol* 1994;**29**:1122–8.
173 **Weston LA**, Roberts PL, Schoetz DJ Jr, *et al.* Ileocolic resection for acute presentation of Crohn's disease of the ileum. *Dis Colon Rectum* 1996;**39**:841–6.
174 **Kim NK**, Senagore AJ, Luchtefeld MA, *et al.* Long-term outcome after ileocecal resection for Crohn's disease. *Am Surg* 1997;**63**:627–33.
175 **Tillinger W**, Mittermaier C, Lochs H, *et al.* Health-related quality of life in patients with Crohn's disease: influence of surgical operation—a prospective trial. *Dig Dis Sci* 1999;**44**:932–8.
176 **Gervais DA**, Hahn PF, O'Neill MJ, *et al.* Percutaneous abscess drainage in Crohn disease: technical success and short- and long-term outcomes during 14 years. *Radiology* 2002;**222**:645–51.
177 **Garcia JC**, Persky SE, Bonis PA, *et al.* Abscesses in Crohn's disease: outcome of medical versus surgical treatment. *J Clin Gastroenterol* 2001;**32**:409–12.
178 **Yamaguchi A**, Matsui T, Sakurai T, *et al.* The clinical characteristics and outcome of intraabdominal abscess in Crohn's disease. *J Gastroenterol* 2004;**39**:441–8.
179 **Michelassi F**, Upadhyay GA. Side-to-side isoperistaltic strictureplasty in the treatment of extensive Crohn's disease. *J Surg Res* 2004;**117**:71–8.
180 **Sampietro GM**, Sartani A, Danelli P, *et al.* [Strictureplasty in the surgical treatment of complicated Crohn's disease]. *Ann Ital Chir* 2003;**74**:659–63.
181 **Tonelli F**, Fedi M, Paroli GM, *et al.* Indications and results of side-to-side isoperistaltic strictureplasty in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2004;**47**:494–501.
182 **Shatari T**, Clark MA, Yamamoto T, *et al.* Long strictureplasty is as safe and effective as short strictureplasty in small-bowel Crohn's disease. *Colorectal Dis* 2004;**6**:438–41.
183 **Poggioli G**, Laureti S, Pierangeli F, *et al.* A new model of strictureplasty for multiple and long stenoses in Crohn's ileitis: side-to-side diseased to disease-free anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2003;**46**:127–30.
184 **Tichansky D**, Cagir B, Yoo E, *et al.* Strictureplasty for Crohn's disease: meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2000;**43**:911–19.
185 **Hashemi M**, Novell JR, Lewis AA. Side-to-side stapled anastomosis may delay recurrence in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1998;**41**:1293–6.
186 **Munoz-Juarez M**, Yamamoto T, Wolff BG, *et al.* Wide-lumen stapled anastomosis vs. conventional end-to-end anastomosis in the treatment of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2001;**44**:20–5.
187 **Scarpa M**, Angriman I, Barollo M, *et al.* Role of stapled and hand-sewn anastomoses in recurrence of Crohn's disease. *Hepatogastroenterology* 2004;**51**:1053–7.
188 **Yamamoto T**, Bain IM, Mylonakis E, *et al.* Stapled functional end-to-end anastomosis versus sutured end-to-end anastomosis after ileocolonic resection in Crohn disease. *Scand J Gastroenterol* 1999;**34**:708–13.
189 **Tersigni R**, Alessandroni L, Barreca M, *et al.* Does stapled functional end-to-end anastomosis affect recurrence of Crohn's disease after ileocolonic resection? *Hepatogastroenterology* 2003;**50**:1422–5.
190 **Scott NA**, Sue-Ling HM, Hughes LE. Anastomotic configuration does not affect recurrence of Crohn's disease after ileocolonic resection. *Int J Colorectal Dis* 1995;**10**:67–9.
191 **Ikeuchi H**, Kusunoki M, Yamamura T. Long-term results of stapled and hand-sewn anastomoses in patients with Crohn's disease. *Dig Surg* 2000;**17**:493–6.
192 **Benoist S**, Panis Y, Beaufour A, *et al.* Laparoscopic ileocecal resection in Crohn's disease: a case-matched comparison with open resection. *Surg Endosc* 2003;**17**:814–18.
193 **Marcello PW**, Milsom JW, Wong SK, *et al.* Laparoscopic restorative proctocolectomy: case-matched comparative study with open restorative proctocolectomy. *Dis Colon Rectum* 2000;**43**:604–8.
194 **Tabet J**, Hong D, Kim CW, *et al.* Laparoscopic versus open bowel resection for Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 2001;**15**:237–42.
195 **Young-Fadok TM**, HallLong K, McConnell EJ, *et al.* Advantages of laparoscopic resection for ileocolic Crohn's disease. Improved outcomes and reduced costs. *Surg Endosc* 2001;**15**:450–4.
196 **Milsom JW**, Hammerhofer KA, Bohm B, *et al.* Prospective, randomized trial comparing laparoscopic vs. conventional surgery for refractory ileocolic Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2001;**44**:1–8.
197 **Bernell O**, Lapidus A, Hellers G. Recurrence after colectomy in Crohn's colitis. *Dis Colon Rectum* 2001;**44**:647–54.
198 **Allan A**, Andrews H, Hilton CJ, *et al.* Segmental colonic resection is an appropriate operation for short skip lesions due to Crohn's disease in the colon. *World J Surg* 1989;**13**:611–4.
199 **Yamamoto T**, Keighley MR. Proctocolectomy is associated with a higher complication rate but carries a lower recurrence rate than total colectomy and ileorectal anastomosis in Crohn colitis. *Scand J Gastroenterol* 1999;**34**:1212–15.
200 **Tonelli F**, Paroli GM. [Colorectal Crohn's disease: indications to surgical treatment]. *Ann Ital Chir* 2003;**74**:665–72.
201 **Longo WE**, Ballantyne GH, Cahow CE. Treatment of Crohn's colitis. Segmental or total colectomy? *Arch Surg* 1988;**123**:588–90.
202 **Andersson P**, Olaison G, Hallbook O, *et al.* Segmental resection or subtotal colectomy in Crohn's colitis? *Dis Colon Rectum* 2002;**45**:47–53.
203 **Morini S**, Hassan C, Lorenzetti R, *et al.* Long-term outcome of endoscopic pneumatic dilatation in Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2003;**12**:851–2.
204 **Breysem Y**, Janssens JF, Coremans G, *et al.* Endoscopic balloon dilation of colonic and ileo-colonic Crohn's strictures: long-term results. *Gastrointest Endosc* 1992;**38**:142–7.
205 **Thomas-Gibson S**, Brooker JC, Hayward CM, *et al.* Colonoscopic balloon dilation of Crohn's strictures: a review of long-term outcomes. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;**15**:485–8.
206 **Broering DC**, Eisenberger CF, Koch A, *et al.* Strictureplasty for large bowel stenosis in Crohn's disease: quality of life after surgical therapy. *Int J Colorectal Dis* 2001;**16**:81–7.
207 **de Oca J**, Sanchez-Santos R, Rague JM, *et al.* Long-term results of ileal pouch-anal anastomosis in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2003;**9**:171–5.
208 **Sagar PM**, Dozois RR, Wolff BG. Long-term results of ileal pouch-anal anastomosis in patients with Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1996;**39**:893–8.
209 **Handelsman JC**, Gottlieb LM, Hamilton SR. Crohn's disease as a contraindication to Kock pouch (continent ileostomy). *Dis Colon Rectum* 1993;**36**:840–3.
210 **Hyman NH**, Fazio VW, Tuckson WB, *et al.* Consequences of ileal pouch-anal anastomosis for Crohn's colitis. *Dis Colon Rectum* 1991;**34**:653–7.
211 **Mylonakis E**, Allan RN, Keighley MR. How does pouch construction for a final diagnosis of Crohn's disease compare with ileoproctostomy for established Crohn's proctocolitis? *Dis Colon Rectum* 2001;**44**:1137–42.
212 **Panis Y**, Poupard B, Nemeth J, *et al.* Ileal pouch/anal anastomosis for Crohn's disease. *Lancet* 1996;**347**:854–7.
213 **Regimbeau JM**, Panis Y, Pocard M, *et al.* Long-term results of ileal pouch-anal anastomosis for colorectal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2001;**44**:769–78.
214 **Marchal L**, D'Haens G, Van Assche G, *et al.* The risk of post-operative complications associated with infliximab therapy for Crohn's disease: a controlled cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;**19**:749–54.
215 **Colombel JF**, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, *et al.* Early postoperative complications are not increased in patients with Crohn's disease treated perioperatively with infliximab or immunosuppressive therapy. *Am J Gastroenterol* 2004;**99**:878–83.
216 **Yamamoto T**, Allan RN, Keighley MR. Risk factors for intra-abdominal sepsis after surgery in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2000;**43**:1141–5.
217 **Aberra FN**, Lewis JD, Hass D, *et al.* Corticosteroids and immunomodulators: postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology* 2003;**125**:320–7.
218 **Mahadevan U**, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, *et al.* Azathioprine or 6-mercaptopurine before colectomy for ulcerative colitis is not associated with increased postoperative complications. *Inflamm Bowel Dis* 2002;**8**:311–16.
219 **Heuschen UA**, Hinz U, Allemeyer EH, *et al.* Risk factors for ileoanal J pouch-related septic complications in ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis. *Ann Surg* 2002;**235**:207–16.
220 **Tay GS**, Binion DG, Eastwood D, *et al.* Multivariate analysis suggests improved perioperative outcome in Crohn's disease patients receiving immunomodulator therapy after segmental resection and/or strictureplasty. *Surgery* 2003;**134**:565–72.
221 **Myrelid P**, Andersson P, Sjödahl R, *et al.* Immunosuppression for Crohn's disease is associated with increased frequency of anastomotic complications. *Colorectal Disease* 2004;**6**:26.

Downloaded from http://gut.bmj.com/ on August 25, 2015 - Published by group.bmj.com



European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management

S P L Travis, E F Stange, M Lémann, T Öresland, Y Chowers, A Forbes, G D'Haens, G Kitis, A Cortot, C Prantera, P Marteau, J-F Colombel, P Gionchetti, Y Bouhnik, E Tiret, J Kroesen, M Starlinger and N J Mortensen

Gut 2006 55: i16-i35
doi: 10.1136/gut.2005.081950b

Updated information and services can be found at:
http://gut.bmj.com/content/55/suppl_1/i16

These include:

References This article cites 206 articles, 21 of which you can access for free at:
http://gut.bmj.com/content/55/suppl_1/i16#BIBL

Email alerting service Receive free email alerts when new articles cite this article. Sign up in the box at the top right corner of the online article.

Errata An erratum has been published regarding this article. Please see next page or:
http://gut.bmj.com/content/55/4/437.2.full.pdf
http://gut.bmj.com/content/55/4/592.3.full.pdf

Notes

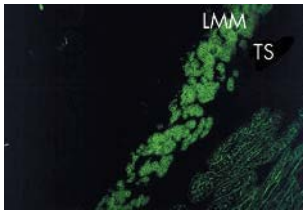
To request permissions go to:
http://group.bmj.com/group/rights-licensing/permissions

To order reprints go to:
http://journals.bmj.com/cgi/reprintform

To subscribe to BMJ go to:
http://group.bmj.com/subscribe/

Digest

Robin Spiller and Alastair Watson, *Editor and Deputy Editor*

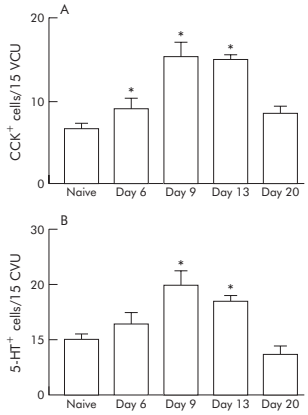


Tissue transglutaminase expression in the wall of the oesophagus.

CROSS LINKING OF GLIADIN BY TISSUE TRANSGLUTAMINASE IS A CRITICAL PART OF THE PATHOGENESIS OF COELIAC DISASE

It is know that short peptides from α-gliaden stimulate T cells in coeliac disease. The binding of these peptides to human leukocyte antigens (DQ2 and DQ8) is greatly enhanced when the peptides are deamidated by tissue transglutaminase. It has been hypothesised that the deamidation of a few specific gliadin peptides is responsible for the chronic inflammation of coeliac disease. However, this hypothesis has not been tested directly. Data are presented that tissue transglutaminase can deamidate a wide range of gliadin peptides. Furthermore, deamidation causes the binding and long term immobilisation of gliadin peptides to collagen, which contributes the chronicity of inflammation. This binding is also associated with increased titres of anticollagen antibodies, which may explain the high incidence of autoimmune disease in coeliac patients.

See p 478



HOW JEJUNAL INFLAMMATION INDUCES ANOREXIA: ROLE OF CCK AND 5-HT

Many inflammatory illnesses are associated with anorexia but the mechanisms involved are uncertain. The authors had previously found increased cholecystokinin (CCK) levels in patients with giardiasis, an illness often associated with anorexia and nausea. They undertook a mechanistic study using *Trichinella spiralis* infected mice and found (see figure) that the number of CCK and 5-HT containing cells peaked at the height of inflammation on day nine. This effect on CCK containing cell numbers required the presence of functional CD4+ cells, which the authors showed using genetically modified animals to be dependent on the IL-4 receptor. The fall in food intake was partially antagonised by a CCK-antagonist, suggesting that the morphological changes have functional significance.

See p 492



INFLIXIMAB IS AN EFFECTIVE TREATMENT FOR PYODERMA GANGRENOSA

Pyoderma gangrenosa is an uncommon, although rightly feared, complication of inflammatory bowel disease (IBD), which until now has never been subjected to a randomised controlled trial (RCT) of treatment. Thirty patients, of whom 19 had associated IBD (ratio of Crohn's colon to ulcerative colitis, 2:1), underwent RCT of infliximab 50 mg/kg or placebo given at week 0 and 2 weeks later. In the infliximab group, 46% improved compared with just 6% (1/17) in the placebo group. Neither site nor presence or absence of IBD nor its particular subtype predicted response. However, although 13 of 14 with a duration of pyoderma <12 weeks improved, only 7 of 15 in whom the pyoderma had been present >12 weeks did so. In this difficult and potentially dangerous condition many toxic drug regimes have been used with variable success. This study suggests that infliximab should be the first line of treatment in such patients.

See p 505

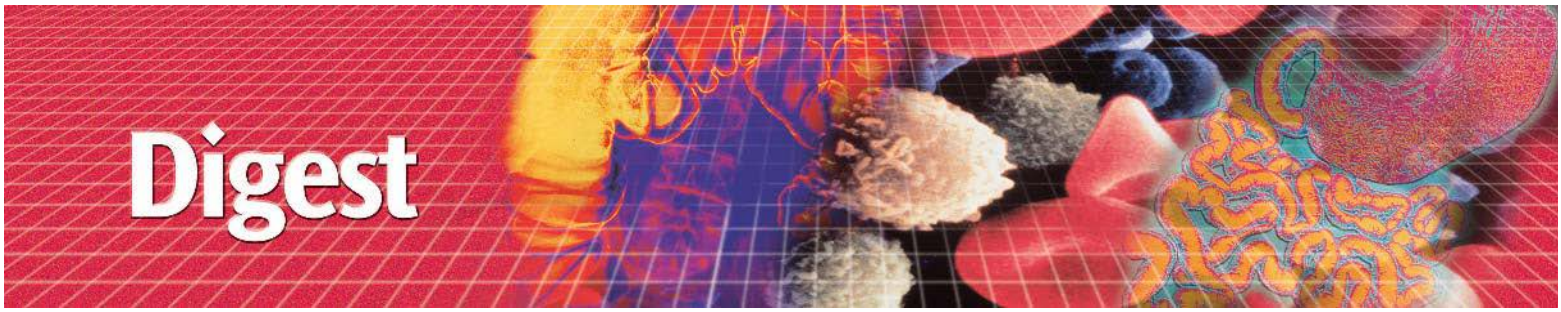
It has come to our attention that there is a dosage error in the print version of the ECCO Consensus on the Management of Crohn's Disease supplement to Gut (March 2006, Volume 55, Supplement I).

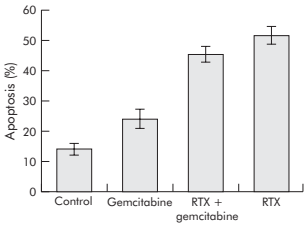
The error occurs on page i22 in section 5.4.7. The first line of this section should read:

Methotrexate 25 mg/**week** (oral, subcutaneous or intramuscular injection, unlicensed therapy for IBD) may be used in a similar fashion to thiopurines.

The online version of this article is correct.

The authors apologise for this error.

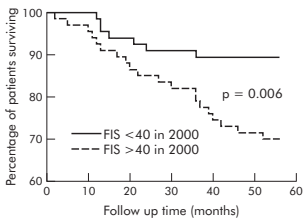




VALLINOIDS FOR TREATMENT AND CONTROL OF PAIN IN PANCREATIC CANCER

Ductal cancer of the pancreas has a dismal prognosis and is often accompanied by severe pain that is difficult to control adequately. The field is therefore ripe for the introduction of new and more effective therapies. Here it is shown that resiniferatoxin, a member of the vanilloid family, is a potent inducer of apoptosis in a number of cell lines derived from pancreatic cancers. It has synergistic killing activity with gemcitabine, the standard chemotherapeutic agent for pancreatic cancer at present (see figure). However, its toxic effects are not limited to cancer cells. The authors show that the vallinoid 1 receptor is upregulated in nerve fibres within the pancreas of patients with cancer, although not in controls with chronic pancreatitis. This suggests that resiniferatoxin may have analgesic properties as well as anticancer activity. This exciting hypothesis needs to be tested urgently in clinical trials.

See p 519

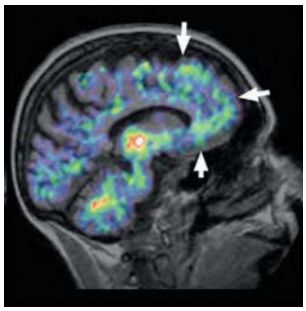


Survival of patients with high fatigue scores (>40) is less than those with low fatigue scores (<40).

FATIGUE IN PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS CORRELATES WITH MORTALITY

Fatigue is a common and debilitating symptom of primary biliary cirrhosis (PBC). Its cause is not understood, although some data suggest it may relate to abnormalities in the central nervous system rather than directly to liver dysfunction. In 2000, the authors studied a cohort of PBC patients, documenting the symptom of fatigue in this population. It is not know whether fatigue improves or declines with disease progression. Using the same cohort, the authors compared original fatigue levels to those in 2004. They found that the levels do not appreciably change with time. Furthermore, they found that fatigue is an independent risk factor for death with the majority of patients with fatigue dying from cardiac causes. This study highlights the need for further understanding of the pathogenesis of fatigue in PBC and its treatment.

See p 536



FUNCTIONAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING SHOWS ABNORMALITIES IN HEPATIC ENCEPHALOPATHY

Hepatic encephalopathy can be a disabling feature of chronic liver disease but its mechanisms are poorly defined. Postmortem studies have suggested a significant increase in peripheral benzodiazepine binding sites (PBBS). Such sites are not found in normal brain but microglia can rapidly express these in response to immune activation. PBBS can be imaged using PET by their binding to a C^{11} labelled ligand, PK11195. The present study examined five patients with biopsy proven cirrhosis and hepatic encephalopathy and showed binding of this ligand not seen in healthy controls (see figure). Striking abnormalities were especially seen in the pallidum, the right putamen, and the right dorsal lateral pre-frontal region, confirming other studies suggesting that the frontal-limbic-basal ganglia circuits are abnormal in hepatic encephalopathy. The ligand used binds exclusively to non-neuronal structures and supports the hypothesis that the hepatic encephalopathy is associated with glial activation. These insights offer new targets for therapy in this difficult condition.

See p 547

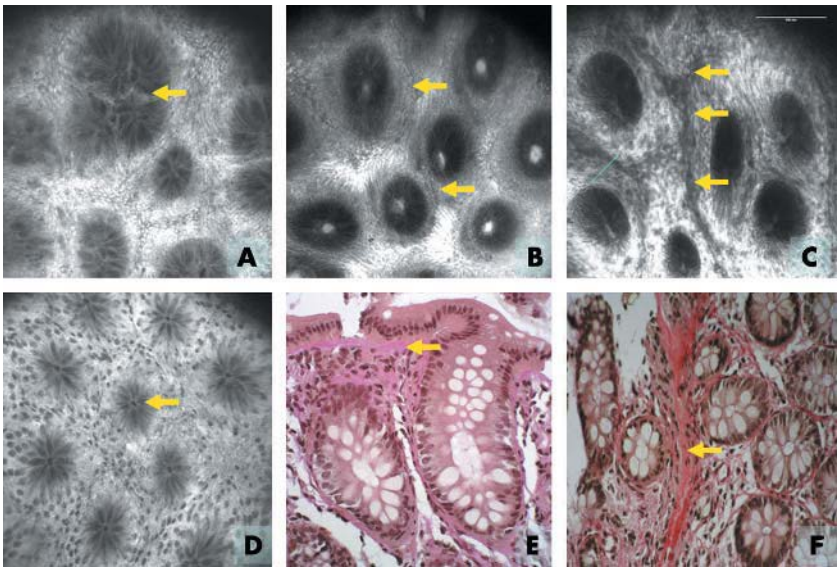


Figure 1 Collagenous colitis diagnosed in vivo by confocal laser endomicroscopy. (A) Endomicroscopy of the surface of the mucosal layer showing crypt deformation. Four crypts with different shapes were aggregated (arrow). Note that the black dots within the crypts represent mucin in goblet cells. (B) Subepithelial collagenous bands were readily visible in the upper third of the affected mucosa (imaging depth ~150 μm). The collagenous bands surround single crypts (arrows). (C) In deeper parts of the mucosa (imaging plane depth ~200 μm) the collagenous bands were displayed as dark bands within the lamina propria (arrows). The inhomogeneous distribution of the bands was clearly visible at high resolution (lateral resolution less than 1 μm). The scale bar at the right upper corner represents 100 μm. The blue line measures the collagenous band (31 μm). (D) Normal colonic mucosa with regular distribution of crypts (arrow) without cryptal damage or tissue changes in the lamina propria. (E) Histological specimen after haematoxylin-eosin staining. The subepithelial bands were identified beneath the basement membrane (arrow). (F) van Gieson staining highlighted the collagenous bands. The inhomogeneous distribution corresponds well with the endomicroscopic image (see C).

In conclusion, endomicroscopy allows localisation and measurement of the amount of collagenous bands in the mucosal layer. Thus endomicroscopy offers the possibility of targeted biopsies, which is a new approach in collagenous colitis where randomised biopsies, preferably in the right colon, are recommended. The distribution of the collagenous bands is patchy and segmental in the colon. Confocal endomicroscopy helps to differentiate between affected and normal sites. This initial experience was proven in four additional patients. In all patients, collagenous colitis was precisely predicted and the amount of collagenous bands was measured. However, this new diagnostic possibility and its sensitivity and specificity must now be evaluated in prospective studies.

R Kiesslich, A Hoffman, M Goetz
I Med Clinic, Johannes Gutenberg University Mainz, Mainz, Germany

S Biesterfeld
Institute of Pathology, Johannes Gutenberg University Mainz, Mainz, Germany

M Vieth
Institute of Pathology, Clinic of Bayreuth, Bayreuth, Germany

P R Galle, M F Neurath
I Med Clinic, Johannes Gutenberg University Mainz, Mainz, Germany

Correspondence to: Dr R Kiesslich, I. Med Klinik und Poliklinik, Johannes Gutenberg Universität Mainz, Langenbeckstr 1, 55101 Mainz, Germany; info@ralf-kiesslich.de

doi: 10.1136/gut.2005.084970

Conflict of interest: None declared.

References

1 **Miehlke S**, Heymer P, Bethke B, *et al*. Budesonide treatment for collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Gastroenterology* 2002;**123**:978–84.
2 **Nielsen OH**, Vainer B, Schaffalitzky de Muckadell OB. Microscopic colitis: a missed diagnosis? *Lancet* 2004;**364**:2055–7.
3 **Olesen M**, Eriksson S, Bohr J, *et al*. Microscopic colitis: a common diarrhoeal disease. An epidemiological study in Orebro, Sweden, 1993–1998. *Gut* 2004;**53**:346–50.
4 **Kiesslich R**, Burg J, Vieth M, *et al*. Confocal laser endoscopy for diagnosing intraepithelial neoplasias and colorectal cancer in vivo. *Gastroenterology* 2004;**127**:706–13.
5 **Kiesslich R**, Goetz M, Burg J, *et al*. Diagnosing Helicobacter pylori in vivo by confocal laser endoscopy. *Gastroenterology* 2005;**128**:2119–23.

BOOK REVIEW

Textbook of Paediatric Gastroenterology and Nutrition

Edited by S Gaundolini. London: Taylor and Francis, 2004, pp 804. ISBN 1-84184-315-6.

In his preface to this book, Professor Gaundolini states that his ambition in the creation of this text is to produce a book with a global flavour; to reflect scientifically correct and updated information but also to focus on the different problems that we face in different parts of the world. In order to achieve this he has brought together an impressive array of international experts to produce the chapters. In many textbooks this results in fragmentation with a lack of any cohesion throughout the volume. This is not the case with this book, and there has obviously been a strong editorial lead. My only criticism is that on occasion the local practise takes preference and occasionally lacks balance, with the authors preferred theory taking the fore.

However, I feel on balance this does not detract from the overall effect. The book is set out to provide a problem orientated approach to the subject, reflecting the many challenges facing a paediatric gastroenterologist. It also lives up to the preface by tackling the problems both of the developing world, such as malnutrition and parasites, and the more esoteric problems, such as small intestinal transplantation. All of the chapters combine a good clinical approach with an updated scientific background to management. I was asked to review this book at the time of preparation of a series of lectures for specialist registrars in paediatric gastroenterology. I therefore gave the book a practical test drive!! It proved to be a valuable resource of essential facts to be covered.

I would strongly recommend this book to registrars training in paediatric gastroenterology. It provides a valuable guide to all of the conditions they are likely to face in a user friendly format. It would also be a good addition for any adult gastroenterology department to illustrate the problems that are to be encountered in the increasing number of patients who are being handed on to their service from paediatricians!

N Meadows

CORRECTIONS

doi: 10.1136/gut.2004.059063corr1

The authors of the GI snapshot on p1278 of the September issue of *Gut* (2005;**54**:1278) would like to state the work was done at The Department of General Surgery, Royal Alexandra Hospital, Paisley, UK, not the Canniesburn Plastic Surgery Unit, Glasgow Royal Infirmary, UK.

doi: 10.1136/gut.2005.08195corr1

It has come to our attention that there is a dosage error in the print version of the ECCO Consensus on the Management of Crohn's Disease supplement to Gut (March 2006, Volume 55, Supplement I).

The error occurs on page i22 in section 5.4.7. The first line of this section should read:

Methotrexate 25mg/**week** (oral, subcutaneous or intramuscular injection, unlicensed therapy for IBD) may be used in a similar fashion to thiopurines.

The online version of this article is correct. The authors apologise for this error.

クローン病診療ガイドライン

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班プロジェクト研究グループ
日本消化器病学会クローン病診療ガイドライン作成委員会・評価委員会

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班（渡辺班）
平成23年度分担研究報告書 別冊

2011年10月

発刊にあたって

本邦における炎症性腸疾患の患者数は毎年増加の一途をたどり，2009年度の潰瘍性大腸炎，クローン病の患者数は，それぞれ12.1万人，3.2万人が登録されている．これら患者数の増加に伴い，近年は炎症性腸疾患の専門家以外の医師が両疾患を診療する機会も希ではなくなった．

このような現状の中，診療の標準化を目指して，前研究班（日比班長）では2006年に「潰瘍性大腸炎の診療ガイドライン」を発刊するとともに，クローン病診療ガイドライン作成プロジェクトも立ち上げられ，当研究班では本プロジェクトを継続・推進し，日本消化器病学会と共同で，ガイドラインの開発に取り組んできた．

その成果として2010年4月には日本消化器病学会編「クローン病診療ガイドライン」（南江堂）が出版されるとともに，今回，当研究班としても活動の成果を広く社会に還元し情報普及を目的として，若干の改訂を加えて「クローン病診療ガイドライン」を発刊することとなった．

本ガイドラインは，クローン病診療に携わる医師の判断を支援し，患者アウトカムを改善することを目指して作成され，科学的妥当性が高く，利用しやすい診療ガイドラインとなっている．是非とも多くの方々に本ガイドラインを活用し，クローン病患者のQOL向上に繋げて頂きたい．

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班（渡辺班）
研究代表者　**渡辺　守**
（東京医科歯科大学大学院 消化器病態学）

患者の視点に立脚した医師のための診療ガイドライン

この診療ガイドラインの開発は5年以上前に遡る．当時の厚労省日比班において，潰瘍性大腸炎診療ガイドラインの公開準備と並行してクローン病診療ガイドライン開発計画が立ち上がった．しかし日本消化器病学会により各種疾患の診療ガイドラインが作成されることになり，炎症性腸疾患もその中に含まれることになった．2つの異なるガイドラインが同時期に作成されることは，無駄であるばかりか診療現場の混乱を招きかねない．したがって学会および現厚労省研究班（渡辺班）が歩調を合わせ，同一の開発委員により，日本消化器病学会ガイドライン統括委員会の作成手順に準拠しながら，クローン病診療ガイドラインが開発された．

本ガイドラインの特徴は，患者の視点を重視した臨床上の疑問を出発点とし，現存するエビデンスを重視しながら，健全に形成された専門家のコンセンサスを透明に介入させた点にある．推奨指標作成の基本はエビデンスであるが，厚労省研究班の診療指針との整合性にも十分留意しながら，専門医のみならず一般医の利用しやすさも念頭に置いた．

多忙をきわめる診療や研究の中で，作成と評価にあたられた開発委員のご尽力にまず感謝いたしたい．また複数回の内部審査において建設的な批判をしていただいた研究班関係者の方々，日本消化器病学会菅野健太郎理事長，日比紀文担当理事，南江堂編集部の方々にもこの場を借りて謝意を表する次第である．

この診療ガイドラインがクローン病に対する適切な診療の一助となることを願ってやまない．

診療ガイドライン作成・改訂プロジェクト研究グループ
大船中央病院　**上野 文昭**
福岡大学筑紫病院消化器内科　**松井 敏幸**

ガイドライン開発委員

作成委員会

委員長	上野 文昭	（大船中央病院）
副委員長	松本 譽之	（兵庫医大下部消化管科）
委　員	伊藤 裕章	（医療法人錦秀会インフュージョンクリニック）
	井上　詠	（慶應義塾大消化器内科）
	小林 清典	（北里大東病院消化器内科）
	小林 健二	（大船中央病院光学診療部）
	杉田　昭	（横浜市立市民病院外科）
	鈴木 康夫	（東邦大学医療センター佐倉病院内科）
	野口 善令	（名古屋第2赤十字病院総合内科）
	渡邉 聡明	（帝京大外科）

評価委員会

委員長	松井 敏幸	（福岡大学筑紫病院消化器内科）
副委員長	渡辺　守	（東京医科歯科大消化器内科）
委　員	正田 良介	（独立行政法人国立病院機構東埼玉病院内科・総合診療科）
	樋渡 信夫	（いわき市立総合磐城共立病院）
	尾藤 誠司	（独立行政法人国立病院機構本部研究課臨床疫学推進室）

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班

主任研究者	渡辺　守	（東京医科歯科大消化器内科）

日本消化器病学会

責任者	日比 紀文	（慶應義塾大消化器内科）
総括委員長	菅野健太郎	（自治医科大学消化器内科）

アドバイザー

中山 健夫 （京都大健康情報学）

文献検索責任者

山口直比古（東邦大医学メディアセンター）

目次

ガイドラインの要約 4
ガイドラインの目的と焦点 4
ガイドラインの利用対象と利用環境 5
ガイドラインの特徴 5
ガイドラインの開発方法 5
推奨グレードの設定基準と解釈 6
ガイドラインの内部審査 7
ガイドラインの適用可能性 7
ガイドラインの適用上の有益性と有害性 8
ガイドラインの独立性 8
ガイドラインの問題点と今後の課題 8
ガイドライン開発委員と保健医療産業との利益相反の開示 9
このガイドラインの読み方 10
略語解説 11
CQ一覧 12

Ⅰ. 疾患概念

Ⅰ-1. 定義 16
Ⅰ-2. 疫学 16
Ⅰ-3. 病因 17
Ⅰ-4. 病態・分類・活動度 17
Ⅰ-5. 経過 18
引用文献(Ⅰ) 19

Ⅱ. 診断

Ⅱ-1. 臨床症状 20
Ⅱ-2. 医療面接と身体診察 21
Ⅱ-3. 診断戦略 22
Ⅱ-4. 内視鏡 23
Ⅱ-5. X線造影検査 25
Ⅱ-6. その他の画像検査 26
Ⅱ-7. 病理組織診断 26
Ⅱ-8. 確定診断 27
Ⅱ-9. 重症度の判断 29
引用文献(Ⅱ) 30

Ⅲ. 治療総論

Ⅲ-1. 治療の概要 31
Ⅲ-2. コンサルテーション 31
Ⅲ-3. 入院 32
Ⅲ-4. 運動・社会活動 32
Ⅲ-5. 食事 33
Ⅲ-6. 喫煙 34
Ⅲ-7. 飲酒 34
引用文献(Ⅲ) 35

Ⅳ. 治療介入法

Ⅳ-1. 治療選択肢 36
Ⅳ-2. ステロイド剤 37

Ⅳ-3. 5-ASA製剤 37
Ⅳ-4. 免疫調節薬 38
Ⅳ-5. 抗TNF製剤 38
Ⅳ-6. 抗菌薬 39
Ⅳ-7. 経腸栄養療法 40
Ⅳ-8. 経静脈栄養療法 41
Ⅳ-9. 血球成分除去療法 41
Ⅳ-10. 外科治療 42
Ⅳ-11. 内視鏡的治療 42
引用文献(Ⅳ) 43

Ⅴ. 活動期の治療
Ⅴ-1. 軽症～中等症 45
Ⅴ-2. 中等症～重症 46
Ⅴ-3. 重症～劇症 46
Ⅴ-4. 病変範囲による治療 47
Ⅴ-5. 肛門部病変 48
Ⅴ-6. 難治例 48
Ⅴ-7. 瘻孔 49
Ⅴ-8. 狭窄 49
Ⅴ-9. 出血 50
Ⅴ-10. 膿瘍 50
Ⅴ-11. 腸管外合併症 51
引用文献(Ⅴ) 51

Ⅵ. 寛解維持治療
Ⅵ-1. 再燃予防一般 53
Ⅵ-2. 薬物治療 54
Ⅵ-3. 栄養療法 55
引用文献(Ⅵ) 56

Ⅶ. 外科治療
Ⅶ-1. 手術適応 57
Ⅶ-2. 薬物治療不応例 58
Ⅶ-3. 狭窄例 58
Ⅶ-4. 肛門部病変 59
Ⅶ-5. 術後管理 59
引用文献(Ⅶ) 61

Ⅷ. 経過観察
Ⅷ-1. 定期観察 62
Ⅷ-2. 形態診断 62
Ⅷ-3. 癌サーベイランス 63
引用文献(Ⅷ) 64

Ⅸ. 妊娠と出産
Ⅸ-1. 妊娠 65
Ⅸ-2. 授乳 66
引用文献(Ⅸ) 67

付録 図 68

ガイドラインの要約

- **対象疾患**：クローン病
- **診療領域**：内科・外科・消化器科・総合診療科
- **利用対象**：医師
- **使用目的**：臨床医に対する適切な診療指標の提供
- **診療指標範囲**：疾患概念・疫学・分類・診断・治療・経過観察・特殊病態
- **診療介入法**：診断（医療面接・身体診察・臨床検査・画像検査・病理検査）・治療（生活指導・薬物治療・栄養療法・外科治療・その他）
- **アウトカム評価**：症状改善・寛解導入・寛解維持・画像所見・QOL・合併症予防・治療の有害性
- **開発方法の概略**：患者の視点に立脚した臨床上の疑問を抽出，それに対応する文献情報から得られたエビデンスに基づき専門家の見解も加味した推奨指標の作成．多面的に構成された専門家グループの公式的コンセンサスによる評価
- **推奨の根拠**：エビデンス・レベルとコンセンサスを統合した推奨度基準
- **費用効果分析**：なし
- **有効性の承認**：未承認
- **作成状況**：日本消化器病学会と厚労省研究班により協同開発されたガイドライン初版を基に新しい知見を加え一部改変し，厚労省研究班の内部審査を経た改訂版
- **情報公開法**：出版物と電子情報（予定）
- **患者情報**：未定
- **公表年月日**：2011年10月

クローン病（以下CDと略す）は病因不明できわめて複雑な病態を呈する疾患であり，近年新しい知見が得られ臨床応用されている．特に海外からCDの診療に関する数多くのエビデンスが集積している中，わが国の診療との解離が目立つようになってきた．そこで現存するエビデンスを吟味し，わが国の診療における実施可能性と妥当性を考慮に入れながら，適正な診療指標となるガイドラインを開発した．

ガイドラインの目的と焦点

本ガイドラインの開発目的は，CDの診療における適切な指標を提供し，患者アウトカムの改善に寄与することである．本ガイドラインのステートメントには，疾患や病態に対する標準的な概念から，診断，治療，経過観察における診療介入までが含まれる．本ガイドラインでは，成人CD患者における腸管病変とその合併症，腸管外合併症，および妊娠時などの特殊状況について言及している．小児または高齢者に対する特別の配慮は含まれていない．

ガイドラインの利用対象と利用環境

CDの診療に携わる医師が診療現場で利用することを想定した．消化器専門医のみならず，日常の診療でCDを診る機会のある内科医，外科医，総合診療医など，すべての医師を対象とした．本ガイドラインは医師向けに作成されCD患者を利用対象としていないが，患者の視点に立脚した臨床上の疑問を出発点として開発されたため，若干の改編による患者向け診療ガイドラインの作成を検討中である．

ガイドラインの特徴

患者の視点に立脚した臨床上の疑問（Clinical Question：以下CQと略す）を出発点とし，診療ガイドライン開発法の国際的な原則に従い，現存する臨床エビデンスを重視した．ただしエビデンスを得にくい診療項目や，わが国の診療にそぐわない場合などにおいては，専門医の意見を加味して作成された．すなわち，内的妥当性が高く，かつ臨床適用性・適合性を維持した診療指標の作成を目標とした．なお本ガイドラインは日本消化器病学会と厚生労働省研究班との共同で開発された．

既存の厚生労働省研究班による診療指針との主な相違点は，①医師だけではなく患者の視点を重視して作成された，②推奨ステートメント作成の基本は文献エビデンスとし専門家グループのコンセンサスにより評価した，③各々の診療指標に対しエビデンス・レベルとコンセンサスにより規定された推奨の強さを提示した，④消化器専門医のみならず一般医の利用し易さを念頭においた，⑤ガイドライン適用の範囲と限界を明示したことなどである．

ガイドラインの開発方法

日本消化器病学会ガイドライン統括委員会の作成方法に準拠した，独立した作成委員会と評価委員会を，内科系・外科系の消化器専門医だけでなく，総合内科医や臨床疫学の専門家を交えた構成により設立した．作成委員会が原案を作成，この問題点などを評価委員会が検討し作成委員会に報告，両委員会の協力により修正・追加などを繰り返す手法を基本とした．

作成委員が診療現場で患者の視点でCQを抽出し，これに対応する2007年までの文献情報が，外部メディアセンターによりMEDLINE，Cochrane Library，医学中央雑誌を主なリソースとして検索・収集された．また個々の作成委員が担当部分の2008年までの重要文献を用手的に追加した．

これらの文献のエビデンス・レベル（表1）が作成委員により吟味された．当初，文献の採用基準をレベルⅢ以上としたが，治療以外の文献情報のエビデンス・レベルは概して低く，また治療に関してもエビデンス・レベルは低いが参考にすべき文献情報が少なくないため，記述的研究までの情報を対象とした．基本的にわが国で行うことが可能な診療であることを条件に，患者アウトカムに影響する診療行為（保険診療の可否は不問）を重視して原著論文を選別し，総説や既存のガイドラインも文献情報に加えた．複数の文献のエビデンス・レベルが異なる場合は，より質の高いレベルを採択した．ランダム化比較試験の中には研究デザインの質が保証されないものがあり，著しく質の劣る臨床研究によるエビデンスはレベルⅢとみなした．エビデンスの引用が明らかでない記載は著者の意見と判断しレベルⅥとした．

表1. 本ガイドライン開発における文献情報のエビデンス・レベル

Ⅰ	システマティック・レビュー/ランダム化比較試験のメタ分析
Ⅱ	1つ以上のランダム化比較試験による
Ⅲ	非ランダム化比較試験による
Ⅳa	分析疫学的研究（コホート研究）
Ⅳb	分析疫学的研究（症例対照研究，横断研究）
Ⅴ	記述研究（症例報告やケース・シリーズ）
Ⅵ	患者データに基づかない，専門委員会や専門家個人の意見

（Minds診療ガイドライン作成の手引き2007）

選別された文献情報をもとに，あるいはエビデンスが存在しない場合は作成委員の見解により，CQに対応する推奨ステートメントと解説文が作成された．この原案が評価委員会を経て作成委員会にフィードバックされ，修正案が再度評価委員会に諮られた．評価委員会では，消化器専門医である評価委員4名のほか，多面性を保つために3名の外部委員（外科医，総合内科医，患者）を加えた7名により，作成された推奨ステートメントの適切性につき9段階（1＝最も不適切～9＝最も適切）で評価した（デルファイ評価）．コンセンサス会議を挟んだ計3回のデルファイ評価の最終結果を評価委員会のコンセンサスとし，推奨ステートメントの採択と推奨グレードの決定に反映させた．

日本消化器病学会によるクローン病診療ガイドライン（南江堂刊）が公表された後，新たに承認を受けた治療法が臨床に用いられるようになったため，これらにつき文献を一部追加検索し，同様の手法で推奨ステートメントを作成しコンセンサスを形成した．

推奨グレードの設定基準と解釈

推奨グレードは，推奨ステートメント作成の基盤となったエビデンスの質と直結して決定するのが基本であるが，これには問題も含まれる．エビデンス・レベルは臨床研究結果の質を保証するわけではなく，研究デザインにより規定されるに過ぎない．臨床研究で検証されていなくても古くから臨床に定着し有用と認められている診療行為が存在する一方，エビデンス・レベルが高くても実際に臨床的有用性が高いとは言えない診療行為が存在する．また生命に直接影響する介入法は，新たなランダム化比較試験の対象となることが期待できない．これらの矛盾を是正するためには専門家による評価が必須と考えられる．

専門家の意見介入で留意すべき点は，特定の偏った意見に支配される恐れがあること，意見がどのように推奨に影響しているかが不透明なことなどである．本ガイドラインでは，コンセンサス形成にデルファイ法を用いて常識的なコンセンサス形成を図った．また，形成されたコンセンサスが推奨グレード決定に及ぼす影響を明示した（表2）．本文中の推奨グレードは原則的にこの基準に則ったが，エビデンスはなくても自明の理であると専門家の評価が一致した一部の推奨ステートメントについては，C1ではなくBグレードとし，拠出箇所にB※と表した．

このような基準で設定された推奨グレードの有する意味は表3の通りである．文献エビデンスの質にかかわらず，専門家のコンセンサスにより適切であるとの評価に至らなかった診療指標（中央値6以下）は原則として推奨されていない（C2またはD）ことに注意されたい．

表2. 推奨グレードの設定基準

エビデンス・レベル	コンセンサス（デルファイ評価中央値）			
	8以上	7	6～4	3以下
Ⅰ	A	A	C2	D
Ⅱ	A	B	C2	D
Ⅲ	B	B	C2	D
Ⅳ	B	C1	C2	D
Ⅴ	C1（B※）	C1	C2	D
Ⅵ	C1（B※）	C1	C2	D

表3. 推奨グレードとその意味

A	レベルの高い科学的根拠があり，行うよう強く奨められる
B	ある程度レベルの高い科学的根拠があり，行うよう奨められる ―中程度レベルの科学的根拠があり，臨床的に有用と考えられる ―レベルの高い科学的根拠があるが，臨床的には有用性が高くない 低いレベルの科学的根拠のみであるが，臨床現場ではすでに定着し有用性が明らかである
C1	レベルの高い科学的根拠はないが，行うほうがよい
C2	レベルの高い科学的根拠がなく，行わないほうがよい
D	無効性あるいは害を示す科学的根拠があり，行わないよう奨められる

（Minds診療ガイドライン作成の手引き2007の基準を一部改編）

ガイドラインの内部審査

クローン病診療ガイドライン（南江堂刊）の最終案は日本消化器病学会ウェブサイトに2ヶ月間公開され，同学会会員からの意見を聴取した．また厚生労働省難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班の研究分担者・研究協力者計68名に配布され，その妥当性に関する評価を得た．集計された意見の是非を開発グループ内部にて検討し，最終的に評価委員会にて必要な修正を加えた．本ガイドラインの最終案も同様に研究班関連の専門医による内部審査を受けた．

ガイドラインの適用可能性

推奨ステートメント作成の基盤となった文献情報は，わが国の診療で実施可能という基準で選別された．したがって記載されている診療行為は原則として日常診療で行うことができ，現行制度・組織の改変を伴わないため，多大な医療資源の追加は不要と考えられる．

診療行為の保険診療上の適否を検討した結果，大多数は保険診療の範囲内であった．例外的な指標についてはその旨記載した．

ガイドラインの適用上の有益性と有害性

本ガイドラインの推奨ステートメントはCDの診療における標準的な指針を示したものである．診療現場で医師の判断を支援するが，診療を規制・拘束しない．また個々の診療行為に対する法的判断の根拠として利用されることを意図していない．臨床状況に応じて適宜専門医の支援を受け，また患者の価値観を十分に踏まえながら柔軟に活用することにより，診療の質の向上と患者アウトカムの改善が期待できる．

実際の診療では，患者の価値観と医師の健全な判断が重要であり，診療の統制，法的根拠，医師の裁量の制限などに利用することは不適切であり，むしろ有害と考えられる．

ガイドラインの独立性

本ガイドラインは，日本消化器病学会が設立したガイドライン委員会と厚生労働科学研究費補助金特定疾患対策研究事業による難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班のプロジェクト研究グループの同一委員により，共通の目的において開発された．その他の特定の資金供給源からは独立し，また他の学術団体，医療提供団体，患者団体等との連携や調整はなされていない．

別項に開発委員が利益相反を有する可能性のある保健医療産業名を包括的に開示した．これらは開発委員個人または所属施設の関係であり，ガイドライン開発に対して資金提供を受けたものではない．

ガイドラインの問題点と今後の課題

本ガイドラインでは，患者の視点に立脚したCQに対し文献エビデンスを重視した推奨ステートメントを作成し，専門家グループによる評価・修正を加えた．推奨グレードはエビデンス・レベルと相関を図りながら，公式的コンセンサスを透明に介入させた．したがって内的妥当性と臨床適用性・適合性を共に有する診療ガイドラインと考えられる．しかし実際の運用によりCDの診療の質が向上するかどうかという有効性の評価はなされていなく，今後の課題と考えられる．

診療ガイドラインは新しいエビデンスの蓄積と共に見直しと修正が必要となる．本ガイドラインも公表後3年を目処に改訂・追加を要すると思われる．改訂に際しては利用者による評価も考慮に入れるべく，建設的な批判を期待したい．

20132400 1A

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業
（難治性疾患克服研究事業）

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究

平成 25 年度　総括・分担研究報告書

研究代表者　　渡　辺　　守

平成 26（2014）年 3 月

序

潰瘍性大腸炎（UC）およびクローン病（CD）に代表される炎症性腸疾患（IBD）は、現在我が国においても患者数が17万人を超える原因不明の難治性疾患である。いまだ根本的な治療法が無く、若年発症患者が多いため、慢性の経過の中で様々な合併症を引き起こし、日常生活の制限、学業・就労に大きな制限を生じ、QOL が大きく損なわれている患者も少なくない。両疾患の絶対数増加の実態を鑑みても、特に重症例においてはその難病としての位置づけは未だ不変である。したがって、病因究明を目指すこと、これを診断・治療体系に反映させること、そして研究成果を広く社会に発信することは、患者 QOL の向上という点においても、さらには医療経済・社会経済への貢献という点においてもきわめて重要である。

「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班は過去 35 年にわたり、炎症性腸疾患の現状・実態を調査し、発症病因や増悪因子を明らかにするとともに、本疾患群に対する厚生労働事業の主要な役割を担ってきた。日比紀文・前班長の後を引き継ぐ形で平成19年度からの3年間研究代表者を努めさせていただく機会をいただいた後、平成22年度から新しい調査研究班を組織した。分担研究者の諸先生のご協力により、班会議の使命でもある診断基準、治療体系の改訂―診療の標準化・重症度基準の見直しに加え、我が国における疫学解析の最新化、質の高い臨床および基礎研究、そして社会に対する班研究成果公表の各々で大きな成果を得ることができた。

特定疾患研究35年にわたる疾病構造の変化を総括的に解析し、病因解明と治療応用のための研究を強力に推進し、多施設共同による日本オリジナルの臨床研究成果を海外に発信し、これら成果を患者・一般臨床医など広く社会へ公表した本調査研究班の成果により、患者 QOL 向上を図るのみならず、新しい診断と治療の開発・導入により炎症性腸疾患の自然史を変え、医療経済的・社会経済的問題解決に繋がる貢献が可能であると信じている。

これまで、継続して実りある研究成果を挙げていただいた分担研究者・研究協力者の諸先生に深謝致したい。また、この研究班のスタートにあたり、貴重なご助言、ご協力をいただいた日比紀文前班長にこの場を借りて感謝致したい。

平成26年3月

研究代表者　　渡　辺　　守

目　　次

Ⅰ. 総括研究報告 …… 1

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究
渡辺　　守(東京医科歯科大学大学院消化器病態学)

Ⅱ. 分担研究報告

総括的疫学解析プロジェクト

臨床調査個人票データを用いた記述疫学・分析疫学研究 …… 7
西脇　祐司(東邦大学医学部社会医学講座衛生学)

潰瘍性大腸炎発生に対するリスク因子(多施設共同・症例対照研究) …… 14
廣田　良夫(大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学)

クローン病のリスク因子に関する多施設共同・症例対照研究 …… 36
廣田　良夫(大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学)

患者視線に基づいた研究成果公表・広報活動プロジェクト

患者視線に基づいた研究成果公表・広報活動プロジェクト …… 51
高後　　裕(旭川医科大学消化器血液腫瘍制御内科学)

診療標準化コアプロジェクト

潰瘍性大腸炎・クローン病の診断基準および重症度基準の改変

潰瘍性大腸炎・クローン病の診断基準および重症度基準の改変 …… 57
松井　敏幸(福岡大学筑紫病院消化器内科)

診療ガイドライン作成・改訂

炎症性腸疾患診療ガイドラインの作成と改訂 …… 59
上野　文昭(大船中央病院)

標準化を目指した治療指針の改訂

潰瘍性大腸炎治療指針改訂 …… 61
中村　志郎(兵庫医科大学内科(下部消化管))

クローン病治療指針改訂 …… 63
中村　志郎(兵庫医科大学内科(下部消化管))

潰瘍性大腸炎関連腫瘍に対する外科治療－外科治療指針作成に向けて …… 65
藤井　久男(奈良県立医科大学附属病院　中央内視鏡・超音波部)

画期的な診断・治療の開発プロジェクト―診断面から―

「新たなデバイスを用いたクローン病小腸病変の診断と治療」
本邦クローン病におけるカプセル内視鏡所見の検討…… 67
松本　主之(九州大学病態機能内科学)

「新しい診断デバイス利用による診療の工夫」
クローン病の小腸狭窄に対する内視鏡的拡張療法…… 70
松本　主之(九州大学病態機能内科学)

クローン病小腸病変に対するバルーン小腸内視鏡とMREの比較試験 Progress Study：
国内多施設共同試験…… 72
渡辺　憲治(大阪市立大学大学院医学研究科消化器内科学)

癌サーベイランス法の確立
潰瘍性大腸炎における炎症性発癌に対するサーベイランス法の確立…… 74
渡邉　聡明(東京大学腫瘍外科)

潰瘍性大腸炎、Crohn病に合併した小腸、大腸癌の特徴と予後 －第9報－
～Crohn病に合併した直腸肛門管癌のsurveillance program確立の検討～…… 76
杉田　昭(横浜市立市民病院炎症性腸疾患センター)

画期的な診断・治療の開発プロジェクト－治療面から－

難治性潰瘍性大腸炎に対する新規治療の位置づけ
クローン病に対するアダリムマブと免疫調節剤併用療法の検討：進捗状況…… 81
松本　主之(九州大学病態機能内科学)

特殊型炎症性腸疾患におけるアダリムマブとステロイドの
前向き無作為化比較試験
Castle Study：国内多施設共同試験…… 83
渡辺　憲治(大阪市立大学大学院医学研究科消化器内科学)

外科治療法の現状と工夫・予後
クローン病の術後療法に関する調査研究
(Infliximab術後併用療法との計画的管理法の確立)…… 85
福島　浩平(東北大学大学院分子病態外科学分野・消化管再建工学分野)

回腸嚢炎に関する調査研究 －「寛解」の定義について－…… 88
福島　浩平(東北大学大学院分子病態外科学分野・消化管再建医工学分野)

高齢者潰瘍性大腸炎に対する手術の検討(手術適応、手術時期、手術術式、予後)
－多施設共同研究－(中間報告)…… 90
杉田　昭(横浜市立市民病院　炎症性腸疾患センター)

クローン病肛門部病変の重症度の検討…… 100
二見喜太郎(福岡大学筑紫病院外科)

時代変遷による潰瘍性大腸炎の外科的治療の検証…… 102
渡邊　昌彦(北里大学医学部外科学)

診療に伴う合併症／副作用および特殊型への対策プロジェクト

潰瘍性大腸炎合併サイトメガロウイルス腸炎および血栓症

プロジェクト研究－潰瘍性大腸炎合併サイトメガロウイルス腸炎の診断と
治療コンセンサス作成プロジェクト…… 104
鈴木　康夫(東邦大学医療センター佐倉病院内科)

クローン病に対する適切な免疫調節療法
インフリキシマブ二次無効例に対する対処
鈴木　康夫(東邦大学医療センター佐倉病院内科)…… 107

炎症性腸疾患における血栓症発症の頻度および危険因子に関する多施設共同研究…… 111
高後　　裕(旭川医科大学消化器血液腫瘍制御内科学)

炎症性腸疾患における生物学的製剤治療の医療経済学的効果に関する多施設共同研究…… 116
高後　　裕(旭川医科大学消化器血液腫瘍制御内科学)

炎症性腸疾患にともなう感染症の現状とその対策

我が国における炎症性腸疾患の急性増悪・再燃因子の前向き実態調査
(特に感染症との関連性)…… 121
岡崎　和一(関西医科大学内科学第三講座)

炎症性腸疾患患者におけるインフルエンザワクチンの免疫原性・安全性・有効性に
関する研究～「予防接種に関するワクチンの有効性・安全性等についての分析疫学研究：
廣田班」との共同研究～…… 124
渡辺　憲治(大阪市立大学大学院医学研究科消化器内科学)

炎症性腸疾患における免疫抑制療法中のB型肝炎再活性化に関する調査研究…… 126
坪内　博仁(鹿児島市立病院)

炎症性腸疾患と他臓器相関に関する臨床研究

多施設共同観察研究　炎症性腸疾患に合併する自己免疫性膵炎の実態調査
－難治性膵疾患に関する調査研究班との共同研究－…… 129
岡崎　和一(関西医科大学内科学第三講座)

炎症性腸疾患患者の妊娠出産における現状とその対策

炎症性腸疾患患者の妊娠出産における現状とその対策…… 132
三浦総一郎(防衛医科大学校)

高齢及び小児期発症炎症性腸疾患患者の治療指針の必要性
高齢者炎症性腸疾患診療の現状把握－前向き多施設共同研究の計画－…… 134
三浦総一郎(防衛医科大学校)

小児IBD最新治療の実施状況に関する全国調査…… 137
清水　俊明(順天堂大学医学部小児科)

診療に有用なバイオマーカー開発
免疫関連バイオマーカーの開発
自然免疫系による慢性炎症性腸疾患の制御機構に関する研究…… 140
竹田　　潔(大阪大学大学院医学系研究科免疫制御学)

難治性潰瘍性大腸炎におけるCXCR3阻害剤の可能性…… 143
石黒　　陽(国立病院機構弘前病院消化器血液内科)

炎症発癌におけるMFG-E8の役割…… 146
石原　俊治(島根大学医学部内科学講座第二)

サイトメガロウイルス感染合併潰瘍性大腸炎マウスモデルの確立…… 150
千葉　　勉(京都大学大学院医学研究科消化器内科学講座)

DSS誘発性モデルマウスにおける病態制御性樹状細胞の検討…… 153
岡崎　和一(関西医科大学内科学第三講座)

我が国におけるIBD患者のリンパ増殖性疾患の現状に関する実態調査…… 156
岡崎　和一(関西医科大学内科学第三講座)

Schizophyllanを利用した新規Drug delivery systemによる炎症性腸疾患の治療法…… 161
光山　慶一(久留米大学内科学講座消化器内科部門久留米大学炎症性腸疾患センター)

リンカー部スレオニンリン酸化smad2/3蛋白発現による腸管幹細胞マーカーの探索…… 163
岡崎　和一(関西医科大学内科学第三講座)

腸管の慢性炎症におけるabberant lymphocyte migrationに対する
Autotaxin/Lisophospholipase Dの関与と阻害効果…… 166
三浦総一郎(防衛医科大学校)

炎症性腸疾患患者腸内で低下するFusicatenibacter saccharivoransによる
腸炎抑制効果についての検討…… 168
日比　紀文(北里大学北里研究所病院炎症性腸疾患先進治療センター)
金井　隆典(慶應義塾大学医学部消化器内科)

臨床的バイオマーカーの開発
潰瘍性大腸炎における血球成分除去療法前後のケモカインプロファイリング…… 170
坪内　博仁(鹿児島市立病院)

疾患活動性バイオマーカーとしてのMUC5ACの有効性
ーアダリムマブ治療を開始したbiologic naive Crohn's diseaseでの検討ー…… 173
城　卓志(名古屋市立大学大学院医学研究科消化器代謝内科学)

腸炎におけるSerum-derived Hyaluronan-Associated Proteins発現…… 175
佐々木誠人(愛知医科大学消化器内科(消化管部門))

CAP治療効果予測因子としての温感と皮膚灌流圧に関する研究…… 176
飯塚　政弘(秋田赤十字病院附属あきた健康管理センター)

疾患特異的バイオマーカーの開発

IBDバイオマーカーLRGの臨床応用に向けて…… 178
飯島　英樹(大阪大学大学院・医学系研究科・消化器内科学)

腸内細菌関連バイオマーカーの開発

腸内細菌関連炎症性腸疾患バイオマーカーの開発
Data Mining手法によるクローン病の腸内細菌関連バイオマーカーの検討…… 181
藤山　佳秀(滋賀医科大学内科学講座消化器内科)

新規乳酸菌由来の活性物質による新規腸炎治療の開発…… 184
高後　裕(旭川医科大学消化器血液腫瘍制御内科学)

腸炎におけるClaudin-2の役割について…… 190
吉田　優(神戸大学大学院医学研究科内科学講座消化器内科学分野)

炎症による発癌バイオマーカーの開発

炎症性発癌におけるDNA損傷応答の意義…… 192
味岡　洋一(新潟大学大学院医歯学総合研究科)

Colitic cancerにおけるAtoh1発現の意義…… 194
渡辺　守(東京医科歯科大学大学院消化器病態学分野)

潰瘍性大腸炎の炎症性発癌過程におけるmicroRNAsメチル化の意義…… 201
楠　正人(三重大学大学院医学系研究科消化管・小児外科学)

粘膜修復機構解析と治療応用

腸上皮細胞運命に対するMSCのニッチ作用…… 203
有村　佳昭(札幌医科大学消化器・免疫・リウマチ内科学講座)

炎症性腸疾患における大腸上皮の創傷治癒に対するWnt5a short peptideの
効果に関する検討…… 205
内藤　裕二(京都府立医科大学)

大腸上皮幹細胞培養とその臨床応用技術開発…… 207
渡辺　守(東京医科歯科大学大学院消化器病態学分野)

Ⅲ. 研究成果に関する一覧…… 213

Ⅳ. 学会発表に関する一覧…… 229

Ⅴ. 知的財産権・社会活動報告…… 247

Ⅵ. 研究事業報告…… 251

Ⅶ. 研究成果の別刷り …… 275

Ⅷ. 研究成果の刊行物 …… 403

Ⅸ. 研究班構成…… 461

本治療指針の対象と位置づけ

この治療指針は、一般の医師がクローン病患者を治療する際の標準的に推奨されるものとして、文献的なエビデンス、日本における治療の現況などをもとに、研究班に参加する専門家のコンセンサスを得て作成された。また、患者の状態やそれまでの治療内容・治療への反応性などを考慮して、治療法を選択（本治療指針記載外のものを含めて）する必要がある。本治療指針に従った治療で改善しない特殊な症例については、経験豊富な医師の意見を聞くあるいは紹介するなどの適切な対応が推奨される。

本治療指針は、毎年必要な改訂を行う。

Ⅰ．治療原則

未だクローン病を完治させる治療法はない。治療の目的はクローン病の活動性をコントロールし、患者の QOL を高めることにある。また、狭窄や瘻孔形成などの合併症は、患者 QOL に影響するので、その治療や予防が重要である。最近の治療法の進歩により内視鏡的寛解も期待できるようになってきた。治療にあたっては患者にクローン病がどのような病気であるかをよく説明し、患者個々の社会的背景や環境を十分に考慮した上で、医師が治療法を選択し、エビデンスとともに患者に提示して話し合い決定する。治療法の決定には、重症度が重要であるが、重症度は活動度、合併症、疾患パターン（炎症型、狭窄型、瘻孔型）と炎症度合いを加味して決定される。さらに、寛解期であっても継続的に治療を行うことが重要である。また、発症早期や再発早期に積極的に治療を行うことは重要と考えられている。

主な内科治療法としては、栄養療法と薬物療法がある。栄養療法は副作用が少ないという特徴があるが、一定量以上を継続するため患者の受容性が重要である。薬物療法との併用も有用とされている。薬物療法では、免疫抑制を伴うものが多いので、感染などの合併症などに注意して治療を行う。なお、強い合併症（狭窄、膿瘍、瘻孔など）では外科治療の適応の検討が重要である。

クローン病においても、長期経過により大腸癌（痔瘻癌を含む）・小腸癌が報告されているので注意する。

小児例では、成長障害や薬物の影響などに配慮した治療が必要である（詳細については、小児治療原則を参照のこと）。なお、合併症が複雑になる前の適切なタイミングでの外科治療が有用であるが、手術法など外科治療の詳細については、外科治療指針を参照のこと。

また、強い免疫抑制を伴う治療の重複使用においては、感染症などのリスクを考慮し慎重に行う（特に高齢者や免疫抑制の強い患者）。

B型肝炎ウイルス感染者(キャリアおよび既往感染者)に対し各種の免疫を抑制する治療を行う場合、HBVの再活性化によるB型肝炎を発症する可能性が考慮される。 このため抗TNF-α抗体療法の導入に際しても、「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」の示す“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(改訂版)”に基づいた医療的対応が必要である。

※ 免疫を抑制する治療としては、副腎皮質ステロイド（中等量以上）、アザチオプリン、6-MP、シクロスポリン、タクロリムス、抗 TNF-α抗体製剤（インフリキシマブ・アダリムマブ）が該当する。

Ⅱ．初発・診断時および活動期の治療

初発・診断時や活動期には寛解導入を目的とした治療を行い、いったん寛解が導入されたら長期に寛解を維持する治療を行なう。治療法には薬物療法、栄養療法などの内科的治療法と外科的治療法があり、単独であるいは組み合わせて治療法が選択される。小児では原則として、最初に栄養療法を中心に治療法を選択する（詳細については小児治療原則を参照）。多くの患者では外来治療により日常生活や就学・就労が可能であるが、重症あるいは頻回に再燃し、外来治療で症状の改善が得られない場合には入院や外科的治療を考慮する。

1．活動期の治療

(1) 軽症～中等症

重篤な副作用が少なく投与しやすいことから 5-ASA（5-アミノサリチル酸）製剤（ペンタサ®〔3g まで保険適応〕、大腸型ではサラゾピリン®〔4g まで保険適応〕でも良い）が第一選択薬として用いられる。また、患者の受容性がある場合には、栄養療法も有用で通常 900kcal/日程度が使用される。これらで効果が不十分な場合は、(2)中等症～重症に準じて治療するが、治療法の選択に際しては病状と治療効果・副作用のバランスに注意し、場合によっては従来の治療による経過観察という選択肢もある。

(2) 中等症～重症

●薬物療法を中心とする場合

上記（1）の軽症～中等症の治療の他、経口ステロイド（プレドニゾロン 40mg/日程度（重症例では 40～60mg/日）を投与する。また、メトロニダゾール（フラジール®）1日 750mg やシプロフロキサシン（シプロキサン®）1日 400～800mg を試みる方法もある。ステロイドは強力な抗炎症作用を有し寛解導入効果に優れるがとくに長期投与で副作用が問題となるため、寛解導入を目的として投与したのち漸減中止する。

ステロイドの減量・離脱が困難なときには、アザチオプリン（イムラン®）を 1 日 50～100mg（1～2mg/kg）程度併用するのもひとつの方法である。効果発現までに 3～4ヶ月を要することもある。副作用の発現には十分注意する。アザチオプリンのかわりに 6-MP（ロイケリン®）(*)を用いることも出来る。

ステロイドや栄養療法（詳細は後記）等の寛解導入療法が無効な場合はインフリキシマブ（レミケード®）あるいはアダリムマブ（ヒュミラ®）の投与を考慮する。インフリキシマブやアダリムマブにはステロイドの減量・離脱効果もある。インフリキシマブは初回投与後 2 週、6 週に投与し、寛解維持療法として以後 8 週間の間隔で投与を行なう。効果発現は迅速で、2 週間後に炎症所見の軽減や症状

の改善がみられ、数週間持続する。投与時反応に対する処置が可能な状態で5mg/kgを2時間以上かけて点滴静注する。なお、投与時反応が無ければ3回目以後は、点滴速度を最大で1時間あたり5mg/kgまで短縮することができるが、副作用の発現に注意する。一方、アダリムマブは初回160mgの皮下注射を行い、2週間後に80mgの皮下注射を行う。その後は40mgの皮下注射を2週間ごとに寛解維持療法として行う。条件が満たされれば、患者自身による自己注射も可能である。

インフリキシマブ・アダリムマブともに投与中に効果が減弱(次回注射時までに症状が悪化すること)が見られることがある。インフリキシマブでは10mg/kgへの増量が可能である。インフリキシマブ、アダリムマブとも期間短縮が有用という海外のエビデンスがある(*)。また、他の薬剤へ変更することも一つの方法である。

●栄養療法を中心とする場合

経腸栄養療法を行う。経腸栄養剤は成分栄養剤(エレンタール®)でも消化態栄養剤(ツインライン®等)でもよい。経鼻チューブを用いて十二指腸～空腸に投与するが経口法でも良い。濃度が高すぎる場合や速度が速すぎると下痢をおこすことがある。当初は低濃度少量から開始し、注意しながら投与量と濃度を漸増し、数日以上かけて維持量に移行する。1日の維持投与量として理想体重1kgあたり30kcal以上を目標として投与する。病状と患者の受容性やQOLに配慮して適宜投与量の増減や経口法の併用、調理の工夫などを行っても良い。

成分栄養剤を用いる場合には10～20%脂肪乳剤200～500mLを週1～2回点滴静注する。また亜鉛や銅などの微量元素欠乏にも注意する。

小児では原則として、栄養療法を先行して行い、治療効果が不十分な症例においてステロイド、免疫調節薬などの投与を検討することが望ましい。

●血球成分除去療法の併用

栄養療法及び既存の薬物療法が無効又は適用できない場合で、大腸の病変に起因する明らかな臨床症状が残る中等症から重症の症例に対しては、寛解導入を目的としてアダカラム®による顆粒球吸着療法(GMA)を、一連の治療につき基本的に週1回×5週を1クールとして、2クールを限度に施行できる。尚、潰瘍性大腸炎では治療間隔の指定なく認可されているがクローン病では認められていない。

(3)重症(病勢が重篤、高度な合併症を有する場合)

外科的治療の適応の有無を検討した上で下記の内科治療を行う。

●薬物療法を中心とする場合

感染症の合併がないことを確認したのちにステロイドの経口投与または静脈投与(プレドニゾロン40～60mg/日)を行う。ステロイド抵抗例ではインフリキシマブの投与を考慮する。

●栄養療法を中心とする場合

著しい栄養低下、頻回の下痢、広範な小腸病変の病勢が重篤な場合、腸管の高度狭窄、瘻孔、膿瘍形成、大量出血、高度の肛門部病変などを有する場合や通常の経腸栄養療法が困難あるいは効果不十分な場合は、絶食の上、完全静脈栄養療法を行う。通過障害や膿瘍などがない場合は、インフリキシマブを併用してもよい。

(4)瘻孔の治療

内瘻と外瘻(痔瘻を含む)がある。まず、外科治療の適応を検討する。必要に応じて外科医や専門医の意見・協力を求める。薬物治療としては、インフリキシマブやアダリムマブが使用される。アザチオプリンも外瘻に有効な場合がある。なお、内瘻への効果は弱いという意見が多い。

Ⅲ. 寛解維持療法

活動期に対する治療によりいったん寛解が導入されたら、長期に寛解を維持する治療を行う。穿孔型あるいは肛門部病変を合併した患者、腸管切除を受けた患者、寛解導入時にステロイド投与が必要であった患者は再燃しやすいので注意が必要である。

寛解維持療法としては、在宅経腸栄養療法、薬物療法(5-ASA製剤、アザチオプリン等)が用いられる。アザチオプリンは、腸管病変の他肛門部病変の寛解維持にも有効である。またインフリキシマブやアダリムマブにより寛解導入された後は、それぞれの定期的投与が寛解維持に有効である。

在宅栄養療法では、1日摂取カロリーの半分量以上に相当する成分栄養剤や消化態栄養剤の投与も寛解維持に有用であるが、栄養剤の投与や選択にあたっては患者個々のQOLやADL・受容性などを考慮すべきである。短腸症候群など、在宅経腸栄養法でも栄養管理が困難な症例では、在宅中心静脈栄養法を考慮する。

在宅経腸栄養療法は、小児の寛解維持にも有用である。

Ⅳ. 肛門部病変に対する治療

腸管病変の活動性を鎮め寛解導入すべく、内科的治療に努める。外科医・肛門科との連携の下に病態を把握し治療法を選択する。痔瘻・肛門周囲膿瘍に対しては、必要に応じドレナージなどを行い、さらにメトロニダゾール(*)や抗菌剤・抗生物質等で治療する。インフリキシマブ・アダリムマブによる治療は、上記により膿瘍がコントロールされたことを画像検査で確認したうえで考慮する。裂肛、肛門潰瘍に対しては腸管病変に準じた内科的治療を選択する。肛門狭窄については、経肛門的拡張術を考慮する。難治例に関しては、専門の外科医・肛門科などの専門医との連携が望ましい。

Ⅴ. 狭窄の治療

内視鏡が到達可能な箇所に通過障害症状の原因となる狭窄を認める場合は、内科的治療で炎症を鎮静化し、潰瘍が消失・縮小した時点で、内視鏡的バルーン拡張術を試みてもよい。改善がみられたら定期的に狭窄の程度をチェックして、本法を繰り返す。穿孔や出血などの偶発症には十分注意し、無効な場合は外科手術を考慮する。

Ⅵ. 外科手術後の再発

Ⅲ. の寛解維持療法に準じて行われる。5-ASA 製剤、免疫調節薬(アザチオプリン・6-MP(*))、メトロニダゾール(*)は術後再発を予防する可能性が考慮され、インフリキシマブ、アダリムマブ、栄養療法は術後再発予防効果があるとする報告もあるが、現状では術後再発予防の治療法は確立されていない。内視鏡検査や小腸、注腸造影検査で病変再発が確認された場合には、一般的なクローン病の寛解導入療法に準じて治療する。

〈注1〉 寛解状態とは、IOIBDスコアが0または1、CRP陰性、血沈正常の状態をいう。

〈注2〉 サラゾピリン®に比較してペンタサ®の安全性は高いが、発疹、発熱、下痢、白血球減少、腎機能障害、肝機能障害などの副作用が報告されている。

〈注3〉 プレドニゾロンの長期投与は、骨粗鬆症などの副作用を発症させることがあるので、極力避けなければならない。

〈注4〉 アザチオプリンや6-MP(*)の副作用として、白血球減少、胃腸症状、膵炎、肝機能障害、脱毛などが起こり得る。このような副作用は投与開始後早期に起こることがあるため、投与開始早期は頻回に血液検査を行い(投与開始後1～2週間を目安にし、その後は数週間おき)、白血球数減少やその他の異常が発現した場合は程度に応じて減量、または一時中止する。

〈注5〉 投与時反応とは、投与中あるいは投与終了後2時間以内に出現する症状で、アナフィラキシー様の重篤な時は投与を中止し、全身管理を行う。
インフリキシマブ・アダリムマブの副作用として、免疫抑制作用による結核菌感染の顕性化、敗血症や肺炎などの感染症、肝障害、発疹、白血球減少などが報告されている。

〈注6〉 メトロニダゾール(*)の副作用として、末梢神経障害、味覚障害、中枢神経障害(めまい、ふらつき)などがある。

〈注7〉 感染罹患歴および予防接種の接種歴を確認し、定期的あるいは任意接種のワクチンを適宜接種すべきである。ステロイド、免疫調節薬、生物学的製剤等の投与中は、生ワクチンの投与は原則禁忌となる。

(*) 現在保険適応には含まれていない。

出典:「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班(渡辺班) 平成 25 年度分担研究報告書

7　特定疾患（難病）関係

(1) 特定疾患医療受給者証所持者数

平成25年度末現在の特定疾患医療受給者証所持者数は855,061人で、男は367,889人(43.0%)、女は487,172人（57.0%）となっている。また、人口10万対でみると671.7となっており、疾患別では「(12)潰瘍性大腸炎」が121.9と最も多く、次いで「(20)パーキンソン病関連疾患」が99.1となっている。（表８）

表８　特定疾患医療受給者証の所持者数

（単位：人）　　平成25年度末現在

	特定疾患医療受給者証所持者数			
		（人口10万対）	男	女
総　数	855 061	671.7	367 889	487 172
（構成割合：%）	(100.0)		(43.0)	(57.0)
(01) ベーチェット病	19 147	15.0	8 220	10 927
(02) 多発性硬化症	18 082	14.2	5 054	13 028
(03) 重症筋無力症	20 691	16.3	7 661	13 030
(04) 全身性エリテマトーデス	61 528	48.3	6 738	54 790
(05) スモン	1 473	1.2	359	1 114
(06) 再生不良性貧血	10 428	8.2	4 238	6 190
(07) サルコイドーシス	24 487	19.2	7 085	17 402
(08) 筋萎縮性側索硬化症	9 240	7.3	5 190	4 050
(09) 強皮症、皮膚筋炎及び多発性筋炎	49 631	39.0	8 719	40 912
(10) 特発性血小板減少性紫斑病	24 956	19.6	7 713	17 243
(11) 結節性動脈周囲炎	10 674	8.4	4 300	6 374
(12) 潰瘍性大腸炎	155 116	121.9	84 530	70 586
(13) 大動脈炎症候群	6 101	4.8	669	5 432
(14) ビュルガー病	6 979	5.5	6 066	913
(15) 天疱瘡	5 596	4.4	2 290	3 306
(16) 脊髄小脳変性症	26 250	20.6	12 584	13 666
(17) クローン病	38 271	30.1	27 031	11 240
(18) 難治性の肝炎のうち劇症肝炎	253	0.2	126	127
(19) 悪性関節リウマチ	6 433	5.1	1 883	4 550
(20) パーキンソン病関連疾患(進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、パーキンソン病)	126 211	99.1	51 841	74 370
(21) アミロイドーシス	2 016	1.6	1 054	962
(22) 後縦靱帯骨化症	35 070	27.5	23 584	11 486
(23) ハンチントン病	897	0.7	377	520
(24) モヤモヤ病(ウィリス動脈輪閉塞症)	16 086	12.6	5 202	10 884
(25) ウェゲナー肉芽腫症	2 176	1.7	1 028	1 148
(26) 特発性拡張型(うっ血型)心筋症	26 556	20.9	19 976	6 580
(27) 多系統萎縮症(線条体黒質変性症、オリーブ橋小脳萎縮症、シャイ・ドレーガー症候群)	11 956	9.4	5 952	6 004
(28) 表皮水疱症(接合部型及び栄養障害型)	353	0.3	152	201
(29) 膿疱性乾癬	1 938	1.5	956	982
(30) 広範脊柱管狭窄症	5 632	4.4	3 749	1 883
(31) 原発性胆汁性肝硬変	21 013	16.5	2 800	18 213
(32) 重症急性膵炎	1 730	1.4	1 138	592
(33) 特発性大腿骨頭壊死症	16 035	12.6	8 950	7 085
(34) 混合性結合組織病	10 539	8.3	789	9 750
(35) 原発性免疫不全症候群	1 458	1.1	865	593
(36) 特発性間質性肺炎	7 697	6.0	5 186	2 511
(37) 網膜色素変性症	27 937	21.9	11 842	16 095
(38) プリオン病	487	0.4	173	314
(39) 肺動脈性肺高血圧症	2 587	2.0	803	1 784
(40) 神経線維腫症	3 794	3.0	1 653	2 141
(41) 亜急性硬化性全脳炎	88	0.1	54	34
(42) バッド・キアリ(Budd-Chiari)症候群	264	0.2	129	135
(43) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症	2 140	1.7	539	1 601
(44) ライソゾーム病(ファブリー〔Fabry〕病含む。)	967	0.8	544	423
(45) 副腎白質ジストロフィー	195	0.2	186	9
(46) 家族性高コレステロール血症(ホモ接合体)	155	0.1	75	80
(47) 脊髄性筋萎縮症	797	0.6	482	315
(48) 球脊髄性筋萎縮症	1 094	0.9	1 089	5
(49) 慢性炎症性脱髄性多発神経炎	4 018	3.2	2 420	1 598
(50) 肥大型心筋症	3 616	2.8	2 148	1 468
(51) 拘束型心筋症	31	0.0	21	10
(52) ミトコンドリア病	1 246	1.0	547	699
(53) リンパ脈管筋腫症(LAM)	586	0.5	3	583
(54) 重症多形滲出性紅斑(急性期)	68	0.1	22	46
(55) 黄色靱帯骨化症	3 088	2.4	2 019	1 069
(56) 間脳下垂体機能障害(PRL分泌異常症、ゴナドトロピン分泌異常症、ADH分泌異常症、下垂体性TSH分泌異常症、クッシング病、先端巨大症、下垂体機能低下症)	19 204	15.1	9 085	10 119

(2) 特定疾患登録者証所持者数

平成 25 年度末現在の特定疾患登録者証所持者数は 68,807 人で、男は 27,977 人（40.7%）、女は 40,830 人（59.3%）となっている。また、人口 10 万対でみると 54.1 となっており、疾患別では「(07)特発性血小板減少性紫斑病」が 10.9 と最も多く、次いで「(09)潰瘍性大腸炎」が 8.6 となっている。（表９）

表９　特定疾患登録者証の所持者数

（単位：人）　　平成 25 年度末現在

	特定疾患登録者証所持者数			
		(人口10万対)	男	女
総 数 （構成割合：%）	68 807 (100.0)	54.1	27 977 (40.7)	40 830 (59.3)
(01) ベーチェット病	2 073	1.6	698	1 375
(02) 重症筋無力症	1 454	1.1	461	993
(03) 全身性エリテマトーデス	3 647	2.9	433	3 214
(04) 再生不良性貧血	3 581	2.8	1 499	2 082
(05) サルコイドーシス	10 500	8.2	3 560	6 940
(06) 強皮症、皮膚筋炎及び多発性筋炎	1 832	1.4	428	1 404
(07) 特発性血小板減少性紫斑病	13 830	10.9	4 195	9 635
(08) 結節性動脈周囲炎	313	0.2	126	187
(09) 潰瘍性大腸炎	10 944	8.6	5 178	5 766
(10) 大動脈炎症候群	556	0.4	65	491
(11) ビュルガー病	577	0.5	491	86
(12) 天疱瘡	478	0.4	165	313
(13) クローン病	1 528	1.2	855	673
(14) 悪性関節リウマチ	72	0.1	26	46
(15) 後縦靱帯骨化症	6 863	5.4	4 702	2 161
(16) モヤモヤ病(ウィリス動脈輪閉塞症)	2 609	2.0	880	1 729
(17) ウェゲナー肉芽腫症	97	0.1	43	54
(18) 表皮水疱症(接合部型及び栄養障害型)	10	0.0	5	5
(19) 膿疱性乾癬	48	0.0	14	34
(20) 広範脊柱管狭窄症	545	0.4	389	156
(21) 特発性大腿骨頭壊死症	5 750	4.5	3 171	2 579
(22) 混合性結合組織病	480	0.4	63	417
(23) 特発性間質性肺炎	543	0.4	316	227
(24) バッド・キアリ(Budd-Chiari)症候群	49	0.0	24	25
(25) 慢性炎症性脱髄性多発神経炎	28	0.0	12	16
(26) 肥大型心筋症	11	0.0	5	6
(27) 拘束型心筋症	－	－	－	－
(28) ミトコンドリア病	2	0.0	1	1
(29) 黄色靱帯骨化症	161	0.1	100	61
(30) 間脳下垂体機能障害 (PRL分泌異常症、ゴナドトロピン分泌異常症、ADH分泌異常症、下垂体性TSH分泌異常症、クッシング病、先端巨大症、下垂体機能低下症)	226	0.2	72	154

712000/R21

＊＊2015年６月改訂（第20版）
＊2014年９月改訂

貯法：遮光，凍結を避け２～８℃で保存
使用期限：製造後２年（最終使用年月をラベル，外箱に表示）

日本標準商品分類番号
873999

承認番号
20mg：22300AMX00614000
40mg：22000AMX01598000
薬価収載
20mg：2011年９月
40mg：2008年６月
販売開始
20mg：2011年９月
40mg：2008年６月
効能追加
2013年６月
国際誕生
2002年12月

ヒト型抗ヒトTNFαモノクローナル抗体製剤

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品注）

ヒュミラ® 皮下注20mg シリンジ0.4mL

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品注）

ヒュミラ® 皮下注40mg シリンジ0.8mL

〈皮下注射用アダリムマブ（遺伝子組換え）製剤〉

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

®登録商標

HUMIRA®

■警告

1. 本剤投与により，結核，肺炎，敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の新たな発生もしくは悪化等が報告されており，本剤との関連性は明らかではないが，悪性腫瘍の発現も報告されている．本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め，これらの情報を患者に十分説明し，患者が理解したことを確認した上で，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．また，本剤の投与において，重篤な副作用により，致命的な経過をたどることがあるので，緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師の管理指導のもとで使用し，本剤投与後に副作用が発現した場合には，主治医に連絡するよう患者に注意を与えること．
2. 感染症
   ⑴重篤な感染症
   敗血症，肺炎，真菌感染症を含む日和見感染症等の致命的な感染症が報告されているため，十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること．
   ⑵結核
   播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（胸膜，リンパ節等）を含む結核が発症し，死亡例も認められている．結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため，本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え，インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い，適宜胸部CT検査等を行うことにより，結核感染の有無を確認すること．また，結核の既感染者には，抗結核薬の投与をした上で，本剤を投与すること．ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において，投与後活動性結核が認められた例も報告されている．
3. 脱髄疾患（多発性硬化症等）の臨床症状・画像診断上の新たな発生もしくは悪化が，本剤を含む抗TNF製剤でみられたとの報告がある．脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者には投与しないこととし，脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には，適宜画像診断等の検査を実施するなど，十分な観察を行うこと．
4. 関節リウマチ患者では，本剤の治療を行う前に，少なくとも１剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること．また，本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用し，自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること．
5. 尋常性乾癬及び関節症性乾癬の患者では，本剤の治療を行う前に，既存の全身療法（紫外線療法を含む）の適用を十分に勘案すること．乾癬の治療経験を持つ医師と本剤の副作用への対応について十分な知識を有する医師との連携のもと使用すること．自己投与の場合もこれらの医師の管理指導のもとで使用すること．
6. 強直性脊椎炎では，本剤の治療を行う前に，既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）の使用を十分勘案すること．また，本剤についての十分な知識と強直性脊椎炎の診断及び治療の経験をもつ医師が使用し，自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること．
7. 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎の患者では，本剤の治療を行う前に，少なくとも１剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること．また，本剤についての十分な知識と若年性特発性関節炎治療の経験をもつ医師が使用し，自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること（「小児等への投与」の項参照）．
8. 腸管型ベーチェット病では，本剤の治療を行う前に，ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分勘案すること．また，本剤についての十分な知識と腸管型ベーチェット病治療の経験をもつ医師が使用し，自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること．
9. クローン病では，本剤の治療を行う前に，栄養療法，ステロイド，免疫調節剤等の使用を十分勘案すること．また，本剤についての十分な知識とクローン病治療の経験をもつ医師が使用し，自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること．
10. 潰瘍性大腸炎では，本剤の治療を行う前に，ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分勘案すること．また，本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用し，自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること．

■禁忌（次の患者には投与しないこと）

1. 重篤な感染症（敗血症等）の患者［症状を悪化させるおそれがある．］
2. 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある．］
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
4. 脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者［症状の再燃及び悪化のおそれがある．］
5. うっ血性心不全の患者［症状を悪化させるおそれがある．］

■組成・性状

販　売　名	ヒュミラ皮下注	20mgシリンジ0.4mL	40mgシリンジ0.8mL
有効成分・含量（1シリンジ中）	アダリムマブ（遺伝子組換え）	20mg	40mg
添　加　物（1シリンジ中）	D-マンニトール	4.8mg	9.6mg
	クエン酸水和物	0.522mg	1.044mg
	クエン酸ナトリウム水和物	0.122mg	0.244mg
	リン酸水素二ナトリウム二水和物	0.612mg	1.224mg
	リン酸二水素ナトリウム	0.344mg	0.688mg
	塩化ナトリウム	2.466mg	4.932mg
	ポリソルベート80	0.4mg	0.8mg
	水酸化ナトリウム	適量	適量
剤　　形	注射剤（プレフィルドシリンジ）		
性　　状	無色澄明又はわずかにたん白質特有の乳白光を呈する液		
pH：	4.9～5.5		
浸 透 圧 比	約1（生理食塩液に対する比）		

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される．マスター・セル・バンクの保存培養液中に，ウシの脾臓及び血液由来成分を使用している（「重要な基本的注意」の項参照）．

■効能・効果

ヒュミラ皮下注20mgシリンジ0.4mL

既存治療で効果不十分な下記疾患

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.8mL

関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬，関節症性乾癬

強直性脊椎炎

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

腸管型ベーチェット病

中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

（参考）

	ヒュミラ皮下注20mgシリンジ0.4mL	ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.8mL
関節リウマチ	－	○
尋常性乾癬，関節症性乾癬	－	○
強直性脊椎炎	－	○
多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎	○	○
腸管型ベーチェット病	－	○
クローン病	－	○
潰瘍性大腸炎	－	○

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

関節リウマチ

⑴**本剤の適用は，原則として既存治療で効果不十分な関節リウマチ患者に限定すること．ただし，関節の構造的損傷の進展が早いと予想される患者に対しては，抗リウマチ薬による治療歴がない場合でも使用できるが，最新のガイドライン等を参照した上で，患者の状態を評価し，本剤の使用の必要性を慎重に判断すること．**

⑵本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと（「重要な基本的注意」の項参照）．

尋常性乾癬及び関節症性乾癬

⑴少なくとも1種類の既存の全身療法（紫外線療法を含む）で十分な効果が得られず，皮疹が体表面積（BSA）の10%以上に及ぶ場合に投与すること．

⑵難治性の皮疹又は関節症状を有する場合に投与すること．

強直性脊椎炎

過去の治療において，既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても，疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること．

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

過去の治療において，少なくとも1剤の抗リウマチ薬（生物製剤を除く）等による適切な治療を行っても，疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること．全身型若年性特発性関節炎については，全身症状に対する有効性及び安全性が確立していないため，全身症状が安定し，多関節炎が主症状の場合に投与すること．

腸管型ベーチェット病

過去の治療において，既存治療薬（ステロイド又は免疫調節剤等）による適切な治療を行っても，疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること．

クローン病

過去の治療において，栄養療法，他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤，ステロイド，アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても，疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること．なお，寛解維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと．

潰瘍性大腸炎

⑴過去の治療において，他の薬物療法（ステロイド，アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても，疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること．ただし，本剤よりも先に他の抗TNF製剤による治療を考慮すること［国内臨床試験において主要評価項目の1つである投与8週時の寛解率ではプラセボ群との差は認められていない（「臨床成績」の項参照）］．

⑵寛解維持効果は確認されていないため，漫然と投与しないこと．

■用法・用量

関節リウマチ

通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として40mgを2週に1回，皮下注射する．なお，効果不十分な場合，1回80mgまで増量できる．

尋常性乾癬及び関節症性乾癬

通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に80mgを皮下注射し，以後2週に1回，40mgを皮下注射する．なお，効果不十分な場合には1回80mgまで増量できる．

強直性脊椎炎

通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として40mgを2週に1回，皮下注射する．なお，効果不十分な場合，1回80mgまで増量できる．

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

通常，アダリムマブ（遺伝子組換え）として，体重15kg以上30kg未満の場合は20mgを，体重30kg以上の場合は40mgを2週に1回，皮下注射する．

腸管型ベーチェット病

通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを，初回投与2週間後に80mgを皮下注射する．初回投与4週間後以降は，40mgを2週に1回，皮下注射する．

クローン病

通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを，初回投与2週間後に80mgを皮下注射する．初回投与4週間後以降は，40mgを2週に1回，皮下注射する．

潰瘍性大腸炎

通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に160mgを，初回投与2週間後に80mgを皮下注射する．初回投与4週間後以降は，40mgを2週に1回，皮下注射する．

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

⑴本剤の投与開始にあたっては，医療施設において，必ず医師によるか，医師の直接の監督のもとで投与を行うこと．本剤による治療開始後，医師により適用が妥当と判断された患者については，自己投与も可能である(「重要な基本的注意」の項参照)．

⑵投与毎に注射部位を変えること．また，皮膚が敏感な部位，皮膚に異常のある部位(傷，発疹，発赤，硬結等の部位)，乾癬の部位には注射しないこと(「適用上の注意」の項参照)．

⑶関節リウマチ及び強直性脊椎炎において，本剤による治療反応は，通常投与開始から12週以内に得られる．12週以内に治療反応が得られない場合は，現在の治療計画の継続を慎重に再考すること．また，増量を行っても効果が得られない場合，現在の治療計画の継続を慎重に再考すること．

⑷尋常性乾癬及び関節症性乾癬において，本剤による治療反応は，通常投与開始から16週以内に得られる．16週以内に治療反応が得られない場合は，現在の治療計画の継続を慎重に再考すること．また，増量を行っても効果が得られない場合，現在の治療計画の継続を慎重に再考すること．

⑸多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎において，本剤による治療反応は，通常投与開始から12週以内に得られる．12週以内に治療反応が得られない場合は，現在の治療計画の継続を慎重に再考すること．

⑹腸管型ベーチェット病において，12週以内に臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合は，本剤の継続投与の必要性を慎重に再考すること．

⑺クローン病において，本剤による治療反応は，通常投与開始から４週以内に得られる．４週時点で臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合，また，寛解維持投与中に効果不十分となった場合は，本剤の継続投与の必要性を検討し，他の治療法への切替えを考慮すること．

⑻潰瘍性大腸炎において，本剤による治療反応は，通常投与開始から８週以内に得られる．８週時点で臨床症状や内視鏡所見等による明らかな改善効果が得られない場合は，本剤の投与を中止すること．

⑼本剤は１回に全量を使用すること．

■使用上の注意＊

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

⑴感染症の患者又は感染症が疑われる患者[本剤は免疫反応を減弱する作用を有し，正常な免疫応答に影響を与える可能性があるので，適切な処置と十分な観察が必要である(「重要な基本的注意」の項参照)．]

⑵結核の既感染者(特に結核の既往歴のある患者及び胸部X線上結核治癒所見のある患者)[結核を活動化させるおそれがあるので，胸部X線検査等を定期的に行うなど，結核症状の発現に十分注意すること(「重要な基本的注意」の項参照)．]

⑶脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者[脱髄疾患発現のおそれがあるため，適宜画像診断等の検査を実施し，十分注意すること(「重要な基本的注意」の項参照)．]

⑷重篤な血液疾患(汎血球減少，再生不良性貧血等)の患者又はその既往歴のある患者[血液疾患が悪化するおそれがある(「副作用」の項参照)．]

⑸間質性肺炎の既往歴のある患者[間質性肺炎が増悪又は再発することがある(「副作用」の項参照)．]

⑹高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

⑺小児等(「小児等への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意＊

⑴本剤は，細胞性免疫反応を調節するTNFα(腫瘍壊死因子α)の生理活性を抑制するので，感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある．そのため本剤の投与に際しては，十分な観察を行い，感染症の発現や増悪に注意すること．また，投与中に重篤な感染症を発現した場合は，速やかに適切な処置を行い，感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること．他の生物製剤との切替えの際も注意すること．また，患者に対しても，発熱，倦怠感等があらわれた場合には，速やかに主治医に相談するよう指導すること．

⑵本剤を含む抗TNF製剤の臨床試験で，悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現頻度が対照群に比し，高かったとの報告がある．また，関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合，感染症や悪性リンパ腫等のリスクが高まることが報告されている．また，抗TNF製剤を使用した小児や若年成人においても，悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている．本剤との因果関係は明確ではないが，悪性腫瘍等の発現には注意すること(「臨床成績」の項参照)．本剤投与に先立って全ての患者(特に，免疫抑制剤の長期間投与経験がある患者又はPUVA療法を行った経験のある乾癬患者)において，非黒色腫皮膚癌の有無を検査し，投与中も監視を継続すること．

⑶結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため，本剤の投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え，インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い，適宜胸部CT検査等を行うことにより，結核感染の有無を確認すること．結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には，結核の診療経験がある医師に相談すること．以下のいずれかの患者には，原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること．

1)胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者

2)結核の治療歴(肺外結核を含む)を有する患者

3)インターフェロン-γ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により，既感染が強く疑われる患者

4)結核患者との濃厚接触歴を有する患者

特に，重篤な疾患もしくは易感染状態の患者においては，ツベルクリン反応で偽陰性となる可能性があるので注意すること．また，本剤の適用にあたっては本剤投与のリスクベネフィットを慎重に検討すること．本剤投与前にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者においても，投与後活動性結核があらわれることがあるため，本剤投与中は胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現に十分注意すること．患者に対し，結核の症状が疑われる場合(持続する咳，体重減少，発熱等)は速やかに主治医に連絡するよう説明すること．なお，活動性結核と診断された場合は本剤を投与しないこと．

⑷本剤を含む抗TNF製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性，かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)において，B型肝炎ウイルスの再活性化が認められ，致命的な例も報告されている．本剤投与に先立って，B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること．B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は，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型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること．なお，これらの報告の多くは，他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている(「副作用」の項参照)．

⑸本剤投与において，生ワクチンの接種に起因する感染症を発現したとの報告はないが，感染症発現のリスクを否定できないので，生ワクチン接種は行わないこと．小児患者には本剤投与前に必要なワクチンを接種しておくことが望ましい．

⑹本剤を含む抗TNF療法において，中枢神経系(多発性硬化症，視神経炎，横断性脊髄炎等)及び末梢神経系(ギラン・バレー症候群等)の脱髄疾患の発現や悪化が報告されている．そのため脱髄疾患及びその既往歴のある患者へは本剤を投与しないこと．脱髄疾患が疑われる患者については，神経学的評価や画像診断等の検査を行い，慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し，投与後は十分に観察を行うこと．

⑺本剤に関連したアナフィラキシーを含む重篤なアレルギー反応が報告されている．アレルギー反応が発現した場合は，速やかに投与を中止し適切な処置を行うこと．また，注射部位において紅斑，発赤，疼痛，腫脹，そう痒，出血等が多数認められているので，本剤を慎重に投与するとともに，発現に注意し，必要に応じて適切な処置を行うこと（「副作用」の項参照）．

⑻本剤を含む抗TNF療法において，新たな自己抗体（抗核抗体）の発現が報告されている．本剤投与後に抗核抗体陽性のループス様症候群を発現した場合は，投与を中止すること（本剤投与により，まれにループス様症候群を疑わせる症状が発現したとの報告がある．）（「その他の注意」の項参照）．

⑼本剤を含む抗TNF療法において，既存の乾癬の悪化もしくは新規発現（膿疱性乾癬を含む）が報告されている．これらの多くは，他の免疫抑制作用を有する薬剤を併用した患者において報告されている．多くの症例は抗TNF製剤の投与中止によって回復したが，他の抗TNF製剤の再投与によって再度発現した例もある．症状が重度の場合及び局所療法により改善しない場合は本剤の中止を考慮すること．

⑽メトトレキサート等の抗リウマチ薬を併用する場合は，80mg隔週投与への増量は行わないこと．

⑾本剤の投与により，本剤に対する抗体が産生されることがある．国内臨床試験における産生率は，関節リウマチ44.0%（メトトレキサート併用下では19.3%），尋常性乾癬11.6%，強直性脊椎炎16.0%，若年性特発性関節炎20.0%（メトトレキサート併用下では15.0%），腸管型ベーチェット病5.0%，クローン病6.1%及び潰瘍性大腸炎7.8%であった．臨床試験において本剤に対する抗体の産生が確認された患者においては，本剤の血中濃度が低下する傾向がみられた．血中濃度が低下した患者では効果減弱のおそれがある．

⑿1）自己投与の適用については，医師がその妥当性を慎重に検討し，十分な教育訓練を実施したのち，本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し，患者自ら確実に投与できることを確認した上で，医師の管理指導のもとで実施すること．また，適用後，感染症等本剤による副作用が疑われる場合や，自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には，直ちに自己投与を中止させ，医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと．

2）シリンジの安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に，使用済みのシリンジを廃棄する容器を提供すること．

⒀本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと．海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において，本剤を含む抗TNF製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず，感染症及び重篤な感染症の発現率が本剤を含む抗TNF製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった．また，本剤と他の生物製剤の併用について，有効性及び安全性が確立していないので併用を避けること．

⒁本剤の生産培養工程には，ウシ由来成分を含まない培養液を使用しているが，本剤のマスター・セル・バンクの保存培養液中に，ウシの脾臓及び血液由来成分が用いられている．この成分は，米国農務省により食用可能とされた米国産ウシからの由来成分であり，伝達性海綿状脳症（TSE）回避のための欧州連合（EU）基準に適合している．なお，本剤はマスター・セル・バンクの作製時に使用した培養液成分の一部として組換えヒトインスリンを使用している．この組換えヒトインスリンは製造工程の極めて初期の段階で，培地成分の一部としてカナダ産及び米国産のウシ由来成分を使用しているが，これらウシ由来成分は使用した組換えヒトインスリンの成分としては含まれていない．本剤の製造工程には，これら成分を洗い流す工程を含んでおり，TSE伝播の原因であるプリオンたん白を除去できることをウエスタンブロット法で確認している．従って，本剤の投与によりTSE伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが，理論的にリスクは完全には否定し得ないため，その旨を患者へ説明することを考慮すること．なお，本剤の投与によりTSEをヒトに伝播したとの報告はない．

3. 相互作用

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
メトトレキサート	本剤のクリアランスが低下するおそれがある．	機序不明

4. 副作用

本剤の臨床試験における副作用の発現状況は，以下のとおりである．

＜国内臨床試験＞

関節リウマチ，尋常性乾癬，関節症性乾癬，強直性脊椎炎，若年性特発性関節炎，腸管型ベーチェット病，クローン病及び潰瘍性大腸炎の国内の臨床試験において，安全性評価対象1,224例中1,043例（85.2%）に副作用が認められ，その主なものは，鼻咽頭炎380例（31.0%），注射部位紅斑125例（10.2%），注射部位反応110例（9.0%），発疹97例（7.9%），上気道感染81例（6.6%）等であった．

＜海外臨床試験＞

海外における関節リウマチ（本剤単独投与），尋常性乾癬，関節症性乾癬，強直性脊椎炎，若年性特発性関節炎，クローン病及び潰瘍性大腸炎の臨床試験において，本剤総症例数6,130例中3,079例（50.2%）に認められた主な副作用は，注射部位反応312例（5.1%），頭痛298例（4.9%），鼻咽頭炎286例（4.7%），注射部位疼痛229例（3.7%），上気道感染198例（3.2%）等であった．

⑴**重大な副作用**

1）**敗血症**（0.2%），**肺炎**（2.8%）**等の重篤な感染症**：敗血症，肺炎等の重篤な感染症（細菌，真菌（ニューモシスティス等），ウイルス等の日和見感染によるもの）があらわれることがあるので，治療中は十分に観察を行い，異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行うこと．なお，感染症により死亡に至った症例が報告されている．

2）**結核**（0.3%）：結核（肺外結核（胸膜，リンパ節等），播種性結核を含む）があらわれることがある．ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において，投与後活動性結核があらわれることもある．結核の既感染者では，症状が顕在化するおそれがあるため，投与開始前に，結核菌感染の診断を行い，抗結核薬を投与すること．結核の既感染者には，問診及び胸部X線検査等を定期的に行うことにより，結核症状の発現に十分に注意すること．また，肺外結核（胸膜，リンパ節等）もあらわれることがあることから，その可能性も十分考慮した観察を行うこと．異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

3）**ループス様症候群**（0.1%）：ループス様症候群があらわれることがある．このような場合には，投与を中止すること．

4）**脱髄疾患**（頻度不明[注]）：脱髄疾患（多発性硬化症，視神経炎，横断性脊髄炎，ギラン・バレー症候群等）の新たな発生もしくは悪化があらわれることがある．異常が認められた場合には，投与を中止する等の適切な処置を行うこと．

5）**重篤なアレルギー反応**（頻度不明[注]）：アナフィラキシー等の重篤なアレルギー反応があらわれることがある．十分に観察を行い，このような反応が認められた場合には速やかに投与を中止し，適切な処置を行うこと．

6）**重篤な血液障害（汎血球減少症，血小板減少症，白血球減少症，顆粒球減少症）**（頻度不明[注]）：再生不良性貧血を含む汎血球減少症，血球減少症（血小板減少症，白血球減少症，顆粒球減少症等）があらわれることがある．異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

7）**間質性肺炎**（0.7%）：肺線維症を含む間質性肺炎があらわれることがあるので，発熱，咳嗽，呼吸困難等の呼吸器症状に十分注意し，異常が認められた場合には，速やかに胸部X線検査，胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し，本剤投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎と鑑別診断（β-D-グルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと．なお，間質性肺炎の既往歴のある患者には，定期的に問診を行うなど，注意すること．

8)**劇症肝炎，肝機能障害，黄疸，肝不全**（頻度不明[注)]）：劇症肝炎，著しいAST（GOT），ALT（GPT）等の上昇を伴う肝機能障害，黄疸，肝不全があらわれることがあるので，十分に観察を行い，異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行うこと．なお，これらの中にはB型肝炎ウイルスの再活性化によるものが含まれていた．

[注)]海外又は自発報告で認められた副作用のため，頻度は不明．

⑵**その他の副作用**

次のような症状があらわれた場合には，症状に応じて適切な処置を行うこと．

	5％以上	1～5％未満	1％未満	頻度不明[注1)]
精神神経系	頭痛	不眠症，回転性めまい，浮動性めまい，感覚減退	脳出血，脳梗塞，味覚異常，ラクナ梗塞，神経痛，健忘，筋萎縮性側索硬化症，脳虚血，頚髄症，頭蓋内動脈瘤，頭蓋内圧上昇，片頭痛，腓骨神経麻痺，神経根障害，傾眠，くも膜下出血，振戦，三叉神経痛，迷走神経障害，不安障害，譫妄，摂食障害，神経症，良性神経鞘腫，意識消失，脳炎，錯覚，末梢性ニューロパチー，気分変化，体位性めまい，うつ病，感情障害，構音障害	気分障害，神経過敏，激越，落ち着きのなさ，神経感覚障害（錯感覚を含む），睡眠障害
血液・リンパ	自己抗体陽性（抗DNA抗体陽性，抗核抗体陽性）（17.5％）	貧血，リンパ球数減少，好酸球数増加，白血球百分率数異常（白血球数増加を含む）	リンパ球形態異常，血小板数増加，リンパ節症，リンパ節炎，脾臓出血，脾臓梗塞，リンパ管炎，リウマトイド因子（RF）増加，血中β-D-グルカン増加，リンパ球百分率異常（百分率増加を含む），単球数異常（百分率増加及び減少を含む），大小不同赤血球陽性，赤血球連銭形成，赤血球数増加，好中球数増加，血中免疫グロブリンE増加，リンパ球数増加，トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加，血中アミラーゼ増加，血中トリプシン増加	特発性血小板減少性紫斑病（ITP），APTT延長
代謝・栄養		血中トリグリセリド上昇，血中尿酸増加，血中コレステロール上昇，乳酸脱水素酵素（LDH）上昇，体重増加，高血糖，CK（CPK）上昇，CRP上昇，体重減少，高脂血症，糖尿病	血中リン減少，食欲不振，血中アルブミン減少，総蛋白増加，血中カリウム減少，血中カルシウム減少，血中カルシウム増加，血中クロール減少，血中コレステロール減少，血中ナトリウム減少，血中トリグリセリド減少，CK（CPK）減少，総蛋白減少，脱水，高カリウム血症，痛風，食欲亢進，肥満，低血糖，血中マグネシウム増加，血中リン増加，グリコヘモグロビン増加	
感覚器		結膜炎，眼の異常感，麦粒腫，難聴	中耳炎，耳鳴，眼瞼浮腫，外耳炎，白内障，耳不快感，耳出血，結膜出血，眼脂，乾性角結膜炎，乱視，眼瞼炎，霰粒腫，複視，角膜炎，角膜症，高眼圧症，光視症，網膜変性，網膜静脈閉塞，高血圧性網膜症，強膜出血，強膜炎，真珠腫，緑内障，耳痛，角膜損傷，耳垢栓塞，角膜びらん，眼出血，硝子体浮遊物，耳感染，聴覚刺激検査異常，流涙増加，霧視，一過性視力低下	眼の刺激又は炎症，視覚障害，眼球感覚障害，全眼球炎，虹彩炎，耳介腫脹，耳そう痒症
循環器		高血圧	動悸，期外収縮，低血圧，心房細動，狭心症，心弁膜疾患，不整脈，心房頻脈，心不全，心タンポナーデ，心血管障害，冠動脈疾患，心室拡張，左房拡張，フィブリンDダイマー増加，頻脈，血栓性静脈炎，動脈硬化症，出血，ほてり，不安定血圧，末梢動脈瘤，静脈炎，壊死性血管炎，血管拡張，急性心筋梗塞，心電図異常，レイノー現象	心停止，冠動脈不全，心嚢液貯留，血腫，血管閉塞，大動脈狭窄，大動脈瘤

	5％以上	1～5％未満	1％未満	頻度不明[注1)]
呼吸器	上気道感染（鼻咽頭炎等）(57.8%)，咳嗽	インフルエンザ，鼻炎，鼻漏，鼻閉	慢性気管支炎，喘息，気管支肺炎，喉頭気管気管支炎，インフルエンザ性肺炎，鼻出血，特発性器質化肺炎，発声障害，呼吸困難，中葉症候群，咽頭紅斑，くしゃみ，気管支狭窄，過換気，胸水，胸膜線維症，胸膜炎，気胸，喘鳴，声帯ポリープ，百日咳，喀血，下気道の炎症，肺塞栓症，扁桃肥大	肺水腫，咽頭浮腫
消化器	下痢	腹痛，歯周病，便秘，悪心，口内炎，腸炎，齲歯，嘔吐，胃炎，胃不快感，口唇炎，腹部膨満，口腔ヘルペス，ウイルス性胃腸炎，イレウス	痔核，食道炎，歯痛（歯知覚過敏を含む），胃潰瘍，口腔カンジダ症，口内乾燥，消化不良，歯肉腫脹，腹部不快感，腹部腫瘤，痔瘻，結腸ポリープ，腸憩室，十二指腸潰瘍，十二指腸炎，心窩部不快感，胃ポリープ，消化管アミロイドーシス，胃腸出血，歯肉形成不全，歯肉痛，舌痛，口の感覚鈍麻，過敏性腸症候群，食道潰瘍，腹膜炎，肛門周囲痛，顎下腺腫大，舌苔，歯の脱落，食道静脈瘤，腹部膿瘍，胃腸感染，ヘリコバクター感染，耳下腺炎，歯膿瘍，歯感染，血便，便通不規則，歯不快感，口唇乾燥，耳下腺腫大，舌腫脹，歯の障害，カンピロバクター腸感染，肛門周囲膿瘍，歯髄炎，膵臓の良性新生物，腸管穿孔，肛門性器疣贅，肛門狭窄，横隔膜下膿瘍，瘢痕ヘルニア，臍径ヘルニア，胃酸過多，膵腫大，急性膵炎，直腸腺腫，胃腸異形成，口唇痛，唾液腺炎	憩室炎，口腔内潰瘍形成，直腸出血，大腸炎，小腸炎
肝臓	肝酵素上昇	脂肪肝，血中ビリルビン増加	胆石症，アルコール性肝疾患，原発性胆汁性肝硬変，胆嚢ポリープ，肝臓うっ血，肝機能検査値異常，ALP減少，胆嚢炎，胆管炎	肝壊死，肝炎，B型肝炎の再燃

	5％以上	1～5％未満	1％未満	頻度不明[注1)]
皮膚	発疹，そう痒症，湿疹，白癬感染	紅斑，蕁麻疹，毛包炎，皮膚炎（接触性皮膚炎，アレルギー性皮膚炎を含む），皮膚真菌感染，皮膚乳頭腫，皮下出血，帯状疱疹，ざ瘡，脱毛症	爪囲炎，皮膚潰瘍，皮膚乾燥，過角化，皮下組織膿瘍，紫斑，感染性表皮嚢胞，伝染性軟属腫，皮膚細菌感染，手足口病，膿痂疹，膿皮症，挫傷，結核菌皮膚テスト陽性，メラノサイト性母斑，脂漏性角化症，脂肪腫，黄色腫，紅色汗疹，ヘノッホ・シェンライン紫斑病，膿疱性乾癬，多汗症，嵌入爪，乾癬，水疱，褥瘡性潰瘍，皮膚嚢腫，発汗障害，皮膚疼痛，光線過敏性反応，脂漏，皮膚びらん，皮膚剥脱，皮膚硬結，顔面腫脹，乾皮症，黄色爪症候群，せつ，冷汗，面皰，皮膚エリテマトーデス，痂皮，皮膚小結節，肉芽腫，肥厚性瘢痕，多形紅斑，爪の障害，口唇色素沈着	血管浮腫，斑状出血，脂肪織炎，血管神経性浮腫，皮膚血管炎
筋骨格系		骨折，背部痛，関節痛，四肢痛，筋痛	骨粗鬆症，滑液嚢腫，腱断裂，骨密度減少，筋骨格硬直，変形性脊椎炎，関節破壊，筋骨格系胸痛，筋骨格痛，環軸椎不安定，単径部腫瘤，椎間板突出，関節腫脹，四肢不快感，腰部脊椎管狭窄，筋痙縮，筋力低下，頚部痛，骨関節炎，肩回旋筋腱板症候群，筋肉減少症，関節炎，関節障害，四肢の結節，脊椎すべり症，臀部痛，椎間板変性症，関節周囲炎，肩痛，椎間板炎，関節捻挫，頚部腫瘤，筋炎，手根管症候群，滑液包炎，ミオパチー	横紋筋融解症
内分泌系			甲状腺腫，甲状腺機能亢進症，血中ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加，甲状腺機能低下症，副腎腺腫	甲状腺障害

	5％以上	1～5％未満	1％未満	頻度不明[注1)]
泌尿器・生殖器		血尿，膀胱炎，女性生殖器系感染，蛋白尿，血中尿素増加，尿沈渣陽性	尿中白血球エステラーゼ陽性，尿中ブドウ糖陽性，尿中ケトン体陽性，尿中細菌検出，夜間頻尿，不正子宮出血，腎・尿路結石，腎膿瘍，血中クレアチニン増加，子宮平滑筋腫，腎機能障害，頻尿，慢性腎不全，水腎症，腎梗塞，腺筋症，性器出血，月経過多，前立腺炎，陰部そう痒症，腟分泌物，尿pH上昇，陰嚢水瘤，尖圭コンジローマ，淋疾，尿道炎，尿中結晶陽性，排尿困難，尿意切迫，腎血管障害，良性前立腺肥大症，精巣上体炎，膣腫脹，前立腺特異性抗原増加，緊張性膀胱，無月経，不規則月経，閉経期症状	膀胱及び尿道症状，腎臓痛，月経周期障害
全身症状	発熱	倦怠感，浮腫，胸痛，季節性アレルギー，単純ヘルペス感染	異常感，胸部不快感，ウイルス感染，悪寒，冷感，化膿，口渇，疲労，腫瘤，顔面浮腫，熱感，低体温，治癒不良，異物感，潰瘍，食物アレルギー，抗酸性桿菌感染，クリプトコッカス症，感染，転倒，背部損傷，創腐敗，CT異常，胸部X線異常，免疫学的検査異常，全身性エリテマトーデス，線維腺腫，乳房の良性新生物，乳房痛，乳頭痛，側腹部痛，真菌感染，腋窩痛，細菌感染，疼痛，圧迫感，腫脹，金属アレルギー，大腸菌感染，無力症，成長遅延	インフルエンザ様疾患，サルコイドーシス
投与部位	注射部位反応[注2)]（紅斑，そう痒感，発疹，出血，腫脹，硬結等）（26.8%）			

（頻度は国内の臨床試験の集計結果による）

注1）海外臨床試験もしくは自発報告で認められている．

注2）注射部位反応は投与開始から1ヵ月の間に高頻度で発現し，その後減少している．

5. 高齢者への投与

高齢者において重篤な有害事象の発現率の上昇が認められている．また，一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下しているので，十分な観察を行い，感染症等の副作用の発現に留意すること．

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

⑴妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，使用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［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない］．

⑵本剤は胎盤通過性があるとの報告がある．従って，本剤の投与を受けた患者からの出生児においては，感染のリスクが高まる可能性があるため，生ワクチンを投与する際には注意が必要である．

⑶授乳中の投与に関する安全性は確立していない．授乳中の婦人には授乳を中止させること［本剤のヒト乳汁への移行は不明である．他の抗TNF製剤では動物実験で乳汁への移行が報告されている］．

7. 小児等への投与

⑴若年性特発性関節炎

4歳未満の幼児等に対する安全性は確立していない．（使用経験がない．）

⑵若年性特発性関節炎以外

小児等に対する安全性は確立していない．（使用経験がない．）

8. 過量投与

ヒトにおける本剤の最大耐量は確立されていない．臨床試験において，関節リウマチ患者に本剤を最大10mg/kgまで反復投与した検討では，用量制限毒性は認められていない．過量投与の場合は，有害事象の徴候や症状を注意深く観察し，速やかに適切な対症療法を行うこと．

9. 適用上の注意

⑴投与経路：皮下にのみ投与すること．

⑵投与時：

1）注射部位は大腿部，腹部又は上腕部を選び，順番に場所を変更し，短期間に同一部位へ繰り返し注射は行わないこと．新たな注射部位は，前回の注射部位から少なくとも3cm離すこと．

2）乾癬の部位又は皮膚が敏感な部位，皮膚に異常のある部位（傷，発疹，発赤，硬結等の部位）には注射しないこと．

3）他の薬剤と混合しないこと．

4）本剤は1回使用の製剤であり，再使用しないこと．

10. その他の注意

⑴本剤の臨床試験は，国内で299週間まで，海外では13年間までの期間で実施されており，これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立されていない．

⑵尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者において，本剤と紫外線療法又は既存の全身療法との併用について，有効性及び安全性は確立されていない．

⑶海外の臨床試験において，抗核抗体（ANA）陽性化が認められた本剤投与患者の割合は，プラセボ群と比較して増加した．これらの患者においてまれに，新たにループス様症候群を示唆する徴候が認められたが，投与中止後に改善した．

⑷本剤は，マウス及びラット等げっ歯類に投与すると，中和抗体陽性化と薬理学的活性の消失が認められ，十分な曝露量が得られない．このため，がん原性試験は実施されていない．

⑸本剤はうっ血性心不全患者を対象とした臨床試験を実施していないが，本剤投与下でうっ血性心不全の悪化が報告されている．また，他の抗TNF製剤におけるうっ血性心不全を対象とした臨床試験では，心不全症状の悪化，死亡率の上昇が報告されている．

■薬物動態

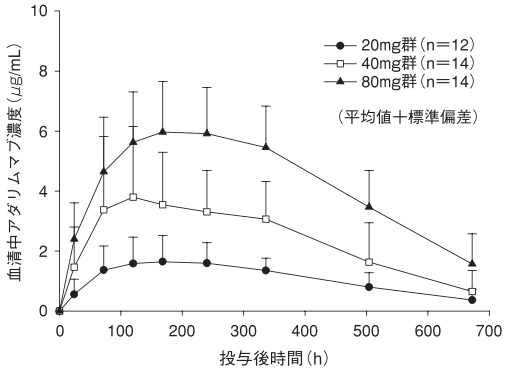
1. 血中濃度

⑴関節リウマチ

1)単回投与

（日本人における成績）

日本人関節リウマチ患者にアダリムマブ20mg，40mg及び80mgを単回皮下投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す．血清中濃度は用量に比例して増加し，アダリムマブの薬物動態は20mg～80mgの用量範囲で線形性を示した．また，日本人関節リウマチ患者における血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは欧米人関節リウマチ患者と類似していた．



	20mg群	40mg群	80mg群
Cmax（μg/mL）	1.805±0.833（n=12）	4.265±2.411（n=14）	6.390±1.504（n=14）
Tmax（h）	206±92（n=12）	204±82（n=14）	210±85（n=14）
$AUC_{0\text{-}336h}$（μg･h/mL）	465.8±217.8（n=12）	1039.1±530.7（n=14）	1697.2±455.8（n=14）
$AUC_{0\text{-}672h}$（μg･h/mL）	740.0±324.7（n=12）	1620.8±814.9（n=14）	2864.1±735.4（n=14）
$t_{1/2}$（h）	339.3±186.6（n=7）	298.0±88.9（n=9）	265.6±64.0（n=9）
CL/F（mL/h）	18.0±6.2（n=7）	22.1±13.9（n=9）	24.1±8.7（n=9）

（平均値±標準偏差）

（外国人における成績）

欧米人の健康成人被験者にアダリムマブ40mgを単回皮下投与したときのCmax及びTmaxは，それぞれ4.7±1.6μg/mL及び131±56時間であった．アダリムマブ40mgを単回皮下投与した3試験から得られたアダリムマブの生物学的利用率（平均値）は64%であった．

2)反復投与（日本人における成績）

日本人関節リウマチ患者にアダリムマブ40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約3μg/mLであった（メトトレキサート非併用時）．20mg，40mg及び80mgの用量で隔週皮下投与したときの定常状態における血清中トラフ濃度は用量にほぼ比例して増加した．

⑵尋常性乾癬及び関節症性乾癬

反復投与（日本人における成績）

日本人乾癬患者にアダリムマブ80mgを初回投与し，2週目以降に40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約4μg/mLであった．

⑶強直性脊椎炎

反復投与（日本人における成績）

日本人強直性脊椎炎患者にアダリムマブ40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は，メトトレキサート併用時で約12μg/mL，メトトレキサート非併用時で約8μg/mLであった．

⑷若年性特発性関節炎

反復投与（日本人における成績）

日本人若年性関節リウマチ患者にメトトレキサート併用でアダリムマブ20mg及び40mgを隔週皮下投与したときのトラフ濃度は投与16週時で約7～10μg/mLであった．

⑸腸管型ベーチェット病

反復投与（日本人における成績）

日本人腸管型ベーチェット病患者にアダリムマブ160mgを初回投与し，2週目に80mg，4週目以降に40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約9μg/mLであった．

⑹クローン病

反復投与（日本人における成績）

日本人クローン病患者にアダリムマブ160mgを初回投与し，2週目に80mgを皮下投与したときのトラフ濃度は，4週目において約12μg/mL，4週目以降に40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約5～7μg/mLであった．

⑺潰瘍性大腸炎

反復投与（日本人における成績）

日本人潰瘍性大腸炎患者にアダリムマブ160mgを初回投与し，2週目に80mg，4週目以降に40mgを隔週皮下投与したときの定常状態におけるトラフ濃度は約6～9μg/mLであった．

2. 分布（外国人における成績）

欧米人関節リウマチ患者にアダリムマブを隔週静脈内投与したとき，滑液中アダリムマブ濃度は血清中濃度の31～96%の範囲であった．

3. 代謝・排泄（参考：サル）

アダリムマブは，ヒトIgG_1骨格を持つ抗体であることから，他の免疫グロブリンと同様に異化されると推察される．サルにアダリムマブ214.8mg/kgを反復静脈内投与したとき，尿中にアダリムマブ又はアダリムマブ由来断片は検出されなかった．

■臨床成績

1. 関節リウマチ

⑴国内臨床試験[1)]

1剤以上のDMARDに効果不十分な関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における24週後の「ACR改善基準における有効率」を下表に示す．24週後のACR20は，本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた（$p<0.05$）．

	プラセボ	40mg隔週	80mg隔週
ACR20	14%（12/87例）	44%§（40/91例）	51%§（44/87例）

§ $p<0.05$　対プラセボ群

⑵国内臨床試験

関節破壊の進展防止

過去にメトトレキサート又はレフルノミドの使用経験がなく，罹病期間が2年以内の関節リウマチ患者を対象とし，基礎治療薬としてメトトレキサートを用いたプラセボ対照二重盲検比較試験における26週後のX線スコア（mTSS（modified Total Sharp Score））で評価した結果，ベースラインからの変化量は本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に少なく（$p<0.001$），関節破壊の進展防止効果が確認された．

	メトトレキサート併用	
	プラセボ	40mg隔週
ベースライン（平均値）	13.76	14.22
26週時での変化量（平均値）	2.38±3.195	1.48±6.065§

§ $p<0.001$　対プラセボ群

また，26週後の「ACR改善基準における有効率」を下表に示す．ACR20は，本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた（$p<0.001$）．

	メトトレキサート併用	
	プラセボ	40mg隔週
ACR20	56.4%（92/163例）	75.4%§（129/171例）

§ $p<0.001$　対プラセボ群

(3)**海外臨床試験**

第Ⅲ相試験二重盲検比較試験[2]

1剤以上のDMARDに効果不十分な関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における26週後の「ACR改善基準における有効率」を下表に示す．26週後のACR20は，本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた(p<0.05)．

	プラセボ	40mg隔週	40mg毎週
ACR20	19%(21/110例)	46%§(52/113例)	53%§(55/103例)

§p<0.05　対プラセボ群

(4)**海外臨床試験**

関節破壊の進展防止[3),4)]

過去にメトトレキサートの使用経験がなく，罹病期間が3年未満の関節リウマチ患者を対象とした，二重盲検比較試験における52週後のX線スコア(mTSS(modified Total Sharp Score))で評価した結果を下表に示す(試験Ⅰ)．また，メトトレキサート効果不十分の関節リウマチ患者を対象とした，メトトレキサート併用下のプラセボ対照二重盲検試験における52週後のX線スコア(mTSS)で評価した結果を下表に示す(試験Ⅱ)．いずれの試験においても，ベースラインからの変化量はメトトレキサートと本剤の併用群が，メトトレキサート単独投与群に比べて有意に少なく(p<0.001)，関節破壊の進展防止効果が確認された．

試験Ⅰ：メトトレキサートの使用経験のない患者

	メトトレキサート併用		メトトレキサート非併用
	プラセボ	40mg隔週	40mg隔週
ベースライン(平均値)	21.8	18.1	18.8
52週時での変化量(平均値)	5.7±12.7	1.3±6.5§	3.0±11.2

§p<0.001　対メトトレキサート併用　プラセボ群

試験Ⅱ：メトトレキサートで効果不十分な患者

	メトトレキサート併用	
	プラセボ	40mg隔週
ベースライン(平均値)	66.4	72.1
52週時での変化量(平均値)	2.7±6.8	0.1±4.8§

§p<0.001　対プラセボ群

2. 尋常性乾癬及び関節症性乾癬

(1)**国内臨床試験**[5)]

中等症又は重症の尋常性乾癬患者(慢性局面型皮疹が体表面積(BSA)の10%以上，かつPASI(Psoriasis Area and Severity Index)スコアが12以上)を対象とした24週間投与二重盲検試験におけるPASI反応率(16週)結果を下表に示す．本剤投与群のPASI75反応率はプラセボ群に比べて有意に優れていた(p<0.001)．

	プラセボ	40mg	40mg+L[a]	80mg
PASI75	4.3% (2/46例)	57.9%§ (22/38例)	62.8%§ (27/43例)	81.0%§ (34/42例)

§p<0.001　対プラセボ群
a：80mg初回負荷投与あり

(2)**海外臨床試験(参考)**

中等症又は重症の活動性関節症性乾癬患者(腫脹関節数が3関節以上，疼痛関節数が3関節以上かつ非ステロイド系炎症薬療法で効果が不十分な場合)を対象とした24週間投与二重盲検試験における「ACR改善基準における有効率」(12週)を下表に示す．(患者の約50%はメトトレキサートを併用.)本剤投与群のACR20はプラセボ群に比べて有意に優れていた(p<0.001)．

	プラセボ	40mg隔週
ACR20	14% (23/162例)	58%§ (87/151例)

§p<0.001　対プラセボ群

また，24週の関節破壊進展を手及び足のX線スコア(Modified Sharp Score)で評価した結果，本剤投与群のベースラインからの変化量はプラセボ群に比べて有意に少なかった(p<0.001)．

	プラセボ	40mg隔週
ベースライン(平均値)	19.0	22.6
24週時での変化量(平均値)	1.6±7.50	1.0±8.62§

§p<0.001　対プラセボ群

3. 強直性脊椎炎

(1)**国内臨床試験**

1剤以上のNSAIDsで効果不十分又は忍容性のない活動性強直性脊椎炎患者を対象とした非盲検試験における投与12週後の改善率(ASAS(Assessment of Spondylo Arthritis international Society)20)は，40mg隔週投与で73.2%(30/41例)を示した．

(2)**海外臨床試験**[6)]

活動性強直性脊椎炎患者(NSAIDsで効果不十分な患者)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における12週後の改善率(ASAS 20)を下表に示す．本剤投与群はプラセボ投与群に比べてASAS 20に達した割合が有意に優れていた．

	プラセボ	40mg隔週
ASAS 20	21%(22/107例)	58%§(121/208例)

§p<0.001　対プラセボ群

4. 若年性特発性関節炎

(1)**国内臨床試験**

既存治療で疾患活動性のコントロールが困難な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者を対象とした非盲検試験における投与16週後改善率(ACR Pedi 30反応率)はメトトレキサート併用例90.0%(18/20例)，非併用例100%(5/5例)，全体では92.0%(23/25例)を示した．

(2)**海外臨床試験**[7)]

既存治療で疾患活動性のコントロールが困難な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者を対象とした非盲検導入期における投与16週後改善率(ACR Pedi 30反応率)はメトトレキサート併用例94.1%(80/85例)，非併用例74.4%(64/86例)，全体では84.2%(144/171例)を示した．

また，非盲検導入期(16週)でACR Pedi 30反応に達した患者を対象とした二重盲検期において，投与48週時までの疾患再燃率を下表に示す．

本剤投与群はプラセボ投与群に比べて疾患再燃率は有意に低かった．

	メトトレキサート非併用		メトトレキサート併用	
	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤
疾患再燃率	71.4% (20/28例)	43.3%§ (13/30例)	64.9% (24/37例)	36.8%§ (14/38例)

§p<0.05　対プラセボ群

5. 腸管型ベーチェット病

国内臨床試験[注)]

既存治療(ステロイド又は免疫調節剤)で効果不十分な腸管型ベーチェット病患者を対象とした非盲検非対照試験における24週後の著明改善率(消化器症状の総合評価及び内視鏡所見改善度がいずれも1以下(著明改善，完全寛解)となった被験者の割合)は，45.0%(9/20例)を示した．

注)厚生労働省ベーチェット病に関する調査研究班の診断基準による完全型，不全型又は疑いと診断され，回盲部に直径1cm以上の典型的潰瘍が認められた患者が対象とされた．

6. クローン病

(1)**国内臨床試験**[8)]

1)**導入療法**

他の治療法(ステロイド，アザチオプリン，経腸栄養療法等)で効果不十分な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者(CDAI値：220～450)を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における4週後の寛解率(CDAI値が150未満)を下表に示す．4週後の寛解率は，本剤投与群がプラセボ投与群に比べ高かった．

	プラセボ	160mg(初回)/80mg(2週)
寛解率	13%(3/23例)	33%(11/33例)

2）**維持療法**

国内導入療法の試験で，4週後にCR-70（CDAI値が70以上減少）を示したクローン病患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における，投与52週後の寛解率を下表に示す．52週後の寛解率は，本剤投与群がプラセボ投与群に比べ高かった．

	プラセボ	40mg隔週
寛解率	9％（2/22例）	38％（8/21例）

⑵**海外臨床試験**

1）**導入療法**[9]

他の治療法（ステロイド，アザチオプリン等）で効果不十分な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者（CDAI値：220～450，抗TNF製剤未治療）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における4週後の寛解率（CDAI値が150未満）を下表に示す（試験Ⅰ）．また，インフリキシマブで効果が消失した又は不耐な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者（CDAI値：220～450，インフリキシマブ不応例を除く）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における4週後の寛解率を下表に示す（試験Ⅱ）．

いずれの試験においても，4週後の寛解率は，本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた．（p<0.001）

	試験Ⅰ		試験Ⅱ	
	プラセボ	160/80mg	プラセボ	160/80mg
寛解率	12％（9/74例）	36％[§]（27/76例）	7％（12/166例）	21％[§]（34/159例）

[§]p<0.001　対プラセボ群

2）**維持療法**[10]

他の治療法（ステロイド，アザチオプリン等）で効果不十分な中等症又は重症の活動期にあるクローン病患者（CDAI値：220～450）に導入療法（初回80mg，2週後40mg）を行い，4週後にCR-70を示した患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における，26週，56週後の寛解率を下表に示す．26週及び56週後の寛解率は，本剤40mg隔週投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた．（p<0.001）

		プラセボ	40mg隔週
寛解率	26週	17％（29/170例）	40％[§]（68/172例）
	56週	12％（20/170例）	36％[§]（62/172例）

[§]p<0.001　対プラセボ群

7. 潰瘍性大腸炎

⑴**国内臨床試験**

他の治療法（ステロイド，アザチオプリン等）で効果不十分な中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者（Mayoスコア6～12，内視鏡検査サブスコア2～3，抗TNF製剤未治療）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験における8週及び52週後の寛解率を下表に示す．寛解率（主要評価項目）で，8週後では本剤投与群とプラセボ投与群との差は認められなかったが，52週後では，本剤投与群がプラセボ投与群に比べ高かった．また，8週後における改善率[注)]（副次評価項目）は，プラセボ群35％（34/96例），160mg（初回）/80mg（2週）群で50％（45/90例）であり，本剤投与群がプラセボ投与群に比べ高かった．

[注)]Mayoスコアがベースラインから3かつ30％以上の減少，かつ，直腸出血サブスコアが1以下又はベースラインから1以上減少．

		プラセボ	160mg（初回）/80mg（2週）
寛解率[a]（主要評価項目）	8週	11％（11/96例）	10％（9/90例）
	52週[b]	7％（7/96例）	20％（18/90例）

a：Mayoスコアが2以下，かつ，いずれのサブスコアも1以下
b：8週時以降，効果不十分な場合は救済治療期へ移行可能とされ，移行例は非寛解とされた

⑵**海外臨床試験**

他の治療法（ステロイド，アザチオプリン等）で効果不十分な中等症又は重症の潰瘍性大腸炎患者（Mayoスコア6～12，内視鏡検査サブスコア2～3）を対象[注)]としたプラセボ対照二重盲検比較試験（試験Ⅰ，試験Ⅱ）における8週及び52週後の寛解率を下表に示す．いずれの試験においても，8週及び52週後の寛解率は，本剤投与群がプラセボ投与群に比べて有意に優れていた．

[注)]試験Ⅰは抗TNF製剤未治療の患者のみが対象とされ，試験Ⅱでは抗TNF製剤で効果が消失した（二次無効）又は不耐な患者も含まれた．ただし，過去に抗TNF製剤に反応しなかった（一次無効）患者は除外された．

	試験Ⅰ		試験Ⅱ	
	プラセボ	160/80mg	プラセボ	160/80mg
寛解率[a]（8週）	9％（12/130例）	18％[§]（24/130例）	9％（23/246例）	17％[§]（41/248例）
寛解率[a]（52週）	–	–	9％（21/246例）	17％[§]（43/248例）

[§]p<0.05　対プラセボ群
a：Mayoスコアが2以下，かつ，いずれのサブスコアも1以下

8. 悪性腫瘍発現頻度（海外臨床試験）[3),4),6),10)～16)]

海外における関節リウマチ，関節症性乾癬，強直性脊椎炎，クローン病，潰瘍性大腸炎及び尋常性乾癬を対象とした比較対照試験及びオープン試験（曝露期間中央値約0.6年，被験者数23,036例，延べ投与34,000人年以上）において，リンパ腫の発現は，約0.11/100人年であった．この発現率は，一般集団から推測される例数の3倍であった．関節リウマチ患者及び慢性炎症性疾患の患者（特に活動性の高い患者，免疫抑制剤治療の慢性曝露の患者）では，リンパ腫のリスクが高かった．非黒色腫皮膚癌については，約0.7/100人年であった．リンパ腫及び非黒色腫皮膚癌以外の悪性腫瘍としては，乳癌，大腸癌，前立腺癌，肺癌，黒色腫皮膚癌が多く報告されている．これらの発現率と癌種は，一般人口から予想されるものと類似していた．

■薬効薬理

1. アダリムマブは*in vitro*試験において，TNFαに選択的に結合し以下の作用を示した．
   ・ヒトTNFαに対して高い親和性を示した．
   ・TNFα受容体（TNF RⅠ及びTNF RⅡ）に対するTNFαの結合を阻害した（IC_{50}値：1.26～1.47×10^{-9}mol/L）．
   ・L929細胞に対するヒトTNFα誘発細胞傷害において細胞死を中和した（IC_{50}値：1.4～3.5×10^{-11}mol/L）．
2. アダリムマブは*in vivo*試験において，ヒトTNFαトランスジェニックマウスモデルにおける関節炎の発症を抑制した[17)]．

■有効成分に関する理化学的知見

一般名：アダリムマブ（遺伝子組換え）（JAN）
Adalimumab（Genetical Recombination）

本　質：ヒト抗ヒトTNFαモノクローナル抗体であるIgG_1の重鎖（γ1鎖）及び軽鎖（κ鎖）をコードするcDNAの発現によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される451個のアミノ酸残基（$C_{2197}H_{3396}N_{584}O_{678}S_{15}$；分子量：49,318.95，C末端のリジン残基が欠落しているもの$C_{2191}H_{3384}N_{582}O_{677}S_{15}$；分子量：49,190.78を含む）からなる重鎖2分子と214個のアミノ酸残基（$C_{1027}H_{1606}N_{282}O_{332}S_6$；分子量：23,407.82）からなる軽鎖2分子からなる糖たん白質

分子量：約148,000

■承認条件**

関節リウマチ

大規模な製造販売後調査を実施し，本剤の安全性について十分に検討するとともに，長期投与時の安全性，感染症等の発現について検討すること．

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

国内での治験症例が極めて限られていることから，製造販売後，一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は，全症例を対象に使用成績調査を実施することにより，本剤使用患者の背景情報を把握するとともに，本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し，本剤の適正使用に必要な措置を講じること．

腸管型ベーチェット病

国内での治験症例が極めて限られていることから，製造販売後，一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は，全症例を対象に使用成績調査を実施することにより，本剤使用患者の背景情報を把握するとともに，本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し，本剤の適正使用に必要な措置を講じること．

■包装

ヒュミラ皮下注20mgシリンジ0.4mL：20mg×１シリンジ
ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.8mL：40mg×１シリンジ

■主要文献*

文献請求番号

1）Miyasaka N. The CHANGE Study Investigators：Mod. Rheumatol., **18**：252（2008） HUR-0013
2）van de Putte LBA, et al.：Ann. Rheum. Dis., **63**：508（2004） HUR-0001
3）Breedveld FC, et al.：Arthritis Rheum., **54**：26（2006） HUR-0005
4）Keystone EC, et al.：Arthritis Rheum., **50**：1400（2004） HUR-0004
5）Asahina A, et al.：J. Dermatol., **37**：299（2010） HUR-0259
6）van der Heijde D, et al.：Arthritis Rheum., **54**：2136（2006） HUR-0008
7）Lovell DJ, et al.：N. Engl. J. Med., **359**：810（2008） HUR-0050
8）Watanabe M, et al.：J. Crohns Colitis, **6**：160（2012） HUR-0443
9）Sandborn WJ, et al.：Ann. Intern. Med., **146**：829（2007） HUR-0055
10）Colombel JF, et al.：Gastroenterology, **132**：52（2007） HUR-0011
11）Weinblatt ME, et al.：Arthritis Rheum., **48**：35（2003） HUR-0002
12）Furst DE, et al.：J. Rheumatol., **30**：2563（2003） HUR-0003
13）Gladman DD, et al.：Ann. Rheum. Dis., **66**：163（2007） HUR-0006
14）Gladman DD, et al.：Arthritis Rheum., **56**：476（2007） HUR-0007
15）Hanauer SB, et al.：Gastroenterology, **130**：323（2006） HUR-0009
16）Sandborn WJ, et al.：Gut, **56**：1232（2007） HUR-0010
17）Salfeld J, et al.：Arthritis Rheum., **41**：S57（1998） HUR-0016

■文献請求先・製品情報お問い合わせ先

エーザイ株式会社　hhcホットライン
フリーダイヤル　0120-419-497

製造販売(輸入)元　abbvie
アッヴィ合同会社
東京都港区三田 3-5-27

販　売　元　Eisai
エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

＊＊2015年４月改訂（第29版）D20
＊2014年８月改訂

貯法	凍結を避け、２～８℃に保存
使用期限	外箱、容器に使用期限を表示
規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

日本標準商品分類番号
８７２３９

承認番号	21400AMY00013
薬価収載	2002年４月
販売開始	2002年５月
効能追加	2010年６月
国際誕生	1998年８月
再審査結果	2011年12月

抗ヒトTNFαモノクローナル抗体製剤

レミケード®点滴静注用100

REMICADE® for I.V. Infusion100

インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤

本剤は、マスターセルバンク調製時に米国又はカナダ産を含むウシ胎児血清を、また、製造工程の培養段階で米国産を含むウシの血液由来成分（血清アルブミン、胎児血清、リポプロテイン、アポトランスフェリン）、脾臓及び血液由来成分（蛋白加水分解物）を用いて製造されたものである。ウシ由来成分を製造工程に使用しており、**本剤による伝達性海綿状脳症（TSE）伝播の理論的リスクを完全に否定し得ない**ので、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、本剤を投与すること。〔「重要な基本的注意」の項14）参照〕

【警告】

1)本剤投与により、結核、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の悪化等があらわれることがあり、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで投与し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。

2)感染症

①重篤な感染症

敗血症、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症があらわれることがあるため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。

②結核

播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（髄膜、胸膜、リンパ節等）を含む結核が発症し、死亡例も認められている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。

＊ **3)本剤投与に関連する反応**

①Infusion reaction

本剤投与中あるいは投与終了後２時間以内に発現するinfusion reactionのうち、重篤なアナフィラキシー様症状（呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、蕁麻疹等）、痙攣があらわれることがある。本剤は緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。また、重篤なinfusion reactionが発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項８）参照〕

②遅発性過敏症（再投与の場合）

本剤投与後３日以上経過後に重篤なものを含む遅発性過敏症（筋肉痛、発疹、発熱、多関節痛、そう痒、手・顔面浮腫、嚥下障害、蕁麻疹、咽頭痛、頭痛等）があらわれることがある。再投与には遅発性過敏症の発現に備え、十分な観察を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項８）参照〕

4)脱髄疾患の臨床症状及び／又は画像診断上の悪化が、本剤を含むTNF抑制作用を有する薬剤であらわれることがある。脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。

5)関節リウマチ患者では、本剤の治療を行う前に、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。

6)ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬（シクロスポリン等）の使用を十分勘案すること。また、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎の治療経験を持つ眼科医と本剤について十分な知識を有する内科等の医師が診断と治療に対して十分な連携をとり使用すること。

7)乾癬では、本剤の治療を行う前に、既存の全身療法（紫外線療法を含む）の使用を十分勘案すること。また、乾癬の治療経験を持つ医師と本剤について十分な知識を有する医師が連携をとり使用すること。

8)強直性脊椎炎では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症剤等）の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と強直性脊椎炎の診断及び治療の経験をもつ医師が使用すること。

9)クローン病患者では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とクローン病治療の経験をもつ医師が使用すること。

10)潰瘍性大腸炎患者では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用すること。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

1)重篤な感染症（敗血症等）の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
2)活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
3)本剤の成分又はマウス由来の蛋白質（マウス型、キメラ型、ヒト化抗体等）に対する過敏症の既往歴のある患者
4)脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者〔症状の再燃及び悪化のおそれがある。〕
5)うっ血性心不全の患者〔症状を悪化させるおそれがある。「その他の注意」の項２）参照〕

【組成・性状】

凍結乾燥品。用時、日局注射用水で溶解し、日局生理食塩液で希釈して用いる注射剤である。

販売名		レミケード 点滴静注用１００
成分・含量（1バイアル中）	有効成分	インフリキシマブ（遺伝子組換え）100mg
	添加物	精製白糖 ：500mg ポリソルベート80 ： 0.5mg リン酸二水素ナトリウム一水和物 ： 2.2mg リン酸水素二ナトリウム二水和物 ： 6.1mg その他の添加物としてpH調整剤を含有する
容器		20mL バイアル
製剤の性状		白色の塊（凍結乾燥ケーキ）

本剤は、マウス骨髄腫由来細胞を用いて製造される。マスターセルバンク調製時にウシ胎児血清を、また、製造工程において、培地成分としてウシの脾臓及び血液由来成分（蛋白加水分解物）及び血液由来成分（血清アルブミン、胎児血清、リポプロテイン、アポトランスフェリン）を使用している。

【効能・効果】

既存治療で効果不十分な下記疾患
　関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
　ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎
　尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
　強直性脊椎炎
次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
　中等度から重度の活動期にある患者
　外瘻を有する患者
中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉
＜関節リウマチ＞
1)過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬（メトトレキサート製剤を含む）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与を行うこと。また、メトトレキサート製剤に本剤を上乗せすることのリスク・ベネフィットを判断した上で使用すること。本剤による効果は、通常投与開始から14週以内に得られることが確認されている。14週以内に全く効果が得られない場合や、増量や投与間隔の短縮を行っても効果が得られない場合には、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

2)本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。〔「重要な基本的注意」の項13）参照〕
＜ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎＞
過去の治療において、他の薬物療法（シクロスポリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。
＜乾癬＞
過去の治療において、既存の全身療法（紫外線療法を含む）等の適切な治療を行っても、皮疹が体表面積の10%以上に存在する場合、もしくは難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する場合に本剤の投与を行うこと。
＜強直性脊椎炎＞
過去の治療において、他の薬物療法（非ステロイド性抗炎症剤等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。
＜クローン病＞
過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。
なお、寛解維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと。
＜潰瘍性大腸炎＞
過去の治療において、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。寛解維持効果は確認されていないため、寛解導入後には本剤の継続投与の必要性を検討し、他の治療法への切替えを考慮すること。

【用法・用量】
＜関節リウマチ＞
通常、体重１kg当たり３mgを１回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、２週、６週に投与し、以後８週間の間隔で投与を行うこと。なお、６週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は段階的に行う。１回の体重１kg当たりの投与量の上限は、８週間の間隔であれば10mg、投与間隔を短縮した場合であれば６mgとする。また、最短の投与間隔は４週間とする。本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。
＜ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎＞
通常、体重１kg当たり５mgを１回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、２週、６週に投与し、以後８週間の間隔で投与を行うこと。
＜乾癬＞
通常、体重１kg当たり５mgを１回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、２週、６週に投与し、以後８週間の間隔で投与を行うこと。
＜強直性脊椎炎＞
通常、体重１kg当たり５mgを１回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、２週、６週に投与し、以後６～８週間の間隔で投与を行うこと。
＜クローン病＞
通常、体重１kg当たり５mgを１回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、２週、６週に投与し、以後８週間の間隔で投与を行うこと。なお、６週の投与以後、効果が減弱した場合には、体重１kg当たり10mgを１回の投与量とすることができる。
＜潰瘍性大腸炎＞
通常、体重１kg当たり５mgを１回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、２週、６週に投与し、以後８週間の間隔で投与を行うこと。

なお、本剤投与時には、1.2ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉
1)溶解及び希釈方法
本剤１バイアル当たり10mLの日局注射用水で溶解する。患者の体重から換算した必要溶解液量を約250mLの日局生理食塩液に希釈し、他の注射剤、輸液等とは混合しないこと。〔「適用上の注意」の項参照〕
2)投与方法
本剤は独立した点滴ラインにより、原則、２時間以上をかけて緩徐に点滴静注すること。〔「適用上の注意」の項参照〕
3)メトトレキサート製剤の併用（関節リウマチ）
国内及び海外の臨床試験により、メトトレキサート製剤併用での有効性及び安全性が確認されている。国内臨床試験におけるメトトレキサート製剤の併用量は、６mg/週以上であり、メトトレキサート併用時の本剤に対する抗体の産生率は、メトトレキサート非併用時よりも低かった。なお、関節リウマチ患者におけるメトトレキサート製剤以外の抗リウマチ薬併用の有用性は確立していない。
4)関節リウマチにおいて、初回、２週、６週投与までは10mg/kg等への増量投与は行わないこと。また、増量により感染症の発現頻度が高まる恐れがあるため、感染症の発現には十分注意すること。〔10mg/kg等の高用量を初回投与から行うことにより、重篤な感染症の発現頻度が高まったとの報告がある「その他の注意」の項４）参照〕
5)クローン病において、本剤を初回投与後、２週、６週と投与した後、臨床症状や内視鏡所見等により治療効果を評価すること。効果が認められない場合には、さらに継続投与を行っても効果が得られない可能性があり、他の治療法を考慮すること。また、10mg/kgへの増量は、５mg/kgによる治療により効果は認められたものの、８週間隔投与による維持療法中に効果が減弱し、症状の再燃が認められた患者に対して行うこと。増量８週後に効果が認められない場合には、他の治療法を考慮すること。
6)潰瘍性大腸炎において、本剤を初回投与後、２週、６週と投与した後、８週時点で臨床症状や内視鏡所見等により治療効果を評価すること。効果が認められない場合には、さらに継続投与を行っても効果が得られない可能性があり、他の治療法を考慮すること。

【使用上の注意】
１．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
1)感染症の患者又は感染症が疑われる患者〔本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるので、適切な処置と十分な観察が必要である。〕
2)結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）〔結核を活動化させるおそれがあるので、胸部レントゲン検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。〕
3)脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者〔脱髄疾患発現のおそれがあるため、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること。〕
4)間質性肺炎の既往歴のある患者〔間質性肺炎が増悪又は再発することがある。「重大な副作用」の項参照〕
5)重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往歴のある患者〔血液疾患が悪化するおそれがある。「重大な副作用」の項参照〕
6)本剤投与経験のある患者〔「警告」の項３）参照〕
7)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
8)小児等〔「小児等への投与」の項参照〕
２．重要な基本的注意
1)本剤は血中濃度が長期にわたり持続するため（５mg/kg投与時は少なくとも８～12週間）、この間には副作用の発現に注意すること。また、他の生物製剤との切り替えの際も注意すること。
2)本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。
(1) 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
(2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
(3) インターフェロン-γ遊離試験やツベルクリン反応検査などの検査により、既感染が強く疑われる患者
(4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者
また、本剤投与中も、胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。
＊3)本剤を含む抗TNF製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体またはHBs抗体陽性）において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、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型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている。
4)間質性肺炎があらわれることがあるので、本剤を投与した後、発熱、咳嗽、呼吸困難等の症状があらわれた場合には速やかに主治医に連絡するよう患者に説明するとともに、このような症状があらわれた場合には胸部レントゲン検査及び胸部CT検査等を行い、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。主としてメトトレキサート製剤併用時において、間質性肺炎を発現し致命的な経過をたどった症例が報告されている。
5)メトトレキサート製剤と併用する場合、メトトレキサート製剤の添付文書についても熟読し、リスク・ベネフィットを判断した上で本剤を投与すること。
6)本剤治療中は、ワクチン接種を行わないことが望ましい（ワクチン接種に対する応答が不明であり、また、生ワクチンによる二次感染の可能性が否定できない）。

7）本剤を含む抗TNF療法において、中枢神経系（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等）及び末梢神経系（ギラン・バレー症候群等）の脱髄疾患の発現や悪化が報告されている。そのため脱髄疾患及びその既往歴のある患者へは本剤を投与しないこと。脱髄疾患が疑われる患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。

8）本剤投与によりinfusion reactionが発現する可能性があるため、適切な薬剤治療（アドレナリン、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤又はアセトアミノフェン等）や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。また、遅発性過敏症（３日以上経過後）が発現する可能性もあることから、患者に十分説明し、発疹、発熱、そう痒、手・顔面浮腫、蕁麻疹、頭痛等が発現した場合、主治医に連絡するよう指示するなど適切な対応をとること。

9）臨床試験における投与後３年間の追跡調査で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されている。慢性炎症性疾患のある患者に長期の免疫抑制剤を投与した場合、感染症や悪性リンパ腫の発現の危険性が高まることが報告されている。また、本剤を含む抗TNF製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤に起因するか明らかでないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。〔「臨床成績」の項７参照〕

10）本剤はマウス蛋白由来部分があるため、ヒトには異種蛋白であり、投与後、本剤に対する抗体が産生されることがある〔「薬物動態」の項１参照〕。臨床試験において本剤に対する抗体の産生が確認された患者群は、抗体が産生されなかった患者群に比べ、infusion reactionの発現が多い傾向にあり、また、本剤の血中濃度の持続が短くなる傾向がみられ、血中濃度が低下した患者では効果の減弱の可能性がある。なお、本剤の臨床試験において、メトトレキサート等の免疫抑制剤の投与を受けていた患者では、本剤に対する抗体の産生率は低かった。

11）本剤投与後にループス様症候群が発現し、さらに抗dsDNA抗体陽性となった場合は、投与を中止すること（本剤投与により抗dsDNA抗体の陽性化及びループス様症候群を疑わせる症状が発現することがある）。

12）本剤を投与した患者において、乾癬が悪化又は新規発現したとの報告がある。重症な場合には本剤投与の中止を考慮すること。

13）本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、本剤を含む抗TNF製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が本剤を含む抗TNF製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。また、本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

14）本剤は、培養工程においてウシ由来成分注）を培地に添加している。マスターセルバンクの調製には米国又はカナダ産を含むウシ胎児血清を、製造工程の培養段階における培地成分は、米国農務省の検疫により食用可能とされた健康な米国産を含むウシから採取されたものを用いて製造されたものであり、欧州の公的機関である欧州薬局方委員会（EDQM）の評価に適合することが証明されている。さらに、製造工程での安全対策として、TSE伝播の原因であるプリオン蛋白を除去し得る工程として、脾臓及び血液由来成分（蛋白加水分解物）に対して限外ろ過処理を培地添加前に実施している。また、培養工程後の精製工程でもアフィニティークロマトグラフィー処理、ウイルス不活化／陽イオン交換カラム処理、ウイルスろ過処理を実施している。なお、これらの各処理で実際にプリオン蛋白を除去し得ることを証明するために、意図的にプリオン蛋白を大量添加し、処理後にプリオン蛋白が除去されていることを、欧州や日本において食品の安全性を判断するために用いられているウエスタンブロット法で測定し、陰性であることを確認している。**本剤の投与によりTSEがヒトに伝播したとの報告はない。このことから、本剤によるTSE伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、理論的リスクは完全に否定し得ないため、その旨を上記の安全性に関する対策とともに患者へ説明することを考慮すること。**

注）：血液由来成分（血清アルブミン、胎児血清、リポプロテイン、アポトランスフェリン）、脾臓及び血液由来成分（蛋白加水分解物：分子量1,000以下のアミノ酸及びペプチド等に加水分解した成分）

3．副作用

＜承認時までの試験＞

国内で実施された関節リウマチ、クローン病、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、乾癬、強直性脊椎炎及び潰瘍性大腸炎を含む臨床試験で、本剤が投与された1,004例中、副作用が報告されたのは876例（87.3％）であり、その主なものは咽喉頭炎（23.4％）、発熱（10.7％）、発疹（9.0％）、頭痛（5.1％）、血圧上昇（5.0％）等であった。また、主な臨床検査値異常変動はALT（GPT）増加（9.6％）、AST（GOT）増加（7.4％）、LDH増加（6.7％）、血尿（尿潜血）（5.7％）、白血球数増加（5.4％）、尿沈渣（5.3％）、γ-GTP増加（5.2％）等であった。また、海外で実施された関節リウマチ、クローン病、乾癬、強直性脊椎炎及び潰瘍性大腸炎を含む臨床試験で、本剤が投与された5,780例中、副作用が報告されたのは3,128例（54.1％）であり、その主なものは、頭痛（9.2％）、気道感染（9.1％）、発疹（5.6％）、悪心（5.6％）等であった。（クローン病用法・用量追加時）

＜承認後の調査＞

関節リウマチを対象とした使用成績調査において、7,522例中1,850例（24.6％）に副作用が報告された。主なものは発熱（3.6％）、発疹（2.5％）、頭痛（2.5％）、ほてり（1.7％）、肺炎（1.6％）等であった。（関節リウマチ再審査終了時）

(1) 重大な副作用

1）**感染症**（頻度不明注1））：敗血症、肺炎（ニューモシスティス肺炎を含む）、真菌感染症、脳炎、髄膜炎（リステリア菌性髄膜炎を含む）、骨髄炎等の感染症（日和見感染症を含む）があらわれること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、投与中止等の適切な処置を行うこと。なお、死亡に至った症例の多くは、感染症によるものであった。

2）**結核**（頻度不明注1））：本剤投与による結核の発症は、投与初期からあらわれる可能性があるため、結核の既感染者には、本剤投与後、問診及び胸部レントゲン検査等を定期的（投与開始後２ヵ月間は可能な限り１ヵ月に１回、以降は適宜必要に応じて）に行うことにより、結核症状の発現に十分に注意すること。また、肺外結核（髄膜、胸膜、リンパ節等）もあらわれることがあることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

＊3）**重篤なinfusion reaction**（頻度不明注1））：ショック、アナフィラキシー様症状（呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、蕁麻疹等の重篤な副作用）、痙攣があらわれることがある。重篤なinfusion reactionが発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、本剤投与の際には、infusion reactionの発現に備えて適切な薬剤治療（アドレナリン、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤又はアセトアミノフェン等）や緊急処置ができるよう十分な体制のもとで、投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。

4）**脱髄疾患**（頻度不明注1））：脱髄疾患（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等）があらわれることがある。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。

5）**間質性肺炎**（頻度不明注1））：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部レントゲン検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤及びメトトレキサート製剤の投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎との鑑別診断（β-D グルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に問診を行うなど、注意すること。〔「重要な基本的注意」の項４）参照〕

6）**肝機能障害**（頻度不明注1））：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、LDH等の著しい上昇を伴う肝機能障害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し、適切な処置を行うこと。

7）**遅発性過敏症**（頻度不明注1））：遅発性過敏症（３日以上経過後）が発現する可能性もあることから、患者に十分説明し、発疹、発熱、そう痒、手・顔面浮腫、蕁麻疹、頭痛等が発現した場合、主治医に連絡するよう指示するなど適切な対応をとること。

8）**抗dsDNA抗体の陽性化を伴うループス様症候群**（頻度不明注1））：抗dsDNA抗体が陽性化し、関節痛、筋肉痛、皮疹等の症状があらわれることがある。このような場合には、投与を中止すること。

9）**重篤な血液障害**（頻度不明注1））：汎血球減少、血小板減少、白血球減少、顆粒球減少、血球貪食症候群、血小板減少性紫斑病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し、適切な処置を行うこと。

＊10）**横紋筋融解症**（頻度不明注1））：横紋筋融解症があらわれることがあるので、脱力感、筋肉痛、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇に注意し、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

副作用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。

種類＼頻度	５％以上	１％以上～５％未満	１％未満	頻度不明注1)
精神・神経系	頭痛	浮動性めまい、感覚鈍麻、異常感覚	頭部不快感、体位性めまい、知覚過敏、失神、嗅覚錯誤、味覚異常、神経痛、不随意性筋収縮、片頭痛、振戦、運動過多、ジスキネジー、脳梗塞、協調運動異常、不眠症、不安、神経過敏、うつ病、感情不安定、多幸気分、錯乱、傾眠（眠気）、ニューロパシー注2)	てんかん発作、多発性神経障害

血液		貧血（鉄欠乏性貧血、溶血性貧血）、カリウム減少、血小板数増加	リンパ節炎、脾腫、単球減少症、リンパ球減少症、リンパ球増加症、単球増加症、白血球増加症、好中球増加症、好酸球増加症、赤血球異常、低カリウム血症、好酸球数減少、骨髄球数増加、アミラーゼ増加、総蛋白減少、総蛋白増加、アルブミン減少、クロール減少、ナトリウム減少、血沈亢進、リンパ球形態異常（異形リンパ球）、リンパ節症、後骨髄球数増加、尿酸増加、カリウム増加、CRP増加、ヘマトクリット減少	血栓性血小板減少性紫斑病
循環器		ほてり、潮紅、高血圧、低血圧、動悸、血圧低下、血圧上昇	血腫、蒼白、末梢性虚血、徐脈、不整脈、頻脈、心室性期外収縮、狭心症、心不全、心拍数増加	血管炎（ヘノッホ・シェーンライン紫斑病）
呼吸器	気道感染、咽喉頭炎	呼吸困難、気管支炎、咳嗽、鼻炎、副鼻腔炎	扁桃炎、発声障害、咽喉絞扼感、鼻出血、胸膜炎、胸水、喘息、気管支痙攣、胸部X線（CT）異常、PaO_2低下、KL-６増加	間質性肺線維症
肝臓		ALP増加	脂肪肝、肝炎、胆嚢炎、肝腫大、高ビリルビン血症	
泌尿器	血尿（尿潜血）、尿沈渣	尿路感染、尿中ブドウ糖陽性、尿中蛋白陽性、BUN増加	腎盂腎炎、排尿困難、尿中白血球陽性、頻尿、クレアチニン増加、尿中ウロビリン陽性、膀胱炎	
消化器	悪心	嘔吐、下痢、腹痛、便秘、胃腸炎	上腹部痛、嚥下障害、逆流性食道炎、腸閉塞、腸管狭窄、消化不良、血便、腸管穿孔、胃炎、痔核、肛門周囲痛、憩室炎、腹部膨満、胃ポリープ、胃潰瘍、腹膜炎、腹部不快感、腸炎、胃不快感	
		口内炎	口腔内潰瘍形成、歯痛、口唇炎、口腔内痛、齲歯、唾液腺炎、口渇、歯周病、舌炎	
皮膚	発疹（膿疱性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、小水疱性皮疹、そう痒性皮疹、湿疹、紅斑性皮疹、頭部粃糠疹、丘疹、血管炎性皮疹）	白癬、皮膚炎（脂漏性皮膚炎、水疱性皮膚炎、乾癬様皮膚炎）、毛包炎、そう痒症、蕁麻疹、紅斑（発赤）、多汗症	麦粒腫、せつ、皮膚真菌感染、皮膚裂傷、皮膚嚢腫、ざ瘡、皮膚乾燥、皮膚変色、皮膚剥脱、脱毛症、乾癬、斑状出血、点状出血、皮膚潰瘍、脂漏、過角化、光線過敏性反応、皮膚小結節、多毛症、アトピー性皮膚炎	
投与部位			注射部位反応（注射部位疼痛、注射部位炎症、注射部位腫脹、注射部位出血、注射部位そう痒感）	
眼			眼内炎、涙器障害、角膜炎、眼瞼炎、視覚障害、眼痛、眼球乾燥、羞明、強膜炎、緑内障、眼圧上昇、眼脂、結膜炎、結膜充血、視野欠損、網膜静脈閉塞	
耳			耳痛、回転性めまい、耳鳴、耳不快感（耳閉感）、耳感染（外耳炎、中耳炎、迷路炎）	
筋・骨格系		関節痛、筋痛	関節腫脹、背部痛、筋骨格硬直、頚部痛、関節炎、骨痛、腱炎、筋力低下、滑液包炎、CPK増加、筋骨格痛	多発性筋炎、皮膚筋炎
抵抗機構	自己抗体陽性（抗DNA抗体陽性、抗カルジオリピン抗体陽性、抗核抗体陽性）	ウイルス感染（帯状疱疹、単純ヘルペス、インフルエンザ様疾患、インフルエンザ）、膿瘍、蜂巣炎	免疫グロブリン増加、爪周囲炎、化膿、サイトメガロウイルス抗原陽性、食道カンジダ症、非結核性マイコバクテリア感染（非結核性抗酸菌症）[注2)]、クリプトコッカス症[注2)]	ニューモシスティス症、サルモネラ症、サルコイドーシス
代謝		高コレステロール血症	糖尿病、高血糖、抗利尿ホルモン不適合分泌、コレステロール減少、トリグリセリド増加	
その他	発熱	悪寒、熱感、倦怠感、疲労、胸痛、疼痛、浮腫（末梢性浮腫、顔面浮腫、全身性浮腫、眼窩周囲浮腫、血管浮腫）	腟感染、勃起不全、乳房肥大、亀頭包皮炎、不規則月経、腟出血、性器分泌物（白帯下）、無力症、不快感、胸部不快感、嚢胞、食欲不振、食欲亢進、過敏症、体重増加、体重減少、子宮平滑筋腫、リビドー減退	

副作用の頻度は承認時までの臨床試験に基づき算出した。

注1）国内、海外の市販後における自発報告等の頻度の算出できない副作用については、頻度不明とした。

注2）承認時までに認められなかった副作用については、承認後の調査結果に基づき頻度を算出した。

４．高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下しているので、感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。

５．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔本剤投与による生殖発生毒性試験は実施されていない（本剤がヒトTNFα特異的で動物実験が実施できないため）。また、マウスTNFαを中和する抗体投与により、マウスを用いて検討された結果では、催奇形性、母体毒性、胎児毒性は認められていない。〕

2）本剤は胎盤通過性があるとの報告がある。従って、本剤の投与を受けた患者からの出生児においては、感染のリスクが高まる可能性があるため、生ワクチンを接種する際には注意が必要である。

3）授乳中の婦人には、授乳を中止させること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

６．小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

７．適用上の注意

1）投与器具：本剤は無菌・パイロジェンフリーのインラインフィルター（ポアサイズ1.2ミクロン以下）を用いて投与すること。

2）投与経路及び投与速度：本剤は点滴静注用としてのみ用い、皮下・筋肉内には投与しないこと。本剤は独立したラインにて投与するものとし、他の注射剤、輸液等と混合しないこと（ブドウ糖注射液等の汎用される注射液でも配合変化が確認されているため）。また、原則、２時間以上をかけて緩徐に点滴静注すること。

なお、６週の投与以後、それまでの投与でinfusion reactionが認められなければ、点滴速度を上げて点滴時間を短縮することができる。ただし、平均点滴速度は１時間当たり５mg/kgを投与する速度を超えないこと（臨床試験において投与経験がない）。

また、点滴時間を短縮した際にinfusion reactionが認められた場合には、次回以降の投与では、点滴時間を短縮せずに投与すること。〔「重要な基本的注意」の項８）、「重大な副作用」の項３）参照〕

3）溶解方法：本剤は用時溶解とすること。（溶解後３時間以内に投与開始をすること。）

・ゴム栓をエタノール綿等で清拭した後、21-Gあるいはさらに細い注射針を用いて、１バイアル当たり10mLの日局注射用水（日局生理食塩液も使用可）を静かに注入すること。（その際に陰圧状態でないバイアルは使用しないこと。）

・バイアルを回転させながら緩やかに溶解し、溶解後は５分間静置すること。（抗体蛋白が凝集するおそれがあるため、決して激しく振らず、長時間振り混ぜないこと。）

・蛋白製剤なので、溶解後の性状として、無色から薄黄色及び乳白色をしており、僅かながら半透明の微粒子を含むことがあるが、力価等に影響はない。（変色、異物、その他の異常を認めたものは使用しないこと。）

・溶解後の残液の再使用や保存は行わないこと。

4）希釈方法：患者の体重当たりで計算した必要量を約250mLの日局生理食塩液に希釈すること。（ブドウ糖注射液等を含め日局生理食塩液以外の注射液は用いないこと。）日局生理食塩液で希釈する際は、溶解液を緩徐に注入し、混和の際も静かに行

うこと。希釈後のインフリキシマブ濃度は、0.4～４mg/mLとすること。

８．その他の注意

1）本剤の臨床試験は、国内では62週間（１年）まで、海外では102週間（２年）までの期間で実施されている。また、本剤の長期使用に関する特定使用成績調査は２年間までの期間で実施されている。これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。

2）150例の中等度から重度のうっ血性心不全の患者（左室駆出率35％以下で、NYHA心機能分類Ⅲ/Ⅳ度）に、プラセボ及び本剤５、10mg/kgを初回、２週後、６週後に３回投与した海外での臨床試験を実施した。その結果、本剤投与群、特に10mg/kg群において心不全症状の悪化及び死亡が高率に認められたとの報告がある。初回投与後28週時点において、10mg/kg群で３例、５mg/kg群で１例の死亡が認められ、プラセボ群では死亡例はなかった。また、症状悪化による入院は、10mg/kg群51例中11例、５mg/kg群50例中３例、プラセボ群49例中５例であった。さらに、１年後の評価における死亡例は、10mg/kg群で８例であったのに対し、５mg/kg群及びプラセボ群ではそれぞれ４例であった。

3）本剤はヒト及びチンパンジーのTNF α のみに結合能を有し、ラットやカニクイザル等の一般的に動物実験に使用される動物種のTNF α と結合しない。このため、がん原性試験は実施されていない。

4）海外で行われた関節リウマチ患者を対象とした市販後臨床試験において、初回から10mg/kgを投与された患者では、３mg/kgを投与された患者よりも重篤な感染症の発現頻度が有意に高かったとの報告がある[1]。

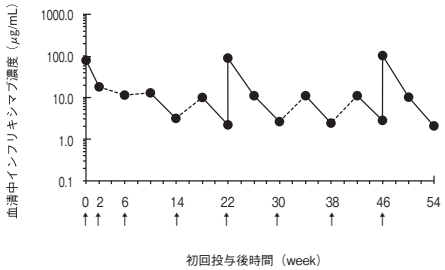
5）乾癬患者において、本剤と紫外線療法又は既存の全身治療との併用に対する有効性と安全性は確立していない（使用経験がない）。

【薬物動態】

１．臨床試験成績

1）クローン病（日本人における成績）

国内クローン病患者にレミケードを５mg/kgの用量で３回（０、２、６週）持続静脈内投与後、10週評価時に効果が認められた患者を対象に14週以降８週間隔で投与した時の薬物動態を検討した。８週間隔投与例の投与前の血清中インフリキシマブ濃度（メジアン）は維持された。



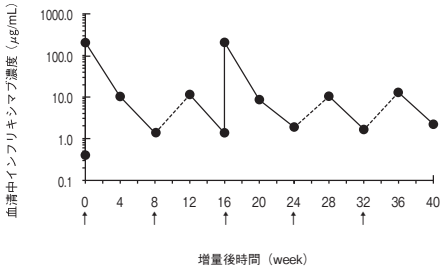
クローン病患者にレミケード５mg/kgを複数回持続静脈内投与した時の８週間隔投与群の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=31～38，0，22，46週は投与前および投与終了１時間後も表示）　↑：レミケード投与

薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	14週Cpre	30週Cpre	54週
投与量	5mg/kg (n=31～38)	平均値±標準偏差 メジアン	80.4±16.9 78.9	3.1±2.4 3.1	2.6±2.1 2.6	2.0±1.6 2.0

C_{1H}：投与終了１時間後値，Cpre：投与前値　（μg/mL）

増量投与における薬物動態

５mg/kg ８週間隔投与で効果が維持できない患者の５mg/kg投与８週後の血清中インフリキシマブ濃度（メジアン）は0.30μg/mLであったが、これらの患者に10mg/kgを投与した場合、10mg/kg投与８週後の血清中インフリキシマブ濃度（メジアン）は1.29μg/mLまで上昇した。



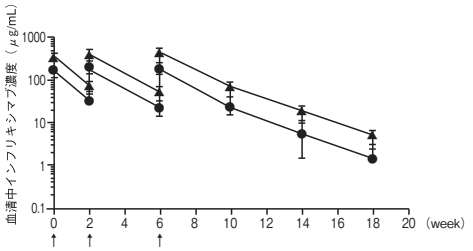
５mg/kg ８週間隔投与で効果が維持できないクローン病患者にレミケード10mg/kgを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=26～39，0，16週は投与前および投与終了１時間後も表示）
↑：レミケード投与

薬物動態パラメータ			増量 0週Cpre	増量 0週C_{1H}	増量 8週Cpre	増量 16週Cpre	増量 40週
投与量	10mg/kg (n=26～39)	平均値±標準偏差 メジアン	1.45±2.67 0.30	199.23±41.71 191.24	3.24±5.10 1.29	3.73±5.85 1.31	4.10±5.58 2.18

C_{1H}：投与終了１時間後値，Cpre：投与前値　（μg/mL）

2）クローン病（外国人における成績）

５mg/kgの単回投与では最高血中濃度（Cmax）の中央値は118μg/mL、分布容積（Vd値）の中央値は3.0L、消失半減期は9.5日であった。臨床試験において、患者の性、年齢、体重、肝及び腎機能等の背景別の薬物動態的な差は認められなかった。副腎皮質ホルモン剤を使用した患者では、使用しない患者に対してVd値の有意な増加（17％）が認められたが、副腎皮質ホルモン剤が電解質バランスに影響するために、体液貯留へ作用した結果と考えられた。５mg/kgの単回投与を受けた20例では２例に本剤に対する抗体が検出された。瘻孔を形成している疾患の患者に本剤５mg/kgを初回、２週後、６週後に反復投与した後の蓄積性はなかった。本剤のクリアランスは、患者のクレアチニン値あるいはAST（GOT）、ALT（GPT）と相関は認められず、腎機能・肝機能障害者における動態の差は認められなかった。５mg/kgの反復投与を受けた31例では１例に本剤に対する抗体が検出された。



↑：レミケード投与
－●－：5mg/kg (n=28～30)
－▲－：10mg/kg (n=29～32)

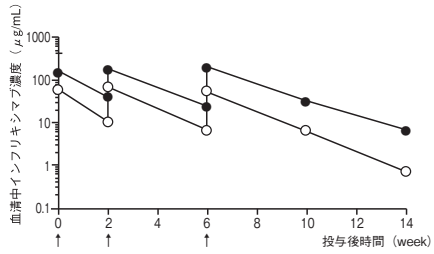
外瘻を有するクローン病患者にレミケードを3回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン±四分位間領域）

薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	2週Cpre	6週Cpre	14週
投与量	5mg/kg (n=28～30)	メジアン 四分位間領域	168 113-206	33.7 26.7-46.4	21.8 13.8-33.3	5.4 1.4-10.6
	10mg/kg (n=29～32)	メジアン 四分位間領域	359.5 274-419	75.1 54.1-93.7	50.6 31.7-69.1	17.6 9.3-23.6

C_{1H}：投与終了１時間後値，Cpre：投与前値　（μg/mL）

3）関節リウマチ（日本人における成績）

メトトレキサート併用下（6mg/週以上）で、本剤３、10mg/kgを初回、２週後、６週後に反復投与したときの血清中濃度は用量にほぼ比例して増加した（二重盲検比較試験）。また、性、年齢、副腎皮質ホルモン剤あるいは非ステロイド性抗炎症剤併用による背景別の薬物動態の差はみられなかったが、肥満度（BMI）の増加に伴って血清中濃度が増加する傾向がみられた。肝又は腎機能障害を有する患者に薬物動態の差が存在するか否かは不明である。３mg/kgの反復投与を受けた49例では２例、10mg/kgの反復投与を受けた50例では４例に、本剤に対する抗体が検出された。



↑：レミケード投与
－○－：3mg/kg (n=49)
－●－：10mg/kg (n=48～51)

関節リウマチ患者にレミケードをメトトレキサート併用下(6mg/週以上)3回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン）

薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	2週Cpre	6週Cpre	14週
投与量	3mg/kg (n=49)	平均値±標準偏差 メジアン	47.9±11.3 47.5	11.5±4.1 10.8	5.6±4.1 4.8	0.8±1.1 0.5
	10mg/kg (n=48～51)	平均値±標準偏差 メジアン	168.4±48.6 168.3	35.6±15.2 33.7	22.3±13.7 20.6	5.4±5.8 3.6

C_{1H}：投与終了１時間後値，Cpre：投与前値　（μg/mL）

増量投与における薬物動態

メトトレキサート併用下（６mg/ 週以上）で、本剤３mg/kg を初回、２週後、６週後に投与し、引き続き３mg/kg、６mg/kg あるいは 10mg/kg を８週間隔で反復投与したときの血清中濃度は用量にほぼ比例して増加した（増量試験）。３mg/kg 投与を受けた99例では27例、６mg/kg 投与を受けた104例では24例、10mg/kg 投与を受けた104例では13例に、本剤に対する抗体が検出された。

薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	14週C_{1H}	22週Cpre	54週
投与量	3mg/kg (n=86～99)	平均値±標準偏差 メジアン	57.77±14.23 58.14	60.82±13.60 60.35	0.85±0.98 0.50	0.90±1.13 0.44
	6mg/kg (n=91～104)	平均値±標準偏差 メジアン	58.86±11.74 58.52	110.94±23.83 113.41	2.18±2.30 1.81	2.88±2.80 2.28
	10mg/kg (n=95～104)	平均値±標準偏差 メジアン	58.23±11.34 57.16	188.70±39.61 186.12	4.73±4.78 3.13	6.50±6.26 5.47

C_{1H}：投与終了１時間後値，Cpre：投与前値　　（μg/mL）

本剤３mg/kg あるいは６mg/kg を８週間隔で反復投与したとき、投与 22週時点で ACR基準20% 改善に達しなかった症例に対して、投与間隔を４週に短縮した場合の推定血清中インフリキシマブ濃度（定常状態の血清中トラフ濃度）[注]は、３mg/kg で 3.35［0.83 ～ 10.46］、６mg/kg で 7.19［1.27 ～ 21.62］μg/mL（中央値［最小値～最大値］）であった。

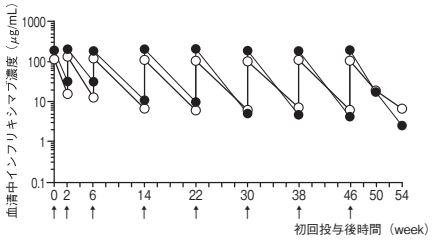
注）増量試験の患者（327 例、5104 点）を対象とした母集団薬物動態解析（NONMEM version VI）に基づく薬物動態パラメータを用いたシミュレーション結果

4）関節リウマチ（外国人における成績）

欧米第三相試験（ATTRACT試験）において、メトトレキサート併用下（12.5mg/週以上）で、本剤３、10mg/kgを初回、２週後、６週後に投与し、引き続き４週間隔あるいは８週間隔で102週間反復投与した維持治療期にも蓄積性はなく、安定した血清中濃度を長期間にわたり維持することが観察された。３mg/kgの反復投与（４週間隔）を受けた73例では10例、３mg/kgの反復投与（８週間隔）を受けた71例では８例、10mg/kgの反復投与（４週間隔）を受けた74例では１例、10mg/kgの反復投与（８週間隔）を受けた77例では６例に、本剤に対する抗体が検出された。

5）ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎（日本人における成績）

本剤５、10mg/kgを初回、２週後、６週後に投与し、引き続き８週間隔で46週後まで反復投与したときの血清中濃度は投与量の増加に伴って高くなり、安定した血清中濃度を長期間にわたり維持することが観察された。本試験では５、10mg/kgの反復投与を受けた８例において本剤に対する抗体は検出されなかった。



↑：レミケード投与
－○－：5mg/kg（n＝3～4）
－●－：10mg/kg（n＝3～4）

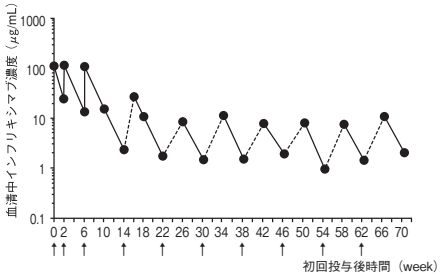
ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎患者にレミケードを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン）

薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	2週Cpre	6週Cpre	30週Cpre	54週
投与量	5mg/kg (n=3～4)	平均値±標準偏差 メジアン	114.9±20.3 119.0	15.9±9.9 15.7	14.3±7.7 13.3	6.7±4.5 6.3	6.8±4.7 7.0
	10mg/kg (n=3～4)	平均値±標準偏差 メジアン	193.1±17.2 185.9	32.5±22.7 32.9	26.0±17.6 32.1	5.9±6.3 5.2	4.8±6.1 2.6

C_{1H}：投与終了１時間後値，Cpre：投与前値　　（μg/mL）

6）乾癬（日本人における成績）

尋常性乾癬患者と関節症性乾癬患者に本剤５mg/kgを初回、２週後、６週後に投与し、引き続き８週間隔で62週後まで投与したとき、安定した血清中濃度を維持することが観察された（検証的試験及び継続投与試験）。５mg/kgの反復投与を受けた35例中８例に、本剤に対する抗体が検出された。尋常性乾癬患者、関節症性乾癬患者、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者に本剤５mg/kgを初回、２週後、６週後に投与し、引き続き８週間隔で46週後まで投与したとき、14週後から54週後までの投与８週後の血清中濃度（中央値）は0.39μg/mLから2.27μg/mLの範囲で推移した（長期投与試験）。５mg/kgの反復投与を受けた64例中19例に、本剤に対する抗体が検出された。



尋常性乾癬患者と関節症性乾癬患者にレミケード5mg/kgを複数回持続静脈内投与したときの血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=27～35）
↑：レミケード投与

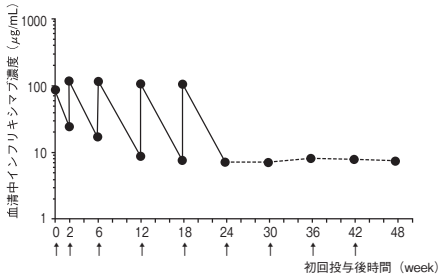
薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	14週Cpre	30週Cpre	70週
投与量	5mg/kg (n=27～35)	平均値±標準偏差 メジアン	97.18±19.40 98.33	3.34±2.95 2.45	2.16±2.18 1.48	2.22±2.26 2.09

C_{1H}：投与終了１時間後値，Cpre：投与前値　　（μg/mL）

7）強直性脊椎炎（日本人における成績）

本剤５mg/kgを初回、２週後、６週後に投与し、引き続き６週間隔で42週後まで投与したとき、安定した血清中濃度を維持することが観察された。５mg/kgの反復投与を受けた33例では２例に、本剤に対する抗体が検出された。

レミケード®
点滴静注用100
REMICADE®



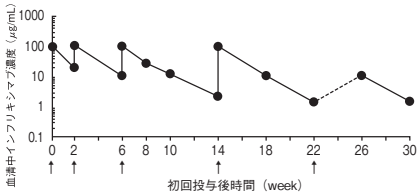
強直性脊椎炎患者にレミケード5mg/kgを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=32～33）　↑：レミケード投与

薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	24週Cpre	48週
投与量	5mg/kg（n=32～33）	平均値±標準偏差 メジアン	91.76±21.10 86.28	7.40±4.33 7.01	6.96±4.48 7.37

C_{1H}：投与終了１時間後値，Cpre：投与前値　（μg/mL）

8）潰瘍性大腸炎（日本人における成績）

本剤５mg/kgを初回、２週後、６週後に投与し、引き続き８週間隔で22週後まで投与したとき、安定した血清中濃度を維持することが観察された。５mg/kgの反復投与を受けた104例では10例に本剤に対する抗体が検出された。



潰瘍性大腸炎患者にレミケード5mg/kgを複数回持続静脈内投与した時の血清中インフリキシマブ濃度推移（メジアン，n=62～104）　↑：レミケード投与

薬物動態パラメータ			0週C_{1H}	6週Cpre	14週Cpre	22週Cpre	30週
投与量	5mg/kg（n=62～104）	平均値 ±標準偏差 メジアン	95.88 ±21.50 93.72	11.09 ±7.19 10.88	3.45 ±3.98 2.31	2.52 ±2.73 1.46	2.46 ±2.73 1.46

C_{1H}：投与終了１時間後値，Cpre：投与前値　（μg/mL）

9）潰瘍性大腸炎（外国人における成績）

ACT1試験において、本剤５mg/kgを初回、２週後、６週後に投与し、引き続き８週間隔で46週後まで投与したとき、安定した血清中濃度を長期間にわたり維持することが観察された。５mg/kgの反復投与を受けた116例では９例に本剤に対する抗体が検出された。

２．代謝・排泄（参考：マウス）

ヒトTNFαトランスジェニックマウスに^{35}S標識体インフリキシマブ10mg/kgを静脈内投与したところ、血清中には主として未変化体が検出され、代謝物は検出されなかった。また、尿及び糞中に存在する放射能は低く（総排泄率は23.7%）、ヒトIgGと同様に細網内皮系細胞等により体内で分解再吸収されるものと推測される。

【臨床成績】

１．クローン病

1）国内で実施された臨床試験

単回投与[2)]

活動期クローン病患者25例を対象とし、本剤１、３、５、10mg/kgを単回投与した。本剤５mg/kgを投与した群のうち、IOIBD指標（投与４週後の値が投与前より２点以上減少もしくは１点以下）では５例中４例、CDAI指標（投与４週後の値が投与前より70ポイント以上減少）では４例中３例が有効であった。

維持投与

本剤５mg/kgを初回、２週後、６週後に投与し10週までに改善（CDAI値が25%以上かつ70ポイント以上の減少）を認めた中等から重度のクローン病患者57例に６週以降は８週間隔で46週まで投与し、効果が消失した場合はそれ以降４週間隔で50週まで投与した。54週後の改善率は82.5%（47/57例）、寛解率（CDAI値が150未満）は61.4%であった（国内未承認用量の４週間隔投与を行った症例も含む）。なお、投与間隔短縮による有効性及び安全性は確立していない。

増量投与

本剤５mg/kg ８週間隔投与では効果が維持できないクローン病患者39例を対象とし、本剤10mg/kg ８週間隔で32週まで投与した。増量８週時点における10mg/kg投与前からのCDAI値の減少量（中央値及び平均値±標準偏差）は95.0及び103.5±87.2（33例）であり、増量40週時点では95.0及び109.7±98.8（26例）であった。

2）海外で実施された臨床試験

〈中等度から重度の活動期にある患者〉

単回投与[3)]

既存治療で効果不十分な中等度から重度の活動期にあるクローン病患者に、プラセボ及び本剤５mg/kgを単回投与した。その結果、有効率（投与４週後におけるCDAI値が投与前より70ポイント以上減少）はプラセボ群17%（４/24例）に対して、５mg/kg群では81%（22/27例）であり、有意差が認められた。

維持投与[4)]

本剤５mg/kgを単回投与し、２週に改善（CDAI値が25%以上かつ70ポイント以上減少）が認められた活動期クローン病患者に、その後２、６週、以降は８週間隔で46週までプラセボまたは実薬５mg/kg又は10mg/kg（国内未承認用量）を投与した。その結果、初回投与後に認められた効果が消失するまでの期間は実薬維持群で有意に長く（p=0.002）、その期間はプラセボ維持群19週に対して、５mg/kg、10mg/kg維持群ではそれぞれ38週（p=0.002）、54週以上（p<0.001）であった。

〈外瘻を有する患者〉

3回投与[5]

既存治療で効果不十分な外瘻を有する患者に、プラセボ及び本剤5mg/kgを3回（初回、2週後、6週後）投与した。その結果、有効率（連続した2回の観察時に半数以上の瘻孔が閉鎖）はプラセボ群26％（8/31例）に対して、5mg/kg群では68％（21/31例）であり、有意差が認められた。

維持投与[6]

本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、10週、14週で改善（半数以上の瘻孔が閉鎖）が認められた外瘻を有するクローン病患者に、その後8週間隔で46週までプラセボまたは本剤5mg/kgを投与した。その結果、14週以降の効果消失までの期間（中央値）はプラセボ維持群14週間に対して、5mg/kg維持群は40週間を超え、5mg/kg維持群ではプラセボ維持群と比較して有意に長く効果を維持できることが示された（p<0.001）。

2．関節リウマチ

1）国内で実施された臨床試験

メトトレキサートに効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、メトトレキサート併用下（6mg/週以上）で、プラセボ及び本剤3mg/kgを初回、2週後、6週後に反復投与した（二重盲検比較試験）。その結果、14週後のACR基準20％以上改善率は、プラセボ群23.4％（11/47例）に対して、本剤投与群61.2％（30/49例）であり、有意差が認められた（p＜0.001）。また、この二重盲検比較試験に参加した患者に対して、二重盲検比較試験の用量に関わらず引き続き3mg/kgを8週間隔で4回投与し、初回投与後54週まで評価した（長期投与試験）。その結果、最終投与8週後のACR基準20％以上改善率は53.3％（24/45例）であり、有効性の維持が認められた。

メトトレキサート併用下（6mg/週以上）で本剤3mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き3mg/kg、6mg/kgあるいは10mg/kgを8週間隔で反復投与した（増量試験）。成績は以下のとおりであった。

①**増量による効果**：54週後のACR-N改善（平均値±SD）は3mg/kg群（99例）51.3±32.1、6mg/kg群（104例）53.8±34.4、10mg/kg群（104例）58.3±31.3であり、10mg/kg群では3mg/kg群に対して有意差が認められた（p＝0.024）。10週後にACR基準20％以上改善を満たさなかった患者の54週後のACR基準20％以上改善率は3mg/kg投与37.5％（9/24例）、6mg/kg投与61.5％（16/26例）、10mg/kg投与61.5％（16/26例）であった。

②**関節破壊の進展防止**：関節破壊進展を手及び足のX線スコア（Sharp Score）で評価した結果、本剤投与後の1年間のスコア変化は3mg/kg群0.00、6mg/kg群0.48、10mg/kg群0.00（いずれも中央値）であった。

2）海外で実施された臨床試験

〈欧米第三相試験（ATTRACT試験）[7]〉

メトトレキサート製剤に効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、メトトレキサート併用下（12.5mg/週以上）で、プラセボ及び本剤3mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で54週間反復投与した。成績は下記のとおりであった。

①**症状の軽減**：54週後のACR基準20％以上改善率は、プラセボ投与群（MTX単独群）17.0％（15/88例）に対し、本剤投与群では41.9％（36/86例）であり、有意差が認められた（p＜0.001）。

②**関節破壊の進展防止**：投与前から54週までの関節破壊進展を手及び足のX線スコア（Sharp Score）で評価した結果、プラセボ群が4.00（中央値）悪化したのに対して、本剤投与群は0.50（中央値）であり、有意に関節破壊の進行が抑制された（p＜0.001）。

③**身体機能障害の改善**：投与前から54週までの日常生活動作（ADL）の改善をHAQスコア（活動制限と介護の必要性等を評価する指標）で評価した結果、プラセボ群0.1（中央値）に対して本剤投与群0.3（中央値）で有意差が認められた（p＜0.001）。また、健康関連QOL（SF-36）の身体的健康サマリースコアの変化は、プラセボ群0.6（中央値）に対して本剤投与群1.2（中央値）であり、有意差が認められた（p=0.002）。

3．ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎

1）国内で実施された臨床試験

ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎患者を対象とし、本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に反復投与した。その結果、14週間あたりの眼発作回数（平均値±SD）は、投与前10.17±10.60回から投与後0.66±0.98回となり、有意に減少した（p＜0.001）。また、14週間あたりの眼発作回数は、投与前後において12例中11例で減少し、そのうち7例で消失した。

4．乾癬

1）国内で実施された臨床試験

尋常性乾癬患者と関節症性乾癬患者（局面型皮疹が体表面積の10％以上、かつPASI（Psoriasis Area and Severity Index）スコアが12以上）を対象とし、プラセボ及び本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与した（検証的試験）。その結果、10週後のPASIスコア75％改善率は、プラセボ群0.0％（0/19例）に対して、本剤投与群68.6％（24/35例）であり、有意差が認められた（p<0.001）。

尋常性乾癬患者（局面型皮疹が体表面積の10％以上、かつPASIスコアが12以上）、関節症性乾癬患者（腫脹関節数及び疼痛関節数が5以上、かつCRPが1.5mg/dL以上又は朝のこわばりが45分以上）、膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とし、本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で46週後まで投与した（長期投与試験）。その結果、最終評価において、尋常性乾癬患者のPASIスコア75％改善率は54.1％（20/37例）、関節症性乾癬患者のACR基準20％改善率は83.3％（10/12例）、膿疱性乾癬患者と乾癬性紅皮症患者の全般改善度が「消失または改善」の割合はそれぞれ57.1％（4/7例）、87.5％（7/8例）であった。

2）海外で実施された臨床試験〈欧米第三相試験（IMPACT2試験）[8,9]〉

関節症性乾癬患者（腫脹関節数及び疼痛関節数が5以上、かつCRPが1.5mg/dL以上又は朝のこわばりが45分以上）を対象とし、プラセボ及び本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で46週後まで投与した。その結果、14週後のACR基準20％改善率はプラセボ群11.0％（11/100例）に対して、本剤投与群58.0％（58/100例）であり、有意差が認められた（p<0.001）。関節破壊進展を手及び足のX線スコア（Modified Sharp Score）で評価した結果、24週後のスコア変化（平均値±標準偏差）はプラセボ群0.82±2.62に対して、本剤投与群－0.70±2.53であり、有意差が認められた（p<0.001）。

5．強直性脊椎炎

1）国内で実施された臨床試験

既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎患者を対象とし、本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き6週間隔で投与した（非盲検下）。その結果、24週後、48週後のASAS（Assessment in Ankylosing Spondylitis）基準20％以上改善率はそれぞれ97.0％（32/33例）、96.9％（31/32例）であった。

2）海外で実施された臨床試験〈欧米第三相試験（ASSERT試験）[10]〉

既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎患者を対象とし、プラセボ及び本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き6週間隔で投与した。その結果、24週後のASAS基準20％以上改善率はプラセボ群19.2％（15/78例）に対し、本剤投与群では61.2％（123/201例）であり、有意差が認められた（p<0.001）。

6．潰瘍性大腸炎

1）国内で実施された臨床試験

既存治療（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な潰瘍性大腸炎患者208例を対象とし、プラセボ及び本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で22週後まで投与し、30週後まで有効性を評価した。その結果、主要有効性評価項目である8週後のMayoスコア改善率は、プラセボ群35.6％（37/104例）に対し、本剤投与群54.8％（57/104例）であり、本剤は有意に高い改善率を示した（p=0.005）。

2）海外で実施された臨床試験 ＜欧米第三相試験（ACT1試験）[11]＞

既存治療（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な潰瘍性大腸炎患者242例に対し、プラセボ及び本剤5mg/kgを初回、2週後、6週後に投与し、引き続き8週間隔で46週まで投与し、54週後まで有効性を評価した。その結果、主要有効性評価項目である8週後のMayoスコア改善率は、プラセボ群37.2％（45/121例）に対し、本剤投与群69.4％（84/121例）であり、本剤は有意に高い改善率を示した（p＜0.001）。

7．海外臨床試験後の悪性腫瘍発現頻度

本剤の臨床試験及び臨床試験終了後3年間又は5年間の追跡調査において、悪性リンパ腫、乳癌、黒色腫、扁平上皮癌、直腸腺癌、基底細胞癌及び皮膚癌等が169例に報告されている。本剤投与と悪性腫瘍発現の関連性を検討するため、実際に悪性腫瘍が認められた例数並びに大規模なデータベースから抽出した同一背景を有する一般集団からの予測例数を表1～3に示した。この予測例数は、症例毎の性、年齢、追跡期間等よりNIH SEER データベース（National Institute of Health（NIH）Surveillance, Epidemiology, and End Results（SEER）database）から推定した値を用いた。表1のクローン病患者での比較では、本剤投与群における悪性腫瘍の予測例数14.49例に対し観察例数は21例であった。一方、プラセボ群においては予測例数0.20例に対し観察例数は1例であった。

表1．クローン病全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

クローン病全試験*a	プラセボ投与例		
	全例追跡期間（人・年）	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数
a.悪性リンパ腫	97	0	0.01
b.非黒色腫性皮膚癌	96	1	NA
c.上記以外の悪性腫瘍	96	1	0.19
悪性腫瘍計(a+c)*b	96	1	0.20
クローン病全試験*a	レミケード投与例		
	全例追跡期間（人・年）	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数
a.悪性リンパ腫	4094	2	0.65
b.非黒色腫性皮膚癌	4085	8	NA
c.上記以外の悪性腫瘍	4055	19	13.85
悪性腫瘍計(a+c)*b	4055	21	14.49

*a:既に終了したクローン病試験の試験期間中及び3年間の長期安全性追跡調査での発現例数を集計

*b:NIH SEER databaseに含まれていない非黒色腫性皮膚癌については除外

また、関節リウマチ患者での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数を表2に示した。本剤投与群では予測例数52.37例に対し観察例数は50例、プラセボ群では、予測例数13.61例に対し観察例数は10例であった。

表２．関節リウマチ全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

関節リウマチ全試験[*a]	プラセボ投与例		
	全例追跡期間（人・年）	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数
a.悪性リンパ腫	1626	0	0.46
b.非黒色腫性皮膚癌	1611	6	NA
c.上記以外の悪性腫瘍	1604	10	13.16
悪性腫瘍計(a+c)[*b]	1604	10	13.61
関節リウマチ全試験[*a]	レミケード投与例		
	全例追跡期間（人・年）	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数
a.悪性リンパ腫	6391	9	1.79
b.非黒色腫性皮膚癌	6357	24	NA
c.上記以外の悪性腫瘍	6343	41	50.80
悪性腫瘍計(a+c)[*b]	6331	50	52.37

*a:既に終了した関節リウマチ試験の試験期間中及び３年間又は５年間の長期安全性追跡調査での発現例数を集計
*b:NIH SEER databaseに含まれていない非黒色腫性皮膚癌については除外

また、全臨床試験における悪性腫瘍の観察例数及び予測例数を表３に示した。本剤投与群の予測例数105.18例に対し観察例数は106例、プラセボ群では予測例数19.46例に対して観察例数が15例であった。

表３．全試験での悪性腫瘍の観察例数及び予測例数

全試験[*a]	プラセボ投与例		
	全例追跡期間（人・年）	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数
a.悪性リンパ腫	2906	1	0.72
b.非黒色腫性皮膚癌	2887	12	NA
c.上記以外の悪性腫瘍	2877	14	18.75
悪性腫瘍計(a+c)[*b]	2877	15	19.46
全試験[*a]	レミケード投与例		
	全例追跡期間（人・年）	悪性腫瘍観察例数	悪性腫瘍予測例数
a.悪性リンパ腫	17852	14	4.13
b.非黒色腫性皮膚癌	17721	67	NA
c.上記以外の悪性腫瘍	17720	92	101.30
悪性腫瘍計(a+c)[*b]	17707	106	105.18

*a:既に終了した試験の試験期間中及び３年間又は５年間の長期安全性追跡調査での発現例数を集計
*b:NIH SEER databaseに含まれていない非黒色腫性皮膚癌については除外

【薬 効 薬 理】

1. 本剤は*in vitro* 試験において、可溶型及び膜結合型TNF α に対して選択的に結合し、以下の作用を示す。
   ①可溶型TNF α への結合定数は$1.04\times10^{10}\ M^{-1}$であった[12]。
   ②TNF α 刺激による線維芽細胞からのIL-６産生を抑制した[13]。
   ③ヒトIgG1のFc領域を有することから、補体依存性細胞傷害（CDC）及び抗体依存性細胞媒介型細胞傷害（ADCC）により膜結合型TNF α を発現するTNF α 産生細胞を傷害した[12]。
   ④TNF受容体に結合したTNF α とも結合し、TNF α を受容体から解離させ、接着分子（ICAM-１、VCAM-１）の発現を抑制した。
2. ヒトTNF α トランスジェニックマウスの死亡率軽減作用が認められた[13]。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：インフリキシマブ（遺伝子組換え）
〔infliximab（genetical recombination）〕
本　質：ヒトIgG1定常領域及びTNF α 特異的なマウス可変領域を有するモノクローナル抗体で、1,328個のアミノ酸残基からなる糖蛋白質。
分子量：約149,000

【包　　装】

レミケード点滴静注用100： 100mg×１バイアル

【主 要 文 献】

1）Westhovens, R. et al.：Arthritis Rheum. 2006;**54**(4):1075-1086
2）Asakura, H. et al.：J. Gastroenterol. Hepatol. 2001;**16**(7):763-769
3）Targan, S. R. et al.：N. Engl. J. Med. 1997;**337**(15):1029-1035
4）Hanauer, S. B. et al.：Lancet 2002;**359**:1541-1549
5）Present, D. H. et al.：N. Engl. J. Med. 1999;**340**(18):1398-1405
6）Sands, B. E. et al.：N. Engl. J. Med. 2004;**350**(9):876-885
7）Lipsky, P. E. et al.：N. Engl. J. Med. 2000;**343**(22):1594-1602
8）Antoni, C. et al.：Ann. Rheum. Dis. 2005;**64**(8):1150-1157
9）van der Heijde, D. et al.：Arthritis Rheum. 2007;**56**(8):2698-2707
10）van der Heijde, D. et al.：Arthritis Rheum. 2005;**52**(2):582-591
11）Rutgeerts, P. et al.：N. Engl. J. Med. 2005;**363**(23):2462-2476
12）Scallon, B. J. et al.：Cytokine 1995;**7**(3):251-259
13）Siegel, S. A. et al.：Cytokine 1995;**7**(1):15-25

＊＊【文献請求先】
田辺三菱製薬株式会社　くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区道修町３-２-10
電話 0120-753-280

製　造　元
Janssen Biotech, Inc.
ペンシルバニア州（アメリカ）

＊＊
製造販売元
田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10

1.6　外国における使用状況等に関する資料

ゼンタコート®カプセル 3mg

目次　　頁

目次.....2
1.6.1　外国における使用状況.....3
1.6.2　主要国の添付文書の概要.....4

表目次

表 1　主要国の承認状況.....3
表 2　欧州製品概要及び米国における添付文書の概要.....4

1.6.1　外国における使用状況

2016 年 4 月 30 日現在、本剤は、スウェーデン、イギリス、アメリカを含む 35 ヵ国以上で承認されている。主要国の承認状況を表 1に示す。

表 1　主要国の承認状況

国名	販売名	承認年月日
スウェーデン	Entocort 3 mg prolonged-release capsules	1995 年 3 月 17 日
イギリス	Entocort ® CR 3 mg Capsules	1996 年 1 月 31 日
アメリカ	ENTOCORT ® EC capsules	2001 年 10 月 2 日

1.6.2　主要国の添付文書の概要

欧州製品概要及び米国における添付文書の概要を表 2に示す。なお、欧州製品概要、米国における添付文書及び企業中核データシートの原文は添付資料とした。

表 2　欧州製品概要及び米国における添付文書の概要

	欧州製品概要	米国における添付文書
販売名	Entocort 3 mg prolonged-release hard capsules	Entocort ® EC 3 mg Capsules
剤形・含量	カプセル、 3 mg	カプセル、 3 mg
効能・効果	回腸及び上行結腸に病変を有する軽度から中等度のクローン病	軽度から中等度の活動期クローン病：回腸及び/又は上行結腸に病変を有する軽度から中等度の 8 歳以上のクローン病患者の治療 軽度から中等度のクローン病の寛解維持：回腸及び/又は上行結腸に病変を有する軽度から中等度の成人クローン病患者の寛解維持（最長 3 ヵ月間）
用法・用量	嚥下困難な患者では、カプセル内容物を取り出し、大さじ 1 杯のアップルソースに混ぜて服用することが可能である。カプセル内容物を噛んだり砕いたりしないこと。 用法・用量 *成人* 疾患の活動度に応じて用量を適宜調整すること。軽度から中等度の活動期クローン病には 1 日 9 mg（3 カプセル）、8 週間の投与が推奨される。通常、2～4 週間で効果は最大となる。本剤は朝投与すること。また、カプセルごと服用すること。寛解期には 6 mg（2 カプセル）が推奨される。 ステロイド依存の患者におけるプレドニゾロンの代替療法としては、1 日 6 mg が推奨される。本剤による治療を開始する場合は、プレドニゾロンの投与量を徐々に減量すること。 *高齢者*	軽度から中等度の活動期クローン病 成人患者：回腸及び/又は上行結腸に病変を有する成人の軽度から中等度のクローン病の治療には推奨用量として 1 日 1 回 9 mg を経口投与する。8 週間までの投与とする。再燃した場合は、8 週間の治療を繰り返すことが可能である。 8～17 歳で体重が 25 kg 超の小児患者：推奨用量として 1 日 1 回 9 mg を 8 週間まで経口投与し、その後 1 日 1 回 6 mg を 2 週間投与する。 軽度から中等度のクローン病の寛解維持： 活動期に対する 8 週間の治療又は患者の症状が一旦寛解した（CDAI スコアが 150 未満）後は、寛解維持のため最長 3 ヵ月まで本剤の 1 日 1 回 6 mg の経口投与が推奨される。3 ヵ月時点においても症状のコントロールが維持されている場合は、本剤の投与を完全に中止するために減量が推奨される。

表 2　　欧州製品概要及び米国における添付文書の概要

	欧州製品概要	米国における添付文書
	成人と同じ用量とする。高齢者に対する本剤の使用経験は限られている。 *小児集団* *年齢 8 歳以上で体重 25 kg を超える小児*：軽度から中等度の活動期クローン病には 1 日 9 mg（3 カプセル）、8 週間投与が推奨される。通常、2～4 週間で効果が最大となる。本剤は朝投与すること。12 週間を超える使用経験はない。 *肝障害のある患者* 肝障害患者では、ブデソニドの全身バイオアベイラビリティが増加する。 ストレス、発熱及び挫傷のある患者では、本剤の増量又は全身性糖質コルチコイドの補充が必要となる場合がある。糖質コルチコイドによる治療中は、糖尿病ではより高用量のインスリンが必要になるおそれがある。 本剤を中止する場合は、徐々に用量を減量すること。4.4 項参照。	3 ヵ月を超えて本剤 6 mg による治療を継続した場合の臨床的な有用性は示されていない。 回腸及び/又は上行結腸に病変を有する成人の軽度から中等度のクローン病患者におけるプレドニゾロンの経口投与から本剤への切り替えにおいて、副腎機能不全が報告されたことはない。プレドニゾロンの投与を突然中止するべきではないことから、本剤の治療の開始と並行してプレドニゾロンの投与量を漸減すること。 肝障害を有する成人患者での用量調整： 中等度の肝障害（Child-Pugh 分類 B）を有する成人患者には本剤の用量を 1 日 1 回 3 mg に減量することを考慮すること。重度の肝障害（Child-Pugh 分類 C）を有する患者には本剤の使用を控えること［*警告及び使用上の注意（5.1）、特別な患者集団に対する使用（8.6 項）参照*］。
使用上の注意	禁忌 ブデソニド及び 6.1 項に示す本剤の成分に対し過敏症のある患者 特別な警告及び使用上の注意 全身性糖質ステロイドに特有の副作用が発現するおそれがある。可能性のある全身性作用には緑内障が含まれる。 感染症、高血圧、糖尿病、骨粗鬆症、消化性潰瘍、緑内障、白内障の患者及び糖尿病又は緑内障の家族歴のある患者、また糖質コルチコイドが好ましくない作用を発現する可能性のある状態の患者には慎重に投与すること。 全身作用の強い全身性コルチコステロイドから本剤に切り替	禁忌 ブデソニド又は本剤の成分に対し過敏症のある患者。アナフィラキシーを含む重篤な過敏症反応が発現している［*副作用（6.2）参照*］。 警告及び使用上の注意 副腎皮質機能亢進及び副腎抑制：コルチコステロイドの慢性的な使用では、副腎皮質機能亢進及び副腎抑制などの全身作用が発現する可能性がある。コルチコステロイドは、ストレスに対する視床下部-下垂体-副腎皮質（HPA）系の反応を減弱させることがある。手術やその他のストレス状況下にある場合は、全身性コルチコステロイドの補充が望ましい。本剤はコルチコステロイドを含むことから、コルチコイドに関す

表 2　　欧州製品概要及び米国における添付文書の概要

	欧州製品概要	米国における添付文書
	える場合、副腎抑制が現れることがある。 経口糖質コルチコイドを投与している患者では、水痘や麻疹が悪化することがある。したがって、これら疾患に感染したことがない又は感染予防ができていない患者については、感染を防ぐよう特に注意が必要である。水痘帯状疱疹イムノグロブリン（VZIG）や静注用イムノグロブリン（IVIG）の投与を考慮すること。水痘を発症した場合、抗ウイルス療法の開始を考慮すること。 本剤の長期投与により内因性副腎皮質刺激ホルモンの分泌が減少することがあるので、投与を中止する場合は、徐々に行うこと。 本剤を減量する過程で、筋肉痛、関節痛等の非特異的な不調を感じることがある。まれではあるが、疲労、頭痛、悪心、嘔吐等の症状が発現した場合、ステロイドの作用が不十分である可能性が考えられる。このような場合は、全身性糖質コルチコイドの増量が一時的に必要となることがある。 全身性ステロイドの治療から本剤への切り替えは、これまで全身性ステロイド治療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が顕在化することがある。 ブデソニドにより、ストレスに対する視床下部－下垂体－副腎系の反応が減弱する。手術やその他のストレス状況下にある場合は、全身性糖質コルチコイドの追加投与が推奨される。 肝機能低下は、コルチコステロイドの排泄に影響し、排泄率が低下し全身曝露が増加する。全身性副作用が発現する可能性があることに注意すること。 ブデソニドの代謝は主に CYP3A4 を介する。ケトコナゾール又は他の強力な CYP3A4 阻害剤の併用投与は避けること。避けられない場合は、投与間隔をできるだけ長くとり、	る一般的な注意事項が当てはまる［*警告及び使用上の注意（5.2）、（5.3）、（5.4）参照*］。 小児クローン病患者では成人患者に比べ本剤の曝露がやや増加し、コルチゾール抑制が増強する［*特別な患者集団に対する使用（8.4 項）、臨床薬理（12.2）参照*］。 中等度から重度の肝障害（それぞれ Child-Pugh 分類 B 及び C）を有する患者は本剤の曝露量の増加により副腎皮質機能亢進及び副腎系機能の抑制の危険性が増加する可能性がある。重度の肝障害（Child-Pugh 分類 C）を有する患者では本剤の使用を避けること。中等度の肝障害（Child-Pugh 分類 B）を有する患者では副腎亢進の徴候や症状の増加を観察し、本剤の減量を考慮すること［*用法・用量（2.4）、特別な患者集団に対する使用（8.6）、臨床薬理（12.3）参照*］。 全身作用の強いコルチコステロイドから本剤のような全身アベイラビリティが低いコルチコステロイドに切り替える場合は、急性の副腎抑制や良性の頭蓋内圧亢進などの症状を含むステロイド治療の離脱症状が発現することがあるため患者を観察すること。これらの患者では、副腎皮質機能のモニタリングが必要となることがあり、全身性作用の強いコルチコステロイドの減量は慎重に行うこと。 全身性コルチコステロイドから本剤への切り替えは、時としてこれまで全身性の薬剤によりコントロールされていたアレルギー（鼻炎、湿疹等）を顕在化させることがある。 免疫系を抑制する薬剤を使用している患者では、健康な人よりも感染症にかかりやすい。このような患者又は免疫抑制作用が発現する量のコルチコステロイドを服用している患者では、水痘や麻疹はより重篤な又は致死的な経過をたどることがある。これら疾患の罹患歴がない患者では、これらウイルスへの曝露を避けるよう特に注意が必要である。

表 2　　欧州製品概要及び米国における添付文書の概要

	欧州製品概要	米国における添付文書
	ブデソニドの減量を考慮すること（4.5 項参照）。 グレープフルーツジュース（主に腸管粘膜において CYP3A4 活性を阻害する）を過量摂取した後は、経口投与したブデソニドの全身曝露が約 2 倍に増大する。主に CYP3A4 を介して代謝される他の薬剤と同様に、ブデソニド投与時には、グレープフルーツやグレープフルーツジュースを日常的に摂取することは避けること（オレンジジュース、リンゴジュース等の他のジュースは CYP3A4 を阻害しない）。4.5 項も参照のこと。 本剤を長期にわたり高用量服用した場合、副腎皮質機能亢進や副腎抑制といった全身性の糖質コルチコイド作用が発現することがある。 長期治療後のクローン病の再燃におけるブデソニド又は他の糖質コルチコイドによる治療の経験は限られている。 ブデソニドの長期投与と糖質コルチコイドの間欠的投与における有効性／副作用を直接比較した試験はない。 小児患者 成長期における投与は注意すること。小児及び青年期の患者では身長の伸びを測定することが望ましい。 他剤との相互作用及びその他の相互作用 推奨用量において、オメプラゾールは経口ブデソニドの薬物動態に影響を及ぼさなかった。一方、シメチジンは臨床的に意義がないものの、わずかながら影響が認められた。 本剤は主に CYP3A4 を介して代謝される。 CYP3A4 阻害剤、例えばケトコナゾール、イトラコナゾール及び HIV プロテアーゼ阻害剤等、はブデソニドの全身曝露を数倍上昇させる。4.4 項参照。推奨用量に関するデータはないので､併用は避けること。併用が避けられない場合は、ケトコナゾールとブデソニドとの投与間隔をできる限りあけ	コルチコステロイドの用量、投与経路、投与期間が播種性感染の罹患リスクにどのように影響するかは不明である。また原疾患及び／又は過去のコルチコステロイドの治療がこのリスクにどのように影響するかも不明である。曝露した場合は、必要に応じて水痘帯状疱疹免疫グロブリン又は静注免疫グロブリンの投与が必要となることがある。麻疹ウイルスに曝露した場合、筋注用免疫グロブリンによる予防が必要となることがある。水痘を発症した場合、抗ウイルス剤の投与を考慮すること。 活動期又は鎮静化した結核、治療していない真菌、細菌、全身性ウイルス感染又は寄生虫感染若しくは眼の単純ヘルペスの患者においては、コルチコステロイドを慎重に使用すること。 高血圧、糖尿病、骨粗鬆症、消化性潰瘍、緑内障、白内障の患者及び糖尿病又は緑内障の家族歴のある患者、またコルチコステロイドにより好ましくない作用を発現する可能性のある状態の患者を観察すること。 薬物相互作用 本剤は CYP3A4 の基質である。CYP3A4 阻害剤の使用を避けること。強力な CYP3A4 阻害剤（ケトコナゾール）の経口併用投与は、本剤の全身曝露を 8 倍増大させる。CYP3A4 阻害剤（ケトコナゾール、イトラコナゾール、リトナビル、インジナビル、サキナビル、エリスロマイシン及びシクロスポリン等）は本剤の全身曝露を増大し得る［*臨床薬理（12.3）参照*］。 本剤の投与時は、グレープフルーツ又はグレープフルーツジュースの摂取を避けるべきである。グレープフルーツジュー

表 2　　欧州製品概要及び米国における添付文書の概要

	欧州製品概要	米国における添付文書
	ること。またブデソニドの減量も考慮すること。 ブデソニドは CYP3A4 への親和性は低く、CYP3A4 を介して代謝される他の薬剤を阻害することはないと考えられる。 カルバマゼピン等、CYP3A4 を誘導する薬剤との併用は、本剤の曝露を低下させる可能性がある。必要に応じて用量の調節を行うこと。 エストロゲン又は経口避妊ステロイドを服用している女性でも糖質コルチコイドの血漿中濃度上昇や作用増強が認められているが、ブデソニドと低用量配合経口避妊薬と併用では、そのような作用は見られていない。	ス（主に消化管粘膜の CYP3A4 活性を阻害する）を本剤と同時に摂取すると、本剤の全身曝露が増大し得る［*臨床薬理（12.3）参照*］。
	受胎能、妊婦及び授乳婦 妊婦への投与 妊娠動物において、ブデソニドの投与は他のコルチコステロイドと同様、胎児発生異常との関連が認められた。これら所見がヒトにも関連するかどうかは分かっていない。他の薬剤と同様、妊娠中は、ブデソニド投与は母体に対するベネフィットが胎児に対するリスクを上回る場合に行うこと。	特別な患者集団に対する投与 妊婦 リスクの要約 妊娠中の女性での本剤の使用に関する試験報告は限られており、得られたデータから重大な出生異常や流産の薬剤に関連した危険性は明確ではない［*臨床的考察の項参照*］。妊娠ラット及びウサギを用いた生殖試験では器官形成期に体表面積に基づいたヒトにおける最大推奨用量のそれぞれ約 0.5 倍又は約 0.05 倍のブデソニドの皮下投与により、流産、胎児体重の減少、骨格異常が認められた。ラット及びウサギいずれにおいてもこれらの用量で母獣の毒性が認められた［*データの項参照*］。動物試験データに基づき、妊娠中の女性には胎児への潜在的リスクを説明すること。 使用された集団の重大な出生異常及び流産に関する推定背景リスクは不明である。米国での一般集団での臨床的に確認された重大な出生異常及び流産の推定背景リスクはそれぞれ 2%～4%及び 15%～20%である。 臨床的考察

表 2　　欧州製品概要及び米国における添付文書の概要

	欧州製品概要	米国における添付文書
		疾患に関連する母体や胎児のリスク いくつかの疫学的試験報告では、クローン病を有する女性で疾患活動（排便回数の増加及び腹痛）が増加した期間に早産及び低出生体重児を含む有害な妊娠転帰との関連が示されている。クローン病を有する妊娠中の女性にはクローン病コントロールの重要性について指導すること。 胎児／新生児への副作用 妊娠期間中にコルチコステロイドを服用した母親から生まれた新生児で副腎機能低下症がみられることがある。新生児は哺乳不良、易刺激性、脱力及び嘔吐などの副腎機能低下症の徴候について注意深く観察し、適宜対応すること［*警告及び使用上の注意（5.1）参照*］ *データ* 動物データ ブデソニドはウサギ及びラットにおいて催奇形性及び殺胎児性を示した。 妊娠 6～17 日の器官形成期にブデソニドを皮下投与した妊娠ラットでの胚-胎児形成試験において、ブデソニドを最高約 500 µg/kg（体表面積に基づいたヒトにおける最大推奨用量の約 0.5 倍）を皮下投与したとき、母獣の妊娠期間の延長、胎児の発達及び生命への影響が認められた。妊娠 7～20 日の器官形成期にブデソニドを投与した妊娠ラットでの胚-胎児形成試験において、ブデソニドを最高約 25 µg/kg（体表面積に基づいたヒトにおける最大推奨用量の約 0.05 倍）を皮下投与したとき、流産の増加、胎児の発達への影響、同胎児の体重低下が認められた。ブデソニド 5 µg/kg（体表面積に基づいたヒトにおける最大推奨用量の約 0.01 倍）をウサギに皮下投与したとき、及び 500 µg/kg（体表面積に基づいたヒトにおける最大推奨用量の約 0.5 倍）をラットに皮下投与した

表 2　　欧州製品概要及び米国における添付文書の概要

	欧州製品概要	米国における添付文書
		とき、体重増加減少を含む母獣の毒性がみられた。 周産期の発生試験では交尾後 15 日から分娩後 21 日までの期間にブデソニドをラットに皮下投与したところ、分娩への影響はみられなかったが、仔の成長及び発達への影響がみられた。また、仔の生存の低下がみられ、生存仔では、ヒトでの最大推奨用量の 0.5 倍以上の曝露（母獣への 500 μg/kg 以上の皮下投与量の体表面積に基づく倍率）で、性成熟の遅滞に加え、出生時、授乳期間での平均体重の減少がみられた。これらの所見は母獣での毒性発現下でみられた。
	授乳婦への使用 本剤は乳汁中へ移行する。 喘息を有する授乳婦における吸入ブデソニド（200 又は 400 μg 1 日 2 回）による維持療法において、乳児のブデソニドの全身曝露は無視できる程度である。薬物動態を検討した試験において、乳児の推定 1 日量は、先述の 2 用量はともに母体の 1 日量の 0.3%であり、乳児における経口バイオアベイラビリティが 100%と仮定した場合、乳児の平均血漿中濃度は母体の血漿中濃度の 1/600 と推定された。乳児の血漿中のブデソニド濃度は全て定量限界以下であった。 吸入剤から得られたデータ及び治療用量の範囲内ではブデソニド吸入後の PK は直線性を示す事実から、治療用量を経口及び直腸投与した場合の乳児における曝露は低いと考えられる。 これらのデータは、授乳中のブデソニドの経口及び直腸投与の継続使用を支持するものである。	授乳婦 リスクの要約 ブデソニド経口製剤を用いた授乳に関する試験は実施されておらず、母乳中の薬剤の乳児への影響及び薬剤の乳汁分泌への影響に関する情報は得られていない。母親がブデソニドを吸入したときにブデソニドが乳汁中に移行したとの報告がある［*データの項参照*］。母親の本剤投与の必要性及び授乳や母親の基礎疾患による児への潜在的な有害な影響と共に授乳による児の発達上及び健康上のベネフィットを考慮すること。 データ 母親がブデソニドを吸入したときに乳汁中にブデソニドが移行したとの報告がある。この濃度は母体への体重換算用量の約 0.3%~1%で乳汁／血漿比 0.4～0.5 にあたる用量を乳児が摂取することとなる。授乳婦へのブデソニド吸入剤投与により乳児のブデソニド血漿中濃度は検出されず、有害事象も報告されなかった。 本剤の推奨 1 日量（9 mg/日まで）は、先述の試験で母体に用いられた吸入ブデソニド（800 μg/日まで）よりも高用量である。ブデソニド 9 mg/日を経口投与したときの最大血漿中

表 2　　欧州製品概要及び米国における添付文書の概要

	欧州製品概要	米国における添付文書
		濃度（単回及び反復投与時の薬物動態試験における）は約5~10 nmol/L で、先述の 800 μg/日の吸入試験における定常状態の血漿中濃度 1~2 nmol/L と最大 10 倍の開きがある。 本剤の治療域の全ての用量で、吸入量と経口摂取量の外挿係数が一定であると仮定すると、本剤の治療用量における乳児のブデソニド曝露量は、吸入剤による曝露よりも最大 10 倍高い可能性がある。 小児 回腸及び/又は上行結腸に病変を有する軽度から中等度の活動期クローン病の治療に関し、体重 25 kg 超の 8～17 歳の小児患者での本剤の安全性及び有効性は確立している。当該年齢グループでの本剤の使用は成人で適切に実施された試験及び比較試験の成績に加え、149 例の小児患者に最長 8 週間本剤を投与した臨床試験 2 試験及び 8 例の小児患者での薬物動態試験 1 試験により裏付けられている［*副作用（6.1）*、*臨床薬理試験（12.3）及び臨床試験成績（14.1）参照*］。 小児患者で認められた本剤の安全性プロファイルは成人で知られている安全性プロファイルと同様であり、安全性上新たな問題はみられなかった［*副作用（6.1）参照*］。 本剤を含む全身性コルチコステロイドは、小児患者において成長速度の遅れの原因となる可能性がある。クローン病小児患者はクローン病成人患者と比較して、本剤の平均全身曝露が 17%高くなり、コルチゾール抑制が増強する［*警告及び使用上の注意（5.1 項）*、*臨床薬理（12.2）参照*］。 回腸及び/又は上行結腸に病変を有する軽度から中等度のクローン病の治療に関し、8 歳未満の小児患者での本剤の安全性及び有効性は確立していない。 軽度から中等度のクローン病患者での寛解維持療法に関し、小児患者での本剤の安全性及び有効性は確立していない。5

表 2　　欧州製品概要及び米国における添付文書の概要

	欧州製品概要	米国における添付文書
		～17 歳の活動期クローン病小児患者での本剤の寛解維持療法での安全性及び忍容性を検討した非盲検試験 1 試験が実施されたが、本剤の安全性及び臨床的寛解維持効果は確立されなかった。 高齢者 本剤の臨床試験では、非高齢者と高齢者での反応性の違いを検討するに足る、65 歳以上の被験者は組み入れられていなかった。臨床試験で本剤を投与された患者 651 例のうち、65 歳以上の患者は 17 例（3%）であり、75 歳以上の患者はいなかった。他の臨床経験の報告では、高齢者と非高齢者の反応性の差異は特定されていない。一般に、高齢患者における用量選択には注意が必要であり、通常は用量範囲の低用量から開始する。これは高齢者では、肝、腎又は心機能が低下している頻度、また合併症や他の薬物治療が行われている頻度が非高齢者より大きいことを考慮したものである。 肝機能不全 中等度から重度の肝障害（それぞれ Child-Pugh 分類 B 及び C）を有する患者は本剤の曝露量の増加により副腎皮質機能亢進及び副腎系機能の抑制の危険性が増加する可能性がある［*警告及び使用上の注意（5.1 項）*、*臨床薬理（12.3）参照*］。重度の肝障害（Child-Pugh 分類 C）を有する患者では本剤の使用を避けること。中等度の肝障害（Child-Pugh 分類 B）を有する患者では副腎亢進の徴候や症状の増加を観察し、本剤の減量を考慮すること［*用法・用量（2.4）参照*］。軽度の肝障害（Child-Pugh 分類 A）を有する患者では用量調整の必要はない。
	自動車の運転及び機械の操作能力に及ぼす影響 本剤の影響は自動車の運転及び機械の操作能力に及ぼす影響	

表 2　　欧州製品概要及び米国における添付文書の概要

	欧州製品概要	米国における添付文書

はない。

好ましくない作用

本剤投与で見られた好ましくない作用を以下の表に示す。

発現頻度の定義は以下の通り：very common (10%以上)、common (1%以上 10%未満)、uncommon (0.1%以上 1%未満)、rare (0.01%以上 0.1%未満) 、very rare (0.01%未満)、頻度不明 (既存のデータからは推定不能)

	Common	Uncommon	Very rare	Unknown
免疫系障害			アナフィラキシー反応	
内分泌系障害	クッシング様症状像		成長阻害	
代謝および栄養障害	低カリウム血症			
精神障害	神経過敏、不眠症、気分動揺等の行動変化			
神経系障害		振戦		
眼障害	霧視			緑内障
心臓障害	動悸			
胃腸障害	消化不良			
皮膚および皮下組織障害	皮膚反応（蕁麻疹、発疹）			
筋骨格系および結合組織障害	筋痙攣			
生殖系および乳房障害	月経障害			

特定の有害事象に関する記載

糖質コルチコステロイドによる典型的な好ましくない作用（クッシング様症状像及び成長阻害）が発現するおそれがある。これらの作用は、投与量、投与期間、糖質コルチコステロイドの併用や過去での使用及び個々の患者の感受性により異なる。

臨床試験では、同等の治療効果をもたらす用量において、本剤の糖質コルチコステロイド関連の副作用の発現頻度はプレドニゾロンより低かった（およそ 2 分の 1）。

副作用

添付文書の関連箇所で以下の重大な副作用に関して記載した。

- 副腎皮質機能亢進及び副腎抑制［*警告及び使用上の注意（5.1）*参照］
- 全身性コルチコステロイドから切り替えた患者におけるステロイド離脱症状［*警告及び使用上の注意（5.2）参照*］
- 感染症の増加［*警告及び使用上の注意（5.3）参照*］
- その他のコルチコステロイド作用［*警告及び使用上の注意（5.4）参照*］

臨床試験成績

臨床試験は様々な状況下で実施されていることから、臨床試験で得られた副作用発現率を他剤の臨床試験で得られた副作用発現率と直接比較することはできない。また、その発現率は実際の医療現場での発現率を反映するものではない可能性がある。

成人

以下に記載した結果は 520 例のクローン病患者での本剤曝露での結果を反映している。ここには本剤 1 日 9 mg（1 日量）の 8 週間投与を受けた 520 例及び 1 日 6 mg の 1 年間投与を受けたプラセボ対照比較試験の 145 例を含む。520 例のうち、38%が男性であり、年齢範囲は 17～74 歳であった。

軽度から中等度の活動期クローン病患者の治療

本剤の安全性は、活動期のクローン病患者を対象とした 8 週間投与試験 5 試験に組み入れられた 651 例で評価した。5%以上の患者で発現した副作用を表 1 に示す。

表 1　8 週間投与試験で 5%以上の患者に発現した副作用

表 2　　欧州製品概要及び米国における添付文書の概要

	欧州製品概要	米国における添付文書

副作用	ｴﾝﾄｺｰﾄ EC 9mg 520 例 例数(%)	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ 107 例 例数(%)	ﾌﾟﾚﾄﾞﾆｿﾞﾛﾝ 40mg 145 例 例数(%)	対照薬* 88 例 例数(%)
頭痛	107(21)	19(18)	31(21)	11(13)
呼吸器感染	55(11)	7(7)	20(14)	5(6)
悪心	57(11)	10(9)	18(12)	7(8)
背部痛	36(7)	10(9)	17(12)	5(6)
消化不良	31(6)	4(4)	17(12)	3(3)
めまい	38(7)	5(5)	18(12)	5(6)
腹痛	32(6)	18(17)	6(4)	10(11)
鼓腸	30(6)	6(6)	12(8)	5(6)
嘔吐	29(6)	6(6)	6(4)	6(7)
疲労	25(5)	8(7)	11(8)	0(0)
疼痛	24(5)	8(7)	17(12)	2(2)

プレドニゾロン漸減方法：1～2 週目に 40 mg 投与し、その後 1 週ごとに 5 mg ずつ減量する又は 1～2 週目に 40 mg、3～4 週目に 30 mg 投与し、その後 1 週ごとに 5 mg ずつ減量する。
*米国においてクローン病の治療薬として承認されていない。

前述の 5 試験中 4 試験での質問票を用いて報告された副腎皮質機能亢進の徴候及び症状の発現頻度を表 2 に示す。

表 2　8 週間投与試験での副腎皮質機能亢進の徴候／症状の発現率

徴候／症状	ｴﾝﾄｺｰﾄ EC 9mg 427 例 例数(%)	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ 107 例 例数(%)	ﾌﾟﾚﾄﾞﾆｿﾞﾛﾝ 40mg 145 例 例数(%)
計	145(34)	29(27)	69(48)
ざ瘡	63(15)	14(13)	33(23)
挫傷発生の増加傾向	63(15)	12(11)	13(9)
満月様顔貌	46(11)	4(4)	53(37)[1]
くるぶし腫脹	32(7)	6(6)	13(9)
男性型多毛（症）[2]	22(5)	2(2)	5(3)
野牛肩	6(1)	2(2)	5(3)
皮膚線条	4(1)	2(2)	0(0)

プレドニゾロン漸減方法：1～2 週目に 40 mg 投与し、その後 1 週ごとに 5 mg ずつ減量する又は 1～2 週目に 40 mg、3～4 週目に 30 mg 投与し、その後 1 週ごとに 5 mg ずつ減量する。
1 本剤 9 mg 投与との間に統計学的有意差。
2 局所及び全般的な毛髪成長亢進を含む。

軽度から中等度のクローン病での寛解維持

本剤の安全性は、長期投与（52 週）試験 4 試験に組み入れられた 233 例で評価した。145 例の被験者に本剤 6 mg が投与された。クローン病における本剤 1 日 6 mg による寛解維

表 2　　欧州製品概要及び米国における添付文書の概要

	欧州製品概要	米国における添付文書
		持療法の副作用プロファイルは、活動期クローン病における本剤 9 mg による短期治療と同様であった。 長期臨床試験において、本剤 6 mg で治療された患者の 5%以上で発現した副作用のうち、表 1 又は以下の器官別の副作用に記載されていないものは次の通りである：下痢（10%）、副鼻腔炎（8%）、ウイルス感染（6%）及び関節痛（5%） 長期臨床試験での質問票を用いて報告された副腎皮質機能亢進の徴候及び症状の発現頻度を表 3 に示す。 表 3　長期投与試験での副腎皮質機能亢進の徴候／症状の発現率 徴候／症状 / エントコート EC 3mg 88 例 例数(%) / エントコート EC 6mg 145 例 例数(%) / プラセボ 143 例 例数(%) 挫傷発生の増加傾向 4(5) 15(10) 5(4) ざ瘡 4(5) 14(10) 3(2) 満月様顔貌 3(3) 6(4) 0 男性型多毛（症） 2(2) 5(3) 1(1) くるぶし腫脹 2(2) 3(2) 3(2) 野牛肩 1(1) 1(1) 0 皮膚線条 2(2) 0 0 長期寛解維持試験でみられた副腎皮質機能亢進の徴候／症状の発現頻度は短期（8 週間）試験でみられたものと類似していた。 成人活動期クローン病患者に本剤 9 mg（1 日量）を投与した短期試験又は本剤 6 mg（1 日量）を投与した長期試験において、発現率が 5%未満であった副作用を器官別大分類別に以下に示す。 *心臓障害：*動悸、頻脈 *眼障害：*目の異常、視覚異常 *一般・全身障害および投与部位の状態：*無力症、胸痛、動性浮腫、顔面浮腫、インフルエンザ様疾患, 倦怠感、発熱 *胃腸障害：*肛門障害、腸炎、心窩部痛, 胃腸瘻、舌炎、痔

表 2　　欧州製品概要及び米国における添付文書の概要

	欧州製品概要	米国における添付文書
		核、腸閉塞、舌浮腫、歯の障害 *感染症および寄生虫症：*耳部感染 NOS、 気管支炎、膿瘍、鼻炎、 尿路感染、カンジダ症 *臨床検査：*体重増加 *代謝および栄養障害：*食欲亢進 *筋骨格系および結合組織障害：*関節炎、筋痙攣、筋肉痛 *神経系障害：*運動過多、錯感覚、振戦、回転性めまい、傾眠、健忘 *精神障害：*激越、錯乱、不眠、神経過敏、睡眠障害 *腎および尿路障害：*排尿困難、排尿回数減少、夜間頻尿 *生殖系および乳房障害：*月経中間期出血、月経障害 呼吸器、胸郭および縦隔障害：呼吸困難、咽頭疾患 *皮膚および皮下組織障害：*脱毛症、皮膚炎、失神、皮膚障害、 多汗、紫斑 *血管障害：*潮紅、高血圧 骨塩量 安全性の検討を目的とした多施設共同、無作為化、並行群間、オープン試験では、本剤（9 mg/日未満）又はプレドニゾロン（40 mg/日未満）をクローン病の重症度に応じて用量を調整して投与し、骨塩量に及ぼす影響を 2 年にわたって比較した。ステロイド治療歴のない患者では骨塩量の減少は、プレドニゾロン投与に比べて本剤投与で有意に小さかった。一方、ステロイド依存又はステロイド治療歴のある患者では両薬剤間に差は見られなかった。副腎皮質機能亢進に関連する症状/徴候の発現率はプレドニゾロン投与で有意に高かった。 臨床検査値 臨床試験において、本剤投与との関連に関わらず、1%以上の患者で報告された臨床的に重大と考えられる臨床検査値の

表 2　　欧州製品概要及び米国における添付文書の概要

	欧州製品概要	米国における添付文書
		変動は次の通りである：低カリウム血症、白血球増多症、貧血、血尿、膿尿症、赤沈値亢進、アルカリホスファターゼ上昇、異型好中球、C-反応性タンパク増加、副腎皮質機能低下症 小児：軽度から中等度の活動期クローン病の治療 体重 25 kg 超の 8～17 歳の小児患者で報告された副作用は上述の成人患者での副作用と同様であった。 市販後の経験 本剤の承認後の使用において次の副作用が報告されている。これらは規模が不明な集団から自発的に報告されたものであり、確実な頻度の推定や薬剤との因果関係の確立は必ずしも可能ではない。 免疫系障害：アナフィラキシー反応 神経系障害：良性頭蓋内圧亢進症 精神障害：気分動揺
	過量投与 糖質コルチコステロイドの過量投与に伴う急性毒性又は死亡の報告はまれである。本剤の急激な過量投与、たとえ高用量においても、何らかの臨床上の問題の原因となるとは考えられない。特異的解毒剤はない。	過量投与 糖質コルチコステロイドの過量投与に伴う急性毒性又は死亡の報告はまれである。直ちに胃洗浄又は嘔吐を行い、続いて支持療法及び対症療法を行うこと。 コルチコステロイドを大量に長期間使用した場合、副腎皮質機能亢進や副腎抑制等の全身性コルチコステロイドの作用が発現する可能性がある。ステロイドの持続療法を必要とする重度の疾患に対する慢性的な過量投与の場合には、一時的に用量を減量すること。 単回経口投与による致死量は雌マウスで 200 mg/kg、雄マウスで 400 mg/kg であった。急性毒性の徴候は、自発運動量の低下、立毛及び全身性浮腫であった。

表 2　　欧州製品概要及び米国における添付文書の概要

	欧州製品概要	米国における添付文書
備　　考	2016 年 2 月改訂	2016 年 4 月改訂

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use ENTOCORT® EC safely and effectively. See full prescribing information for ENTOCORT EC.

ENTOCORT® EC (budesonide) capsules, for oral use
Initial U.S. Approval: 1997

---------- RECENT MAJOR CHANGES ----------
Indications and Usage, Treatment of Mild to Moderate Active Crohn's Disease (1.1) 4/2016
Dosage and Administration, Treatment of Mild to Moderate Active Crohn's Disease (2.1) 4/2016

---------- INDICATIONS AND USAGE ----------
ENTOCORT EC is a corticosteroid indicated for:
- Treatment of mild to moderate active Crohn's disease involving the ileum and/or the ascending colon, in patients 8 years and older. (1.1)
- Maintenance of clinical remission of mild to moderate Crohn's disease involving the ileum and/or the ascending colon for up to 3 months in adults. (1.2)

---------- DOSAGE AND ADMINISTRATION ----------
Administration Instructions (2.1):
- Take once daily in the morning.
- Swallow whole. Do not chew or crush.
- Avoid consumption of grapefruit juice for the duration of therapy.

Recommended Dosage:
Mild to moderate active Crohn's disease (2.2):
- Adults: 9 mg once daily for up to 8 weeks; repeat 8 week treatment courses for recurring episodes of active disease.
- Pediatrics 8 to 17 years who weigh more than 25 kg: 9 mg once daily for up to 8 weeks, followed by 6 mg once daily in the morning for 2 weeks.

Maintenance of clinical remission of mild to moderate Crohn's disease (2.3):
- Adults: 6 mg once daily for up to 3 months; taper to complete cessation after 3 months. Continued treatment for more than 3 months has not been shown to provide substantial clinical benefit.
- When switching from oral prednisolone, begin tapering prednisolone concomitantly with initiating ENTOCORT EC.

Hepatic Impairment:
- Consider reducing the dosage to 3 mg once daily in adult patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B). (2.4, 5.1, 8.6)

---------- DOSAGE FORMS AND STRENGTHS ----------
Capsules: 3 mg (3)

---------- CONTRAINDICATIONS ----------
Hypersensitivity to budesonide or any of the ingredients in ENTOCORT EC. (4)

---------- WARNINGS AND PRECAUTIONS ----------
- Hypercorticism and Adrenal Axis Suppression: Follow general warnings concerning corticosteroids; pediatrics and patients with hepatic impairment may be at increased risk. (2.4, 5.1, 8.4, 8.6)
- Symptoms of Steroid Withdrawal in Patients Transferred from Other Systemic Corticosteroids: Taper slowly from corticosteroids with high systemic effects; monitor for withdrawal symptoms and unmasking of allergies (rhinitis, eczema). (5.2)
- Increased Risk of Infection, including Serious and Fatal Chicken Pox and Measles: Monitor patients with active or quiescent tuberculosis infection, untreated fungal, bacterial, systemic viral or parasitic infections, or ocular herpes simplex. (5.3)
- Other Corticosteroid Effects: Monitor patients with concomitant conditions where corticosteroids may have unwanted effects (e.g., hypertension, diabetes mellitus). (5.4)

---------- ADVERSE REACTIONS ----------
Most common adverse reactions (≥5%) in adults are: headache, respiratory infection, nausea, back pain, dyspepsia, dizziness, abdominal pain, flatulence, vomiting, fatigue, and pain. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Perrigo at 1-866-634-9120 or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch*.

---------- DRUG INTERACTIONS ----------
CYP3A4 Inhibitors (e.g., ketoconazole, grapefruit juice): Can increase systemic budesonide concentrations: avoid use. (2.1, 7.1)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------
Pregnancy: Based on animal data, may cause fetal harm. (8.1)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 04/2016

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
1.1 Treatment of Mild to Moderate Active Crohn's Disease
1.2 Maintenance of Clinical Remission of Mild to Moderate Crohn's Disease
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Administration Instructions
2.2 Treatment of Mild to Moderate Active Crohn's Disease
2.3 Maintenance of Clinical Remission of Mild to Moderate Crohn's Disease
2.4 Dosage Adjustment in Adult Patients with Hepatic Impairment
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Hypercorticism and Adrenal Axis Suppression
5.2 Symptoms of Steroid Withdrawal in Patients Transferred from Other Systemic Corticosteroids
5.3 Increased Risk of Infection
5.4 Other Corticosteroid Effects
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Postmarketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 CYP3A4 Inhibitors
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Hepatic Impairment
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Treatment of Mild to Moderate Active Crohn's Disease
14.2 Maintenance of Clinical Remission of Mild to Moderate Crohn's Disease
15 REFERENCES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

***Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.**

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Treatment of Mild to Moderate Active Crohn's Disease

ENTOCORT EC is indicated for the treatment of mild to moderate active Crohn's disease involving the ileum and/or the ascending colon in patients 8 years of age and older .

1.2 Maintenance of Clinical Remission of Mild to Moderate Crohn's Disease

ENTOCORT EC is indicated for the maintenance of clinical remission of mild to moderate Crohn's disease involving the ileum and/or the ascending colon for up to 3 months in adults.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Administration Instructions

- Take ENTOCORT EC capsules once daily in the morning.
- Swallow ENTOCORT EC capsules whole. Do not chew or crush.
- Avoid consumption of grapefruit juice for the duration of ENTOCORT EC therapy *[see Drug Interactions (7.1)]*.

2.2 Treatment of Mild to Moderate Active Crohn's Disease

The recommended dosage of ENTOCORT EC is:

Adults: 9 mg orally once daily for up to 8 weeks. Repeated 8 week courses of ENTOCORT EC can be given for recurring episodes of active disease.

Pediatric patients 8 to 17 years who weigh more than 25 kg: 9 mg orally once daily for up to 8 weeks, followed by 6 mg once daily for 2 weeks.

2.3 Maintenance of Clinical Remission of Mild to Moderate Crohn's Disease

The recommended dosage in adults, following an 8 week course(s) of treatment for active disease and once the patient's symptoms are controlled (CDAI less than 150), is ENTOCORT EC 6 mg orally once daily for maintenance of clinical remission up to 3 months. If symptom control is still maintained at 3 months an attempt to taper to complete cessation is recommended. Continued treatment with ENTOCORT EC 6 mg for more than 3 months has not been shown to provide substantial clinical benefit.

Patients with mild to moderate active Crohn's disease involving the ileum and/or ascending colon have been switched from oral prednisolone to ENTOCORT EC with no reported episodes of adrenal insufficiency. Since prednisolone should not be stopped abruptly, tapering should begin concomitantly with initiating ENTOCORT EC treatment.

2.4 Dosage Adjustment in Adult Patients with Hepatic Impairment

Consider reducing the dosage of ENTOCORT EC to 3 mg once daily for adult patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B). Avoid use in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C) *[see Warnings and Precautions (5.1), Use in Specific Populations (8.6)]*.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Capsules: 3 mg hard gelatin capsules with an opaque light grey body and an opaque pink cap, coded with ENTOCORT EC 3 mg.

4 CONTRAINDICATIONS

ENTOCORT EC is contraindicated in patients with hypersensitivity to budesonide or any of the ingredients of ENTOCORT EC. Serious hypersensitivity reactions, including anaphylaxis have occurred *[see Adverse Reactions (6.2)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypercorticism and Adrenal Axis Suppression

When corticosteroids are used chronically, systemic effects such as hypercorticism and adrenal axis suppression may occur. Corticosteroids can reduce the response of the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis to stress. In situations where patients are subject to surgery or other stress situations, supplementation with a systemic corticosteroid is recommended. Since ENTOCORT EC contains a corticosteroid, general warnings concerning corticosteroids should be followed *[see Warnings and Precautions (5.2), (5.3), (5.4)]*.

Pediatric patients with Crohn's disease have a slightly higher systemic exposure of budesonide and increased cortisol suppression than adults with Crohn's disease *[see Use in Specific Populations (8.4), Clinical Pharmacology (12.2)]*. Patients with moderate to severe hepatic impairment (Child-Pugh Class B and C respectively) could be at an increased risk of hypercorticism and adrenal axis suppression due to an increased systemic exposure of oral budesonide. Avoid use in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C). Monitor for increased signs and/or symptoms of hypercorticism and consider reducing the dosage in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B) *[see Dosage and Administration (2.4), Use in Specific Populations (8.6), Clinical Pharmacology (12.3)]*.

5.2 Symptoms of Steroid Withdrawal in Patients Transferred from Other Systemic Corticosteroids

Monitor patients who are transferred from corticosteroid treatment with high systemic effects to corticosteroids with lower systemic availability, such as ENTOCORT EC, since symptoms attributed to withdrawal of steroid therapy, including those of acute adrenal axis suppression or benign intracranial hypertension, may develop. Adrenocortical function monitoring may be required in these patients and the dose of corticosteroid treatment with high systemic effects should be reduced cautiously.

Replacement of systemic corticosteroids with ENTOCORT EC may unmask allergies (e.g., rhinitis and eczema), which were previously controlled by the systemic drug.

5.3 Increased Risk of Infection

Patients who are on drugs that suppress the immune system are more susceptible to infection than healthy individuals. Chicken pox and measles, for example, can have a more serious or even fatal course in susceptible patients or patients on immunosuppressant doses of corticosteroids. In patients who have not had these diseases, particular care should be taken to avoid exposure.

How the dose, route and duration of corticosteroid administration affect the risk of developing a disseminated infection is not known. The contribution of the underlying disease and/or prior corticosteroid treatment to the risk is also not known. If exposed, therapy with varicella zoster immune globulin (VZIG) or pooled intravenous immunoglobulin (IVIG), as appropriate, may be indicated. If exposed to measles, prophylaxis with pooled intramuscular immunoglobulin (IG) may be indicated. (See prescribing information for VZIG and IG). If chicken pox develops, treatment with antiviral agents may be considered.

Corticosteroids should be used with caution, if at all, in patients with active or quiescent tuberculosis infection, untreated fungal, bacterial, systemic viral or parasitic infections, or ocular herpes simplex.

5.4 Other Corticosteroid Effects

Monitor patients with hypertension, diabetes mellitus, osteoporosis, peptic ulcer, glaucoma or cataracts, or with a family history of diabetes or glaucoma, or with any other condition where corticosteroids may have unwanted effects.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in labeling:

- Hypercorticism and adrenal axis suppression *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Symptoms of steroid withdrawal in those patients transferred from other systemic corticosteroids *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Increased risk of infection *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Other corticosteroid effects *[see Warnings and Precautions (5.4)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Adults

The data described below reflect exposure to ENTOCORT EC in 520 patients with Crohn's disease, including 520 exposed to 9 mg per day (total daily dose) for 8 weeks and 145 exposed to 6 mg per day for one year in placebo controlled clinical trials. Of the 520 patients, 38% were males and the age range was 17 to 74 years.

Treatment of Mild to Moderate Active Crohn's Disease

The safety of ENTOCORT EC was evaluated in 651 adult patients in five clinical trials of 8 weeks duration in patients with active mild to moderate Crohn's disease. The most common adverse reactions, occurring in greater than or equal to 5% of the patients, are listed in Table 1.

Table 1: Common Adverse Reactions[1] in 8-Week Treatment Clinical Trials

Adverse Reaction	ENTOCORT EC 9 mg n=520 Number (%)	Placebo n=107 Number (%)	Prednisolone[2] 40 mg n=145 Number (%)	Comparator[3] n=88 Number (%)
Headache	107(21)	19(18)	31(21)	11(13)
Respiratory Infection	55 (11)	7(7)	20(14)	5(6)
Nausea	57(11)	10(9)	18(12)	7(8)
Back Pain	36(7)	10(9)	17(12)	5(6)
Dyspepsia	31(6)	4(4)	17(12)	3(3)
Dizziness	38(7)	5(5)	18(12)	5(6)
Abdominal Pain	32(6)	18(17)	6(4)	10(11)
Flatulence	30(6)	6(6)	12(8)	5(6)
Vomiting	29(6)	6(6)	6(4)	6(7)
Fatigue	25(5)	8(7)	11(8)	0(0)
Pain	24(5)	8(7)	17(12)	2(2)

1. Occurring in greater than or equal to 5% of the patients in any treated group.
2. Prednisolone tapering scheme: either 40 mg in week 1 to 2, thereafter tapering with 5 mg per week; or 40 mg in week 1to 2, 30 mg in week 3 to 4, thereafter tapering with 5 mg per week.
3. This drug is not approved for the treatment of Crohn's disease in the United States.

The incidence of signs and symptoms of hypercorticism reported by active questioning of patients in 4 of the 5 short-term clinical trials are displayed in Table 2.

Table 2: Summary and Incidence of Signs/Symptoms of Hypercorticism in 8-Week Treatment Clinical Trials

Signs/Symptom	ENTOCORT EC 9 mg n=427 Number (%)	Placebo n=107 Number (%)	Prednisolone[1] 40 mg n=145 Number (%)
Total	145 (34%)	29 (27%)	69 (48%)
Acne	63 (15)	14 (13)	33 (23)[2]
Bruising Easily	63 (15)	12 (11)	13 (9)
Moon Face	46 (11)	4 (4)	53 (37)[2]
Swollen Ankles	32 (7)	6 (6)	13 (9)
Hirsutism[3]	22 (5)	2 (2)	5 (3)
Buffalo Hump	6 (1)	2 (2)	5 (3)
Skin Striae	4 (1)	2 (2)	0 (0)

1. Prednisolone tapering scheme: either 40 mg in week 1-2, thereafter tapering with 5 mg/week; or 40 mg in week 1 to 2, 30 mg in week 3 to 4, thereafter tapering with 5 mg/week.
2. Statistically significantly different from ENTOCORT EC 9 mg.
3. including hair growth increased, local and hair growth increased, general.

Maintenance of Clinical Remission of Mild to Moderate Crohn's Disease

The safety of ENTOCORT EC was evaluated in 233 adult patients in four long-term clinical trials (52 weeks) of maintenance of clinical remission in patients with mild to moderate Crohn's disease. A total of 145 patients were treated with ENTOCORT EC 6 mg once daily.

The adverse reaction profile of ENTOCORT EC 6 mg once daily in maintenance of Crohn's disease was similar to that of short-term treatment with ENTOCORT EC 9 mg once daily in active Crohn's disease. In the long-term clinical trials, the following adverse reactions occurred in greater than or equal to 5% and are not listed in Table 1: diarrhea (10%); sinusitis (8%); infection viral (6%); and arthralgia (5%).

Signs/symptoms of hypercorticism reported by active questioning of patients in the long-term maintenance clinical trials are displayed in Table 3.

Table 3: Summary and Incidence of Signs/Symptoms of Hypercorticism in Long-Term Clinical Trials

Signs/Symptom	ENTOCORT EC 3 mg n=88 Number (%)	ENTOCORT EC 6 mg n=145 Number (%)	Placebo n=143 Number (%)
Bruising easily	4(5)	15(10)	5(4)
Acne	4(5)	14(10)	3(2)
Moon face	3(3)	6(4)	0
Hirsutism	2(2)	5(3)	1(1)
Swollen ankles	2(2)	3(2)	3(2)
Buffalo hump	1(1)	1(1)	0
Skin striae	2(2)	0	0

The incidence of signs/symptoms of hypercorticism as described above in long-term maintenance clinical trials was similar to that seen in the short-term treatment clinical trials.

Less Common Adverse Reactions in Treatment and Maintenance Clinical Trials

Less common adverse reactions (less than 5%), occurring in adult patients treated with ENTOCORT EC 9 mg (total daily dose) in short-term treatment clinical studies and/or ENTOCORT EC 6 mg (total daily dose) in long-term maintenance clinical trials, with an incidence are listed below by system organ class:

Cardiac disorders: palpitation, tachycardia
Eye disorders: eye abnormality, vision abnormal
General disorders and administration site conditions: asthenia, chest pain, dependent edema, face edema, flu-like disorder, malaise, fever
Gastrointestinal disorders: anus disorder, enteritis, epigastric pain, gastrointestinal fistula, glossitis, hemorrhoids, intestinal obstruction, tongue edema, tooth disorder
Infections and infestations: Ear infection - not otherwise specified, bronchitis, abscess, rhinitis, urinary tract infection, thrush
Investigations: weight increased
Metabolism and nutrition disorders: appetite increased
Musculoskeletal and connective tissue disorders: arthritis, cramps, myalgia
Nervous system disorders: hyperkinesia, parasthesia, tremor, vertigo, somnolence, amnesia
Psychiatric disorders: agitation, confusion, insomnia, nervousness, sleep disorder
Renal and urinary disorders: dysuria, micturition frequency, nocturia
Reproductive system and breast disorders: intermenstrual bleeding, menstrual disorder
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: dyspnea, pharynx disorder
Skin and subcutaneous tissue disorders: alopecia, dermatitis, eczema, skin disorder, sweating increased, purpura
Vascular disorders: flushing, hypertension

Bone Mineral Density
A randomized, open, parallel-group multicenter safety clinical trial specifically compared the effect of ENTOCORT EC (less than 9 mg per day) and prednisolone (less than 40 mg per day) on bone mineral density over 2 years when used at doses adjusted to disease severity. Bone mineral density decreased significantly less with ENTOCORT EC than with prednisolone in steroid-naïve patients, whereas no difference could be detected between treatment groups for steroid-dependent patients and previous steroid users. The incidence of symptoms associated with hypercorticism was significantly higher with prednisolone treatment.

Clinical Laboratory Test Findings
The following potentially clinically significant laboratory changes in clinical trials, irrespective of relationship to ENTOCORT EC, were reported in greater than or equal to 1% of patients: hypokalemia, leukocytosis, anemia, hematuria, pyuria, erythrocyte sedimentation rate increased, alkaline phosphatase increased, atypical neutrophils, c-reactive protein increased and adrenal insufficiency.

Pediatrics -- Treatment of Mild to Moderate Active Crohn's Disease

Adverse reactions reported in pediatric patients 8 to 17 years of age, who weigh more than 25 kg, were similar to those reactions described above in adult patients.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been reported during post-approval use of ENTOCORT EC. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Immune System Disorders: Anaphylactic reactions
Nervous System Disorders: Benign intracranial hypertension

Psychiatric Disorders: Mood swings

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 CYP3A4 Inhibitors

Budesonide is a substrate for CYP3A4. Avoid use with CYP3A4 inhibitors. Concomitant oral administration of a strong CYP3A4 inhibitor (ketoconazole) caused an eight-fold increase of the systemic exposure to oral budesonide. Inhibitors of CYP3A4 (e.g., ketoconazole, itraconazole, ritonavir, indinavir, saquinavir, erythromycin, and cyclosporine) can increase systemic budesonide concentrations *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Grapefruit Juice

Avoid ingestion of grapefruit juice with budesonide. Intake of grapefruit juice which inhibits CYP3A4 activity with budesonide can increase the systemic exposure for budesonide *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

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. 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 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 6-17 there was a prolonged duration of pregnancy in dams and 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 7 to 20, 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 along with delayed sexual maturation at exposures ≥ 0.5 times the MRHD (on a mg/m^2 basis at maternal subcutaneous doses of 500 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 capsules 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 5 to 10 nmol/L which is up to 10 times higher than the 1 to 2 nmol/L 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.

8.4 Pediatric Use

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 *[see Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3), and Clinical Studies (14.1)]*.

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 *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

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 *[see Warnings and Precautions (5.1) and Clinical Pharmacology (12.2)]*.

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.

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.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of ENTOCORT EC did not include sufficient numbers of patients aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger patients. Of the 651 patients treated with ENTOCORT EC in clinical studies, 17 (3%) were greater than or equal to 65 years of age and none were greater than 74 years of age. Other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, usually starting at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy.

8.6 Hepatic Impairment

Patients with moderate to severe hepatic impairment (Child-Pugh Class B and C, respectively) could be at an increased risk of hypercorticism and adrenal axis suppression due to an increased systemic exposure to budesonide *[see Warnings and Precautions (5.1) and Clinical Pharmacology (12.3)]*. Avoid use in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C). Monitor for increased signs and/or symptoms of hypercorticism and consider dosage reduction in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B) *[see Dosage and Administration (2.4)]*. No dosage adjustment is needed in patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh Class A).

10 OVERDOSAGE

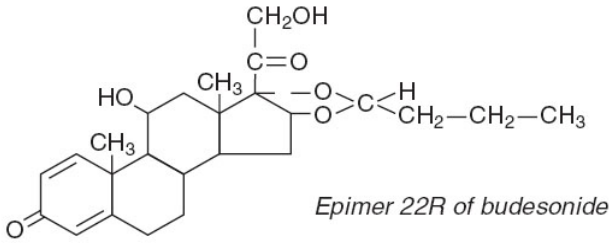
Reports of acute toxicity and/or death following overdosage of glucocorticoids are rare. Treatment consists of immediate gastric lavage or emesis followed by supportive and symptomatic therapy.

If corticosteroids are used at excessive doses for prolonged periods, systemic corticosteroid effects such as hypercorticism and adrenal axis suppression may occur. For chronic overdosage in the case of severe disease requiring continuous steroid therapy, the dosage may be reduced temporarily.

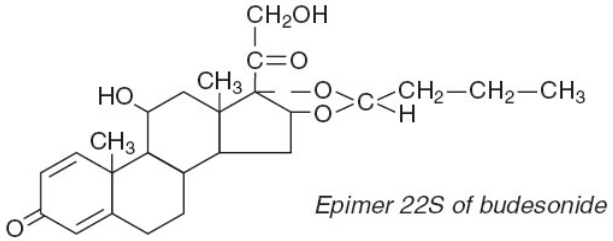
Single oral doses of 200 and 400 mg/kg were lethal in female and male mice, respectively. The signs of acute toxicity were decreased motor activity, piloerection and generalized edema.

11 DESCRIPTION

Budesonide, the active ingredient of ENTOCORT EC capsules, is a synthetic corticosteroid. Budesonide is designated chemically as (RS)-11β, 16α, 17,21-tetrahydroxypregna-1,4-diene-3,20-dione cyclic 16,17-acetal with butyraldehyde. Budesonide is provided as a mixture of two epimers (22R and 22S). The empirical formula of budesonide is $C_{25}H_{34}O_6$ and its molecular weight is 430.5. Its structural formula is:



Epimer 22R of budesonide



Epimer 22S of budesonide

Budesonide is a white to off-white, tasteless, odorless powder that is practically insoluble in water and heptane, sparingly soluble in ethanol, and freely soluble in chloroform. Its partition coefficient between octanol and water at pH 5 is 1.6 x 10^3 ionic strength 0.01.

Entocort EC is formulated as hard gelatin capsules filled with enteric-coated granules that dissolve at pH greater than 5.5. Each capsule for oral administration contains 3 mg of micronized budesonide with the following inactive ingredients: ethylcellulose, acetyltributyl citrate, methacrylic acid copolymer type C, triethyl citrate, antifoam M, polysorbate 80, talc, and sugar spheres. The capsule shells have the following inactive ingredients: gelatin, iron oxide, and titanium dioxide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Budesonide is an anti-inflammatory corticosteroid and has a high glucocorticoid effect and a weak mineralocorticoid effect, and the affinity of budesonide to glucocorticoid receptors, which reflects the intrinsic potency of the drug, is about 200-fold that of cortisol and 15-fold that of prednisolone.

12.2 Pharmacodynamics

Treatment with glucocorticoids, including ENTOCORT EC is associated with a suppression of endogenous cortisol concentrations and an impairment of the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis function. There was a positive correlation between the percent (%) reduction of AUC_{0-24} of plasma cortisol and systemic exposure to budesonide both in pediatric and adult patients.

Adults

Plasma cortisol suppression was compared following five days' administration of ENTOCORT EC capsules and prednisolone in a crossover study in healthy volunteers. The mean decrease in the area under the plasma cortisol concentration-time curve over 24 hour (AUC_{0-24}) was greater (78%) with prednisolone 20 mg per day compared to 45% with ENTOCORT EC 9 mg per day.

Pediatrics

The effect of budesonide on endogenous cortisol concentrations was compared between pediatrics (n=8, aged 9 to 14 years) and adults (n=6) with active Crohn's disease following administration of ENTOCORT EC 9 mg once daily for 7 days. Compared to baseline values before treatment, the mean decrease in the AUC_{0-24} of cortisol was 64% (±18%) in

pediatrics and 50% (±27%) in adults after ENTOCORT EC treatment *[see Warnings and Precautions (5.1), Adverse Reactions (6.1) and Use in Specific Populations (8.4)]*.

The responses to adrenocorticotropin challenge (i.e., ACTH stimulation test) was studied in pediatric patients aged 8 to 17 years, with mild to moderate active Crohn's disease in randomized, double-blind, active control study *[see Clinical Studies (14.1)]*. After 8 weeks of treatment with 9 mg once daily ENTOCORT EC or with prednisolone, administered at tapering doses starting from 1 mg/kg, the proportion of patients with normal response to the ACTH challenge was 6% in the budesonide group compared to none in the prednisolone group; the proportion of patients with morning p-cortisol of greater than 5 mcg/dL was 50% in the budesonide group compared to 22% in the prednisolone group. The mean morning p-cortisol was 6.3 mcg/dL in the budesonide group and 2.6 mcg/dL in the prednisolone group (Table 4).

Table 4. Proportion of Pediatric Patients 8 to 17 years old with Peak Endogenous Cortisol Levels (above 18 mcg/dL) after ACTH Stimulation and Normal Response* to ACTH Challenge Following Administration of ENTOCORT EC or Prednisolone for 8 weeks

	Budesonide	Prednisolone
Peak plasma cortisol above 18 mcg/dL		
At baseline	91% (20/22)	91% (21/23)
At week 8	25% (4/16)	0% (0/18)
Normal response* to ACTH challenge		
At baseline	73% (16/22)	78% (18/23)
At week 8	6% (1/16)	0% (0/18)

*The normal response to ACTH challenge included 3 criteria, as defined in the cosyntropin label: 1) morning cortisol level above 5 mcg/dL; 2) increase in cortisol level by at least 7 mcg/dL above the morning (pre-challenge) level following ACTH challenge; and cortisol level of above 18 mcg/dL following ACTH challenge. Cortisol concentration was measured at 30 min after intravenous or intramuscular injection of 0.25 mg cosyntropin at baseline and at week 8 after treatment.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

Following administration of ENTOCORT EC, the time to peak concentration varied in individual patients between 30 and 600 minutes. Mean oral bioavailability of budesonide ranged from 9% to 21% both in patients and in healthy subjects, demonstrating a high first-pass elimination of the drug.

Budesonide pharmacokinetics were dose-proportional following repeated administration in the dose range of 3 to 15 mg. No accumulation of budesonide was observed following repeated dosing.

Following oral administration of 9 mg ENTOCORT EC for five days in healthy subjects, the mean peak plasma concentration and the steady state area under the plasma concentration time curve for budesonide were 5.3 ± 1.8 nmol/L and 37.0 ±14.6 nmol•hr/L, respectively.

Following administration of 9 mg ENTOCORT EC once daily in patients with active Crohn's disease, the mean peak plasma concentration and AUC were 4.0 ±2.1 nmol/L and 35.0 ±19.8 nmol•h/L, respectively.

Concomitant administration of a high-fat meal delayed the time to peak concentration of budesonide from ENTOCORT EC by 2.3 hours but did not significantly affect the AUC in healthy subjects.

Distribution

The mean volume of distribution (V_{ss}) of budesonide varied between 2.2 and 3.9 L/kg in healthy subjects and in patients. Plasma protein binding was estimated to be 85% to 90% in the concentration range 1 to 230 nmol/L, independent of gender. The erythrocyte/plasma partition ratio at clinically relevant concentrations was about 0.8.

Elimination

Budesonide had a plasma clearance, 0.9 to 1.8 L/min in healthy adults. Mean plasma clearance after intravenous administration of budesonide in patients with Crohn's disease was 1.0 L/min. These plasma clearance values approached the estimated liver blood flow, and, accordingly, suggest that budesonide is a high hepatic clearance drug. The plasma elimination half-life, after administration of intravenous doses ranged between 2 and 3.6 hours, and did not differ between healthy adults and patients with Crohn's disease.

Metabolism

Following absorption, budesonide is subject to high first pass metabolism (80% to 90%). *In vitro* experiments in human liver microsomes demonstrated that budesonide is rapidly and extensively biotransformed, mainly by CYP3A4, to its 2 major metabolites, 6β-hydroxy budesonide and 16α-hydroxy prednisolone. The corticosteroid activity of these metabolites was negligible (less than 1/100) in relation to that of the parent compound. *In vivo* investigations with intravenous doses in healthy subjects were in agreement with the *in vitro* findings.

Excretion

Budesonide was excreted in urine and feces in the form of metabolites. After oral as well as intravenous administration of micronized [^{3}H]-budesonide, approximately 60% of the recovered radioactivity was found in urine. The major metabolites, including 6β-hydroxy budesonide and 16α-hydroxy prednisolone, are mainly renally excreted, intact or in conjugated forms. No unchanged budesonide was detected in urine.

Specific Populations

Age: Pediatric Population (8 years and older)

The pharmacokinetics of budesonide were investigated in pediatric patients aged 9 to 14 years (n=8) after oral administration of ENTOCORT EC and intravenous administration of budesonide. Following administration of 9 mg ENTOCORT EC once daily for 7 days, the median time to peak plasma concentration of budesonide was 5 hours and the mean peak plasma concentration was 6.0 ± 3.5 nmol/L. The mean AUC was 41.3 ±12.2 nmol•h/L and 17% higher than that in adult patients with Crohn's disease in the same study. The mean absolute oral availability was 9.2% (3 to 17%; n=4) in pediatric patients.

After single dose administration of intravenous budesonide (n=4), the mean volume of distribution (V_{ss}) was 2.2 ± 0.4 L/kg and mean clearance was 0.81 ± 0.2 L/min. The mean elimination half-life was 1.9 hours in pediatric patients. The body-weight normalized clearance in pediatric patients was 20.5 mL/min/kg in comparison to 15.9 mL/min/kg in adult patients after intravenous administration *[see Warnings and Precautions (5.1), Use in Specific Population (8.4)]*.

Hepatic Impairment

In patients with mild (Child-Pugh Class A, n=4) or moderate (Child-Pugh Class B, n=4) hepatic impairment, budesonide 4 mg was administered orally as a single dose. The patients with moderate hepatic impairment had a 3.5-fold higher AUC compared to the healthy subjects with normal hepatic function while the patients with mild hepatic impairment had an approximately 1.4-fold higher AUC. The C_{max} values demonstrated similar increases *[see Dosage and Administration (2.4), Warnings and Precautions (5.1)]*. The increased systemic exposure in patients with mild hepatic impairment was not considered to be clinically relevant. Patients with severe liver impairment (Child-Pugh Class C) were not studied.

Drug Interaction Studies

Budesonide is metabolized via CYP3A4. Potent inhibitors of CYP3A4 can increase the plasma concentrations of budesonide several-fold. Conversely, induction of CYP3A4 potentially could result in the lowering of budesonide plasma concentrations.

Effects of Other Drugs on Budesonide

Ketoconazole

In an open, non-randomized, cross-over study, 6 healthy subjects were given budesonide 10 mg as a single dose, either alone or concomitantly with the last ketoconazole dose of 3 days treatment with ketoconazole 100 mg twice daily. Co-administration of ketoconazole resulted in an eight-fold increase in AUC of budesonide, compared to budesonide alone *[see Drug Interactions (7.1)]*.

Grapefruit Juice

In an open, randomized, cross-over study, 8 healthy subjects were given ENTOCORT EC capsules 3 mg, either alone, or concomitantly with 600 mL concentrated grapefruit juice (which inhibits CYP3A4 activity predominantly in the intestinal mucosa), on the last of 4 daily administrations. Concomitant administration of grapefruit juice resulted in a 2-fold increase of the bioavailability of budesonide compared to budesonide alone *[see Drug Interactions (7.1)]*.

Oral Contraceptives (CYP3A4 Substrates)

In a parallel study, the pharmacokinetics of budesonide were not significantly different between healthy female subjects who received oral contraceptives containing desogestrel 0.15 mg and ethinyl estradiol 30 μg and healthy female subjects who did not receive oral contraceptives. Budesonide 4.5 mg once daily (one-half the recommended dose) for one week did not affect the plasma concentrations of ethinyl estradiol, a CYP3A4 substrate. The effect of budesonide 9 mg once daily on the plasma concentrations of ethinyl estradiol was not studied.

Omeprazole

In a study in 11 healthy subjects, performed in a double-blind, randomized, placebo controlled manner, the effect of 5 to 6 days treatment with omeprazole 20 mg once daily on the pharmacokinetics of budesonide administered as ENTOCORT EC 9 mg as a single dose was investigated. Omeprazole 20 mg once daily did not affect the absorption or pharmacokinetics of budesonide.

Cimetidine

In an open, non-randomized, cross-over study, the potential effect of cimetidine on the pharmacokinetics of budesonide was studied. Six healthy subjects received cimetidine 1 gram daily (200 mg with meals and 400 mg at night) for 2 separate 3-day periods. Budesonide 4 mg was administered either alone or on the last day of one of the cimetidine treatment periods. Co-administration of cimetidine resulted in a 52% and 31% increase in the budesonide peak plasma concentration and the AUC of budesonide, respectively.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity studies with budesonide were conducted in rats and mice. In a two-year study in Sprague-Dawley rats, budesonide caused a statistically significant increase in the incidence of gliomas in male rats at an oral dose of 50 mcg/kg (approximately 0.05 times the maximum recommended human dose on a body surface area basis). In addition, there were increased incidences of primary hepatocellular tumors in male rats at 25 mcg/kg (approximately 0.023 times the maximum recommended human dose on a body surface area basis) and above. No tumorigenicity was seen in female rats at oral doses up to 50 mcg/kg (approximately 0.05 times the maximum recommended human dose on a body surface area basis). In an additional two-year study in male Sprague-Dawley rats, budesonide caused no gliomas at an oral dose of 50 mcg/kg (approximately 0.05 times the maximum recommended human dose on a body surface area basis). However, it caused a statistically significant increase in the incidence of hepatocellular tumors at an oral dose of 50 mcg/kg (approximately 0.05 times the maximum recommended human dose on a body surface area basis). The concurrent

reference corticosteroids (prednisolone and triamcinolone acetonide) showed similar findings. In a 91-week study in mice, budesonide caused no treatment-related carcinogenicity at oral doses up to 200 mcg/kg (approximately 0.1 times the maximum recommended human dose on a body surface area basis).

Budesonide was not genotoxic in the Ames test, the mouse lymphoma cell forward gene mutation ($TK^{+/-}$) test, the human lymphocyte chromosome aberration test, the *Drosophila melanogaster* sex-linked recessive lethality test, the rat hepatocyte UDS test and the mouse micronucleus test.

In rats, budesonide had no effect on fertility at subcutaneous doses up to 80 mcg/kg (approximately 0.07 times the maximum recommended human dose on a body surface area basis). However, it caused a decrease in prenatal viability and viability in pups at birth and during lactation, along with a decrease in maternal body-weight gain, at subcutaneous doses of 20 mcg/kg (approximately 0.02 times the maximum recommended human dose on a body surface area basis) and above. No such effects were noted at 5 mcg/kg (approximately 0.005 times the maximum recommended human dose on a body surface area basis).

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Treatment of Mild to Moderate Active Crohn's Disease

Adults

The efficacy of ENTOCORT EC were evaluated in 994 patients with mild to moderate active Crohn's disease of the ileum and/or ascending colon in 5 randomized and double-blind studies of 8 weeks duration. The study patients ranged in age from 17 to 85 (mean 35), 40% were male and 97% were white. The Crohn's Disease Activity Index (CDAI) was the main clinical assessment used for determining efficacy in these 5 studies.[1] The CDAI is a validated index based on subjective aspects rated by the patient (frequency of liquid or very soft stools, abdominal pain rating and general well-being) and objective observations (number of extraintestinal symptoms, need for antidiarrheal drugs, presence of abdominal mass, body weight and hematocrit). Clinical improvement, defined as a CDAI score of less than or equal to 150 assessed after 8 weeks of treatment, was the primary efficacy variable in these 5 comparative efficacy studies of ENTOCORT EC capsules. Safety assessments in these studies included monitoring of adverse reactions. A checklist of potential symptoms of hypercorticism was used.

One study (Study 1) compared the efficacy of ENTOCORT EC 9 mg daily in the morning to a comparator. At baseline, the median CDAI was 272. ENTOCORT EC 9 mg daily resulted in a significantly higher clinical improvement rate at Week 8 than the comparator. See Table 5.

Table 5: Clinical Improvement Rates (CDAI less than or equal to 150) After 8 weeks of Treatment

Clinical Study	ENTOCORT EC 9 mg Daily	ENTOCORT EC 4.5 mg Twice Daily	Comparator[3]	Placebo	Prednisolone
1	62/91 (69%)[1]		37/83 (45%)		
2		31/61 (51%)2		13/64 (20%)	
3	38/79 (48%)	41/78 (53%)		13/40 (33%)	
4	35/58 (60%)	25/60 (42%)			35/58 (60%)
5	45/86 (52%)				56/85 (65%)

1. p=0.0004 compared to comparator.
2. p=0.001 compared to placebo.
3. This drug is not approved for the treatment of Crohn's disease in the United States.

Two placebo-controlled clinical trials (Studies 2 and 3) were conducted. Study 2 involved 258 patients and tested the effects of graded doses of ENTOCORT EC (1.5 mg twice daily, 4.5 mg twice daily, or 7.5 mg twice daily) versus placebo. At baseline, the median CDAI was 290. The 1.5 mg twice daily arm (data not shown) could not be differentiated from placebo. The 4.5 mg twice daily arm was statistically different from placebo (Table 5), while no additional benefit

was seen when the daily ENTOCORT EC dose was increased to 15 mg per day (data not shown). Study 3 was a 3-armed parallel group study. The groups were treated with ENTOCORT EC 9 mg once daily, ENTOCORT EC 4.5 mg twice daily and placebo for 8 weeks, followed by a 2-week double-blind taper phase. The median CDAI at baseline was 263. Neither 9 mg daily nor 4.5 mg twice daily ENTOCORT EC dose levels were statistically different from placebo (Table 5). The recommended dosage of ENTOCORT EC for the treatment of mild to moderate active Crohn's disease involving the ileum and/or the ascending colon in adults is 9 mg once daily in the morning for up to 8 weeks *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

Two clinical trials (Studies 4 and 5) compared ENTOCORT EC capsules with oral prednisolone (initial dose 40 mg per day). Study 4 was a 3-armed parallel group study. The groups were treated with ENTOCORT EC 9 mg once daily, ENTOCORT EC 4.5 mg twice daily and prednisolone 40 mg (tapered dose) for 8 weeks, followed by a 4-week double blind taper phase. At baseline, the median CDAI was 277. Equal clinical improvement rates (60%) were seen in the ENTOCORT EC 9 mg daily and the prednisolone groups in Study 4. In Study 5, 13% fewer patients in the ENTOCORT EC group experienced clinical improvement than in the prednisolone group (no statistical difference) (Table 5).

The proportion of patients with normal plasma cortisol values (greater than 150 nmol/L) was significantly higher in the ENTOCORT EC groups in both trials (60% to 66%) than in the prednisolone groups (26% to 28%) at Week 8.

Pediatrics (8 to 17 Years of Age)

The effectiveness of ENTOCORT EC, in pediatric patients aged 8 to 17 years, who weigh more than 25 kg with mild to moderate active Crohn's disease (defined as Crohn's Disease Activity Index (CDAI) ≥ 200) involving the ileum and/or the ascending colon, was assessed in one randomized, double-blind, active control study. This study compared ENTOCORT EC 9 mg once daily, with prednisolone, administered at tapering doses starting from 1 mg/kg. Twenty-two (22) patients were treated with ENTOCORT EC capsules and 24 patients were treated with prednisolone. After 8 weeks of treatment, 55% (95% CI: 32%, 77%) of patients treated with ENTOCORT EC reached the endpoint (CDAI ≤150), as compared to 68% (95% CI: 47%, 89%) of patients treated with prednisolone. The average number of liquid or very soft stools per day (assessed over 7 days) decreased from 1.49 at baseline to 0.96 after treatment with ENTOCORT EC and 2.00 at baseline to 0.52 after treatment with prednisolone. The average daily abdominal pain rating (where 0=none, 1=mild, 2=moderate, and 3=severe) decreased from 1.49 at baseline to 0.54 after treatment with ENTOCORT EC and 1.64 at baseline to 0.38 after 8 weeks of treatment with prednisolone.

Use of ENTOCORT EC in this age group is supported by evidence from adequate and well-controlled studies of ENTOCORT EC in adults, and by safety and pharmacokinetic studies performed in pediatric patients.

14.2 Maintenance of Clinical Remission of Mild to Moderate Crohn's Disease

Adults

The efficacy of ENTOCORT EC for maintenance of clinical remission were evaluated in four double-blind, placebo-controlled, 12-month trials in which 380 patients were randomized and treated once daily with 3 mg or 6 mg ENTOCORT EC or placebo. Patients ranged in age from 18 to 73 (mean 37) years. Sixty percent of the patients were female and 99% were Caucasian. The mean CDAI at entry was 96. Among the four clinical trials, approximately 75% of the patients enrolled had exclusively ileal disease. Colonoscopy was not performed following treatment. ENTOCORT EC 6 mg per day prolonged the time to relapse, defined as an increase in CDAI of at least 60 units to a total score greater than 150 or withdrawal due to disease deterioration. The median time to relapse in the pooled population of the 4 studies was 154 days for patients taking placebo, and 268 days for patients taking ENTOCORT EC 6 mg per day. ENTOCORT EC 6 mg per day reduced the proportion of patients with loss of symptom control relative to placebo in the pooled population for the 4 studies at 3 months (28% versus 45% for placebo).

15 REFERENCES

1. Best WR, Becktel JM, Singleton JW, Kern F: Development of a Crohn's Disease Activity Index, National Cooperative Crohn's Disease Study. Gastroenterology 1976; 70(3): 439-444.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

ENTOCORT EC 3 mg capsules are hard gelatin capsules with an opaque light grey body and an opaque pink cap, coded with ENTOCORT EC 3 mg on the capsule and are supplied as follows:

NDC 0186–0702–10 Bottles of 100
Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15-30°C (59-86°F) [See USP Controlled Room Temperature].
Keep container tightly closed.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise Patients to read the FDA-Approved patient labeling (Patient Information).

Hypercorticism and Adrenal Axis Suppression

Advise patients that ENTOCORT EC Capsules may cause hypercorticism and adrenal axis suppression and to follow a taper schedule, as instructed by their healthcare provider if transferring to ENTOCORT EC from systemic corticosteroids *[see Warnings and Precautions (5.1), (5.2)]*. Advise patients that replacement of systemic corticosteroids with ENTOCORT EC may unmask allergies (e.g., rhinitis and eczema), which were previously controlled by the systemic drug.

Increased Risk of Infection

Advise patients to avoid exposure to people with chicken pox or measles and, if exposed, to consult their healthcare provider immediately. Inform patients that they are at increased risk of developing a variety of infections; including worsening of existing tuberculosis, fungal, bacterial, viral or parasitic infections or ocular herpes simplex and to contact their healthcare provider if they develop any symptoms of infection *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Pregnancy

Advise female patients that ENTOCORT EC may cause fetal harm and to inform their healthcare provider with a known or suspected pregnancy *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Administration

Advise patients to:
- Take ENTOCORT EC capsules once daily in the morning.
- Swallow ENTOCORT EC capsules whole. Do not chew or crush.
- Avoid consumption of grapefruit juice for the duration of their ENTOCORT EC therapy *[see Drug Interactions (7.1)]*.

ENTOCORT is a registered trademark of the Elan Pharma International Limited, a Perrigo Company.

©Elan Pharma International Limited 2016

Manufactured and Distributed by:

Perrigo

Allegan, MI 49010

PATIENT INFORMATION
ENTOCORT® EC (EN-toe-cort EE CEE)
(budesonide)
capsules

Read this Patient Information before you start taking ENTOCORT EC and each time you get a refill. There may be new information. This information does not take the place of talking to your healthcare provider about your medical condition or your treatment.

What is ENTOCORT EC?

ENTOCORT EC is a prescription corticosteroid medicine used to treat mild to moderate Crohn's disease that affects part of the small intestine (ileum) and part of the large intestine (ascending colon):

- in people 8 years of age and older with active Crohn's disease
- in adults to help keep symptoms from coming back for up to 3 months

It is not known if ENTOCORT EC is safe and effective in children under 8 years of age, or in children 8 to 17 years of age who weigh 55 pounds (25 kg) or less, for the treatment of mild to moderate active Crohn's disease that affects part of the small intestine (ileum) and part of the large intestine (ascending colon).

It is not known if ENTOCORT EC is safe and effective in children to help keep symptoms of mild to moderate Crohn's disease that affects part of the small intestine (ileum) and part of the large intestine (ascending colon) from coming back.

Who should not take ENTOCORT EC?

Do not take ENTOCORT EC if:

- you are allergic to budesonide or any of the ingredients in ENTOCORT EC. See the end of this leaflet for a complete list of ingredients in ENTOCORT EC.

What should I tell my healthcare provider before taking ENTOCORT EC?

Before you take ENTOCORT EC tell your healthcare provider if you:

- have liver problems
- are planning to have surgery
- have chicken pox or measles or have recently been near anyone with chicken pox or measles
- have an infection
- have diabetes or glaucoma or have a family history of diabetes or glaucoma
- have cataracts
- have or had tuberculosis
- have high blood pressure (hypertension)
- have decreased bone mineral density (osteoporosis)
- have stomach ulcers
- have any other medical condition
- are pregnant or plan to become pregnant. ENTOCORT EC may harm your unborn baby. Talk to your healthcare provider about the possible risk to your unborn baby if you take ENTOCORT EC when you are pregnant. Tell your healthcare provider right away if you become pregnant or think you may be pregnant during your treatment with ENTOCORT EC.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if ENTOCORT EC passes into your breast milk or if it will affect your baby. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby if you take ENTOCORT EC.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. ENTOCORT EC and other medicines may affect each other causing side effects.

How should I take ENTOCORT EC?

- Take ENTOCORT EC exactly as your healthcare provider tells you.
- Your healthcare provider will tell you how many ENTOCORT EC capsules to take. Your healthcare provider may change your dose if needed.
- Take ENTOCORT EC 1 time each day in the morning.
- Take ENTOCORT EC capsules whole. Do not chew or crush ENTOCORT EC capsules before swallowing.
- If you take too much ENTOCORT EC call your healthcare provider right away or go to the nearest hospital emergency room.

What should I avoid while taking ENTOCORT EC?

- Do not drink grapefruit juice during your treatment with ENTOCORT EC. Drinking grapefruit juice can increase the level of ENTOCORT EC in your blood.

What are the possible side effects of ENTOCORT EC?

ENTOCORT EC may cause serious side effects, including:

- **Effects of having too much corticosteroid medicine in your blood (hypercorticism).** Long-time use of ENTOCORT EC can cause you to have too much corticosteroid medicine in your blood. Tell your healthcare provider if you have any of the following signs and symptoms of hypercorticism:
  - o acne
  - o bruise easily
  - o rounding of your face (moon face)
  - o ankle swelling
  - o thicker or more hair on your body and face
  - o a fatty pad or hump between your shoulders (buffalo hump)
  - o pink or purple stretch marks on the skin of your abdomen, thighs, breasts and arms
- **Adrenal suppression.** When ENTOCORT EC is taken for a long period of time (chronic use), adrenal suppression can happen. This is a condition in which the adrenal glands do not make enough steroid hormones. Symptoms of adrenal suppression include: tiredness, weakness, nausea and vomiting and low blood pressure. Tell your healthcare provider if you are under stress or have any symptoms of adrenal suppression during treatment with ENTOCORT EC.
- **Worsening of allergies.** If you take certain other corticosteroid medicines to treat allergies, switching to ENTOCORT EC may cause your allergies to come back. These allergies may include a skin condition called eczema or inflammation inside your nose (rhinitis). Tell your healthcare provider if any of your allergies become worse while taking ENTOCORT EC.
- **Increased risk of infection.** ENTOCORT EC weakens your immune system. Taking medicines that weaken your immune system makes you more likely to get infections. Avoid contact with people who have contagious diseases, such as chicken pox or measles, while taking ENTOCORT EC. Tell your healthcare provider right away if you come in contact with anyone who has chicken pox or measles.

  Tell your healthcare provider about any signs or symptoms of infection during treatment with ENTOCORT EC, including:
  - o fever
  - o pain
  - o aches
  - o chills
  - o feeling tired
  - o nausea and vomiting

The most common side effects of ENTOCORT EC in adults include:

- headache
- infection in your air passages (respiratory infection)
- nausea
- back pain
- indigestion
- dizziness
- stomach area (abdominal) pain
- gas
- vomiting
- tiredness
- pain

The most common side effects of ENTOCORT EC in children 8 to 17 years of age, who weigh more than 55 pounds (25 kg), are similar to the most common side effects in adults.

Tell your healthcare provider if you have any side effect that bothers you or that does not go away.

These are not all the possible side effects of ENTOCORT EC. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088. You may also report side effects to Perrigo at 1-866-634-9120.

How should I store ENTOCORT EC?

- Store ENTOCORT EC at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- Keep ENTOCORT EC in a tightly closed container.

Keep ENTOCORT EC and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of ENTOCORT EC

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use ENTOCORT EC for a condition for which it was not prescribed. Do not give ENTOCORT EC to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them. You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about ENTOCORT EC that is written for health professionals.

What are the ingredients in ENTOCORT EC?

Active ingredient: budesonide

Inactive ingredients: ethylcellulose, acetyltributyl citrate, methacrylic acid copolymer type C, triethyl citrate, antifoam M, polysorbate 80, talc, and sugar spheres. The capsule shell contains: gelatin, iron oxide, and titanium dioxide.

Manufactured and Distributed by: Perrigo, Allegan, MI 49010

ENTOCORT is a registered trademark of the Elan Pharma International Limited, a Perrigo Company

For more information go to www.ENTOCORTEC.com or call 1-866-634-9120.

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Revised: Month/Year

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1 NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Entocort 3 mg prolonged-release hard capsules

2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

1 prolonged-release capsule contains 3 mg budesonide.

For a full list of excipients see section 6.1.

3 PHARMACEUTICAL FORM

Prolonged-release capsule, hard.

Hard, opaque gelatine capsules, grey/pink, marked CIR 3 mg.

Entocort prolonged-release capsules contain gastro-resistant granules with prolonged release. The active substance is not released until in the ileum and the ascending colon.

4 CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Mild to moderate Crohn's disease affecting the ileum and the ascending colon.

4.2 Posology and method of administration

For patients with difficulty to swallow, the capsule may be opened and the contents swallowed after mixing with a tablespoon of applesauce. The contents of the capsules should not be crushed or chewed.

Posology

Adults
The dose should be adjusted depending on the activity of the disease. The recommended dose in active mild to moderate Crohn's disease is 9 mg (3 prolonged-release capsules) daily for 8 weeks.

Full effect is usually achieved within 2-4 weeks. The prolonged-release capsules should be taken in the morning. The prolonged-release capsules should be swallowed whole.

The recommended dose in remission is 6 mg (2 prolonged-release capsules) daily.

To replace prednisolone in steroid-dependent patients, the recommended dose is 6 mg daily. When treatment with Entocort prolonged-release capsules is initiated the prednisolone dose should be tapered.

Elderly
Dosage as for adults. Experience of treatment with Entocort prolonged-release capsules in elderly patients is limited.

Paediatric population
Children ≥ 8 years, with a body weight over 25 kg: The recommended dose in active mild to moderate Crohn's disease is 9 mg (3 prolonged-release capsules) daily for 8 weeks. Full effect is usually achieved within 2-4 weeks. The prolonged-release capsules should be taken in the morning.

There is no experience of treatment for longer than 12 weeks.

Patients with liver disease
Impaired liver function increases the systemic bioavailability of budesonide.

The dose may need to be increased or additional systemic glucocorticoid treatment given in stress situations, fever and strain. Diabetics may require higher insulin doses during glucocorticoid therapy.

Treatment with Entocort capsules should be tapered before cessation, see section 4.4.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to budesonide or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Side effects typical of systemic corticosteroids may occur. Potential systemic effects include glaucoma.

Caution is recommended in treating patients with infection, hypertension, diabetes mellitus, osteoporosis, peptic ulcer, glaucoma or cataracts, or with a family history of diabetes or glaucoma or with any other condition where glucocorticosteroids may have unwanted effects.

When patients are transferred from systemic corticosteroid treatment with higher systemic effect to Entocort capsules, they may have adrenocortical suppression.

Chickenpox and measles may worsen in patients treated with oral glucocorticoids. Special caution should therefore be exercised with regard to exposure in patients who have not had these diseases or who lack protection against them. Treatment with VZIG (varicella zoster immunoglobulin) or IVIG (pooled IV immunoglobulin) may be indicated. If chickenpox develops, antiviral therapy may be instituted.

Discontinuation of administration should take place gradually, as endogenous ACTH secretion may be reduced after prolonged treatment with Entocort. Some patients feel generally unwell during the withdrawal phase, with e.g. pain in muscles and joints. A general insufficient steroid effect should be suspected if, in rare cases, symptoms such as tiredness, headache, nausea and vomiting occur. In these cases, a temporary increase of the dose of the systemic glucocorticoid may be necessary.

When Entocort prolonged-release capsules replace a systemic steroid treatment, allergies are sometimes revealed, for example rhinitis and eczema, which were previously controlled by the systemic treatment.

Budesonide can reduce the response of the HPA axis to stress. In surgery or in other stress situations, a supplementary systemic glucocorticoid is recommended.

Reduced liver function affects the elimination of corticosteroids, causing lower elimination rate and higher systemic exposure. Be aware of possible systemic side effects.

The metabolism of budesonide is primarily mediated by CYP3A. Concomitant use of ketoconazole or other potent CYP3A4 inhibitors should be avoided. If this is not possible, the period between treatments should be as long as possible, and a reduction of the budesonide dose could also be considered (see also section 4.5).

After extensive intake of grapefruit juice (which inhibits CYP3A4 activity predominantly in the intestinal mucosa), the systemic exposure for oral budesonide increases about two times. As with other drugs primarily being metabolised through CYP3A4, regular ingestion of grapefruit or grapefruit juice should be avoided in connection with budesonide administration (other juices such as orange juice or apple juice do not inhibit CYP3A4). See also section 4.5.

When Entocort prolonged-release capsules are used long-term at high doses, systemic glucocorticosteroid effects such as hypercorticism and adrenal cortical suppression may appear.

Experience is limited of treatment with budesonide or other glucocorticoids in renewed spells of Crohn's disease after a prolonged period of treatment.

There are no direct comparative studies on effects/side effects of long-term treatment with budesonide compared with intermittent treatment with glucocorticoids.

Paediatric population
Caution in treatment of growing individuals. Monitoring of height growth in children and adolescents is recommended.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

At recommended doses, omeprazole does not affect the pharmacokinetics of oral budesonide, whereas cimetidine has a slight but clinically insignificant effect.

The metabolism of budesonide is primarily mediated by CYP3A4.
Inhibitors of this enzyme, e.g. ketoconazole, itraconazole and HIV protease inhibitors can therefore increase systemic exposure to budesonide several times, see section 4.4. Since there is no data to support a dosage recommendation, the combination should be avoided. If this is not possible, the period between treatments should be as long as possible and a reduction of the budesonide dose could also be considered.

Budesonide is unlikely to inhibit other drugs metabolised by CYP3A4 since it has low affinity for the enzyme.

Concomitant treatment with drugs inducing CYP3A4 such as carbamazepine probably gives lowered exposure to budesonide. Adjustment of the dose may be necessary.

Raised plasma concentrations of and enhanced effects of corticosteroids have been observed in women also treated with oestrogens and contraceptive steroids, but no such effect has been

observed with budesonide and concomitant intake of low dose combination oral contraceptives.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy
In pregnant animals, administration of budesonide, like other corticosteroids, is associated with abnormalities in foetal development. The relevance of these findings to humans has not been established. As with other drugs, the administration of budesonide during pregnancy requires that the benefits for the mother are weighed against the risks for the foetus.

Lactation
Budesonide is excreted in breast milk.
Maintenance treatment with inhaled budesonide (200 or 400 microg twice daily) in asthmatic nursing women results in negligible systemic exposure to budesonide in breast-fed infants.

In a pharmacokinetic study, the estimated daily infant dose was 0.3% of the daily maternal dose for both dose levels, and the average plasma concentration in infants was estimated to be 1/600th of the concentrations observed in maternal plasma, assuming complete infant oral bioavailability. Budesonide concentrations in infant plasma samples were all less than the limit of quantification.

Based on data from inhaled budesonide and the fact that budesonide exhibits linear PK properties within the therapeutic dosage intervals after inhaled, oral and rectal administration, exposure in the breast-fed child is anticipated to be low.

These data support continued use of budesonide, with oral and rectal administration, during breast-feeding.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Entocort has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Undesirable effects that have been seen in treatment with Entocort capsules are shown in the table below.
The following definitions apply to the incidence of undesirable effects:
very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); very rare (< 1/10,000); not known (cannot be estimated from the available data).

Organ system	**Common**	**Uncommon**	**Very rare**	**Not known**
Immune system disorders:			Anaphylactic reaction	
Endocrine system disorders:	Cushing-like symptom picture		Growth inhibition	

Metabolism and nutritional disorders:	Hypokalaemia			
Psychiatric disorders:	Changes in behaviour such as nervousness, insomnia and mood swings			
Nervous system disorders:		Tremor		
Eye disorders:	Blurred vision			Glaucoma
Cardiac disorders:	Palpitations			
Gastrointestinal disorders:	Dyspepsia			
Skin and subcutaneous tissue disorders:	Skin reactions (urticaria, exanthema)			
Musculoskeletal system and connective tissue disorders:	Muscle spasms			
Reproductive organ and breast disorders:	Menstruation disorders			

Description of selected adverse events

Typical undesirable effects as from systemic glucocorticosteroids (for example Cushing-like symptom picture and growth inhibition), may occur. These undesirable effects are dependent on dose, treatment period, concomitant and/or previous glucocorticosteroid intake, and individual susceptibility.

Clinical studies have shown that the frequency of undesirable effects related to glucocorticosteroids is lower (about halved) in the use of Entocort capsules compared with prednisolone at the same therapeutic doses.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions to (see details below).

Medical Products Agency
Box 26
751 03 Uppsala
www.mpa.se

4.9 Overdose

Reports of acute toxicity or death following overdose of glucocorticosteroids are rare. Acute overdose, even with high doses, is not expected to cause any clinical problems. No specific antidote is available.

5 PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: glucocorticosteroid for local treatment, ATC code: A07EA06

Mechanism of action

The mechanism of action of glucocorticosteroids in the treatment of Crohn's disease is not fully understood. Anti-inflammatory effect such as inhibition of the release of inflammatory mediators and inhibition of cytokine-mediated immunological defence is probably of significance.

Clinical effect and safety

Clinical data indicate that Entocort has a potent local anti-inflammatory effect. Compared with prednisolone 40 mg, Entocort gives an equivalent frequency of clinical remission in patients with mild to moderate disease (CDAI score <450), but in recommended doses significantly less effect on the HPA axis (both for the morning plasma cortisol value and the 24-hour plasma and urinary cortisol values) and on systemic inflammatory markers, blood glucose and serum alkaline phosphatase.

At the recommended dosage, ACTH tests have shown significantly less effect on adrenal function than after treatment with prednisolone 40 mg.

In a subgroup analysis of adult steroid-naïve patients, in which bone density was monitored for two years, treatment with Entocort prolonged-release capsules resulted in significantly less decalcification of bone than prednisolone. In patients previously treated with steroids there was no difference between the groups.

Paediatric population

Long-term studies have not been performed in children treated with Entocort capsules. In a study evaluating the effect of Entocort capsules on cortisol suppression in 8 children (range 9-14 years) and 6 adults, the oral administration of 9 mg Entocort capsules for 7 days induced a mean cortisol suppression (± SD) of 64% (± 18%) in children and 50% (± 27%) in adults with respect to baseline values. No clinically relevant findings in terms of safety have been reported. (Study 08-3044). A study performed in children with mild to moderate Crohn's disease (CDAI ≥ 200) compared the activity of Entocort capsules at the dose of 9 mg once daily with that of prednisolone administered at tapering doses starting from 1 mg/kg. 22 patients were treated with Entocort capsules and 26 patients were treated with the reference drug prednisolone. After 8 weeks of treatment, 70.8% of patients treated with prednisolone reached the endpoint (CDAI ≤ 150), as compared to 54.5% of subjects treated with Entocort; the difference was not statistically significant ($p = 0.13$). In the course of the study, adverse events were observed in 96% of patients treated with prednisolone and 91% of patients treated with Entocort. The nature of these adverse events was similar in both study arms, but the incidence of glucocorticoid-related side-effects (such as acne and moon face) was lower in patients treated with Entocort.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption
After oral intake of pure micronised budesonide, the absorption is rapid and it is apparently complete. After administration of Entocort prolonged-release capsules, uptake of the major part of the absorbed drug takes place in the ileum and in the ascending colon. In patients with active Crohn's disease, the bioavailability after a single dose is 12-20%. In healthy people, the corresponding value is 9-12%.

At recommended dosage, it seems that children have slightly higher plasma concentrations of budesonide than adults.

Distribution
Budesonide has a volume of distribution of about 3 L/kg. The protein binding in plasma is as a mean 85-90%. After an oral dose of 9 mg budesonide as Entocort prolonged-release capsules, the mean peak plasma concentration is approximately 5-10 nmol/L, obtained after 3-5 hours.

Metabolism
Budesonide undergoes an extensive degree (about 90%) of biotransformation on first pass through the liver to metabolites with low glucocorticoid activity. The glucocorticoid activity of the main metabolites, 6-beta-hydroxybudesonide and 16-alpha-hydroxyprednisolone, is less than 1% of that of budesonide. The metabolism of budesonide is primarily mediated by CYP3A, a subfamily of cytochrome 450.

Elimination
The elimination rate of budesonide given as Entocort prolonged-release capsules is limited by the absorption, and the plasma half-life is approximately 4 hours. The metabolites are excreted unchanged or as conjugates, primarily though the kidneys. No intact budesonide has been detected in the urine. Budesonide has a high systemic clearance (approximately 1.2 L/min), and the mean plasma half-life after intravenous administration is 2-3 hours.

Linearity
The kinetics of budesonide are proportional to the dose in the therapeutic dosage range.

Paediatric population
In a study comparing the pharmacokinetics of Entocort capsules in 8 children (range 9- 14 years) and 6 adults, Entocort capsules 9 mg for 7 days induced a systemic exposure (AUC) that was 17% higher in children than in adults, with maximum concentrations (Cmax) which were 50% higher in children than in adults (mean AUC ± SD: children 41.3 nmol/L ± 21.2; adults 35.0 nmol/L ± 19.8, mean Cmax ± SD: children 5.99 nmol/L ± 3.45; adults 3.97 nmol/L ± 2.11).

5.3 Preclinical safety data

The results from acute, subacute and chronic toxicity studies show that the systemic effects of budesonide, e.g. reduced increase in bodyweight and atrophy of lymphoid tissue and adrenal cortex, are less pronounced or of similar severity as those observed after administration of other glucocorticoids.

Budesonide, evaluated in six different test systems, showed no mutagenic or clastogenic effects.

An increased incidence of brain gliomas in male rats in a carcinogenicity study could not be verified in a repeat study in which the incidence of gliomas did not differ between any of the groups receiving active treatment (budesonide, prednisolone, triamcinolone acetonide) and the control groups.

Hepatic changes (primary hepatocellular neoplasms) found in male rats in the original carcinogenicity study were observed again in a repeat study with budesonide and the reference corticosteroids. These effects are probably related to a receptor effect, and thus represent a class effect.

Accumulated clinical experience shows that there are no indications that budesonide or other glucocorticoids induce brain gliomas or primary hepatocellular neoplasms in humans.

6 PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Acetyltributyl citrate
Methacrylic acid copolymer
Triethyl citrate (E 1505)
Ethyl cellulose
Antifoam M
Polysorbate 80 (E 433)
Talc (E 533b)
Saccharose
Maize starch

The capsule shell contains:
Gelatin
Liquid paraffin
Colloidal silicon dioxide
Sodium lauryl sulphate
Titanium dioxide (E 171)
Iron oxide (E 172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

Store in the original package. Keep tightly closed. Protect from moisture.

6.5 Nature and contents of container

Plastic bottle (HDPE), 50 or 100 capsules. The cap contains desiccant.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

7 MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Str. 80
79618 Rheinfelden
Germany

8 MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

12247

9 DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 17 March 1995
Date of the latest renewal: 17 March 2010

10 DATE OF REVISION OF THE TEXT

2016-02-29

Core Data sheet

Entocort™ modified-release capsules 3 mg



2～9頁を削除

1.7　同種同効品一覧表
ゼンタコート®カプセル 3mg

目次　　頁

目次.....2
1.7.1　同種同効品一覧表.....3

表目次

表 1　同種同効品一覧.....4

1.7.1　同種同効品一覧表

D9421-C は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。本項ではブデソニドの同種同効品として第Ⅲ相比較試験の対照薬としたメサラジン（ペンタサ®錠 250 mg、同 500 mg）及びプレドニゾロン（プレドニン®錠 5mg）の適応症、用法・用量、使用上の注意等を本剤の添付文書（案）とともに表 1に示す。

最新の添付文書を参照すること

表 1　　同種同効品一覧

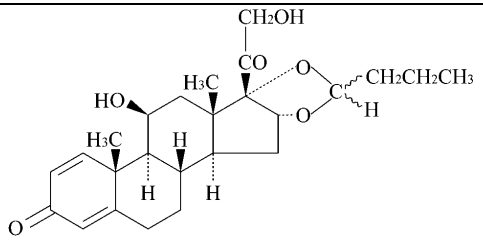
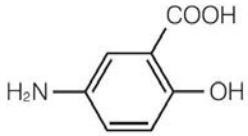
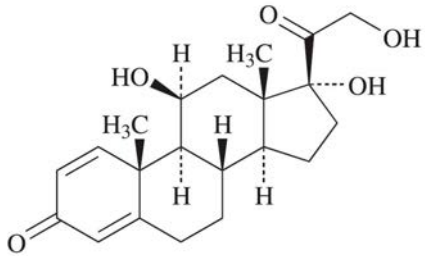
一般的名称	ブデソニド	メサラジン	プレドニゾロン［日局］
販売名	ゼンタコートカプセル	ペンタサ錠	プレドニン錠
製剤別販売名	ゼンタコート®カプセル 3mg	ペンタサ®錠 250mg ペンタサ®錠 500mg	プレドニン®錠 5mg
会社名	ゼリア新薬工業株式会社	杏林製薬株式会社	塩野義製薬株式会社
承認年月日	―	錠 250mg：1996 年 4 月 16 日 錠 500mg：2008 年 3 月 7 日	1985 年 7 月 23 日
規制区分	処方箋医薬品	処方箋医薬品	処方箋医薬品
化学構造式			
剤型・含量	カプセル剤 1 カプセル中ブデソニド 3 mg	素錠 1 錠中メサラジン 250 mg 又は 500 mg	素錠 1 錠中プレドニゾロン 5 mg
効能・効果	回腸又は上行結腸に病変を有する軽度から中等度の活動期クローン病	潰瘍性大腸炎（重症を除く）、クローン病	1.内科・小児科領域 (1)内分泌疾患：慢性副腎皮質機能不全（原発性，続発性，下垂体性，医原性），急性副腎皮質機能不全（副腎クリーゼ），副腎性器症候群，亜急性甲状腺炎，甲状腺中毒症〔甲状腺（中毒性）クリーゼ〕，甲状腺疾患に伴う悪性眼球突出症，ACTH 単独欠損症 (2)リウマチ疾患：関節リウマチ，若年性関節リウマチ（スチル病を含む），リウマチ熱（リウマチ性心炎を含む），リウマチ性多発筋痛 (3)膠原病：エリテマトーデス（全身性及び慢性円板

表 1　　同種同効品一覧

一般的名称	ブデソニド	メサラジン	プレドニゾロン［日局］
			状），全身性血管炎（大動脈炎症候群，結節性動脈周囲炎，多発性動脈炎，ヴェゲナ肉芽腫症を含む），多発性筋炎（皮膚筋炎），強皮症 (4)川崎病の急性期（重症であり，冠動脈障害の発生の危険がある場合） (5)腎疾患：ネフローゼ及びネフローゼ症候群 (6)心疾患：うっ血性心不全 (7)アレルギー性疾患：気管支喘息，喘息性気管支炎（小児喘息性気管支炎を含む），薬剤その他の化学物質によるアレルギー・中毒（薬疹，中毒疹を含む），血清病 (8)重症感染症：重症感染症（化学療法と併用する） (9)血液疾患：溶血性貧血（免疫性又は免疫性機序の疑われるもの），白血病（急性白血病，慢性骨髄性白血病の急性転化，慢性リンパ性白血病）（皮膚白血病を含む），顆粒球減少症（本態性，続発性），紫斑病（血小板減少性及び血小板非減少性），再生不良性貧血，凝固因子の障害による出血性素因 (10)消化器疾患：限局性腸炎，潰瘍性大腸炎 (11)重症消耗性疾患：重症消耗性疾患の全身状態の改善（癌末期，スプルーを含む） (12)肝疾患：劇症肝炎（臨床的に重症とみなされるものを含む），胆汁うっ滞型急性肝炎，慢性肝炎（活動型，急性再燃型，胆汁うっ滞型）（ただし，一般的治療に反応せず肝機能の著しい異常が持続する難治性のものに限る），肝硬変（活動型，難治性腹水を伴うもの，胆汁うっ滞を伴うもの） (13)肺疾患：サルコイドーシス（ただし，両側肺門リ

表 1　　同種同効品一覧

一般的名称	ブデソニド	メサラジン	プレドニゾロン［日局］
			ンパ節腫脹のみの場合を除く），びまん性間質性肺炎（肺線維症）（放射線肺臓炎を含む） (14)結核性疾患（抗結核剤と併用する）肺結核（粟粒結核，重症結核に限る），結核性髄膜炎，結核性胸膜炎，結核性腹膜炎，結核性心のう炎 (15)神経疾患：脳脊髄炎（脳炎，脊髄炎を含む）（ただし，一次性脳炎の場合は頭蓋内圧亢進症状がみられ，かつ他剤で効果が不十分なときに短期間用いること。），末梢神経炎（ギランバレー症候群を含む），筋強直症，重症筋無力症，多発性硬化症（視束脊髄炎を含む），小舞踏病，顔面神経麻痺，脊髄蜘網膜炎，デュシェンヌ型筋ジストロフィー (16)悪性腫瘍：悪性リンパ腫（リンパ肉腫症，細網肉腫症，ホジキン病，皮膚細網症，菌状息肉症）及び類似疾患（近縁疾患），多発性骨髄腫，好酸性肉芽腫，乳癌の再発転移 (17)その他の内科的疾患：特発性低血糖症，原因不明の発熱 2.外科領域：副腎摘除，臓器・組織移植，侵襲後肺水腫，副腎皮質機能不全患者に対する外科的侵襲，蛇毒・昆虫毒（重症の虫さされを含む） 3.整形外科領域：強直性脊椎炎（リウマチ性脊椎炎） 4.産婦人科領域：卵管整形術後の癒着防止，副腎皮質機能障害による排卵障害 5.泌尿器科領域：前立腺癌（他の療法が無効な場合），陰茎硬結 6.皮膚科領域： △印の付されている効能・効果に対しては，外用剤を

表 1　　同種同効品一覧

一般的名称	ブデソニド	メサラジン	プレドニゾロン［日局］
			用いても効果が不十分な場合あるいは十分な効果を期待し得ないと推定される場合にのみ用いること。 △湿疹・皮膚炎群（急性湿疹，亜急性湿疹，慢性湿疹，接触皮膚炎，貨幣状湿疹，自家感作性皮膚炎，アトピー皮膚炎，乳・幼・小児湿疹，ビダール苔癬，その他の神経皮膚炎，脂漏性皮膚炎，進行性指掌角皮症，その他の手指の皮膚炎，陰部あるいは肛門湿疹，耳介及び外耳道の湿疹・皮膚炎，鼻前庭及び鼻翼周辺の湿疹・皮膚炎等）（ただし，重症例以外は極力投与しないこと。），△痒疹群（小児ストロフルス，蕁麻疹様苔癬，固定蕁麻疹を含む）（ただし，重症例に限る。また，固定蕁麻疹は局注が望ましい。），蕁麻疹（慢性例を除く）（重症例に限る），△乾癬及び類症〔尋常性乾癬（重症例），関節症性乾癬，乾癬性紅皮症，膿疱性乾癬，稽留性肢端皮膚炎，疱疹状膿痂疹，ライター症候群〕，△掌蹠膿疱症（重症例に限る），△毛孔性紅色粃糠疹（重症例に限る），△扁平苔癬（重症例に限る），成年性浮腫性硬化症，紅斑症（△多形滲出性紅斑，結節性紅斑）（ただし，多形滲出性紅斑の場合は重症例に限る），アナフィラクトイド紫斑（単純型，シェーンライン型，ヘノッホ型）（重症例に限る），ウェーバークリスチャン病，皮膚粘膜眼症候群〔開口部びらん性外皮症，スチブンス・ジョンソン病，皮膚口内炎，フックス症候群，ベーチェット病（眼症状のない場合），リップシュッツ急性陰門潰瘍〕，レイノー病，△円形脱毛症（悪性型に限る），天疱瘡群（尋常性天疱瘡，落葉状天疱瘡，Senear-Usher 症候群，増殖性天疱瘡），デューリング疱疹状

表 1　　同種同効品一覧

一般的名称	ブデソニド	メサラジン	プレドニゾロン［日局］
			皮膚炎（類天疱瘡，妊娠性疱疹を含む），先天性表皮水疱症，帯状疱疹（重症例に限る），△紅皮症（ヘブラ紅色粃糠疹を含む），顔面播種状粟粒性狼瘡（重症例に限る），アレルギー性血管炎及びその類症（急性痘瘡様苔癬状粃糠疹を含む），潰瘍性慢性膿皮症，新生児スクレレーマ 7.眼科領域：内眼・視神経・眼窩・眼筋の炎症性疾患の対症療法（ブドウ膜炎，網脈絡膜炎，網膜血管炎，視神経炎，眼窩炎性偽腫瘍，眼窩漏斗尖端部症候群，眼筋麻痺），外眼部及び前眼部の炎症性疾患の対症療法で点眼が不適当又は不十分な場合（眼瞼炎，結膜炎，角膜炎，強膜炎，虹彩毛様体炎），眼科領域の術後炎症 8.耳鼻咽喉科領域：急性・慢性中耳炎，滲出性中耳炎・耳管狭窄症，メニエル病及びメニエル症候群，急性感音性難聴，血管運動（神経）性鼻炎，アレルギー性鼻炎，花粉症（枯草熱），副鼻腔炎・鼻茸，進行性壊疽性鼻炎，喉頭炎・喉頭浮腫，食道の炎症（腐蝕性食道炎，直達鏡使用後）及び食道拡張術後，耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法，難治性口内炎及び舌炎（局所療法で治癒しないもの），嗅覚障害，急性・慢性（反復性）唾液腺炎
用法・用量	通常、成人にはブデソニドとして 9 mg を 1 日 1 回朝経口投与する。通常 8 週間までの投与とする。	潰瘍性大腸炎：通常、成人にはメサラジンとして 1 日 1,500 mg を 3 回に分けて食後経口投与するが、寛解期には、必要に応じて 1 日 1 回の投与とすることができる。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日 2,250 mg を上限とする。	通常，成人にはプレドニゾロンとして 1 日 5～60 mg を 1～4 回に分割経口投与する。 なお，年齢，症状により適宜増減する。 川崎病の急性期に用いる場合，通常，プレドニゾロンとして 1 日 2 mg/kg（最大 60 mg）を 3 回に分割経口

表 1　　同種同効品一覧

一般的名称	ブデソニド	メサラジン	プレドニゾロン［日局］
		ただし、活動期には、必要に応じて 1 日 4,000 mg を 2 回に分けて投与することができる。 通常、小児にはメサラジンとして 1 日 30～60 mg/kg を 3 回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日 2,250 mg を上限とする。 クローン病：通常、成人にはメサラジンとして 1 日 1,500 mg～3,000 mg を 3 回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。 通常、小児にはメサラジンとして 1 日 40～60 mg/kg を 3 回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。	投与する。
用法・用量に関連する使用上の注意	本剤を中止する場合は、用量を徐々に減量すること。	1. 1 日 4,000 mg への増量は、再燃寛解型で中等症の潰瘍性大腸炎患者（直腸炎型を除く）に対して行うよう考慮すること（【臨床成績】の項参照）。 2. 1 日 4,000 mg を、8 週間を超えて投与した際の有効性及び安全性は確立していないため、患者の病態を十分観察し、漫然と 1 日 4,000 mg の投与を継続しないこと。	1.本剤の投与量，投与スケジュール，漸減中止方法等については，関連学会のガイドライン等，最新の情報を参考に投与すること。 2. 川崎病の急性期に用いる場合には，有熱期間は注射剤で治療し，解熱後に本剤に切り替えること。
警告			【警告】 本剤を含むがん化学療法は，緊急時に十分対応できる医療施設において，がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本療法が適切と判断される患者についてのみ実施すること。また，治療開始に先立ち，患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し，同意を得てから投与すること。
禁忌	【禁忌】（次の患者には投与しないこと）	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

表 1　　同種同効品一覧

一般的名称	ブデソニド	メサラジン	プレドニゾロン［日局］
	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。］ 2.本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者	1.重篤な腎障害のある患者 [腎障害がさらに悪化するおそれがある。] 2.重篤な肝障害のある患者 [肝障害がさらに悪化するおそれがある。] 3.本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 [「重要な基本的注意」の項参照] 4.サリチル酸エステル類又はサリチル酸塩類に対する過敏症の既往歴のある患者 [交叉アレルギーを発現するおそれがある。]	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
原則禁忌	【原則禁忌】（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること） 結核性疾患の患者［症状を増悪するおそれがある。］		【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】 1.有効な抗菌剤の存在しない感染症，全身の真菌症の患者［免疫機能抑制作用により，症状が増悪することがある。］ 2.消化性潰瘍の患者［肉芽組織増殖抑制作用により，潰瘍治癒（組織修復）が障害されることがある。］ 3.精神病の患者［大脳辺縁系の神経伝達物質に影響を与え，症状が増悪することがある。］ 4.結核性疾患の患者［免疫機能抑制作用により，症状が増悪することがある。］ 5.単純疱疹性角膜炎の患者［免疫機能抑制作用により，症状が増悪することがある。］ 6.後嚢白内障の患者［症状が増悪することがある。］ 7.緑内障の患者［眼圧の亢進により，緑内障が増悪することがある。］ 8.高血圧症の患者［電解質代謝作用により，高血圧症

表 1　　同種同効品一覧

一般的名称	ブデソニド	メサラジン	プレドニゾロン［日局］
			が増悪することがある。］ 9.電解質異常のある患者［電解質代謝作用により，電解質異常が増悪することがある。］ 10.血栓症の患者［血液凝固促進作用により，症状が増悪することがある。］ 11.最近行った内臓の手術創のある患者［創傷治癒（組織修復）が障害されることがある。］ 12.急性心筋梗塞を起こした患者［心破裂を起こしたとの報告がある。］
使用上の注意	1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)感染症の患者［症状を増悪するおそれがある。］ (2)高血圧症の患者［症状を増悪するおそれがある。］ (3)糖尿病又はその家族歴のある患者［糖尿病を増悪する又は糖尿病を発症するおそれがある。］ (4)骨粗鬆症の患者［症状を増悪するおそれがある。］ (5)消化性潰瘍の患者［症状を増悪するおそれがある。］ (6)緑内障又はその家族歴のある患者［症状を増悪する又は緑内障を発症するおそれがある。］ (7)後嚢白内障の患者［症状を増悪するおそれがある。］ (8)肝硬変の患者［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。］	1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)腎機能の低下している患者 ［排泄が遅延し副作用があらわれるおそれがある。］ (2)肝機能の低下している患者 ［代謝が遅延し副作用があらわれるおそれがある。］ (3)サラゾスルファピリジンに対する過敏症のある患者（「重要な基本的注意」の(2)項参照）	1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)感染症の患者［免疫機能抑制作用により，感染症が増悪するおそれがある。］ (2)糖尿病の患者［糖新生作用等により血糖が上昇し，糖尿病が増悪するおそれがある。］ (3)骨粗鬆症の患者［蛋白異化作用等により，骨粗鬆症が増悪するおそれがある。］ (4)腎不全の患者［薬物の排泄が遅延するため，体内蓄積による副作用があらわれるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）］ (5)甲状腺機能低下のある患者［血中半減期が延長するとの報告があり，副作用があらわれるおそれがある。］ (6)肝硬変の患者［代謝酵素活性の低下等により，副作用があらわれやすい。（「薬物動態」の項参照）］ (7)脂肪肝の患者［脂肪分解・再分布作用により，肝臓への脂肪沈着が増大し，脂肪肝が増悪するおそれがある。］

表 1　　同種同効品一覧

一般的名称	ブデソニド	メサラジン	プレドニゾロン［日局］
			(8)脂肪塞栓症の患者［大量投与により脂肪塞栓症が起こるとの報告があり，症状が増悪するおそれがある。］ (9)重症筋無力症の患者［使用当初，一時症状が増悪するおそれがある。］ (10)高齢者［「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照］
	2.重要な基本的注意 (1)全身作用の強い全身性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種々の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全身性ステロイド剤の減量に当たっては慎重に行うこと。 (2)全身作用の強い全身性ステロイド剤から本剤に変更する場合に、ときに全身作用の強い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が顕在化することがある。 (3)本剤の高用量を長期間投与した場合に、高コルチコイド症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。 (4)副腎皮質ステロイドはストレスによる視床下部－下垂体－副腎系の反応を減弱させることがあるので、事故、手術等の場合には全身作用の強い全身性ステロイド剤を投与するなど適切な処置を行うこと。 (5)本剤中止時、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、副腎皮質機能抑制が起	2.重要な基本的注意 (1)メサラジンにより過敏症状（発熱、腹痛、下痢、好酸球増多等が発現することがあり、また、潰瘍性大腸炎・クローン病が悪化することがあるため、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (2)サラゾスルファピリジンでアレルギー症状がみられた患者に本剤を投与したところ、国内の臨床試験で 39 例中 3 例(7.7%)、外国において 43 例中 2 例(4.7%)に同様のアレルギー症状が認められた。そのため、サラゾスルファピリジンでアレルギー症状がみられた患者に本剤を投与する場合は注意すること。 (3)間質性腎炎が報告されているため、投与中はクレアチニン等の腎機能をモニターする等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量又は投与を中止する等の適切な処置を行うこと。 (4)肝炎、肝機能障害、黄疸が報告されているため、投与中は AST(GOT)、ALT(GPT)等の肝機能をモニターする等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量又は投与を中止する等の適切	2.重要な基本的注意 (1)本剤の投与により，**誘発感染症，続発性副腎皮質機能不全，消化管潰瘍，糖尿病，精神障害等の重篤な副作用**があらわれることがあるので，本剤の投与にあたっては次の注意が必要である。 1)投与に際しては，特に適応，症状を考慮し，他の治療法によって十分に治療効果が期待できる場合には，本剤を投与しないこと。また，局所的投与で十分な場合には，局所療法を行うこと。 2)投与中は副作用の発現に対し，常に十分な配慮と観察を行い，また，患者をストレスから避けるようにし，事故，手術等の場合には増量するなど適切な処置を行うこと。 3)特に，本剤投与中に**水痘又は麻疹に感染すると，致命的な経過をたどることがある**ので，次の注意が必要である。 a.本剤投与前に水痘又は麻疹の既往や予防接種の有無を確認すること。 b.水痘又は麻疹の既往のない患者においては，水痘又は麻疹への感染を極力防ぐよう常に十分な配慮と観察

表 1　　同種同効品一覧

一般的名称	ブデソニド	メサラジン	プレドニゾロン［日局］
	こった可能性が考えられる。このような場合には、必要に応じて一時的に全身性ステロイド剤の投与を行うこと。 (6)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、より重篤な経過をたどることがある。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特に注意すること。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。 (7)副腎皮質ホルモン剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、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。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。なお、投与開始前に HBs 抗原陰性の患者において、他の副腎皮質ホルモン剤投与後に 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。	な処置を行うこと。 (5)本剤をメサラジン注腸剤と併用する場合には、メサラジンとしての総投与量が増加することを考慮し、特に肝又は腎機能の低下している患者並びに高齢者等への投与に際しては適宜減量するなど、十分に注意すること。併用時に異常が認められた場合には、減量又は中止する等の適切な処置を行うこと。	を行うこと。感染が疑われる場合や感染した場合には，直ちに受診するよう指導し，適切な処置を講ずること。 c.水痘又は麻疹の既往や予防接種を受けたことがある患者であっても，本剤投与中は，水痘又は麻疹を発症する可能性があるので留意すること。 4)**連用後，投与を急に中止**すると，ときに発熱，頭痛，食欲不振，脱力感，筋肉痛，関節痛，**ショック等の離脱症状があらわれることがある**ので，投与を中止する場合には，徐々に減量するなど慎重に行うこと。**離脱症状**があらわれた場合には，**直ちに再投与又は増量する**こと。 (2)副腎皮質ホルモン剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者において，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。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。なお，投与開始前に HBs 抗原陰性の患者において，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。 (3)本剤の長期あるいは大量投与中の患者，又は投与中止後 6 ヵ月以内の患者では，免疫機能が低下していることがあり，生ワクチンの接種により，ワクチン由来の感染を増強又は持続させるおそれがあるので，これらの患者には**生ワクチンを接種しない**こと。

表 1　　同種同効品一覧

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ブデソニド</th><th>メサラジン</th><th>プレドニゾロン［日局］</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>(4)強皮症患者における強皮症腎クリーゼの発現率は，副腎皮質ホルモン剤投与患者で高いとの報告がある。本剤を強皮症患者に投与する場合は，血圧及び腎機能を慎重にモニターし，強皮症腎クリーゼの徴候や症状の出現に注意すること。また，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</td></tr>
<tr><td></td><td>3.相互作用
本剤は、主として代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>CYP3A4 阻害剤
イトラコナゾール等</td><td rowspan="2">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ので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>グレープフルーツ、グレープフルーツジュース</td><td>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。</td></tr>
</table></td><td>3.相互作用
併用注意（併用に注意すること）
文献による報告があるため、併用に注意すること。
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>利尿剤
ステロイド剤</td><td>臨床検査値（尿量、尿中ナトリウム、カリウム及び塩素イオン）の変動に注意する。</td><td>動物実験（ラット）で、メサラジンの大量投与(300 mg/kg)により、尿量及びこれらイオンの排泄増加がみられる。</td></tr>
<tr><td>アザチオプリン
メルカプトプリン</td><td>骨髄抑制があらわれるおそれがある。</td><td>本剤は、チオプリンメチルトランスフェラーゼ活性を抑制するなど、これらの薬剤の代謝を阻害するとの報告がある。</td></tr>
</table></td><td>3.相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>バルビツール酸誘導体
フェノバルビタール
フェニトイン
リファンピシン</td><td>本剤の作用が減弱することが報告されているので，併用する場合には用量に注意すること。</td><td>バルビツール酸誘導体，フェニトイン，リファンピシンは CYP を誘導し，本剤の代謝が促進される。</td></tr>
<tr><td>サリチル酸誘導体
アスピリン，アスピリンダイアルミネート，サザピリン等</td><td>併用時に本剤を減量すると，サリチル酸中毒を起こすことが報告されているので，併用する場合には用量に注意すること。</td><td>本剤はサリチル酸誘導体の腎排泄と肝代謝を促進し，血清中のサリチル酸誘導体の濃度が低下する。</td></tr>
<tr><td>抗凝血剤
ワルファリンカリウム</td><td>抗凝血剤の作用を減弱させることが報告されているので，併用する場合には用量に注意するこ</td><td>本剤は血液凝固促進作用がある。</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

表 1　　同種同効品一覧

一般的名称	ブデソニド	メサラジン	プレドニゾロン［日局］		
				と。	
			経口糖尿病用剤 ブホルミン塩酸塩，クロルプロパミド，アセトヘキサミド等 インスリン製剤	経口糖尿病用剤，インスリン製剤の効果を減弱させることが報告されているので，併用する場合には用量に注意すること。	本剤は肝臓での糖新生を促進し，末梢組織での糖利用を抑制する。
			利尿剤（カリウム保持性利尿剤を除く） フロセミド，アセタゾラミド，トリクロルメチアジド等	低カリウム血症があらわれることがあるので，併用する場合には用量に注意すること。	本剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用がある。
			活性型ビタミン D_3 製剤 アルファカルシドール等	高カルシウム尿症，尿路結石があらわれることがあるので，併用する場合には，定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。また，用量に注意すること。	機序は不明 本剤は尿細管でのカルシウムの再吸収阻害，骨吸収促進等により，また，活性型ビタミン D_3 製剤は腸管からのカルシウム吸収促進により尿中へのカルシウムの排泄を増加させる。
			シクロスポリン	他の副腎皮質ホルモン剤の大量投与で，シクロスポリ	副腎皮質ホルモン剤はシクロスポリンの代謝を抑制する。

表 1　　同種同効品一覧

一般的名称	ブデソニド	メサラジン	プレドニゾロン［日局］
			ンの血中濃度が上昇するとの報告があるので，併用する場合には用量に注意すること。
			エリスロマイシン　本剤の作用が増強されるとの報告があるので，併用する場合には用量に注意すること。　本剤の代謝が抑制される。
			非脱分極性筋弛緩剤　パンクロニウム臭化物，ベクロニウム臭化物　筋弛緩作用が減弱又は増強するとの報告があるので，併用する場合には用量に注意すること。　機序は不明
	4.副作用 国内で実施されたクローン病患者を対象とした臨床試験において、安全性評価対象例 107 例中 22 例（20.6%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主なものは、ざ瘡 4 例（3.7%）であった。（申請時）	4.副作用 用法・用量追加承認時の臨床試験及び製造販売後調査における安全性解析対象症例 2,531 例中、臨床検査値の変動を含め副作用が報告されたのは 292 例(11.54%)であった。主な副作用症状は、下痢 66 例(2.61%)、下血・血便 28 例(1.11%)、腹痛 25 例(0.99%)等の消化器症状、発疹 17 例(0.67%)、発熱 15 例(0.59%)、肝機能異常 14 例(0.55%)等であった。また、主な臨床検査値の変動は、CRP 上昇 24 例(0.95%)、ALT(GPT)上昇 21 例(0.83%)、白血球上昇 18 例(0.71%)等であった。以下の副作用発現頻度は、用法・用量追加承認時の臨床試験及び製造販売後調査の結果を合わせて算出した。	4.副作用 再評価結果における安全性評価対象例 2299 例中，副作用は 512 例（22.27%）に認められた。主なものは，満月様顔貌が 110 件等であった。 (1)重大な副作用 次の症状があらわれることがあるので，観察を十分に行い，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。 1)**誘発感染症，感染症の増悪（頻度不明）：**誘発感染症，感染症の増悪があらわれることがある。また，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。観察を十分に行い，異常が認められた場合には

表 1　　同種同効品一覧

一般的名称	ブデソニド	メサラジン	プレドニゾロン［日局］

その他の副作用

	1～10%未満	0.1～1%未満	0.01%未満
皮膚	発疹、蕁麻疹		
内分泌系	クッシング様容貌（ざ瘡、満月様顔貌等）、月経異常		
精神神経系	神経過敏、不眠、気分動揺	振戦	
眼	霧視		
循環器	動悸		
消化器	消化不良		
筋・骨格系	筋痙攣		
その他	低カリウム血症注)		アナフィラキシー

注）このような場合には適切な処置を行うこと。

なお、「頻度不明」は自発報告で認められたものである。

(1)重大な副作用

1)**間質性肺疾患**（0.01%以上 0.1%未満）注)

間質性肺疾患（好酸球性肺炎、肺胞炎、肺臓炎、間質性肺炎等）が報告されているので、発熱、咳、呼吸困難、胸部X線異常等があらわれた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。

2)**心筋炎**（0.01%以上 0.1%未満）、**心膜炎**（0.01%以上 0.1%未満）注)、**胸膜炎**（頻度不明）

心筋炎、心膜炎、胸膜炎があらわれることがあるので、胸水、胸部痛、心電図異常等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

3)**間質性腎炎、ネフローゼ症候群、腎機能低下**（0.01%未満）注)、**急性腎不全**（頻度不明）

間質性腎炎、ネフローゼ症候群、腎機能低下、急性腎不全があらわれることがあるので、投与期間中は腎機能検査値に注意するなど、患者の状態を十分に観察し、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。

4)**再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症**（0.01%未満）注)、**血小板減少症**（0.01%以上 0.1%未満）

再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少症があらわれることがあるので、投与期間中は血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、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。

5)**肝炎**（0.01%以上 0.1%未満）、**肝機能障害**（頻度不

適切な処置を行うこと。

2)**続発性副腎皮質機能不全，糖尿病（頻度不明）**

3)**消化管潰瘍，消化管穿孔，消化管出血（頻度不明）**：消化管潰瘍，消化管穿孔，消化管出血があらわれるとの報告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。

4)**膵炎（頻度不明）**

5)**精神変調，うつ状態，痙攣（頻度不明）**

6)**骨粗鬆症，大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性壊死，ミオパチー（頻度不明）**

7)**緑内障，後嚢白内障，中心性漿液性網脈絡膜症，多発性後極部網膜色素上皮症（頻度不明）**：連用により眼圧上昇，緑内障，後嚢白内障（症状：眼のかすみ），中心性漿液性網脈絡膜症・多発性後極部網膜色素上皮症（症状：視力の低下，ものがゆがんで見えたり小さく見えたり，視野の中心がゆがんで見えにくくなる。中心性漿液性網脈絡膜症では限局性の網膜剥離がみられ，進行すると広範な網膜剥離を生じる多発性後極部網膜色素上皮症となる。）を来すことがあるので，定期的に検査をすることが望ましい。

8)**血栓症（頻度不明）**：血栓症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。

9)**心筋梗塞，脳梗塞，動脈瘤（頻度不明）**：心筋梗塞，脳梗塞，動脈瘤があらわれることがあるので，長期投与を行う場合には，観察を十分に行うこと。

10)**硬膜外脂肪腫（頻度不明）**：硬膜外脂肪腫があら

表 1　　同種同効品一覧

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ブデソニド</th><th>メサラジン</th><th>プレドニゾロン［日局］</th></tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>明）、黄疸（0.01%以上 0.1%未満）
肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、投与期間中は肝機能検査値に注意するなど、患者の状態を十分に観察し、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。
6)膵炎（0.01%以上 0.1%未満）
膵炎があらわれることがあるので、投与期間中は血清アミラーゼの検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、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。
注）外国における市販後調査の結果による。
(2)その他の副作用
以下のような副作用があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th></th><th>1%以上</th><th>0.1%～1%未満</th><th>0.1%未満</th><th>頻度不明注 1)</th></tr>
<tr><td>皮膚</td><td></td><td>発疹、瘙痒感、丘疹</td><td>紅斑、蕁麻疹、脱毛注 2)</td><td></td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>下痢</td><td>腹痛、血便、下血、アミラーゼ上昇、嘔気、腹部膨満感、食欲不振、便秘、口内炎</td><td>粘液便、嘔吐</td><td></td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>AST(GOT)・ALT(GPT)・γ-GTP・</td><td></td><td></td><td></td></tr>
</table>
</td>
<td>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減量するなど，適切な処置を行うこと。
11)腱断裂（頻度不明）：アキレス腱等の腱断裂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減量するなど適切な処置を行うこと。
(2)その他の副作用
次の症状があらわれることがあるので，観察を十分に行い，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。
<table>
<tr><th>種類／頻度</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>過敏症注 1</td><td>発疹</td></tr>
<tr><td>内分泌系</td><td>月経異常，クッシング症候群様症状</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>下痢，悪心・嘔吐，胃痛，胸やけ，腹部膨満感，口渇，食欲不振，食欲亢進，腸管嚢胞様気腫症</td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td>縦隔気腫</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>多幸症，不眠，頭痛，めまい，易刺激性</td></tr>
<tr><td>筋・骨格</td><td>筋肉痛，関節痛</td></tr>
<tr><td>脂質・蛋白質代謝</td><td>満月様顔貌，野牛肩，窒素負平衡，脂肪肝</td></tr>
<tr><td>体液・電解質</td><td>浮腫，血圧上昇，低カリウム性アルカローシス</td></tr>
<tr><td>眼</td><td>網膜障害，眼球突出</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
</table>

表 1　　同種同効品一覧

一般的名称	ブデソニド	メサラジン	プレドニゾロン［日局］
		<table><tr><td></td><td>Al-P・ビリルビンの上昇等の肝機能異常</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>腎臓</td><td></td><td>クレアチニン・尿中NAG・尿中ミクログロブリンの上昇・尿蛋白等の腎機能異常</td><td>尿着色</td><td></td></tr><tr><td>血液</td><td></td><td>白血球減少、好酸球増多、貧血</td><td></td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>発熱、頭痛、関節痛、全身倦怠感</td><td>浮腫、筋肉痛、CK上昇、ループス様症候群[注2)]</td><td>むくみ、末梢神経障害、めまい、胸部痛、頚部痛</td></tr></table>注 1) 自発報告等による。 注 2) 外国における市販後調査の結果による。	<table><tr><td>血液</td><td>白血球増多</td></tr><tr><td>皮膚</td><td>ざ瘡，多毛，脱毛，色素沈着，皮下溢血，紫斑，線条，そう痒，発汗異常，顔面紅斑，脂肪織炎</td></tr><tr><td>その他</td><td>発熱，疲労感，ステロイド腎症，体重増加，精子数及びその運動性の増減，尿路結石，創傷治癒障害，皮膚・結合組織の菲薄化・脆弱化</td></tr></table>注 1：症状があらわれた場合には投与を中止すること。
	5.高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。	5.高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能（腎機能、肝機能等）が低下しているので、低用量（例えば 750 mg/日）から投与を開始するなど慎重に投与すること。	5.高齢者への投与 高齢者に長期投与した場合，感染症の誘発，糖尿病，骨粗鬆症，高血圧症，後嚢白内障，緑内障等の副作用があらわれやすいので，慎重に投与すること。［「薬物動態」の項参照］
	6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。］	6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。 ［海外において新生児に血液疾患（白血球減少症、血	6.妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，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。［動物試験（ラット，マウス，ウサギ，ハムスター）で催奇形作用が報告されており，ま

表 1　　同種同効品一覧

一般的名称	ブデソニド	メサラジン	プレドニゾロン［日局］
	(2)授乳中の婦人には、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。［母乳中へ移行するとの報告がある。］	小板減少症、貧血）が起きることが報告されており、妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、メサラジンの動物実験では催奇形性は認められていない。］ (2)授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けること。［ヒト母乳中へ移行することが報告されている。また、国内及び海外において乳児に下痢が起きることが報告されている。］	た，新生児に副腎不全を起こすことがある。］ (2)授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。［母乳中へ移行することがある。］
	7.小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（国内での使用経験がない）。	7.小児等への投与 小児等における使用経験は限られている。小児等では、専門医の管理下で安全性と治療の有益性を考慮した上で本剤を使用すること。	7.小児等への投与 (1)低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児の発育抑制があらわれることがあるので，観察を十分に行うこと。 (2)頭蓋内圧亢進症状や高血圧性脳症があらわれることがある。
	8.過量投与 本剤の過量投与に特異的な解毒剤はないので、過量投与の症状があらわれた場合には、必要に応じて胃洗浄、催吐等の適切な処置を行うこと。		
		8.適用上の注意 **服用時**：本剤は二分割して服用可能であるが、放出調節製剤であることより、かまずに服用すること。また、乳鉢による混合粉砕は避けること。 **薬剤交付時**：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	8.適用上の注意 **薬剤交付時：**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，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）

表 1　　同種同効品一覧

一般的名称	ブデソニド	メサラジン	プレドニゾロン［日局］
		とが報告されている。）	
		9.その他の注意 (1)本剤は保存中わずかに着色することがあるが効力に変化はない。 (2)本剤のコーティング剤のエチルセルロースは水に不溶のため、糞便中に白いものがみられることがある。	9.その他の注意 副腎皮質ホルモン剤を投与中の患者にワクチン（種痘等）を接種して神経障害，抗体反応の欠如が起きたとの報告がある。
作成年月日	2015 年 8 月作成	2015 年 7 月	2015 年 3 月
再審査再評価年月日	－	錠 250mg：2008 年 10 月 3 日	1992 年 6 月 3 日
備考			

1.8　添付文書（案）

ゼンタコート®カプセル 3 mg

目次　　頁

目次 2
略語及び専門用語一覧表 3
1.8.1　効能・効果（案）及びその設定根拠 4
1.8.1.1　効能・効果（案） 4
1.8.1.2　設定根拠 4
1.8.2　用法・用量（案）及びその設定根拠 6
1.8.2.1　用法・用量（案） 6
1.8.2.2　設定根拠 7
1.8.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠 7
1.8.4　添付文書（案） 13

表目次

表 1　国内第Ⅲ相臨床試験における投与 8 週後の寛解率（FAS） 4
表 2　国内第Ⅱ相臨床試験における投与 8 週後の寛解率（FAS） 5
表 3　有害事象の概略（国内第Ⅲ相及び第Ⅱ相臨床試験、安全性解析対象集団） 5

略語及び専門用語一覧表

本項で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
CDAI	Crohn’s Disease Activity Index：クローン病活動性指数
D9421-C	Budesonide modified-release capsules：ブデソニド腸溶性徐放顆粒を充填したカプセル
メサラジン	5-aminosalicylic acid：5-アミノサリチル酸

1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果（案）

効能・効果（案）は以下のとおり設定した。

軽症から中等症の活動期クローン病

1.8.1.2 設定根拠

D9421-C（以下、本剤）の効能・効果は、以下に示す回腸又は上行結腸に病変を有する軽度から中等度の活動期クローン病患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）及び国内第Ⅱ相臨床試験（試験 D9421C00002）で得られた本剤の有効性、安全性及び忍容性の検討結果から設定した。いずれも活動期クローン病の寛解導入を目的とした二重盲検試験で、クローン病活動性指数（CDAI スコア）を治験薬の有効性の主要な評価に用いた。これら試験では、有効性主要評価項目を投与 8 週後の寛解率（CDAI スコアが 150 以下と定義した寛解を示した被験者の割合）とした。

国内第Ⅲ相臨床試験

国内第Ⅲ相臨床試験は、活動期クローン病患者での本剤 9 mg を 1 日 1 回投与したときの有効性及び安全性をメサラジン 1 g を 1 日 3 回投与したときと比較する並行群間、二重盲検比較試験であった。

主要な組入れ基準は CDAI スコアが 180 以上 400 以下で、X 線検査、内視鏡検査又は組織学的検査により主要な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活動期クローン病患者であった。

本剤 9 mg 群及びメサラジン 3 g 群に、それぞれ 56 例が割付けられ、全例が治験薬の投与を受けた。本剤 9 mg 群の投与 8 週後の寛解率は、メサラジン 3 g 群の寛解率に対して非劣性（非劣性マージン：－10%、検出力：90%）であることが検証された（表 1）。

表 1　国内第Ⅲ相臨床試験における投与 8 週後の寛解率（FAS）

		投与 8 週後の寛解率			群間比較	
投与群	例数	例（%）	90%信頼区間	差	90%信頼区間	p 値 [a]
D9421-C 9 mg 群	56	17 (30.4)	(21.35,41.17)	5.4	(-8.49,18.94)	0.526
メサラジン 3 g 群	56	14 (25.0)	(16.79,35.52)			

a　p 値はカイ二乗検定を用いて算出した。
90%信頼区間は連続修正なしの Newcombe-Wilson スコア法を用いて算出した。

国内第Ⅱ相臨床試験

国内第Ⅱ相臨床試験は、日本人活動期クローン病患者を対象とした本剤の初めての臨床試験であり、日本人患者での反応を検討するため、プラセボと本剤の 2 用量の 3 群並行群間比較試験であった。

主要な組入れ基準は CDAI スコアが 200 以上で、主要な病変が X 線検査、内視鏡検査又は組織学的検査により回腸、盲腸及び上行結腸またはそのいずれかに限定されている活動期クローン病患者であった。

本剤 9 mg 1 日 1 回群、15 mg 1 日 1 回群及びプラセボ群に、それぞれ 26 例、25 例及び 26 例が割付けられ、全例が治験薬の投与を受けた。9 mg 群及び 15 mg 群の投与 8 週後の寛解率は、それぞれ 23.1%及び 28.0%とほぼ同じであり、有意水準両側 10%で統計的に有意な差は認められなかったが、プラセボ群の寛解率（11.5%）の 2 倍以上を示した（表 2）。

表 2　　国内第Ⅱ相臨床試験における投与 8 週後の寛解率（FAS）

投与群	例数	投与 8 週後の寛解例 [a]	寛解率の 90%信頼区間
D9421-C 9 mg 1 日 1 回群	26	6　(23.1%)	12.4～38.8%
D9421-C 15 mg 1 日 1 回群	25	7　(28.0%)	16.0～44.3%
プラセボ群	26	3　(11.5%)	4.7～25.6%
寛解率の差（90%信頼区間）	D9421-C 9 mg－プラセボ	:11.5%（-6.1～28.7%）	p=0.4654 [b]
	D9421-C 15 mg－プラセボ	:16.5%（-2.1～34.2%）	p=0.1729 [b]
	D9421-C 15 mg－9 mg	: 4.9%（-14.9～24.4%）	p=0.7554 [b]

a：CDAI スコアが ≤150 の例
b：Fisher の直接確率検定

国内臨床試験 2 試験の有害事象の概略を表 3に示す。

以下に示すように、本剤による治療は概して安全で、忍容性は良好であった。

表 3　　有害事象の概略（国内第Ⅲ相及び第Ⅱ相臨床試験、安全性解析対象集団）

	第Ⅲ相臨床試験	第Ⅱ相臨床試験	
	9 mg 1 日 1 回群	9 mg 1 日 1 回群	15 mg 1 日 1 回群
安全性評価例	56	26	25
有害事象発現例	26 (46.4%)	19 (73.1%)	14 (56.0%)
重篤な有害事象の発現例	3 (5.4%)[a]	2 (7.7%)	0 (0.0%)
重度の有害事象の発現例	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
有害事象による中止例	4 (7.1%)[a]	6 (23.1%)	2 (8.0%)
治験薬の因果関係のある有害事象の発現例 [b]	9 (16.1%)[a]	5 (19.2%)	8 (32.0%)

a　同一カテゴリーで複数の事象を発現した被験者は該当するカテゴリー内では 1 例とした。複数のカテゴリーの事象を発現した被験者は該当するカテゴリーごとに 1 例として数えた。
b　因果関係は治験担当医師が判定した。

国内第Ⅲ相臨床試験

重篤な有害事象は 3 例（5.4%；イレウス、下部消化管出血及び腸壁気腫症、各 1 例）に発現したが、いずれも本剤と関連なしと判断された。また、重度の有害事象の発現はなかった。

糖質コルチコイド関連有害事象は、本剤 9 mg 群の 1 例のみ（ざ瘡様皮膚炎）に発現した。当該事象の重症度は軽度であったが、治験担当医師により本剤との関連があると判断され、治験薬を中止した。

主な有害事象（発現頻度 10%以上）は鼻咽頭炎（本剤 9 mg 群 6 例［10.7%］、メサラジン 3 g 群 10 例［17.9%］）であった。

国内第Ⅱ相臨床試験

重篤な有害事象は本剤 9 mg 1 日 1 回群で 2 例（3.9%；イレウス及びクローン病、各 1 例）に発現した。また、重度の有害事象の発現はなかった。

糖質コルチコイド関連有害事象は本剤 9 mg 群で 1 例（ざ瘡）、15 mg 群で 4 例（ざ瘡：2 例、ざ瘡悪化：1 例、満月様顔貌：1 例）に発現した。

主な有害事象（発現頻度 10%以上）は、本剤 9 mg 群でクローン病（19.2%）、貧血（15.4%）、鼻咽頭炎（15.4%）であり、15 mg 群では、ざ瘡（12.0%）及び発疹（12.0%）であった。

以上のとおり、回腸又は上行結腸に病変を有する軽度から中等度の活動期クローン病患者において、本剤の単独投与は標準治療であるメサラジン等の 5-ASA 製剤と同様の寛解導入効果及び好ましい安全性が確認された。

また、本剤の吸収部位を検討した海外試験（08-0204 試験）において、本剤は回腸及び上行結腸以外においても吸収が認められていることから、本剤の薬理作用を考慮すると、本剤の効能・効果において必ずしも病変部位を回腸又は上行結腸に限定する必要はないと考えた。ただし、本剤の回腸及び上行結腸以外の病変に対する有効性に関する情報は得られていないことから、効能・効果を「軽症から中等症の活動期クローン病」と設定するとともに、「1.8.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠」に述べるとおり、「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」と記載した。

1.8.2　用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1　用法・用量（案）

用法・用量（案）は以下のとおり設定した。

通常、成人にはブデソニドとして 9 mg を 1 日 1 回朝経口投与する。

1.8.2.2　　設定根拠

欧米における回腸及び/又は上行結腸に病変を有する軽度から中等度のクローン病の寛解導入を目的とした本剤の承認用法・用量は、9 mg 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。

国内で実施された第 I 相試験（試験 D9421C00001 及び D9421C00006）の成績から、日本人と欧米人の安全性及び薬物動態は同様であることが示唆された。このことから、日本人クローン病患者においても同様に本剤 9 mg が至適用量となることが期待された。外国で実施された 3 用量の本剤及びプラセボによる用量反応試験（試験 08-3001）では、本剤 3 mg 投与における寛解率はプラセボと比較して統計学的有意差は示されず、9 mg 及び 15 mg 投与では有意差が得られた。この結果を踏まえ、本剤 9 mg 及び 15 mg を検討用量とし、その有効性及び安全性をプラセボを対照として検討する国内第Ⅱ相臨床試験を実施した。なお、活動期クローン病の日本人患者数が少ないことから、用量反応性試験として本剤の 3 用量に少数例ずつ患者を割付けるよりも、2 用量に割付けてより適切な評価を行う方が望ましいと考えられた。

国内第Ⅱ相臨床試験おいて本剤 9 mg/日及び 15 mg/日投与は、プラセボの 2 倍以上の高い寛解率を示した。また、15 mg 群と比較して、9 mg 群では治験薬と因果関係のある有害事象の発現率が低く、糖質コルチコイド関連有害事象の発現率も低かった。

当該結果に基づき、国内での本剤の臨床用量を 9 mg と設定し、主要な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し、CDAI スコアが 180 以上 400 以下である軽度から中等度の活動期クローン病患者を対象として、投与 8 週後の寛解率をメサラジン 1 g 1 日 3 回投与と比較する国内第Ⅲ相臨床試験（試験 D9423C00001）を実施した。

国内第Ⅲ相臨床試験における本剤 9 mg を 1 日 1 回 8 週投与時の寛解率は、メサラジン 1 g 1 日 3 回投与の寛解率に対して非劣性であることが検証され、安全性において特に問題が認められなかった。

以上のことから、軽度から中等度の活動期クローン病患者に対し、寛解導入を目的とした本剤の単独投与又は既に栄養療法や薬物治療が行われている患者に対して併用投与する場合の推奨用法・用量は 9 mg 1 日 1 回、8 週間投与であることが示された。ただし、臨床現場では一律に 8 週間で投与を中止することが困難な場合も一定程度想定されることから、用法・用量に 8 週間と規定せず、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞で 8 週間を目安に投与継続の必要性について検討するよう注意喚起することとした。

1.8.3　　使用上の注意（案）及びその設定根拠

本剤の「使用上の注意」は、本剤の企業中核データシート（CCDS）、既承認のブデソニド吸入剤（販売名：パルミコートタービュヘイラー、パルミコート吸入液）及び類薬（プレドニン錠）の使用上の注意を参考に検討し作成した。

使用上の注意（案）	設定根拠
【禁忌】（次の患者には投与しないこと） 1.　本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 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。］	「禁忌」の項 ブデソニド吸入剤の使用上の注意/禁忌及びCCDSを参考に設定した。 ブデソニド吸入剤の使用上の注意/禁忌を参考に設定した。
<用法・用量に関連する使用上の注意> 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（【臨床成績】の項参照）。 2.　本剤を中止する場合は、用量を徐々に減量すること（「重要な基本的注意」及び【臨床成績】の項参照）。	「用法・用量に関連する使用上の注意」の項 本剤は糖質コルチコイドであるブデソニドを小腸及び結腸近位部にて放出するよう設計された腸溶性徐放顆粒を充填したカプセル剤のため局所に作用し、糖質コルチコイドの全身作用は、弱いとされているものの、漫然と投与を継続しないよう添付文書において注意喚起することが適切であるため、設定した。 国内第 II 相試験及び第 III 相試験において、本剤9mg/日群は、8 週間投与後、投与中止にあたり 1 週目に 6mg に減量し、2 週目に投与中止していた。本剤を中止する場合は、臨床試験に準じて用量を徐々に減量するよう添付文書において注意喚起することが適切であるため、設定した。
1.　慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 結核性疾患の患者［症状が増悪するおそれがある。］ (2) 感染症の患者［症状が増悪するおそれがある。］ (3) 高血圧症の患者［症状が増悪するおそれがある。］ (4) 糖尿病の患者［症状が増悪するおそれがある。］ (5) 骨粗鬆症の患者［症状が増悪するおそれがある。］ (6) 消化性潰瘍の患者［症状が増悪するおそれがある。］ (7) 緑内障の患者［症状が増悪するおそれがある。］ (8) 後嚢白内障の患者［症状が増悪するおそれがある。］ (9) 重度の肝機能障害のある患者［本剤は主に	「1.　　慎重投与」の項 ブデソニド吸入剤の使用上の注意/原則禁忌を参考に設定した。 ブデソニド吸入剤の使用上の注意/慎重投与を参考に設定した。 本剤の CCDS を参考に設定した。 本剤の CCDS を参考に設定した。 本剤の CCDS を参考に設定した。 本剤の CCDS を参考に設定した。 本剤の CCDS を参考に設定した。 本剤の CCDS 及び類薬（ステロイド剤）の使用上の注意を参考に設定した。 本剤の欧米の添付文書を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
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。］	
2.　　重要な基本的注意 (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（【臨床成績】の項参照）。	「2.　　重要な基本的注意」の項 本剤の吸収部位を検討した海外試験（08-0204 試験）において本剤は回腸及び上行結腸以外においても吸収が認められていることから、本剤の薬理作用を考慮し、本剤の効能・効果において必ずしも病変部位を回腸又は上行結腸に限定していない。ただし、本剤の回腸及び上行結腸以外の病変に対する有効性に関する情報は得られていないことから、設定した。
(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。	本剤の CCDS を参考に設定した。
(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ので、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全身性ステロイド剤を投与するなど適切な処置を行うこと。	本剤の CCDS を参考に設定した。
(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。	本剤の CCDS を参考に設定した。
(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。	本剤の CCDS を参考に設定した。
(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。	本剤の CCDS を参考に設定した。
(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	本剤の CCDS を参考に設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>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。
(8) 副腎皮質ステロイド剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、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。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。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。</td><td>類薬の使用上の注意/重要な基本的注意を参考に設定した。</td></tr>
<tr><td>3.　　相互作用
本剤は、主として代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>CYP3A4 阻害剤
イトラコナゾール等</td><td>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ので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>グレープフルーツ、グレープフルーツジュース</td><td>本剤の服用中は摂取しないよう注意すること。</td><td>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。</td></tr>
</table></td><td>「3.　　相互作用」の項
本剤の CCDS 及びブデソニド吸入剤の使用上の注意/相互作用を参考に設定した。</td></tr>
<tr><td>4.　　副作用
国内で実施された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</td><td>「4.　　副作用」の項
国内臨床試験の結果及び本剤の CCDS を参考に設定した。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>使用上の注意（案）</td><td>設定根拠</td></tr>
<tr><td>れた安全性評価対象例 82 例中 14 例（17.1%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主なものは、ざ瘡（ざ瘡様皮膚炎を含む）2 例（2.4%）、便秘 2 例（2.4%）、肝機能異常（肝機能検査異常を含む）2 例（2.4%）であった。（申請時）
その他の副作用
以下の副作用があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><td></td><td>1%～10%未満</td><td>0.1%～1%未満</td><td>0.1%未満</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>発疹、蕁麻疹*</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>内分泌系</td><td>クッシング様症状（ざ瘡、満月様顔貌等）、月経異常*</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>神経過敏*、不眠*、気分動揺*</td><td>振戦*</td><td></td></tr>
<tr><td>眼</td><td>霧視*</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>循環器</td><td>動悸*</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>便秘、消化不良</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>筋・骨格系</td><td>筋痙攣*</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>肝機能異常</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td>低カリウム血症*</td><td></td><td>アナフィラキシー**</td></tr>
</table>
* 海外臨床試験で認められた副作用
** 海外製造販売後情報で認められた副作用</td><td></td></tr>
<tr><td>5.　　高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</td><td>「5.　高齢者への投与」の項
ブデソニド吸入剤の使用上の注意/高齢者への投与を参考に設定した。</td></tr>
<tr><td>6.　　妊婦、産婦、授乳婦等への投与
(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。］
(2) 授乳中の婦人には、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。［母乳中へ移行するとの報告がある。］</td><td>「6.　妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項
ブデソニド吸入剤の使用上の注意/妊婦、産婦、授乳婦等への投与を参考に設定した。

本剤の米国添付文書及びブデソニド含有配合剤の使用上の注意/妊婦、産婦、授乳婦等への投与を参考に設定した。</td></tr>
<tr><td>7.　　小児等への投与
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に</td><td>「7.　小児等への投与」の項
ブデソニド吸入剤の使用上の注意/小児等への投</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
対する安全性は確立していない（国内での使用経験がない）。	与を参考に設定した。
8.　　過量投与 本剤の過量投与に特異的な解毒剤はないので、過量投与の症状があらわれた場合には、必要に応じて胃洗浄、催吐等の適切な処置を行うこと。	「8.　　過量投与」の項 本剤の CCDS を参考に設定した。

1.8.4　　添付文書（案）

日本標準商品分類番号

処方箋医薬品：
注意－医師等の処方箋により使用すること

最新の添付文書を参照すること

承認番号	
薬価収載	201X 年 YY
販売開始	201X 年 YY
国際誕生	1995 年 3 月

貯　　法：室温保存 使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること

クローン病治療剤

ゼンタコート®カプセル 3mg
ブデソニド腸溶性顆粒充填カプセル
Zentacort® Capsules 3mg

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）
1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
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。］

【組成・性状】

1. 組成

販売名	ゼンタコート®カプセル 3mg
成分･含量 (1 カプセル中)	ブデソニド 3mg
添加物	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

2. 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	うすい灰色（ボディ） くすんだ黄赤（キャップ）
大きさ	1 号カプセル
重量	約 0.43g
識別コード	CIR3mg

【効能・効果】

軽症から中等症の活動期クローン病

【用法・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。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
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（【臨床成績】の項参照）。
2. 本剤を中止する場合は、用量を徐々に減量すること（「重要な基本的注意」及び【臨床成績】の項参照）。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 結核性疾患の患者［症状が増悪するおそれがある。］
(2) 感染症の患者［症状が増悪するおそれがある。］
(3) 高血圧症の患者［症状が増悪するおそれがある。］
(4) 糖尿病の患者［症状が増悪するおそれがある。］
(5) 骨粗鬆症の患者［症状が増悪するおそれがある。］
(6) 消化性潰瘍の患者［症状が増悪するおそれがある。］
(7) 緑内障の患者［症状が増悪するおそれがある。］
(8) 後嚢白内障の患者［症状が増悪するおそれがある。］
(9) 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。］

2. 重要な基本的注意

(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（【臨床成績】の項参照）。
(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。
(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ので、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。
(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。
(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。
(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。
(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。
(8) 副腎皮質ステロイド剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、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。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。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。

3. 相互作用

本剤は、主として代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。

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	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ので、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	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。

4. 副作用

国内で実施された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 を投与された安全性評価対象例 82 例中 14 例（17.1%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主なものは、ざ瘡（ざ瘡様皮膚炎を含む）2 例（2.4%）、便秘 2 例（2.4%）、肝機能異常（肝機能検査異常を含む）2 例（2.4%）であった。（申請時）

その他の副作用

以下の副作用があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	1～10%未満	0.1～1%未満	0.1%未満
皮膚	発疹、蕁麻疹*		
内分泌系	クッシング様症状（ざ瘡、満月様顔貌等）、月経異常*		

精神神経系	神経過敏*、不眠*、気分動揺*	振戦*	
眼	霧視*		
循環器	動悸*		
消化器	便秘、消化不良		
筋・骨格系	筋痙攣*		
肝臓	肝機能異常		
その他	低カリウム血症*		アナフィラキシー**

* 海外臨床試験で認められた副作用

** 海外製造販売後情報で認められた副作用

5. **高齢者への投与**

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. **妊婦、産婦、授乳婦等への投与**

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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[1]。］

(2) 授乳中の婦人には、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。[母乳中へ移行するとの報告がある[2]。]

7. **小児等への投与**

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（国内での使用経験がない）。

8. **過量投与**

本剤の過量投与に特異的な解毒剤はないので、過量投与の症状があらわれた場合には、必要に応じて胃洗浄、催吐等の適切な処置を行うこと。

【薬物動態】

1. **血漿中濃度**

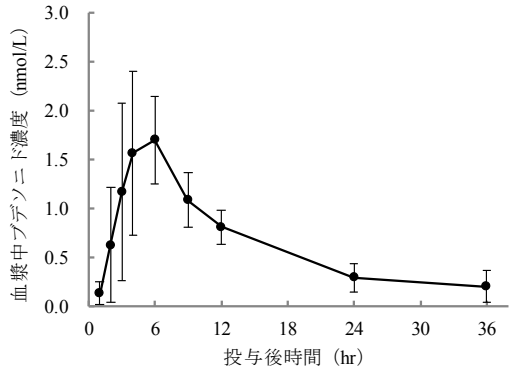
(1) 単回経口投与時の血漿中濃度

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）

(2) 反復経口投与時の血漿中濃度

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）

(3) 活動期クローン病患者の血漿中濃度

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]。

2. **バイオアバイラビリティ（外国人データ）**

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]。

3. **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[7]。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[8]。

4. **排泄（外国人データ）**

健康成人男性に ^{3}H 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[9]。

5. **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[10]。

6. **薬物相互作用（外国人データ）**

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[6,11]。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]。

7. **肝機能障害者における薬物動態（外国人データ）**

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[12]。

【臨床成績】

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
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*	0.526	

* カイ二乗検定

【薬効薬理】

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[14]、好酸球数増加[15,16]、血管透過性亢進[17]並びに炎症性浮腫形成[18]などの抑制が知られている。

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]。

(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[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[21]。

2. **全身への影響**

(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]。

(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]。

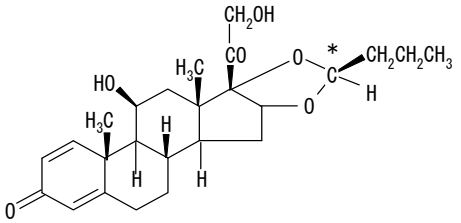
(3) 外国人クローン病患者に本剤（最高用量 9mg/日）又はプレドニゾロン（最高用量 40mg/日）を疾患の活動度に応じた用量で最長 2 年間投与したとき、ステロイドによる治療歴のない患者群では、本剤による骨塩量減少はプレドニゾロンに比べて有意に小さかった [25]。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ブデソニド（Budesonide）（JAN）

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

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。

分子式：$C_{25}H_{34}O_6$

分子量：430.53

融　点：約 240℃（分解）

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。

【包装】

ゼンタコートカプセル 3mg：瓶 100 カプセル

【主要文献】

1) 迎野ほか: 基礎と臨床 19(10) 5093, 1985
2) Fält A., et al.: J Allergy Clin Immunol. 120(4), 798, 2007
3) 社内資料（日本人健康成人男性における薬物動態, 2005）
4) Yasuo S., et al. : Journal of Crohn's and Colitis, 7, 239, 2013
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）
5) Edsbäcker, S., et al.: Aliment. Pharmacol. Ther., 17, 525, 2003
6) Edsbäcker, S., et al.: Clin. Pharmacokinet., 43, 803, 2004
7) Dahlberg, E., et al.: Mol. Pharmacol., 25, 70, 1984
8) Jönsson, G., et al.: Drug Metab. Dispos., 23, 137, 1995
9) 社内資料（ヒトにおける代謝排泄, 1984）
10) 社内資料（血漿蛋白結合, 1995）
11) Seidegård, J.: Clin. Pharmacol. Ther., 68, 13, 2000
12) 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）
13) 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）
14) Linden, M., et al.: Pulm. Pharmacol., 7, 43, 1994
15) Woolley, M.J., et al.: J. Appl. Physiol., 77, 1303, 1994
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, 1995）
17) Svensjö, E., et al.: Prog. Resp. Res., 19, 173, 1985
18) Brattsand, R., et al.: Amsterdam, Excerpta Medica. Proceeding from a Symposium in Basel, 145, 1984
19) Gustafsson, B., et al.: Scand. J. Gastroenterol., 36, 1062, 2001
20) Miller-Larsson, A., et al.: Aliment. Pharmacol. Ther., 15, 2019, 2001
21) Wieslander E., et al. : Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 19, 477, 1998
22) Edsbäcker, S., et al.: Aliment. Pharmacol. Ther., 13, 219, 1999
23) Rutgeerts, P., et al.: N. Engl. J. Med., 331, 842, 1994
24) Campieri, M., et al.: Gut, 41, 209, 1997
25) Schoon, E.J., et al.: Clin. Gastroenterol. Hepatol., 3, 113, 2005

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

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）

製造発売元
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

1.9　一般的名称に係る文書
ゼンタコート®カプセル 3mg

1.9.1　JAN

（日本名）ブデソニド

（英　名）Budesonide

化学名：

（日本名）：(+)-[(*RS*)-16α,17α-ブチリデンジオキシ-11β,21-ジヒドロキシ-1,4-プレグナジエン-3,20-ジオン]

（英　名）：(+)-[(*RS*)-16α,17α-butylidenedioxy-11β,21-dihydroxy-1,4-pregnadiene-3,20-dione]

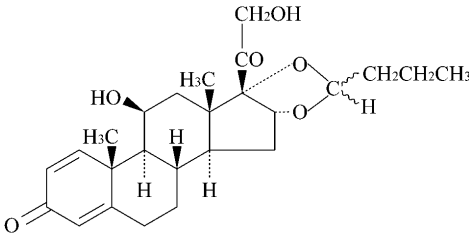
1.9.2　INN

Budesonide

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
ゼンタコート®カプセル 3mg

1.10.1　　現行

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td colspan="6">(+)-[(RS)-16 ｱﾙﾌｧ,17 ｱﾙﾌｧ-ﾌﾞﾁﾘﾃﾞﾝｼﾞｵｷｼ-11 ﾍﾞｰﾀ,21-ｼﾞﾋﾄﾞﾛｷｼ-1,4-ﾌﾟﾚｸﾞﾅｼﾞｴﾝ-3,20-ｼﾞｵﾝ]（別名ブデソニド）及びその製剤</td></tr>
<tr><td>構　造　式</td><td colspan="6"></td></tr>
<tr><td>効 能・効 果</td><td colspan="6">パルミコートタービュヘイラー、パルミコート吸入液：気管支喘息</td></tr>
<tr><td>用 法・用 量</td><td colspan="6">パルミコートタービュヘイラー：
通常、成人には、ブデソニドとして 1 回 100～400 μg を 1 日 2 回吸入投与する。なお、症状に応じて増減するが、1 日の最高量は 1600 μg までとする。
通常、小児には、ブデソニドとして 1 回 100～200 μg を 1 日 2 回吸入投与する。なお、症状に応じて増減するが、1 日の最高量は 800 μg までとする。また、良好に症状がコントロールされている場合は 100 μg1 日 1 回まで減量できる。</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="6">パルミコート吸入液：
通常、成人にはブデソニドとして 0.5 mg を 1 日 2 回または 1 mg 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 2 mg までとする。
通常、小児にはブデソニドとして 0.25 mg を 1 日 2 回または 0.5 mg 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 1 mg までとする。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td>劇薬</td><td>製剤（1 個中 22.4mg 以下を含有する吸入剤を除く。）</td><td>指定</td><td>原体・製剤</td><td>処方箋医薬品</td><td>製剤</td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td colspan="6">製剤：
パルミコート 100μg タービュヘイラー112 吸入（1 吸入中ブデソニド 100 μg、1 容器中ブデソニド 11.2 mg 含有）
パルミコート 200μg タービュヘイラー56 吸入（1 吸入中ブデソニド 200 μg、1 容器中ブデソニド 11.2 mg 含有）
パルミコート 200μg タービュヘイラー112 吸入（1 吸入中ブデソニド 200 μg、1 容器中ブデソニド 22.4 mg 含有）
パルミコート吸入液 0.25mg（1 アンプル中ブデソニド 0.25 mg 含有）
パルミコート吸入液 0.5mg（1 アンプル中ブデソニド 0.5 mg 含有）</td></tr>
</table>

毒　　性

急性

LD_{50} (mg/kg)		経口	皮下	腹腔内	静脈内	吸入
ﾏｳｽ	♂	>10000	53.6	179	131	>100
	♀	>4750	57.7	300	124	>100
ﾗｯﾄ	♂	>3200	58.4	284	98.9	>68
	♀	>3200	94.1	138	105	>68
ｲﾇ	♂♀		173			>1

亜急性

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (μg/kg/日)	無毒性量 (μg/kg/日)	主な所見
ﾗｯﾄ	4 週	皮下	0.1, 1, 10	< 0.1	いずれの試験においても通常ｺﾙﾁｺｽﾃﾛｲﾄﾞ投与時に予想される変化がみられたのみであった
ﾗｯﾄ	13 週	塗布(軟膏)	100, 500*	< 100	
	〃	〃 (ｸﾘｰﾑ)	100, 500*	< 100	
ｳｻｷﾞ	2 カ月	〃 (軟膏)	約 6, 24*	約 6	
ｲﾇ	13 週	〃 (〃)	5, 100**	< 5	
ﾗｯﾄ	13 週	吸入	♂ 21, 70, 315 ♀ 37, 139, 540	♂ < 21 ♀ < 37	体重増加抑制、白血球･ﾘﾝﾊﾟ球減少
ｲﾇ	6 週	吸入	♂ 17, 52, 180 ♀ 21, 67, 225	♂ 52 ♀ 67	高用量群における副腎・胸腺重量低下

慢性

ﾗｯﾄ	26 週	皮下	0.01, 0.1, 5, 20, 80	5～20	いずれの試験においても通常ｺﾙﾁｺｽﾃﾛｲﾄﾞ投与時に予想される変化がみられたのみであった
ｳｻｷﾞ	6 カ月	塗布(軟膏)	約 3, 8*	約 3	
ﾗｯﾄ	1 年	吸入	♂ 4, 6, 35 ♀ 7, 11, 65	♂ < 4 ♀ < 7	高用量群における体重増加抑制、白血球･ﾘﾝﾊﾟ球減少
ｲﾇ	6 カ月	吸入	♂ 16, 61, 171 ♀ 20, 62, 209	♂ 16 ♀ 20	ｺﾙﾁｿﾞｰﾙ値低下、高用量群における副腎重量低下と胸腺退縮
	12 カ月	吸入	♂ 18, 51, 169 ♀ 18, 62, 227	♂ 18 ♀ < 18	胸腺の退縮、高用量群における副腎重量低下とｺﾙﾁｿﾞｰﾙ値低下

	反復投与	幼若ﾗｯﾄ	1 カ月	吸入	2.1, 9.7, 47	2.1	9.7 μg/kg 以上で体重増加抑制、胸腺重量の減少、気管支ﾘﾝﾊﾟ組織の低形成
		成熟ﾗｯﾄ	1 カ月	吸入	0.28, 3.3, 43	3.3	43 μg/kg で体重増加抑制、胸腺重量の減少
		幼若ﾗｯﾄ	3 カ月	皮下	0.2, 2, 20	2	20 μg/kg で体重増加抑制、胸腺・脾臓重量の減少、ﾘﾝﾊﾟ組織の低形成、長骨成長板の軽度変化、骨髄細胞の減少
		幼若ｲﾇ (2 週齢)	3 カ月	吸入	1.8, 7.5, 37	< 1.8	7.5 μg/kg 以上で胸腺・副腎・肺重量の減少、副腎皮質の萎縮、回腸ﾊﾟｲｴﾙ板・脾臓のﾘﾝﾊﾟ球減少、1.8 μg/kg 以上で体重増加抑制、ｺﾙﾁｿﾞｰﾙ値の低下
		幼若ｲﾇ (5 週齢)	3 カ月	吸入	1.6, 8, 40	1.6	40 μg/kg で体重増加抑制、脾臓・肺重量の減少、肝重量の増加、8 μg/kg 以上で胸腺・副腎重量の減少、副腎皮質の萎縮、ｺﾙﾁｿﾞｰﾙ値の低下
		幼若ﾗｯﾄ	6 カ月	吸入	7.3, 211	< 7.3	211 μg/kg で体重増加抑制、胸腺・副腎・脾臓重量の減少、7.3 μg /kg 以上で胸腺萎縮、脾臓・ﾘﾝﾊﾟ節のﾘﾝﾊﾟ球枯渇

<table>
<tr><td>副　作　用</td><td>パルミコートタービュヘイラー（成人を対象とした臨床試験及び特別調査）：
副作用発現率　48 / 1171 = 4.1%
副作用の種類　件数
発声障害　11
咽喉頭疼痛　6
咳嗽　6
口腔カンジダ症　4
咽頭刺激感　3
悪心　3　等
パルミコートタービュヘイラー（小児を対象とした臨床試験）：
副作用発現率　4 / 123 = 3.3%
副作用の種類　件数
発声障害　2
咽喉炎　1
鼻出血　1
血中コルチゾール減少　1</td></tr>
<tr><td></td><td>パルミコート吸入液（乳幼児を対象とした臨床試験）：
副作用発現率　164 / 1554 = 10.6%
副作用の種類　件数
カンジダ症　47
精神運動亢進　17
口腔カンジダ症　16
口腔咽頭痛　13
頭痛　11
咳嗽　10　等
パルミコート吸入液（成人を対象とした臨床試験）：
副作用発現率　15 / 105 = 14.3%
副作用の種類　件数
口腔咽頭不快感　5
口腔咽頭痛　2</td></tr>
<tr><td>会　　社</td><td>アストラゼネカ株式会社　製剤　パルミコート 100μg タービュヘイラー112 吸入：輸入
パルミコート 200μg タービュヘイラー56 吸入：輸入
パルミコート 200μg タービュヘイラー112 吸入：輸入
パルミコート吸入液 0.25mg：輸入
パルミコート吸入液 0.5mg：輸入</td></tr>
</table>

*原末換算量

1.10.2　　変更

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td colspan="7"></td></tr>
<tr><td>構　造　式</td><td colspan="7"></td></tr>
<tr><td>効 能・効 果</td><td colspan="7">ゼンタコートカプセル 3mg：回腸又は上行結腸に病変を有する軽度から中等度の活動期クローン病</td></tr>
<tr><td>用 法・用 量</td><td colspan="7">ゼンタコートカプセル 3mg：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。通常 8 週間までの投与とする。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td colspan="7"></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td colspan="7">製剤：ゼンタコートカプセル 3mg（1 カプセル中ブデソニド 3 mg 含有）</td></tr>
<tr><td rowspan="5">毒　　性</td><td>単回投与</td><td>動物種</td><td colspan="2">投与経路</td><td colspan="2">概略の致死量</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td></td><td>サル</td><td colspan="2">経口</td><td colspan="2">>10 mg/kg</td><td>なし</td></tr>
<tr><td rowspan="3">反復投与</td><td>動物種</td><td>投与期間</td><td>投与経路</td><td>投与量
(mg/kg/日)</td><td>無毒性量
(mg/kg/日)</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>4 週間</td><td>経口</td><td>0.1, 0.33, 1</td><td>♂♀　1</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>26 週間</td><td>経口</td><td>0.5, 2, 5</td><td>♂♀　0.5</td><td>体重増加抑制及び体重減少、血漿中ｺﾙﾁｿﾞｰﾙ濃度低下、血漿中蛋白/ｸﾞﾛﾌﾞﾘﾝ濃度の上昇並びに血漿中ｸﾞﾙｺｰｽ濃度の上昇（雌のみ）、肝重量増加及び副腎重量減少並びに胸腺の細胞充実性低下及び副腎皮質萎縮（いずれも糖質ｺﾙﾁｺｲﾄﾞ作用に関連）</td></tr>
<tr><td colspan="7"></td></tr>
<tr><td>副　作　用</td><td colspan="7">ゼンタコートカプセル（クローン病を対象とした臨床試験）：
副作用発現率　22 /107 = 20.6%
副作用の種類　　件数
ざ瘡　4
肝機能検査異常　3
発疹　2
便秘　2　　等</td></tr>
<tr><td>会　　社</td><td colspan="7">ゼリア新薬工業株式会社　製剤　ゼンタコートカプセル 3mg：輸入</td></tr>
</table>

1.12 添付資料一覧
一般名:ブデソニド

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
第3部(モジュール3) 品質に関する文書						
3.2 データ又は報告書						
3.2.S 原薬(Budesonide)						
3.2.S.1 一般情報						
3.2.S.1.1	-	S.1.1 NOMENCLATURE	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.2	-	S.1.2 STRUCTURE	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.3	-	S.1.3 GENERAL PROPERTIES	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2 製造						
3.2.S.2.1	-	S.2.1 MANUFACTURER(S)	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.2	-	S.2.2 DESCRIPTION OF MANUFACTURING PROCESS AND PROCESS CONTROLS FOR DRUG SUBSTANCE	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3	-	S.2.3 CONTROL OF MATERIALS	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4	-	S.2.4 CONTROLS OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES FOR DRUG SUBSTANCE	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5	-	S.2.5 PROCESS VALIDATION AND-OR EVALUATION FOR DRUG SUBSTANCE	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6	-	S.2.6 MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.3 特性						
3.2.S.3	-	S.3 CHARACTERISATION	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4 原薬の管理						
3.2.S.4	-	S.4 CONTROL OF DRUG SUBSTANCE	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質						
3.2.S.5	-	S.5 REFERENCE STANDARDS OR MATERIALS	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系						
3.2.S.6	-	S.6 CONTAINER CLOSURE SYSTEM FOR DRUG SUBSTANCE	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.7 安定性						
3.2.S.7	-	S.7 STABILITY FOR DRUG SUBSTANCE	-	海外	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧
一般名:ブデソニド

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別
3.2.P 製剤（ゼンタコート®カプセル 3mg）						
3.2.P.1 製剤及び処方						
3.2.P.1	-	P.1 DESCRIPTION AND COMPOSITION OF THE DRUG PRODUCT	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯						
3.2.P.2.1	-	P.2.1 COMPONENTS OF THE DRUG PRODUCT	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.1	-	P.2.1.1 Drug substance	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.1	-	P.2.1.2 Excipients	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.2	-	P.2.2 PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT - DRUG PRODUCT	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.2	-	P.2.2.1 Formulation development	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.2	-	P.2.2.2 Overages	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.2	-	P.2.2.3 Physicochemical and biological properties of the drug product	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.3	-	P.2.3 PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT - MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.4	-	P.2.4 PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT - CONTAINER CLOSURE SYSTEM	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.5	-	P.2.5 PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT - MICROBIOLOGICAL ATTRIBUTES	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.6	-	P.2.6 PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT - COMPATIBILITY	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3 製造						
3.2.P.3.1	-	P.3.1 MANUFACTURER(S)	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.2	-	P.3.2 BATCH FORMULA FOR DRUG PRODUCT	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.3	-	P.3.3 DESCRIPTION OF MANUFACTURING PROCESS AND PROCESS CONTROLS FOR DRUG PRODUCT	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.4	-	P.3.4 CONTROLS OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES FOR DRUG PRODUCT	-	海外	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧
一般名:ブデソニド

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別
3.2.P.3.5	-	P.3.5 PROCESS VALIDATION AND-OR EVALUATION FOR DRUG PRODUCT	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4 添加剤の管理						
3.2.P.4.1	-	P.4.1 SPECIFICATIONS FOR EXCIPIENTS	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.2	-	P.4.2 ANALYTICAL PROCEDURES FOR EXCIPIENTS	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.3	-	P.4.3 VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES FOR EXCIPIENTS	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.4	-	P.4.4 JUSTIFICATION OF EXCIPIENT SPECIFICATIONS	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.5	-	P.4.5 EXCIPIENTS OF HUMAN OR ANIMAL ORIGIN	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.6 新規添加剤 該当なし						
3.2.P.5 製剤の管理						
3.2.P.5.1	-	SPECIFICATION FOR BUDESONIDE MODIFIED-RELEASE CAPSULES, 3 mg	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2	-	P.5.2 ANALYTICAL PROCEDURES FOR DRUG PRODUCT	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2	-	ANALYTICAL PROCEDURE FOR APPEARANCE	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2	-	ANALYTICAL PROCEDURE FOR DISINTEGRATION TIME	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2	-	ANALYTICAL PROCEDURE FOR IDENTITY BY LIQUID CHROMATOGRAPHY	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2	-	ANALYTICAL PROCEDURE FOR CONTENT BY LIQUID CHROMATOGRAPHY	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2	-	ANALYTICAL PROCEDURE FOR CONTENT UNIFORMITY BY LIQUID CHROMATOGRAPHY	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2	-	ANALYTICAL PROCEDURE FOR DRUG RELEASE AT pH 1.2	-	海外	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧
一般名:ブデソニド

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別
3.2.P.5.2	-	ANALYTICAL PROCEDURE FOR DRUG RELEASE AT pH 7.5	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3	-	VALIDATION REPORT FOR ANALYTICAL PROCEDURE FOR IDENTITY BY LIQUID CHROMATOGRAPHY	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3	-	VALIDATION REPORT FOR ANALYTICAL PROCEDURE FOR CONTENT AND CONTENT UNIFORMITY BY LIQUID CHROMATOGRAPHY	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3	-	VALIDATION REPORT FOR ANALYTICAL PROCEDURE FOR DRUG RELEASE AT pH 1.2	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3	-	VALIDATION REPORT FOR ANALYTICAL PROCEDURE FOR DRUG RELEASE AT pH 7.5	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4	-	P.5.4 BATCH ANALYSES FOR DRUG PRODUCT	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.5	-	P.5.5 CHARACTERISATION OF IMPURITIES IN DRUG PRODUCT	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.6	-	P.5.6 JUSTIFICATION OF SPECIFICATION FOR DRUG PRODUCT	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質						
3.2.P.6	-	P.6 REFERENCE STANDARDS OR MATERIALS FOR DRUG PRODUCT	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系						
3.2.P.7	-	P.7 CONTAINER CLOSURE SYSTEM FOR DRUG PRODUCT	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.8 安定性						
3.2.P.8.1	-	P.8.1 STABILITY SUMMARY AND CONCLUSION FOR DRUG PRODUCT	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.1	-	STABILITY CONCLUSION FOR DRUG PRODUCT	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.2	-	P.8.2 POST-APPROVAL STABILITY PROTOCOL AND STABILITY COMMITMENT FOR DRUG PRODUCT	-	海外	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧
一般名:ブデソニド

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
3.2.P.8.3	-	P.8.3 STABILITY DATA FOR DRUG PRODUCT	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3	-	P.8.3 STABILITY DATA FOR DRUG PRODUCT – SUPPORTIVE DATA	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3	-	ANALYTICAL PROCEDURE FOR STABILITY TESTING OF CHROMATOGRAPHIC IMPURITIES AND DEGRADATION PRODUCTS BY LIQUID CHROMATOGRAPHY	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3	-	ANALYTICAL PROCEDURE FOR STABILITY TESTING OF CHROMATOGRAPHIC IMPURITIES AND DEGRADATION PRODUCTS BY LIQUID CHROMATOGRAPHY - 11- KETOBUDESONIDE	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3	-	VALIDATION REPORT FOR ANALYTICAL PROCEDURE FOR STABILITY TESTING OF CHROMATOGRAPHIC IMPURITIES AND DEGRADATION PRODUCTS	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3	-	VALIDATION REPORT FOR ANALYTICAL PROCEDURE FOR STABILITY TESTING OF CHROMATOGRAPHIC IMPURITIES AND DEGRADATION PRODUCTS - 11- KETOBUDESONIDE	-	海外	社内資料	評価
3.2.A その他						
3.2.A.1 製造施設及び設備 該当なし						
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価 該当なし						
3.2.A.3 添加剤 該当なし						
3.2.R 各極の要求資料 該当なし						
3.3 参考文献 該当なし						

1.12 添付資料一覧
一般名:ブデソニド

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
第4部(モジュール4) 非臨床試験報告書						
4.2 試験報告書						
4.2.1 薬理試験						
4.2.1.1 効力を裏付ける試験						
4.2.1.1.1	Gustafsson B et al.	Topical and oral anti-inflammatory activity of budesonide compared with oral prednisolone in an animal model using allergen-induced gut mucosal exudation of plasma as a marker	-	海外	Scand J Gastroenterol	参考
4.2.1.1.2	Boyd AJ et al.	Effects of plain and controlled-ileal-release budesonide formulations in experimental ileitis	-	海外	Scand J Gastroenterol	参考
4.2.1.1.3	AstraZeneca	850-RD-0383: Uptake and retention of locally administered ^{3}H-budesonide and ^{3}H-prednisolone 21-disodium phosphate in rat ileum *in vivo*	～ 20■年■月	海外	社内資料	評価
4.2.1.2 副次的薬理試験 該当なし						
4.2.1.3 安全性薬理試験 該当なし						
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験 該当なし						
4.2.2 薬物動態試験						
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書 該当なし						
4.2.2.2 吸収 該当なし						
4.2.2.3 分布 該当なし						
4.2.2.4 代謝 該当なし						
4.2.2.5 排泄 該当なし						

1.12 添付資料一覧
一般名:ブデソニド

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
4.2.2.6 薬物動態的薬物相互作用(非臨床) 該当なし						
4.2.2.7 その他の薬物動態試験 該当なし						
4.2.3 毒性試験						
4.2.3.1 単回投与毒性試験						
4.2.3.1.1	AstraZeneca	ARA 182 Budesonide: Pharmacokinetic study in male cynomolgus monkeys	19[redacted]年[redacted]月 ～ 19[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.2 反復投与毒性試験						
4.2.3.2.1	AstraZeneca	ARA 181-G Budesonide CIR: Preliminary oral toxicity study in cynomolgus monkeys (repeated dosage for 4 weeks)	19[redacted]年[redacted]月 ～ 19[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.2.2	AstraZeneca	ARA 183 Budesonide CIR: Toxicity to cynomolgus monkeys by repeated oral administration for 26 weeks (final report)	19[redacted]年[redacted]月 ～ 19[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.3 遺伝毒性試験						
4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験 該当なし						
4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験 該当なし						
4.2.3.4 がん原生試験						
4.2.3.4.1 長期がん原生試験 該当なし						
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原生試験 該当なし						
4.2.3.4.3 その他の試験 該当なし						

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
4.2.3.5 生殖発生毒性試験						
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 該当なし						
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験 該当なし						
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 該当なし						
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験 該当なし						
4.2.3.6 局所刺激性試験 該当なし						
4.2.3.7 その他の試験						
4.2.3.7.1 抗原性試験 該当なし						
4.2.3.7.2 免疫毒性試験 該当なし						
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験 該当なし						
4.2.3.7.4 依存性試験 該当なし						
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験 該当なし						
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験 該当なし						
4.2.3.7.7 その他の試験 該当なし						
4.3 参考文献						
4.3.1	AstraZeneca	850-RD-0391 Pharmacokinetic study of budesonide: Budesonide concentration in plasma	～ 19[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	-

1.12 添付資料一覧
一般名:ブデソニド

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
4.3.2	Di Lorenzo G et al.	Effects of *in vitro* treatment with fluticasone propionate on natural killer and lymphokine-induced killer activity in asthmatic and healthy individuals	-	海外	Allergy	-
4.3.3	AstraZeneca	850-RD-0402 Bioavailability of inhaled nebulised suspension or dry powder formulation of budesonide, in intubated beagle dogs	～ 19[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	-
4.3.4	Göke MN et al.	Differential glucocorticoid effects on repair mechanisms and NF-kappaB activity in the intestinal epithelium	-	海外	Regul Pept	-
4.3.5	AstraZeneca	850-RD-0380 Effect of acetic acid on exudation- and absorption-permeability of rat ileal mucosa in vivo: Lack of antiexudative effects of budesonide on this acute mucosal defence response	～ 19[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	-
4.3.6	AstraZeneca	850-RD-0161 Pharmacokinetics of (3H) budesonide in mice after intravenous and oral administration	～ 19[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	-
4.3.7	Van Ierssel AJ et al.	Suppression of intestinal mucosal natural killer cells by corticosteroids	-	海外	Aliment Pharmacol Ther	-
第5部(モジュール5) 臨床試験報告書						
5.2 全臨床試験一覧表						
5.2	-	全臨床試験一覧表	-	-	-	-
5.3 臨床試験報告書						
5.3.1 生物薬剤学試験報告書						
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書						

1.12 添付資料一覧
一般名:ブデソニド

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.3.1.1.1 08-0204試験(パートA)総括報告書	Astra Draco AB	Pharmacokinetics and gastrointestinal transit of budesonide controlled-ileal release pellets in a fasting state and after a heavy breakfast in healthy volunteers.	19[redacted]- 19[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.1.1.1 08-0204試験(パートB)総括報告書	Astra Draco AB	Pharmacokinetics and gastrointestinal transit of budesonide controlled ileal release pellets in patients with Crohn's disease.	19[redacted]- 19[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.1.1.2 08-3029試験総括報告書	Astra Draco AB	Gastrointestinal transit and pharmacokinetics of budesonide CIR capsules taken before or after breakfast in healthy volunteers.	19[redacted]- 19[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.1.1.3 08-3015試験総括報告書	Astra Draco AB	Systemic availability of budesonide controlled ileal release capsules using plain capsules and intravenous dosing as reference.	19[redacted]- 19[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.1.1.4 SD-051-0039試験総括報告書	Astra Draco AB	Pharmacokinetics of budesonide CIR capsules in a fasting state and after a heavy breakfast in patients with active Crohn's disease.	19[redacted]- 19[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書 該当なし						
5.3.1.3 *In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書 該当なし						
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書						

1.12 添付資料一覧
一般名:ブデソニド

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.3.1.4.1 報告書850-RD-0313	Astra Draco AB	Determination of the separate epimers (22*R* and 22*S*) of budesonide and deuterium labelled budesonide in human plasma by liquid chromatography thermospray mass spectrometry	～19[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
5.3.1.4.2 報告書850-RD-0333	Astra Draco AB	Supplementary validation of a liquid chromatographic mass spectrometric method for the determination of (22*RS*)budesonide in human plasma	～19[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
5.3.1.4.3 報告書850-RD-0398	AstraZeneca	Determination of (22*RS*)budesonide and (22*RS*)($^{2}H_{8}$)budesonide in human plasma by liquid chromatography atmospheric pressure chemical ionisation tandem mass spectrometry	～19[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書						
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書 該当なし						
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書 該当なし						
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書 該当なし						
5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書						
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
5.3.3.1.1 D9421C00001/D9421C00006試験総括報告書	AstraZeneca	A Phase I, single-blind, randomised, placebo-controlled, single-centre, dose escalating study to assess the safety and pharmacokinetics of single and repeated oral doses of D9421-C in healthy male Japanese subjects - A repeat study of Study D9421C00001	20[redacted]- 20[redacted]	国内	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧
一般名:ブデソニド

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.3.3.1.2 D9421C00007試験総括報告書	AstraZeneca	An open-label, non-randomised, uncontrolled, single-centre, one-period Phase-I study to assess the pharmacokinetics of single and repeated oral doses of D9421-C (=Entocort® capsules) in Caucasian adult, healthy men	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.3.1.3 08-3019試験総括報告書	Astra Draco AB	Dose proportionality of budesonide CIR capsules in healthy volunteers after repeated administration.	19[redacted]- 19[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
5.3.3.2.1 08-3016試験総括報告書	Astra Draco AB	Pharmacokinetics of budesonide CIR capsules in patients after single dose and after repeated administration of 4.5 mg twice daily.	19[redacted]- 19[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書 該当なし						
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書						
5.3.3.4.1 SD-052-0244試験総括報告書	AstraZeneca	The influence of grapefruit juice on the oral bioavailability of budesonide.	19[redacted]- 19[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.3.4.2 SD-008-0112試験総括報告書	AstraZeneca	Plasma levels of budesonide and prednisolone in oral contraceptive users.	19[redacted]- 19[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.3.4.3 08-3017試験総括報告書	Astra Draco AB	Study of possible interaction between budesonide and omeprazole in healthy volunteers.	19[redacted]- 19[redacted]	海外	社内資料	参考

1.12 添付資料一覧
一般名:ブデソニド

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書 該当なし						
5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書						
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書						
5.3.4.1.1 08-3018試験総括報告書	Astra Draco AB	Systemic effect of budesonide Controlled Ileal Release (CIR) capsules compared with prednisolone after repeated administration.	19[redacted] - 19[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書 該当なし						
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書						
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書						
5.3.5.1.1 D9423C00001試験総括報告書	AstraZeneca	A Multicentre, Double-Blind, Randomised, Parallel-Group, Phase III Study to Assess Efficacy and Safety of D9421-C 9 mg Versus Mesalazine 3 g in Patients with Active Crohn's Disease in Japan	2012.2 - 2014.9	国内	社内資料	評価
5.3.5.1.2 D9421C00002試験総括報告書	AstraZeneca	D9421C00002 A Multicentre, Double-Blind, Randomised, Parallel-Group, Phase II Study to Assess Efficacy and Safety of D9421-C 9 mg and 15 mg versus placebo in Japanese patients with Active Crohn's Disease	2006.10 - 2008.3	国内	社内資料	評価
5.3.5.1.3 08-3001試験総括報告書	Astra Draco AB	08-3001 Oral budesonide in Crohn's disease a dose finding placebo-controlled study.	19[redacted] - 19[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.5.1.4 08-3002試験総括報告書	Astra Draco AB	08-3002 A controlled trial of oral budesonide and prednisolone in active ileocecal Crohn's disease.	19[redacted] - 19[redacted]	海外	社内資料	参考

1.12 添付資料一覧
一般名:ブデソニド

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.3.5.1.5 08-3013試験総括報告書	Astra Draco AB	08-3013 Oral budesonide once and twice daily versus oral prednisolone once daily in active Crohn's disease.	19[redacted]- 19[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.5.1.6 08-3025試験総括報告書	Astra Draco AB	08-3025 Budesonide controlled ileal release capsules once or twice daily in active Crohn's disease. A placebo-controlled study.	19[redacted]- 19[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.5.1.7 08-3027試験総括報告書	Astra Draco AB	08-3027 Entocort® capsules (budesonide CIR) versus oral SR Pentasa® (mesalazine), a controlled multicentre trial in patients with active Crohn's disease.	19[redacted]- 19[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.5.2 非対照試験報告書 該当なし						
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書						
5.3.5.3.1	AstraZeneca	N.A. ENTOCORT - Original New Drug Application NDA 21-324, 2001 Integrated Summary of Efficacy	-	海外	社内資料	参考
5.3.5.3.2	AstraZeneca	N.A. ENTOCORT - Original New Drug Application NDA 21-324, 2001 Integrated Summary of Safety	-	海外	社内資料	参考
5.3.5.3.2	AstraZeneca	N.A. ENTOCORT - Original New Drug Application NDA 21-324, 2001 Integrated Summary of Safety Appendix 1	-	海外	社内資料	参考

1.12 添付資料一覧
一般名:ブデソニド

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.3.5.3.2	AstraZeneca	N.A. ENTOCORT - Original New Drug Application NDA 21-324, 2001 Integrated Summary of Safety Appendix 2	-	海外	社内資料	参考
5.3.5.3.2	AstraZeneca	N.A. ENTOCORT - Original New Drug Application NDA 21-324, 2001 Integrated Summary of Safety Appendix 3 - 4	-	海外	社内資料	参考
5.3.5.3.3	AstraZeneca	N.A. Entocort EC (budesonide) capsules - Prolongation of symptom control in Crohn's Disease - sNDA, 2004 CTD 2.5 Clinical Overview	-	海外	社内資料	参考
5.3.5.3.4	AstraZeneca	N.A. Entocort EC (budesonide) capsules - Prolongation of symptom control in Crohn's Disease - sNDA, 2004 CTD 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy	-	海外	社内資料	参考
5.3.5.3.5	AstraZeneca	N.A. Entocort EC (budesonide) capsules - Prolongation of symptom control in Crohn's Disease - sNDA, 2004 CTD 2.7.4 Summary of Clinical Safety	-	海外	社内資料	参考
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書 該当なし						
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書						
5.3.6.1	AstraZeneca	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	-
5.3.7 患者データー覧表及び症例記録						
5.3.7.1	-	症例一覧表	-	国内	社内資料	-
5.3.7.2	-	有害事象一覧表	-	国内／海外	社内資料	-

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.3.7.3	-	重篤な有害事象一覧表	-	国内／海外	社内資料	-
5.3.7.4	-	臨床検査異常値一覧表	-	国内／海外	社内資料	-
5.3.7.5	-	該当なし	-	-	-	-
5.4 参考文献						
5.4.1	Andrews et al	Psychiatric illness in patients with inflammatory bowel disease.	-	海外	Gut 1987; 28(12):1600-4	-
5.4.2	Baskerville et al	Associations of long term inhaled steroid (i-s) and oral prednisone (pred) therapy with vertebral fracture in asthmatic adults.	-	海外	J Allergy Clin Immunol 1994; 93(1 Suppl 2):200)	-
5.4.3	Bauer et al	Low-dose corticosteroids and avascular necrosis of the hip and knee.	-	海外	Pharmacoepidemiol Drug Saf 2000; 9:187-191	-
5.4.4	Bertolini et al	Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation *in vitro* by human tumor necrosis factors.	-	海外	Nature 1986; 319:516-18	-
5.4.5	Best et al	Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study.	-	海外	Gastroenterology 1976; 70(3):439-44	-
5.4.6	Bradbury et al	Avascular necrosis of bone after cardiac transplantation. Prevalence and relationship to administration and dosage of steroids.	-	海外	J Bone Joint Surg Am 1994; 76(9):1385-8	-
5.4.7	Brown et al	Mood symptoms during corticosteroid therapy: a review.	-	海外	Harv Rev Psychiatry 1998; 5(5):239-46	-
5.4.8	Canavan et al	Meta-analysis: mortality in Crohn's disease.	-	海外	Aliment Pharmacol Ther 2007; 25 (8): 861-70	-
5.4.9	Compston et al	Osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease.	-	海外	Gut 1987; 28:410-15	-

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.4.10	D'Haens et al	Bone turnover during short-term therapy with methylprednisolone or budesonide in Crohn's disease.	-	海外	Aliment Pharmacol Ther 1998; 12(5):419-24	-
5.4.11	Edsbäcker et al	A pharmacoscintigraphic evaluation of oral budesonide given as controlled-release (Entocort) capsules.	-	海外	Aliment Pharmacol. Ther. 2003; 17: 525-36	-
5.4.12	Edsbäcker et al	Pharmacokinetics of budesonide (Entocort™ EC) capsules for Crohn's disease.	-	海外	Clin Pharmacokinet 2004; 43: 803-21	-
5.4.13	Fisher et al	A clinical study of seventy-seven patients.	-	海外	J Bone Joint Surg Am 1971; 53(5):859-73	-
5.4.14	Greenstein et al	The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients.	-	海外	Medicine 1976; 55(5):401-12	-
5.4.15	Guyatt et al	A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease.	-	海外	Gastroenterology 1989; 96(3):804-10	-
5.4.16	Jehle 2003	Steroid-induced osteoporosis: how can it be avoided?	-	海外	Nephrol Dial Transplant 2003;18(5):861-4	-
5.4.17	Hanauer SB	Review article: aminosalicylates in inflammatory bowel disease.	-	海外	Aliment Pharmacol Ther 2004; 20 (Suppl 4):60-5	-
5.4.18	Helzer et al	A study of the association between Crohn's disease and psychiatric illness.	-	海外	Gastroenterology 1984; 86(2):324-30	-
5.4.19	Jennings et al [1]	The assessment of the systemic effects of inhaled glucocorticosteroids. The effects of inhaled budesonide vs oral prednisolone on calcium metabolism.	-	海外	Eur J Clin Pharmacol 1991; 41:11-6	-

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.4.20	Jennings et al [2]	Assessment of systemic effects of inhaled glucocorticosteroids: comparison of the effects of inhaled budesonide and oral prednisolone on adrenal function and markers of bone turnover.	-	海外	Eur J Clin Pharmacol 1991; 40:77-82	-
5.4.21	城　他	クローン病の内科的治療 活動期の薬物療法	-	国内	消化器病セミナー94. 2004; 65-75	-
5.4.22	Lichtenstein et al	American Gastroenterological Association Institute medical position statement on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease.	-	海外	Gastroenterology 2006;130: 935-9	-
5.4.23	Morgan ET	Regulation of cytochrome P450 by inflammatory mediators: Why and how?	-	海外	Drug Metab. Disp 2001; 29: 207-12	-
5.4.24	Nightingale et al	Colonic preservation reduces need for parenteral therapy, increases incidence of renal stones, but does not change high prevalence of gallstones in patients with a short bowel.	-	海外	Gut 1992; 33(11):1493-7	-
5.4.25	Scott J	Physiological, pharmacological and pathological actions of glucocorticoids on the digestive system.	-	海外	Clin Gastroenterol 1981; 10:627-52	-
5.4.26	Slaviero et al	Inflammatory response: an unrecognised source of variability in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of cancer chemotherapy	-	海外	Lancet 2003; 4: 224-32	-
5.4.27	Tateishi et al	No ethnic difference between Caucasian and Japanese hepatic samples in the expression frequency of CYP3A5 and CYP3A7 proteins.	-	国内	Biochem. Pharmacol. 1999; 57:935-9	-
5.4.28	Thomsen et al	A comparison of budesonide and mesalamine for active Crohn's disease.	-	海外	N Engl J Med. 1998;339 (6):370-4	-

1.12 添付資料一覧
一般名:ブデソニド

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.4.29	Travis et al	European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management.	-	海外	Gut. 2006; 55 (Suppl 1): i16-i35	-
5.4.30	中村　他	小腸用カプセル内視鏡の日本人における多施設共同研究報告－原因不明消化管出血症例を中心に－	-	国内	日本消化器内視鏡学会雑誌 2007; 49 巻3号: 324-34	-
5.4.31	ヒュミラ®皮下注添付文書	ヒュミラ®皮下注20mgシリンジ0.4mL／ヒュミラ®皮下注40mgシリンジ0.8mL 添付文書. 2015年6月改訂版.	-	国内	-	-
5.4.32	平成25年度衛生行政報告例	平成25年度 衛生行政報告例.(7 特定疾患(難病)関係表8特定疾患医療受給者証の所持者数)	-	国内	-	-
5.4.33	レミケード® 添付文書	レミケード®点滴静注用100 添付文書. 2015年4月改訂版.	-	国内	-	-
5.4.34	渡辺	クローン病診療ガイドライン、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班(渡辺班)平成23年度分担研究報告書 別冊	-	国内	-	-
5.4.35	渡辺	クローン病治療指針(2014年3月改訂版)、「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班(渡辺班)平成25年度分担研究費報告書	-	国内	-	-