2.6.1　緒言

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
2.6.1.1　D9421-C の特徴 4
2.6.1.1.1　ブデソニドの化学構造式及び承認情報 4
2.6.1.1.2　予定する効能・効果及び用法・用量 5

表目次

表 1　ブデソニド製品の本邦における承認年月及び適応症 5

図目次

図 1　ブデソニドの化学構造式 4

略語及び専門用語一覧表

本概要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
D9421-C	ブデソニド腸溶性徐放顆粒を充填したカプセル

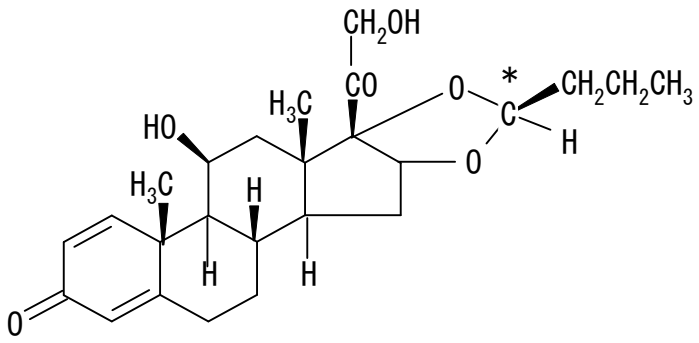
2.6.1.1　　D9421-C の特徴

D9421-C は、抗炎症作用を持つ強力な糖質コルチコイドであるブデソニドの腸溶性徐放顆粒を充填したカプセルである。同顆粒は胃液中ではほとんど溶けないが、小腸及び上行結腸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。本邦では、D9421-C は軽度から中等度の活動期クローン病患者における緩解導入を目的として開発された。

2.6.1.1.1　　ブデソニドの化学構造式及び承認情報

ブデソニドの化学名は(+)-[(*RS*)-16α,17α-butylidenedioxy-11β,21-dihydroxy-1,4-pregnadiene-3,20-dione]である。構造式を図 1に示す。構造中に不斉炭素原子を有し、22*R* 及び 22*S* の 2 種類のエピマーの混合物で、両エピマーとも強力な糖質コルチコイド活性を有している。ブデソニドの分子式は $C_{25}H_{34}O_6$、分子量は 430.53 である。

図 1　　ブデソニドの化学構造式



＊：本品は 22 位の不斉炭素原子におけるエピマーの混合物である。

本邦では、ブデソニドは湿疹・皮膚炎群、乾癬、痒疹群等の適応［藤沢薬品工業（現アステラス製薬）が軟膏・クリーム剤として開発］及び気管支喘息等の適応（アストラゼネカ社が吸入剤として開発）で承認されている（表 1）。

表 1　　ブデソニド製品の本邦における承認年月及び適応症

ブデソニド製品	承認年月	適応症
ブデソン®軟膏／クリーム	1989 年 9 月（商業的理由から、2001 年 9 月以降は販売を中止）	湿疹・皮膚炎群、乾癬、痒疹群、紅皮症、多形滲出性紅斑、虫さされ、薬疹・中毒疹、掌蹠膿疱症、慢性円板状エリテマトーデス、扁平紅色苔癬、突発性色素性紫斑、円形脱毛症
パルミコート®タービュヘイラー®	1999 年 6 月	気管支喘息
パルミコート®吸入液	2006 年 7 月	気管支喘息
シムビコート®タービュヘイラー®	2009 年 10 月	気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患

2.6.1.1.2　　予定する効能・効果及び用法・用量

今回申請する本剤の効能・効果及び用法・用量を以下に示した。

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 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。

本邦において活動期クローン病はブデソニドの新効能であり、また、これまでに経口投与剤として承認されたブデソニド製剤はない。2.6 項非臨床試験の概要文及び概要表では、ブデソニドの経口投与によるクローン病治療に関連して実施した非臨床試験成績について、該当する各項で述べる。

2.6.2　薬理試験の概要文
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 4
2.6.2.1　緒言 5
2.6.2.2　まとめ 5
2.6.2.3　効力を裏付ける試験 6
2.6.2.3.1　評価済みデータの要約 6
2.6.2.3.2　オボアルブミン感作腸炎モデルラットにおける作用 6
2.6.2.3.3　TNB 惹起回腸炎モデルハムスターにおける作用 10
2.6.2.3.4　腸粘膜系組織への取り込み及び組織内貯留性 12
2.6.2.3.5　作用機序に関する情報 14
2.6.2.3.6　まとめと考察 15
2.6.2.3.6.1　薬理試験で用いた用量に関する考察 16
2.6.2.4　副次的薬理試験 17
2.6.2.5　安全性薬理試験 17
2.6.2.6　薬力学的薬物相互作用試験 18
2.6.2.7　考察及び結論 18
2.6.2.8　参考文献 18

表目次

表 1　オボアルブミン感作腸炎モデルラットにおける腸粘膜系組織へのブデソニド及びプレドニゾロンの取り込み及び貯留 14
表 2　オボアルブミン感作腸炎モデルラットにおける腸粘膜系組織へのブデソニドの取り込みに対するアレルゲン惹起性血漿蛋白質漏出の影響 14

図目次

図 1　オボアルブミン感作腸炎モデルラットにおける回腸セグメント内腔へのアレルゲン惹起性血漿蛋白質漏出に対するブデソニド及びプレドニゾロン経口投与の作用 8

図 2　オボアルブミン感作腸炎モデルラットにおける回腸セグメント内腔へのアレルゲン惹起性血漿蛋白質漏出に対するブデソニド局所適用の作用 9
図 3　オボアルブミン感作腸炎モデルラットにおけるブデソニド及びプレドニゾロンの全身作用 10
図 4　TNB 惹起回腸炎モデルハムスターにおけるブデソニド（原末懸濁液及び腸溶性徐放顆粒懸濁液）の好中球浸潤に対する作用 11
図 5　TNB 惹起回腸炎モデルハムスターにおけるブデソニド（原末懸濁液及び腸溶性徐放顆粒懸濁液）の血漿コルチゾールに対する影響 12

略語及び専門用語一覧表

本概要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
BUD	Budesonide：ブデソニド
CIR	Controlled Ileal Release：腸溶性徐放
D9421-C	ブデソニド腸溶性徐放顆粒を充填したカプセル
IEC-6	Intestinal Epithelial Cells-6（小腸上皮細胞株の名称）
MPO	Myeloperoxidase：ミエロペルオキシダーゼ
NF-κB	Nuclear Factor-κB：核内因子κB
NK	Natural Killer：ナチュラルキラー
PRED	Predonisolone：プレドニゾロン
SD	Sprague-Dawley
TNB	Trinitrobenzenesulfonic Acid：トリニトロベンゼンスルフォン酸

2.6.2.1　緒言

ブデソニドに関しては既に、「ブデソン®軟膏、ブデソン®クリーム」、「パルミコート®タービュヘイラー®」及び「パルミコート®吸入液」承認申請時に一連の薬理試験成績を提出していることから、本概要文ではクローン病治療に関連するブデソニドの薬理作用を中心に要約した。

以下に報告した試験において、ブデソニドは全て *R* 体と *S* 体の 1：1 混合物を用いて実施されている。なお、本概要文に引用した試験報告書及び主な公表文献の試験方法並びに試験成績について 2.6.3 項 薬理試験概要表に要約した。

2.6.2.2　まとめ

ブデソニドは強力な糖質コルチコイドであり、特殊な動態特性を有するため、局所抗炎症作用と全身作用との分離に優れている。

これまでに実施された薬理試験において、各種のアレルギー反応及び炎症動物モデルへのブデソニドの局所投与により、ブデソニドの種々の抗アレルギー作用及び抗炎症作用が示された。またブデソニドは、炎症反応において重要な役割を果たす各種炎症性メディエータ及びサイトカイン産生及び遊離、気道内好酸球数増加、血管透過性亢進、並びに炎症性肺浮腫形成を抑制した（以上、既承認データより）。オボアルブミン感作腸炎モデルラットにおいて、経口投与あるいは局所適用されたブデソニドは腸粘膜に対してプレドニゾロンよりも高い作用選択性を示し、全身作用は弱いが、プレドニゾロンと同等の局所抗炎症作用を示した。また、トリニトロベンゼンスルフォン酸（TNB）惹起回腸炎モデルハムスターにおいて、ブデソニドは回腸炎抑制作用を示し、その作用は投与剤型として腸溶性徐放製剤を選択することでより強力になることが示された。腸管内に局所適用されたブデソニドの一部は腸粘膜系組織内に取り込まれ、長時間にわたり貯留されることが明らかとなった。この腸粘膜系組織内に貯留しているブデソニドは不活性な脂肪酸エステル化しており、これが細胞内リパーゼの働きによって徐々に活性体である非エステル化のブデソニドに変換されると考えられる。このようなプロファイルを持つブデソニドは、既存の（エステル化を受けない）糖質コルチコイドよりも長時間にわたる作用を局所性に発揮し、副作用の少ないクローン病治療を実現できるものと期待される。

副次的薬理／安全性薬理試験（旧一般薬理試験）では、ブデソニド 10 mg/kg までの静脈内投与において中枢神経系、呼吸・循環器系及び血液系等への明らかな作用は認められなかった。また、ブデソニドはプロピオン酸ベクロメタゾン等の他の糖質コルチコイドに比して、局所あるいは経口投与時の抗炎症作用が強く、下垂体―副腎皮質機能抑制作用を含む全身作用が単回及び反復投与いずれの場合も弱く、局所抗炎症作用と全身作用との分離に優れていた（以上、既承認データより）。マウス、ラット及びカニクイザルの単回経口投与毒性試験において認められた所見は高用量での体重減少及び痩化（マウス及びラット）のみであり、一般状態に異常は認められず、ブデソニドの経口投与での全身作用は弱いものと考えられた。

2.6.2.3 効力を裏付ける試験

2.6.2.3.1 評価済みデータの要約

ブデソニドの薬効薬理作用に関する資料は「ブデソン®軟膏、ブデソン®クリーム」、「パルミコート®タービュヘイラー®」及び「パルミコート®吸入液」承認申請時に提出し、評価されている。本項ではこれらの被評価資料に基づき、そのデータを要約した（主にパルミコート®から引用）。

ブデソニドは、各種動物喘息モデルにおいて、吸入又は気管内投与により、抗原惹起後の即時型及び遅発型喘息反応時の肺抵抗増加、並びに気道過敏反応を抑制した。遅発型喘息反応における肺抵抗増加に対して、プロピオン酸ベクロメタゾンとほぼ同程度の抑制を示した。また、*in vitro* 試験系及び各種動物モデルへの局所投与により、各種炎症性メディエータ及びサイトカイン産生及び遊離、気道内好酸球数増加、血管透過性亢進、並びに炎症性肺浮腫形成を抑制した（第1部 1.13.1 項参照）

吸入ブデソニドは、気道組織細胞内で不活性な脂肪酸エステルを生成する。不活性なエステル体は、気道内局所に長時間保持される。細胞内リパーゼの作用によって活性のあるブデソニドが徐々に遊離され、その結果として、局所での抗炎症作用が持続し、気道選択性が増加する。この特性を反映し、*in vitro* 試験系のラット線維芽細胞株において、ブデソニドはプロピオン酸フルチカゾンよりも長時間持続性の細胞内保持及び活性化蛋白質-1（AP-1）シグナリング経路の down-regulation 活性を示した。ラット気道組織においても、ブデソニドは、プロピオン酸フルチカゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン及びヒドロコルチゾンに比して長時間保持された。更に、*in vivo* 試験系のラットにおける気管内投与 24 時間後のブデソニドの気道組織での保持量は、プロピオン酸フルチカゾンの約 35 倍であった。ブデソニドは、副腎摘出ラットの気管において、プロピオン酸フルチカゾンよりも長時間持続性の抗炎症作用を示した（第1部 1.13.1 項参照）。

2.6.2.3.2 オボアルブミン感作腸炎モデルラットにおける作用

[redacted]、4.2.1.1.1 項（参）

オボアルブミン感作腸炎モデルラットにおける腸管へのアレルゲン惹起性血漿蛋白質漏出に対する作用と胸腺重量への影響をブデソニド及びプレドニゾロンを用いて比較検討した。

方法：最初に雄性 Sprague-Dawley（SD）ラットにアレルゲン（オボアルブミン）を腹腔内投与することで感作ラットを作成した。

① 経口投与：感作の 3～5 週間後、ブデソニド（0.1 mg/kg、n=9）、プレドニゾロン（1、3.3 及び 10 mg/kg、n=4）、生理食塩液（n=18）のいずれかを経口投与した。その 24 時間後に、麻酔下で感作ラットを開腹し、回腸に 10 cm 長のセグメント（両端を結紮しカテーテルを設置した。以下「回腸セグメント」と表記）を作成した後、アレルゲンチャレンジ実験に供した。

② 局所適用：感作の 3～4 週間後、麻酔下で感作ラットを開腹し、回腸に 10 cm 長の回腸セグメントを作成した。ブデソニド（3×10^{-5} mol/L、n=9）もしくは溶媒（0.5%エタノール含有生理食塩液、n=7）でこの回腸セグメントを灌流した後、洗浄した。4 時間後、アレルゲンチャレンジ実験に供した。

アレルゲンチャレンジ前の基準値を得る目的でアレルゲン非存在下での回腸セグメント内腔への血漿蛋白質漏出を灌流法により測定した（10 分間隔で 60 分間）。その後、オボアルブミン含有生理食塩液（10^{-6} mol/L）の灌流により回腸セグメント内に炎症反応を惹起し、血漿蛋白質漏出を引き続き測定した（10 分間隔で 120 分間）。なお血漿蛋白質の漏出は、予め静脈内投与した ^{125}I 標識したヒト血漿アルブミンの回腸セグメント内腔への出現量として測定した。また、糖質コルチコイドの全身作用の指標として胸腺重量を測定した。

各測定時間の平均値の比較には Wilcoxon-Mann-Whitney 検定を、60 分後から 110 分後の曲線下面積の比較には Kruskal-Wallis 検定を用いて統計解析を行った。P<0.05 を有意差ありとした。

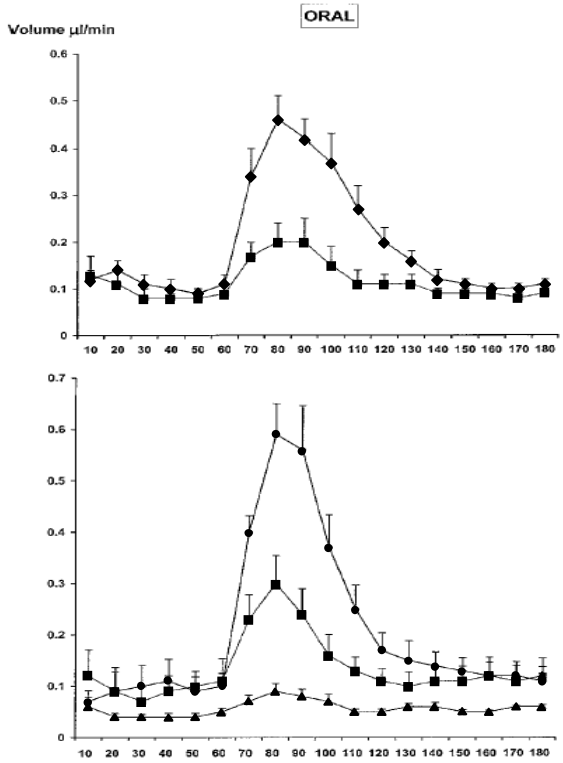
成績：ブデソニド及びプレドニゾロンの経口投与では、それぞれ 0.1 mg/kg 及び 10 mg/kg で回腸セグメント内腔へのアレルゲン惹起性血漿蛋白質漏出を生理食塩液投与群に比べて有意に抑制した（図 1、いずれも 80 分後に P<0.01 で有意差あり）。血漿蛋白質の漏出の測定を開始した 60 分後から 110 分後まで曲線下面積を算出・比較すると、ブデソニド（0.1 mg/kg）投与群及びプレドニゾロン（10 mg/kg）投与群では生理食塩液群と比較して各々53.7%±10.2%及び 81.4%±3.6%（共に P<0.01 で有意差あり）の抑制作用が認められた。なお、プレドニゾロンの 1 及び 3.3 mg/kg 投与群では統計学的に有意な作用は認められなかった。

ブデソニドの局所適用でも溶媒適用群に比べて有意な抑制効果を示した（図 2）。血漿蛋白質の漏出の測定を開始した 60 分後から 110 分後までの曲線下面積を算出・比較すると、ブデソニド（3×10^{-5} mol/L）適用群は溶媒適用群と比較して 74.1%±9.3%（p=0.005 で有意差あり）の抑制作用が認められた。

胸腺重量に関しては、ブデソニド経口投与（0.1 mg/kg）及び局所適用（30 μmol/L）は影響を示さなかったが、プレドニゾロンの経口投与では 3.3 及び 10 mg/kg で相対的胸腺重量に有意な低下を引き起こした（図 3、いずれも P<0.01 で有意差あり）。

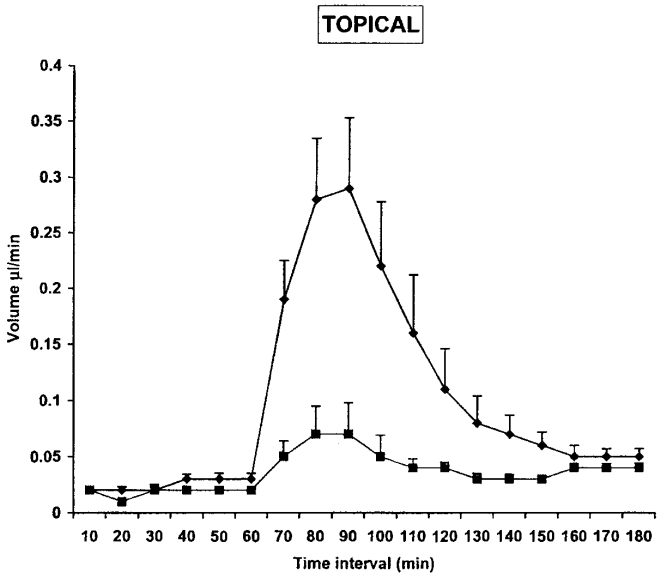
結論：ブデソニドはオボアルブミン感作腸炎モデルラットにおける腸管へのアレルゲン惹起性血漿蛋白質漏出を経口投与及び局所適用のいずれでも有意に抑制したが、プレドニゾロン経口投与で観察されるような全身作用は示さなかった。

図 1　　オボアルブミン感作腸炎モデルラットにおける回腸セグメント内腔へのアレルゲン惹起性血漿蛋白質漏出に対するブデソニド及びプレドニゾロン経口投与の作用



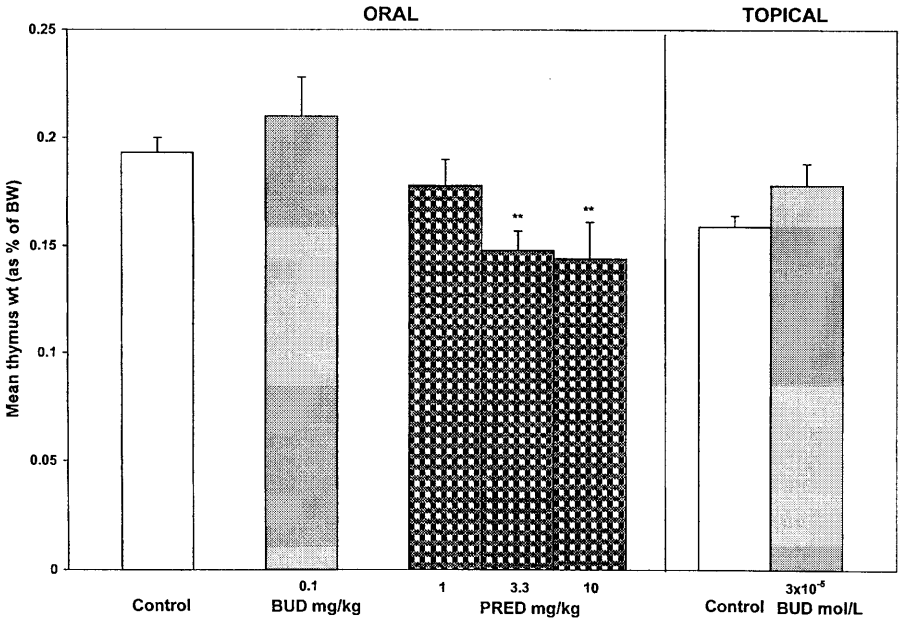
血漿蛋白質の回腸セグメント内腔への漏出を測定開始した 60 分後にアレルゲン（オボアルブミン）チャレンジを実施した。ブデソニド（上図の■；0.1 mg/kg、n=9）、生理食塩液（上図の◆；n=18）、並びにプレドニゾロン（下図の●；1、■；3.3、▲；10 mg/kg、n=4）の経口投与はオボアルブミン投与の 24 時間前に行った。縦軸は ^{125}I 放射活性より算出した漏出血漿の量（µL/分）。横軸は漏出測定開始後時間（分）。各値は平均±標準誤差にて示した。

図 2　　オボアルブミン感作腸炎モデルラットにおける回腸セグメント内腔へのアレルゲン惹起性血漿蛋白質漏出に対するブデソニド局所適用の作用



血漿蛋白質の回腸セグメント内腔への漏出を測定開始した 60 分後にアレルゲン（オボアルブミン）チャレンジを実施した。ブデソニド（■；30 µmol/L、n=9）及び溶媒（◆；n=7）の局所適用はオボアルブミン投与の 4 時間前に行った。縦軸は ^{125}I 放射活性より算出した漏出血漿の量（µL/分）。横軸は漏出測定開始後時間（分）。各値は平均±標準誤差にて示した。

図 3　　オボアルブミン感作腸炎モデルラットにおけるブデソニド及びプレドニゾロンの全身作用



ブデソニド（BUD、n=9）、プレドニゾロン（PRED、n=4）、並びに生理食塩液（Control、n=18）の経口投与（ORAL）はアレルゲンチャレンジの 24 時間前に、ブデソニド（n=9）及び溶媒（n=7）の局所適用（TOPICAL）はアレルゲンチャレンジの 4 時間前に行った。血漿蛋白質漏出の実験を実施した後に動物を屠殺し、胸腺重量を測定後、体重あたりの平均胸腺重量を算出した（縦軸）。各値は平均±標準誤差にて示した。
**：生理食塩液投与群と比較して P<0.01 で有意差あり（Wilcoxon-Mann-Whitney 検定）。

2.6.2.3.3　　TNB 惹起回腸炎モデルハムスターにおける作用

Boyd et al 1995、4.2.1.1.2 項（参）

TNB により回腸炎を惹起させたハムスターを用いてブデソニドの炎症性回腸炎に対する作用を検討した。本モデルは回腸炎の惹起や持続化のメカニズムを検索するのに有益であると考えられる。また、本試験ではブデソニドを原末懸濁液もしくは腸溶性徐放顆粒懸濁液として投与し、腸溶性徐放化による薬理効果発現への影響についても検討した。

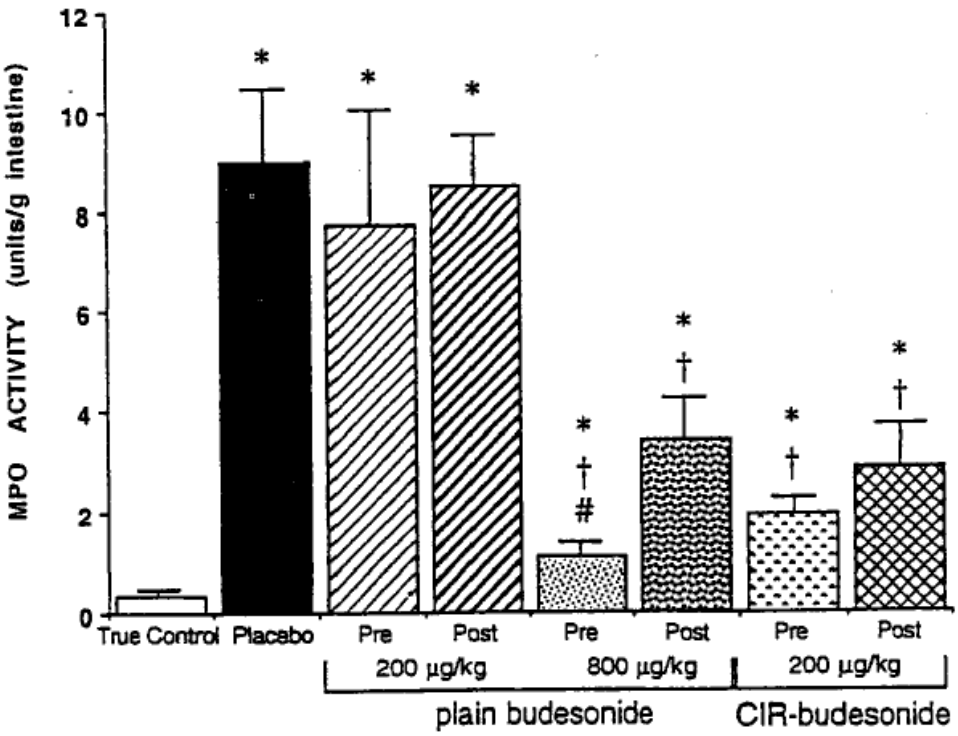
方法：ブデソニド（原末懸濁液：200 及び 800 μg/kg、腸溶性徐放顆粒懸濁液：200 μg/kg）を TNB による回腸炎惹起の 2 日前から 14 日後まで（Pre）、もしくは惹起後 7 日目から 14 日目まで（Post）のいずれかの期間、雄性ゴールデンハムスターに 1 日 1 回経口投与した。TNB による回腸炎は、ペントバルビタール麻酔下でハムスターの回盲弁近位の回腸（5 cm 長）を露出させ、TNB を経壁的に回腸内に注入することで惹起させた。TNB 処置後 14 日目に動物を屠殺し、摘出した炎症惹起部位を炎症性パラメータで好中球浸潤の度合いを示すミエロペルオキシダーゼ（MPO）活性測定のための生化学的アッセイに供した。また、ブデソニドの全身作用を血漿中コルチゾール濃度測定により検討した。

成績：Pre 及び Post の両投与期間において、ブデソニド（原末懸濁液）は投与量 800 μg/kg で対照群と比較して有意に MPO 活性の上昇を抑制したが、200 μg/kg では同作用はみられなかった。一方、ブデソニド腸溶性徐放顆粒懸濁液投与群では 200 μg/kg の用量でも 800 μg/kg ブデソニド原

末懸濁液投与群と同程度の MPO 活性抑制作用を示した（図 4）。血漿コルチゾール濃度の低下については、200 μg/kg のブデソニド腸溶性徐放顆粒懸濁液投与群は 800 μg/kg ブデソニド原末懸濁液投与群より弱かった（図 5）。

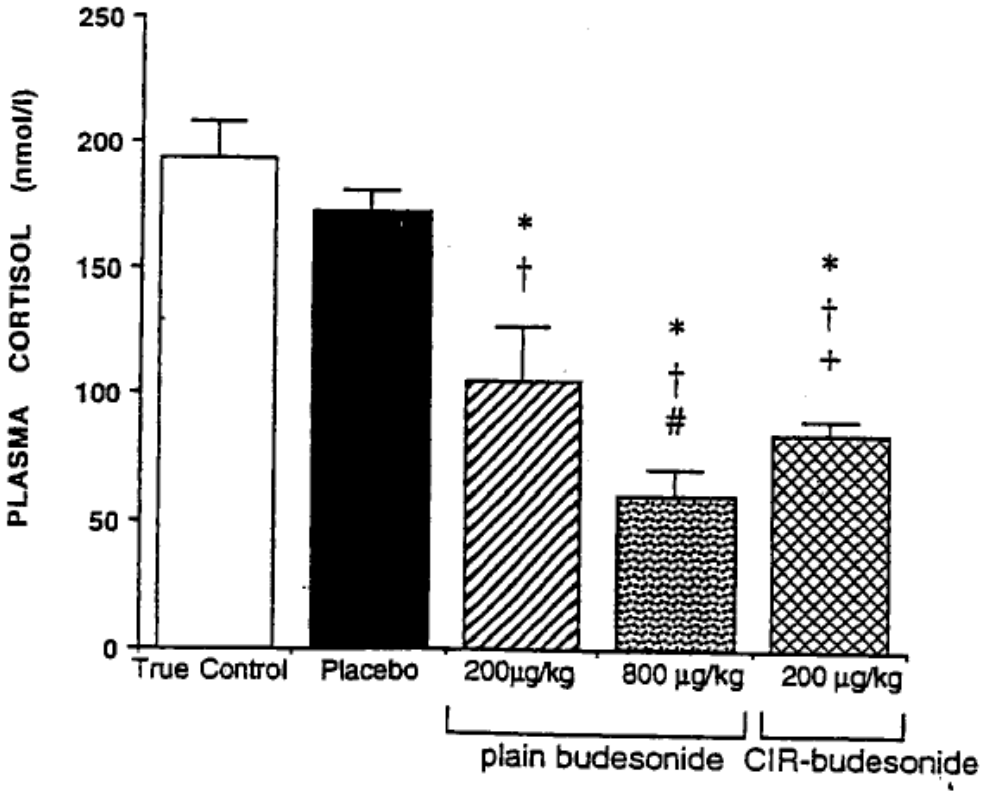
結論：ブデソニドはハムスターにおける TNB 惹起回腸炎を有意に抑制し、その効果は腸溶性徐放化により増強された。すなわち、腸溶性徐放顆粒懸濁液は炎症部位での局所曝露を効率良く実現することで原末懸濁液よりも高い効果を示したと思われる。また、腸溶性徐放化は全身作用の低下にも繋がることが確認された。

図 4　　TNB 惹起回腸炎モデルハムスターにおけるブデソニド（原末懸濁液及び腸溶性徐放顆粒懸濁液）の好中球浸潤に対する作用



回腸 MPO 活性を未処置群（True control：薬物投与も TNB による回腸炎惹起もなし［n=8］）、対照群（Placebo：TNB による回腸炎惹起のみ［n=21］）、ブデソニド原末懸濁液投与群（plain budesonide：200 μg/kg［n=15］、800 μg/kg［n=25］）及びブデソニド腸溶性徐放顆粒投与群（CIR-budesonide：200 μg/kg［n=37］）において回腸炎惹起後 2 週間の時点で測定した。なお、ブデソニド投与群の例数はそれぞれ Pre 群及び Post 群の合計である。各値は平均±標準誤差にて示した。
*：未処置群と比較して P<0.05 で有意差あり。†：対照群と比較して P<0.05 で有意差あり。#：800 μg/kg ブデソニド原末懸濁液投与群内において、Pre 群が Post 群と比較して P<0.05 で有意差あり。分散分析後、Student-Newman-Keuls 多重比較法にて検定した。

図 5　　TNB 惹起回腸炎モデルハムスターにおけるブデソニド（原末懸濁液及び腸溶性徐放顆粒懸濁液）の血漿コルチゾールに対する影響



回腸炎惹起後 2 週間の時点における未処置群（True Control）、対照群（Placebo）、ブデソニド原末懸濁液（plain budesonide）投与群及びブデソニド腸溶性徐放顆粒懸濁液（CIR-budesonide）投与群の血漿コルチゾール濃度を測定した。各値は平均±標準誤差にて示した。例数は図 4と同じ。
*：未処置群と比較して P<0.05 で有意差あり。†：対照群と比較して P<0.05 で有意差あり。#：200 µg/kg ブデソニド原末懸濁液投与群と比較して P<0.05 で有意差あり。+：800 µg/kg ブデソニド原末懸濁液投与群と比較して P<0.05 で有意差あり。分散分析後、Student-Newman-Keuls 多重比較法にて検定した。

2.6.2.3.4　　腸粘膜系組織への取り込み及び組織内貯留性

試験 850-RD-0383、4.2.1.1.3 項

ブデソニドの薬物動態学的特徴である細胞内脂肪酸エステル化が腸粘膜系組織においても生じているか否かを確認する目的で、ラット腸粘膜系組織におけるブデソニドとプレドニゾロンの取り込みと貯留を比較検討した。

方法：2.6.2.3.2項に記載した方法でオボアルブミン感作腸炎モデルラットを作成した（雄性 SD ラット）。感作の 3～4 週間後、麻酔下にてラットを開腹し、回腸に 10 cm 長の回腸セグメント（両端を結紮しカテーテルを設置）を作成した。当該回腸セグメントを生体位に戻した後、カテーテルを通して[^{3}H]ブデソニド（30 µmol/L）あるいは[^{3}H]プレドニゾロン（600 µmol/L）を 10 分間灌流した。腸粘膜系組織（mucosa［腸粘膜］及び submucosa［腸粘膜下組織］）を含む各組織中の薬物貯留量を薬物曝露開始後 20 分及び 4 時間に測定した。なお、薬物曝露開始後 4 時間での測定のみ薬物曝露開始の 2 時間後にアレルゲンチャレンジを行った。

また、腸管へのアレルゲン惹起性血漿蛋白質漏出によって[^{3}H]ブデソニドの取り込みが影響を受けるか否かを検討した。感作ラットをアレルゲンチャレンジした 30 分後に回腸セグメントを[^{3}H]ブデソニド（3 μmol/L）で灌流し、その 20 分後に腸粘膜系組織を含む各組織中の[^{3}H]ブデソニド取り込み量を測定した。なお、アレルゲンチャレンジをしない群（生理食塩液投与）も別途設け、同じく[^{3}H]ブデソニド取り込み量を測定した。

統計検定は分散分析後に F 検定による等分散検定を行い、t 検定を実施した。$P<0.05$ を有意差ありとした。

成績：薬物曝露開始 20 分後の[^{3}H]ブデソニドの腸粘膜系組織における貯留量（曝露後 20 分という短時間のため「取り込み」量に相当すると判断）は[^{3}H]プレドニゾロンに比べて 15 倍有意に高く（$P<0.001$）、回腸組織全体でも 14 倍高かった（表 1）。また、同 4 時間後の[^{3}H]ブデソニドの貯留量は[^{3}H]プレドニゾロンに比べて mucosa 及び submucosa それぞれで約 45 倍及び約 11 倍有意に高く（いずれも $P<0.001$）、回腸組織全体では 35 倍高かった（表 1）。したがって、ブデソニドの腸粘膜系組織における貯留時間はプレドニゾロンのそれよりも長いことが示された。

腸粘膜系組織中のブデソニドの一部はエステル化していることも確認された。薬物曝露開始 20 分後の時点で、mucosa に取り込まれたブデソニドの 6.6%が、submucosa では同 31.9%がエステル化体であった。

一方、薬物曝露開始 20 分後の血漿中の放射活性は[^{3}H]ブデソニド及び[^{3}H]プレドニゾロンともに回腸組織全体に比べて約 500 分の 1 と非常に低かった（表 1）。4 時間後の血漿中の放射活性も[^{3}H]ブデソニド及び[^{3}H]プレドニゾロンともに回腸組織全体に比べて依然として低かったが、その差はそれぞれ約 800 分の 1 及び 70 分の 1 となり（表 1）、ブデソニドの体循環への移行はプレドニゾロンのそれよりも低いことが示唆された。

腸管へのアレルゲン惹起性血漿蛋白質漏出によってブデソニドの取り込み量が変化するか否かを検討したところ、アレルゲンをチャレンジすることで[^{3}H]ブデソニドの取り込み量が増加する傾向が認められたが、その変化量は統計学的有意ではなかった（表 2）。したがって、ブデソニドの取り込み量はアレルゲンチャレンジによる血漿蛋白質漏出過程においても減少しないことが示唆された。また、アレルゲンチャレンジによるブデソニドの組織分布の違いは認められなかった

結論：局所適用されたブデソニドの腸粘膜系組織への取り込み量はプレドニゾロンのそれに比べて高く、貯留時間も長かった。このブデソニドの腸粘膜系組織への高取り込みはアレルゲン惹起性の血漿蛋白質漏出によって影響されなかった。

表 1　オボアルブミン感作腸炎モデルラットにおける腸粘膜系組織へのブデソニド及びプレドニゾロンの取り込み及び貯留

	薬物曝露開始 20 分後		薬物曝露開始 4 時間後	
組織	ブデソニド (n=4)	プレドニゾロン (n=4)	ブデソニド (n=6)	プレドニゾロン (n=5)
mucosa	62.457 (3.424)	4.181 (0.628)	10.382 (1.774)	0.229 (0.031)
submucosa	15.734 (2.394)	1.047 (0.107)	0.809 (0.096)	0.072 (0.019)
回腸組織全体	38.195 (3.244)	2.708 (0.416)	4.932 (0.597)	0.136 (0.023)
血漿	0.065 (0.026)	0.005 (0.001)	0.006 (0.001)	0.002 (0.001)

回腸セグメントを[^{3}H]ブデソニド（30 μmol/L）あるいは[^{3}H]プレドニゾロン（600 μmol/L）に曝露させ、薬物曝露開始 20 分後及び 4 時間後に腸粘膜系組織（mucosa 及び submucosa）への取り込み及び貯留量を測定した。また、血漿中の薬物量も測定した。データは乾燥組織重量及び曝露薬物量あたりの貯留薬物量で（単位：pmol/g/nmol）、平均（標準誤差）にて示した。

表 2　オボアルブミン感作腸炎モデルラットにおける腸粘膜系組織へのブデソニドの取り込みに対するアレルゲン惹起性血漿蛋白質漏出の影響

	アレルゲンチャレンジ	生理食塩液投与
組織	(n=5)	(n=5)
mucosa	1429.050 (267.063)	1046.323 (104.662)
submucosa	284.009 (30.688)	236.830 (23.804)
回腸組織全体	820.489 (116.540)	676.665 (44.267)
血漿	0.442 (0.110)	0.384 (0.042)

オボアルブミン感作腸炎モデルラットにアレルゲンチャレンジ又は生理食塩液投与を施した 30 分後に、回腸セグメントを[^{3}H]ブデソニド（3 μmol/L）に曝露させた。ブデソニド曝露開始 20 分後に腸粘膜系組織（mucosa 及び submucosa）への[^{3}H]ブデソニド取り込み量を測定した。また、血漿中のブデソニド量も測定した。データは乾燥組織重量あたりのブデソニド量で（単位：pmol/g）、平均（標準誤差）にて示した。

2.6.2.3.5　作用機序に関する情報

合成糖質コルチコイドのプレドニゾロンをはじめとする、強力な抗炎症作用を有する様々な薬剤が炎症性腸疾患及びクローン病の治療に使用されていることから、これまでに述べた動物モデルにおけるブデソニドの各薬理作用も糖質コルチコイドとしての抗炎症作用に基づくものであると考えられる。実際に、ブデソニドは主に呼吸器由来の組織標本において強力な抗炎症作用を発揮することが知られており、その知見はパルミコート®タービュヘイラー®の申請時に提出され、審査・承認されている。更に、腸管由来の組織や細胞においても「ブデソニドがクローン病治療に繋がる抗炎症作用を有している」とする知見が以下の如く報告されている。

① ブデソニドは腸管粘膜中のナチュラルキラー（NK）細胞活性を抑制する（Van Ierssel et al 1997参照）：NK 細胞は免疫担当細胞の一種で、クローン病などの炎症性疾患ではその活性が上昇していることが知られている。本報告では腸疾患（大腸がん、炎症性腸疾患他）患者から採取した腸管粘膜における NK 細胞活性に対するブデソニド及

びプレドニゾロンの作用を検討した。その結果、いずれの糖質コルチコイドもNK細胞活性を抑制することが明らかとなった。一方、喘息患者あるいは健康成人の血液より採取したNK細胞に対して、他の糖質コルチコイドであるフルチカゾンがその細胞活性を抑制することが報告されており（Di Lorenzo et al 2001参照）、これら糖質コルチコイドによる抗炎症作用にNK細胞活性抑制作用が共通して関与していると考えられる。

② ブデソニドは腸管上皮の修復機構と核内因子κB（NF-κB）活性に影響を与える（Göke et al 2002参照）：糖質コルチコイドは炎症性腸疾患の治療に有効な薬物であるが、腸管上皮細胞の傷害の修復機構に対する影響については明らかにされていない。本報告では、小腸上皮細胞株であるIEC-6の増殖、細胞傷害からの回復、アポトーシスに対するブデソニド及びプレドニゾロンの作用並びに、アポトーシスや炎症のレギュレータとして知られるNF-κBに対する作用を検討した。その結果、（薬理作用を発揮する）低濃度域（ブデソニド：10^{-8} mol/L、プレドニゾロン：10^{-7} mol/L）ではいずれの糖質コルチコイドもIEC-6の増殖や細胞傷害からの回復を増強したが、高濃度域（いずれも10^{-4} mol/L）ではこれらの増殖や回復は抑制され、ブデソニドの高濃度ではアポトーシスの増強も確認された。更に、いずれの糖質コルチコイドもNF-κBのDNA結合や発現量を濃度及び時間依存的に抑制することが明らかとなった。以上のことから、ブデソニド及びプレドニゾロンは傷害された腸管上皮細胞に対して、薬理作用を示す薬物濃度域で修復促進作用並びに抗炎症作用を示すことが明らかとなった。

これらの報告から、ブデソニドとプレドニゾロンの糖質コルチコイドとしての作用プロファイルに性質的な違いはほとんどないこと、及び糖質コルチコイドが腸組織においても抗炎症作用を発揮していることが示唆される。

別の試験では、ラット腸管に酢酸を曝露することで急性の血漿蛋白質漏出を惹起させるモデルを作成し、ブデソニドの効果を検討した（[redacted]参照）。酢酸による急性の血漿蛋白質漏出は、免疫反応に起因する血漿蛋白質漏出とは異なり、腸管粘膜の化学的刺激物質に対する防御機構の一つと理解されている。ブデソニド（1 mg/kg）は酢酸（1%）による急性の血漿蛋白質漏出を阻害することはなかったことから、ブデソニドの血漿蛋白質漏出抑制作用は免疫反応に起因する血漿蛋白質漏出により選択的に発揮されることが示唆された。

2.6.2.3.6　まとめと考察

ブデソニドはオボアルブミン感作腸炎モデルラット及びTNB惹起回腸炎モデルハムスターにおいて有効であることが確認された。

オボアルブミン感作腸炎モデルラットにおいて、経口投与されたブデソニド及びプレドニゾロンは共に腸管へのアレルゲン惹起性血漿蛋白質漏出を統計学的有意に抑制したが、本作用の発現用量はブデソニドの0.1 mg/kgに対してプレドニゾロンは10 mg/kgと100倍の差があった。これは両者の糖質コルチコイド受容体に対する親和性に差があることが一因であると思われる。通常、薬物は低用量より薬理作用を示すことで非特異的作用（副作用）発現の可能性が低下し、より好ましい治療効果を期待できるが、ブデソニドやプレドニゾロンのような糖質コルチコイドの場合、副作用は薬理作用と同じ糖質コルチコイド受容体を介した作用であるため、この親和性の差はそれほど大きな意味をもたない。また、2.6.2.3.5項で論じたように、糖質コルチコイドとしての作用プロファイルはブデソニドとプレドニゾロンで大きな違いはないと思われる。しかしながらブデソニドは、ラットにおいて、プレドニゾロンよりも高度に腸粘膜系組織に取り込まれ、長時間

貯留されることが示された（2.6.2.3.4項）。腸粘膜系組織はクローン病治療を目的とする本剤の標的部位であり、この高い取り込みおよび長時間の貯留はプレドニゾロンによるクローン病治療よりも好ましいリスク&ベネフィットバランスを提供できるものと考えられる。「パルミコート®タービュヘイラー®」申請時に示したとおり、本薬は気道組織内において細胞内脂肪酸エステル化によって局所貯留し、リパーゼの働きによって徐々に活性本体であるブデソニド未変化体を放出できることが明らかとなっている。2.6.2.3.4項で示した試験においてもエステル化ブデソニドを定量しており、投与後 20 分の段階で mucosa において 6.6%、submucosa において 31.9%のブデソニドがエステル化していることが示されている。すなわち、気道組織内で観察されるような細胞内エステル化が腸粘膜系組織でも生じており、これが腸粘膜系組織への高取り込みと長時間貯留を特徴とするブデソニドの局所作用に寄与していると思われる。なお、このブデソニドの腸粘膜系組織への高取り込みは腸炎症の有無に関わらず認められた。

一方、TNB 惹起回腸炎モデルハムスターにおいても、ブデソニドは有意な抗炎症効果を示した。この効果は TNB による回腸炎惹起の前後に関わらず認められたことから、本薬は回腸炎の予防と治癒のいずれの効果も有すると思われる。更に、本試験では腸溶性徐放化による優位性も示された。同じ用量（200 μg/kg）での比較において、腸溶性徐放顆粒懸濁液で投与されたブデソニドは原末懸濁液として投与されたブデソニドよりも、薬理効果を増強させることが可能であった（図 4）。これは腸溶性徐放顆粒が腸管内でブデソニドを徐々に放出することで、腸管内の広範囲にわたって薬物を曝露させることが可能となったためと考えられる。その一方で、副作用の指標とした血漿コルチゾール濃度低下の増強も観察されたが、同じ程度の治療効果を示す腸溶性徐放顆粒懸濁液（200 μg/kg）及び原末懸濁液（800 μg/kg）同士を比較すると、腸溶性徐放顆粒懸濁液の方が血漿コルチゾール濃度低下は有意に少なかった。以上のことから、ブデソニドは原薬自体に強力な局所作用を期待できるが、更に腸溶性徐放化を行うことで局所作用を高めることができると思われる。またクローン病治療糖質コルチコイド経口薬としては、細胞内エステル化を受けず、腸溶性徐放製剤を持たないプレドニゾロン製剤しか使用できない本邦においては、D9421-C がより好ましいクローン病治療の機会を提供すると思われる。

2.6.2.3.6.1　　薬理試験で用いた用量に関する考察

本項では上記のモデル動物を用いた薬理試験で採用したブデソニドの用量が、本薬のヒトでの効果を予測する上で妥当であるか否かを考察する。

通常の全身作用薬であれば、単純な体重換算による用量比較ではなく血漿中薬物濃度の比較によりその妥当性を論ずるが、ブデソニドは局所作用薬であるために、血漿中薬物濃度は効力の指標とはならない。すなわち、ブデソニドのクローン病治療薬としての効力は標的組織である腸管粘膜系組織における局所薬物濃度を基に考察しなければならない。しかしながら、D9421-C の臨床試験において、健康人あるいはクローン病患者より腸粘膜系組織を採取し組織中薬物濃度を測定するのは倫理上不可能であり、現時点で局所組織内薬物濃度比較によって、薬理試験で用いた用量の妥当性を示すことができない。また、腸溶性徐放顆粒からのブデソニドの遊離速度や遊離量も、腸管長が異なるヒトと動物では比較すること自体が困難である。そこで、科学的意義は劣るがヒトと動物間で単純な用量比較を試みた。

ヒト（申請用量、体重 60 kg として計算）：9 mg/body = 150 μg/kg（D9421-C）

ラット（2.6.2.3.2項）：100 μg/kg（原末懸濁液）

ハムスター（2.6.2.3.3項）：200 μg/kg（腸溶性徐放顆粒懸濁液）及び 800 μg/kg（原末懸濁液）

以上のように、動物種によって差はあるものの、相互に 10 倍を超えるような大きな差ではなく、受容体感受性や組織移行性（組織内エステル化も含む）、体重あたりの腸管容積等に種差が存在する可能性を考慮した場合、薬理試験で用いたブデソニドの用量は本薬のヒトにおける有効性を確認する目的として妥当であったと思われる。

2.6.2.4　副次的薬理試験

2.6.2.5項を参照のこと。

2.6.2.5　安全性薬理試験

副次的薬理／安全性薬理試験（旧 一般薬理試験）群は「ブデソン®軟膏、ブデソン®クリーム」、「パルミコート®タービュヘイラー®」及び「パルミコート®吸入液」承認申請時に既に提出・評価済みであり、以下にその概要を記す（第 1 部 1.13.1 項参照）。更にブデソニドの単回経口投与毒性試験において観察された変化についても言及した。

ブデソニド 10 mg/kg（*in vitro* では 10^{-4} g/mL［232 μmol/L］）までの静脈内投与において中枢神経系、呼吸・循環器系及び血液系への明らかな作用は認められなかった。自律神経系及び平滑筋に対しては、ラットでの摘出子宮収縮力の抑制及び胃液 pH の上昇が認められた。泌尿器系に対しては、ラットで電解質排泄量及び尿量の増加が認められた。

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

マウス及びラットの単回経口投与毒性試験において認められた全身症状変化は高用量での体重減少及び痩化であった。また、ブデソニド腸溶性徐放顆粒のカニクイザルへの単回経口投与試験では、投薬に関連した所見は認められなかった。以上の試験結果から、本薬の経口投与での全身性の薬理作用は極めて弱いものと考えられた（2.6.6 項参照）。

以上が既に明らかとなっているブデソニドの安全性薬理作用の概要である。記載のとおり、主に静脈内投与により高用量まで安全性プロファイルを検討しており、経口剤である D9421-C を開発するにあたってこれらの試験で十分な安全性評価が為されているとし、追加試験は不要と判断した。なお、欧米における臨床使用や本邦における臨床試験において問題となる有害事象も報告されていない。

上記の安全性薬理（一般薬理）試験の大部分で用いた用量（0.1、1、10 mg/kg、静脈内投与）における比例換算血漿中未変化体濃度と申請用量である 9 mg をヒトに投与した時の実測血漿中未変化体濃度との比較を以下に示した（各動物種にて 0.1、1、10 mg/kg に相当する単純比例換算値を列挙）。

マウス：107, 1071, 10714 nmol/L（マウスに 117 nmol/kg［50.4 μg/kg］の用量で静脈内投与した 2 分後の測定値［54 nmol/L］より比例換算）（[redacted]参照）

ラット：137, 1370, 13700 nmol/L（ラットに 100 μg/kg の用量で静脈内投与した 5 分後の測定値［137 nmol/L］より比例換算）（[redacted]参照）

イヌ：400, 4000, 40000 nmol/L（イヌに 19 μg/kg の用量で 5 分間持続注入した 5.5 分後の測定値［76 nmol/L］より比例換算）（[redacted]参照）

ヒト：5.0 nmol/L 以下（白人クローン病患者に 9 mg を経口投与した時の実測最高血漿中濃度。2.7.1 項参照）

これらの比較からも、安全性薬理（一般薬理）試験群で用いた条件は D9421-C（9 mg）をヒトに投与した時と比較して十分な曝露を確保していることが分かる。このような条件で実施した試験において、重篤な所見は観察されなかったことから、本薬の臨床使用において急性の有害作用を示す可能性は低いと判断した。

2.6.2.6 薬力学的薬物相互作用試験

該当なし。

2.6.2.7 考察及び結論

本薬の特徴として次の点が挙げられる：
1）非常に強力な糖質コルチコイド作用を有しているが、その作用の性質は他の糖質コルチコイドと大きな違いはないと思われる。2）糖質コルチコイド受容体を介した強力な抗炎症作用により、オボアルブミン感作腸炎モデルラット及び TNB 惹起回腸炎モデルハムスターにおいて、腸炎抑制作用を発揮する。3）腸粘膜系組織内に取り込まれ脂肪酸エステル化を受けることで、病変部位での長時間の貯留を実現する。4）腸溶性徐放化を行うことで本薬の治療効果を増強させることができる。5）臨床使用において急性の有害作用を示す可能性は低い。
以上の特徴から、他の合成糖質コルチコイド製剤とは異なり、D9421-C はクローン病治療において「副作用の低減」と「高い治癒効果の維持」の両立を可能とする薬物治療を提供できると期待される。

2.6.2.8 参考文献

[redacted]

Di Lorenzo et al 2001

Di Lorenzo G, Esposito Pellitteri M, Drago A, Di Blasi P, Candore G, Balistreri C, Listi F, Caruso C. Effects of *in vitro* treatment with fluticasone propionate on natural killer and lymphokine-induced killer activity in asthmatic and healthy individuals. Allergy 2001; 56(4): 323-7

[redacted]

Göke et al 2002

Göke MN, Schneider M, Beil W, Manns MP. Differential glucocorticoid effects on repair mechanisms and NF-kappaB activity in the intestinal epithelium. Regul Pept 2002; 105(3): 203-14.

[redacted]

19[redacted]

Van Ierssel et al 1997

Van Ierssel AJ, Mieremet-Ooms MA, Van der Zon JM, Van Hogezand RA, Griffioen G, Lamers CB, Verspaget HW. Suppression of intestinal mucosal natural killer cells by corticosteroids. Aliment Pharmacol Ther 1997; 11(2): 347-53

2.6.3　薬理試験概要表
ゼンタコート®カプセル 3mg

目次　　頁

目次 2
2.6.3.1　薬理試験：一覧表 3
2.6.3.2　効力を裏付ける試験 4
2.6.3.3　副次的薬理試験 5
2.6.3.4　安全性薬理試験 5
2.6.3.5　薬力学的薬物相互作用試験 5

2.6.3.1　薬理試験：一覧表

被験物質：ブデソニド

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	CTD での記載箇所
効力を裏付ける試験					
オボアルブミン感作腸炎モデルラットにおける作用	オボアルブミン感作腸炎モデル Sprague-Dawley（SD）ラット	経口投与 局所適用	[redacted], Sweden	[redacted]	4.2.1.1.1 項
トリニトロベンゼンスルフォン酸（TNB）惹起回腸炎モデルハムスターにおける作用	TNB 惹起回腸炎モデルゴールデンハムスター	経口投与	University of Toronto, Canada	Boyd et al 1995	4.2.1.1.2 項
腸粘膜系組織への取り込み及び組織内貯留性	オボアルブミン感作腸炎モデル SD ラット	局所適用	AZ R&D Lund, Sweden	850-RD-0383	4.2.1.1.3 項
副次的薬理試験					
新たに実施せず	－	－	－	－	－
安全性薬理試験					
新たに実施せず	－	－	－	－	－
薬力学的薬物相互作用試験					
新たに実施せず	－	－	－	－	－

AZ：AstraZeneca

2.6.3.2　効力を裏付ける試験

被験物質：ブデソニド

試験系（例数）	試験方法	試験成績	試験番号（記載箇所）
腸炎モデル動物における効果			
オボアルブミン感作腸炎モデル SD ラット（4～18／群）	オボアルブミン感作ラットにブデソニド（経口投与：0.1 mg/kg 及び局所適用：30 μmol/L）及びプレドニゾロン（経口投与：1, 3.3, 10 mg/kg）を投与した。アレルゲンチャレンジによる回腸セグメント内への血漿蛋白質漏出を測定した。また、全身作用を胸腺重量により評価した。	ブデソニド及びプレドニゾロンの経口投与はそれぞれ 0.1 mg/kg 及び 10 mg/kg で回腸セグメント内へのアレルゲン惹起性の血漿蛋白質漏出を有意に抑制した。また、ブデソニドは局所適用でも有意な抑制作用を示した。ブデソニド経口及び局所投与は胸腺重量に影響しなかったが、プレドニゾロンの経口投与は 3.3 及び 10 mg/kg で有意な胸腺重量の低下を示した。	[redacted]（4.2.1.1.1 項）
TNB 惹起回腸炎モデルゴールデンハムスター（8～37／群）	ブデソニド（原末懸濁液：200 及び 800 μg/kg、腸溶性徐放顆粒懸濁液：200 μg/kg）をハムスターに 1 日 1 回経口投与（TNB による回腸炎惹起の 2 日前から 14 日後まで、又は惹起後 7 日目から 14 日目まで）した。TNB 処置後 14 日目に炎症部位のミエロペルオキシダーゼ（MPO）アッセイにより炎症反応を評価した。また、全身作用を血漿コルチコイド濃度により評価した。	ブデソニド腸溶性徐放顆粒懸濁液（200 μg/kg/日）はブデソニド原末懸濁液（800 μg/kg/日）と同等の回腸炎抑制作用を示したが、全身作用は同原末懸濁液より弱かった。ブデソニド原末懸濁液（200 μg/kg/日）は回腸炎抑制作用を示さなかったが、全身作用は出現した。	Boyd et al 1995（4.2.1.1.2 項）

被験物質：ブデソニド

試験系 （例数）	試験方法	試験成績	試験番号 （記載箇所）
腸粘膜系組織への取り込みと貯留性			
オボアルブミン感作腸炎モデル SD ラット （4～6／群）	1）オボアルブミン感作ラットの回腸セグメントをブデソニド（30 μmol/L）あるいはプレドニゾロン（600 μmol/L）に曝露させた。腸粘膜系組織中の薬物貯留量を薬物曝露開始 20 分後及び 4 時間後に測定した。 2）同ラットにアレルゲンチャレンジを施した 30 分後に、回腸セグメントをブデソニド（3 μmol/L）に曝露させた。ブデソニド曝露開始 20 分後に腸粘膜系組織へのブデソニド取り込み量を測定した。	ブデソニドはプレドニゾロンよりも高度に腸粘膜系組織中へ取り込まれ、貯留時間も長かった。このブデソニドの腸粘膜系組織中へ取り込みはアレルゲン惹起性の血漿蛋白質漏出によって影響されなかった。	850-RD-0383 （4.2.1.1.3 項）

2.6.3.3　副次的薬理試験

新たに副次的薬理試験を実施しなかった。

2.6.3.4　安全性薬理試験

新たに安全性薬理試験を実施しなかった。

2.6.3.5　薬力学的薬物相互作用試験

新たに薬力学的薬物相互作用試験を実施しなかった。