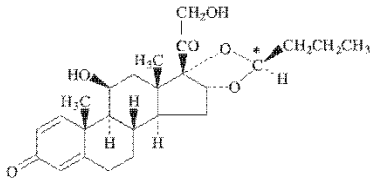
表 1-2 その他の副作用

	5%以上	1-5%未満	1%未満	頻度不明※
過敏症注)				アナフィラキシー
代謝及び栄養障害				クッシング症候群
肝臓		肝機能異常（ALT(GPT)、AST(GOT)、γ-GTP、ALP 増加）		
精神神経系			頭痛、不眠症、めまい	嗅覚錯誤、頭蓋内圧亢進症、気分動揺、うつ病、易刺激性、多幸感、精神運動亢進、不安
循環器		高血圧		
消化器			痔核、胃潰瘍	悪心、腹痛、消化不良、鼓腸、腹部の錯感覚、裂肛、アフタ性口内炎、排便回数増加、直腸出血、直腸灼熱感、直腸痛、膵炎、十二指腸潰瘍
血液・免疫系			白血球数増加症	貧血、血沈亢進、感染リスクの増加
筋・骨格系				筋肉痛、関節痛、筋力低下、筋痙攣、骨粗鬆症
皮膚			ざ瘡	多汗、そう痒症、皮疹、アレルギー性皮膚炎、点状出血、創傷治癒遅延、接触性皮膚炎
眼				霧視
泌尿器				尿路感染
その他	血中コルチゾール減少、血中コルチコトロピン減少	血中トリグリセリド増加、LDH 増加、CK(CPK)増加	末梢性浮腫	無力症、発熱、食欲亢進、体重増加、アミラーゼ増加

注)このような症状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。

※頻度不明；外国からの報告を参考情報として記載しているため。

表 1.7-2 「パルミコート吸入液 0.25 mg」、「同 0.5 mg」

「パルミコート吸入液 0.25 mg」、「同 0.5 mg」	
一般的名称	ブデソニド（Budesonide）（JAN）
販売名	「パルミコート吸入液 0.25 mg」、「同 0.5 mg」
会社名	製造販売元：アストラゼネカ株式会社
承認年月日	輸入承認年月日：2006 年 7 月 26 日、国際誕生年月日 1981 年 10 月
再評価年月日 再審査年月日	－ 2014 年 12 月 18 日
規制区分	処方箋医薬品
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。
剤型・含量	剤型：吸入用懸濁剤 含量（1 アンプル(2 mL)中）：ブデソニド 0.25 mg、ブデソニド 0.5 mg
効能・効果	気管支喘息
用法・用量	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。 ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 1. 症状の緩解がみられた場合は、治療上必要最小限の用量を投与すること。 2. 本剤を吸入する際には、ジェット式ネブライザーを使用すること。なお、ネブライザーは機種により使用法・性能が異なるため、患者に対してその使用法をよく指導し、習熟させること。なお、必要に応じて、患者の保護者またはそれに代わり得る適切な者にもその使用法をよく指導し、習熟させること。
禁忌	【禁忌】（次の患者には投与しないこと） 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（接触性皮膚炎を含む）の既往歴のある患者 【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。］
使用上の注意	【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) 重度な肝機能障害のある乳幼児患者［本剤は主に肝臓で代謝されるため血中濃度が上昇する可能性がある。］ 2. 重要な基本的注意 (1) 本剤は気管支拡張剤並びに全身性ステロイド剤のように既に起きている発作を速やかに軽減する薬剤ではないので、毎日規則正しく使用すること。なお、通常本剤の効果は投与開始から 2～8 日で認められ、最大効果は 4～6 週間の継続投与で得られる。 (2) 本剤の投与開始前には、患者の喘息症状を比較的安定な状態にしておくこと。特に、喘息発作重積状態又は喘息の急激な悪化状態のときには原則として本剤は使用しないこと。 (3) 気管支粘液の分泌が著しい患者には、本剤の肺内での作用を確実にするため本剤の吸入に先立って、分泌がある程度減少するまで他剤を使用することが望ましい。 (4) 本剤の投与期間中に発現する急性の発作に対しては、短時間作用性気管支拡張剤等の他の適切な薬剤を使用するよう患者に注意を与えること。また、その薬剤の使用量が増加したり、効果が十分でなくなってきた場合には、喘息の管理が十分でないことが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受診し治療を求めるように患者に注意を与えると共に、そのような状態がみられた場合には、生命を脅かす可能性があるので、本剤の増量あるいは気管支拡張剤・全身性ステロイド剤を短期間併用し、症状の軽減に合わせて併用薬剤を徐々に減量すること。

「パルミコート吸入液 0.25 mg」、「同 0.5 mg」	
	(5) 喘息患者において、感染を伴う喘息症状の増悪がみられた場合には、ステロイド療法の強化と感染症の治療を考慮すること。 (6) 本剤の投与を突然中止すると喘息の急激な悪化を起こすことがあるので、投与を中止する場合には患者の喘息症状を観察しながら徐々に減量すること。 (7) 全身性ステロイド剤と比較して可能性は低いが、本剤の高用量を長期間投与する場合には、副腎皮質機能低下等の全身作用が発現する可能性があるので、定期的に検査を行うことが望ましい。また、異常が認められた場合には、患者の喘息症状を観察しながら徐々に減量するなど適切な処置を行うこと。 (8) 全身性ステロイド剤の減量は本剤吸入開始後症状の安定をみて徐々に行うこと。減量にあたっては一般のステロイド剤の減量法に準ずる。 (9) 長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けている患者では副腎皮質機能不全が考えられるので、全身性ステロイド剤の減量中並びに離脱後も副腎皮質機能検査を行い、外傷、手術、重症感染症等の侵襲には十分に注意を払うこと。 また、必要があれば一時的に全身性ステロイド剤の増量を行うこと。 (10)本剤を含む吸入ステロイド剤投与後に、潜在していた基礎疾患である Churg-Strauss 症候群にみられる好酸球増多症がまれにあらわれることがある。この症状は通常、全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って発現しており、本剤との直接的な因果関係は確立されていない。本剤の投与期間中は、好酸球数の推移や、他の Churg-Strauss 症候群症状（しびれ、発熱、関節痛、肺の浸潤等の血管炎症状等）に注意すること。 (11)全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って、鼻炎、湿疹、蕁麻疹、眩暈、動悸、倦怠感、顔のほてり、結膜炎等の症状が発現・増悪することがあるので、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。 (12)全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いが、吸入ステロイド剤の投与により小児の成長遅延をきたすおそれがある。本剤を小児に長期にわたり投与する場合には、身長等の経過の観察を十分に行うこと。（「その他の注意」の項参照） 3. 相互作用 本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。 併用注意（併用に注意すること） 表 2-1 参照 4. 副作用 国内で実施された成人気管支喘息患者を対象とした臨床試験において、安全性評価対象例中本剤が投与された症例 105 例中 15 例（14.3%）に副作用が認められた。内訳は、口腔咽頭不快感 5 例（4.8%）、口腔咽頭痛 2 例（1.9%）等であった。（用法・用量追加承認時） 国内（2 試験）および米国（8 試験）で実施された乳幼児気管支喘息患者を対象とした臨床試験において、安全性評価対象例 1,554 例中 164 例（10.6%）に副作用が認められた。その主な症状は、カンジダ症 44 例（2.8%）、精神運動亢進 16 例（1.0%）、口腔カンジダ症 14 例（0.9%）、咽喉頭疼痛 11 例（0.7%）であった。 また、そのうち国内では、安全性評価対象例 61 例中 7 例 9 件に副作用が認められており、その症状は口唇炎 1 例（1.6%）、口内炎 2 例（3.3%）、口腔カンジダ症 3 例（4.9%）、皮膚炎 1 例（1.6%）、接触性皮膚炎 1 例（1.6%）であった。（承認時） 乳幼児気管支喘息患者を対象とした特定使用成績調査の総症例数 783 例中、副作用が報告されたのは 61 例（7.8%）であった。その主な副作用は気管支炎 9 例（1.1%）、喘息 9 例（1.1%）、上気道の炎症 8 例（1.0%）であった。（再審査終了時） その他の副作用 表 2-2 参照 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 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。］ 7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、6 ヵ月未満の乳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 過量投与により副腎皮質系機能が低下することがあるので、このような場合には患者の症状を観察しながら徐々に減量するなど適切な処置を行うこと。

「パルミコート吸入液 0.25 mg」、「同 0.5 mg」	
	9. 適用上の注意 (1) 吸入前 1) 本剤はネブライザーを用いて吸入する薬剤であり、その使用法、吸入法を十分に説明すること。（「取扱い上の注意」の項参照） 2) 泡立てない程度に揺り動かして粒子をよく再懸濁させて使用すること。 3) 吸入時には新しいアンプルを使用し、既に開管したアンプルの残液は使用しないこと。 (2) 吸入後 1) 口腔カンジダ症又は嗄声の予防のため、本剤吸入後に、うがい、または口腔内をすすぐこと。うがい、口腔内のすすぎが困難な患者にかぎり、水分を取らせること。 2) フェイスマスクを使用する場合には、口のまわりに薬剤が付着して残る可能性があるので水で顔を洗うこと。 3) ネブライザー内の残液は使用しないこと。 (3) 配合使用 他剤との配合使用については、有効性・安全性が確認されていないことから、配合せず個別に吸入させることが望ましい。 なお、必要に応じて、保護者またはそれに代わり得る適切な者に対しても十分に説明し、指導すること。 10. その他の注意 (1) 6 ヵ月～4 歳の日本人気管支喘息患者計 61 例を対象とした国内の臨床試験において（対照群なしのオープン試験）、投与 96 週までの評価で肺炎が計 9 例（14.8%）、気管支肺炎が計 6 例（9.8%）に報告されている。なお、本剤開始前の 2～4 週間の観察期間で、気管支肺炎は認められなかったが、肺炎が 1 例（1.6%）に認められた。また、6 ヵ月～12 ヵ月の外国人気管支喘息患者計 141 例を対象とした米国のプラセボ対照二重盲検試験では、12 週間の投与期間で、プラセボ群（49 例）では報告はなかったが、肺炎が本剤投与群（92 例）で計 3 例（3.3%）に報告された。 (2) 外国における疫学調査で、吸入ステロイド剤投与によりまれに白内障が発現することが報告されている。 (3) 海外で実施された二重盲検試験において、ブデソニド群（パルミコートタービュヘイラー 1 日 400 μg）ならびにプラセボ群にランダムに割り付けられた軽～中程度の喘息罹患児（5-13 歳）の平均身長を評価したところ、投与開始 2 年後の時点ではブデソニド群の平均身長がプラセボ群に比べて低かった（プラセボ群と比較した平均身長差：-1.3 cm）。また、その後の長期観察を行った疫学調査においても、成人期（女性 18 歳以上、男性 20 歳以上）の平均身長に同様の差が認められた（プラセボ群と比較した成人期の平均身長差：-1.2 cm、95%信頼区間: -1.9, -0.5）。
添付文書の作成年月日	2017 年 6 月改訂（第 11 版）

表 2-1 併用注意（併用に注意すること）

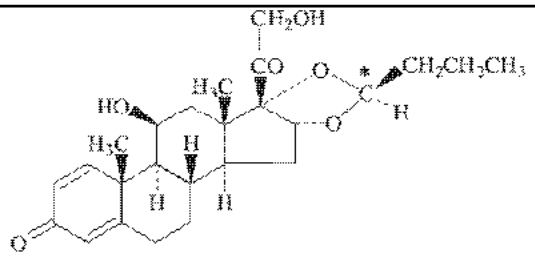
薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 阻害剤 イトラコナゾール等	副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。	CYP3A4 による本剤の代謝が阻害されることにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。（【薬物動態】の項参照）

表 2-2 その他の副作用

	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症[注 1)]		発疹、蕁麻疹、接触性皮膚炎、血管浮腫等の過敏症状	
口腔・呼吸器	口腔カンジダ症、感染	咽喉頭症状（刺激感、疼痛）、咳嗽、嗄声、鼻出血、味覚異常	気管支痙攣[注 2)]
消化器		悪心	
精神神経系		落ち着きのなさ、行動障害、神経過敏、うつ病、不眠	
その他		皮膚挫傷	

注 1) このような症状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。
注 2) 短時間作用性気管支拡張剤を投与するなどの適切な処置を行うこと。

表 1.7-3　「パルミコート 100 μg タービュヘイラー112 吸入」、「同 200 μg タービュヘイラー56 吸入」、「同 200 μg タービュヘイラー112 吸入」

「パルミコート 100 μg タービュヘイラー112 吸入」、「同 200 μg タービュヘイラー56 吸入」、「同 200 μg タービュヘイラー 112 吸入」	
一般的名称	ブデソニド（Budesonide）（JAN）
販売名	「パルミコート 100 μg タービュヘイラー112 吸入」、「同 200 μg タービュヘイラー56 吸入」、「同 200 μg タービュヘイラー 112 吸入」
会社名	アストラゼネカ株式会社
承認年月日	輸入承認年月日 2007 年 1 月 19 日、国際誕生年月 1981 年 10 月
再評価年月日 再審査年月日	－ 2009 年 9 月 29 日（気管支喘息（成人）再審査結果公表）
規制区分	処方箋医薬品
化学構造式	 ＊：本品は 2 個の不斉炭素原子におけるエピマーの混合物である。
剤型・含量	剤型：ドライパウダー式吸入剤 含量（1 回吸入量）：ブデソニド 100 μg、ブデソニド 200 μg
効能・効果	気管支喘息
用法・用量	成人 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。 小児 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。 ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 症状の緩解がみられた場合は、治療上必要最小限の用量を投与すること。
禁忌	【禁忌】（次の患者には投与しないこと） 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（接触性皮膚炎を含む）の既往歴のある患者 【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。］

1.7 同種同効品一覧表

「パルミコート 100 μg タービュヘイラー112 吸入」、「同 200 μg タービュヘイラー56 吸入」、「同 200 μg タービュヘイラー 112 吸入」	
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） 感染症の患者［症状を増悪するおそれがある。］ 2. 重要な基本的注意 (1) 本剤は気管支拡張剤並びに全身性ステロイド剤のように既に起きている発作を速やかに軽減する薬剤ではないので、毎日規則正しく使用すること。なお、本剤による著明な改善効果は通常 1～2 週間以上の継続投与で得られる。 (2) 本剤の投与開始前には、患者の喘息症状を比較的安定な状態にしておくこと。特に、喘息発作重積状態又は喘息の急激な悪化状態のときには原則として本剤は使用しないこと。 (3) 気管支粘液の分泌が著しい患者には、本剤の肺内での作用を確実にするため本剤の吸入に先立って、分泌がある程度減少するまで他剤を使用することが望ましい。 (4) 本剤の投与期間中に発現する急性の発作に対しては、短時間作用性気管支拡張剤等の他の適切な薬剤を使用するよう患者に注意を与えること。また、その薬剤の使用量が増加したり、効果が十分でなくなってきた場合には、喘息の管理が十分でないことが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受診し治療を求めるように患者に注意を与えると共に、そのような状態がみられた場合には、生命を脅かす可能性があるので、本剤の増量あるいは気管支拡張剤・全身性ステロイド剤を短期間併用し、症状の軽減に合わせて併用薬剤を徐々に減量すること。 (5) 喘息患者において、感染を伴う喘息症状の増悪がみられた場合には、ステロイド療法の強化と感染症の治療を考慮すること。 (6) 本剤の投与を突然中止すると喘息の急激な悪化を起こすことがあるので、投与を中止する場合には患者の喘息症状を観察しながら徐々に減量すること。 (7) 全身性ステロイド剤と比較して可能性は低いが、本剤の高用量を長期間投与する場合には、副腎皮質機能低下等の全身作用が発現する可能性があるので、定期的に検査を行うことが望ましい。また、異常が認められた場合には、患者の喘息症状を観察しながら徐々に減量するなど適切な処置を行うこと。 (8) 全身性ステロイド剤の減量は本剤吸入開始後症状の安定をみて徐々に行うこと。減量にあたっては一般のステロイド剤の減量法に準ずる。 (9) 長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けている患者では副腎皮質機能不全が考えられるので、全身性ステロイド剤の減量中並びに離脱後も副腎皮質機能検査を行い、外傷、手術、重症感染症等の侵襲には十分に注意を払うこと。また、必要があれば一時的に全身性ステロイド剤の増量を行うこと。 (10)本剤を含む吸入ステロイド剤投与後に、潜在していた基礎疾患である Churg-Strauss 症候群にみられる好酸球増多症がまれにあらわれることがある。この症状は通常、全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って発現しており、本剤との直接的な因果関係は確立されていない。本剤の投与期間中は、好酸球数の推移や、他の Churg-Strauss 症候群症状（しびれ、発熱、関節痛、肺の浸潤等の血管炎症状等）に注意すること。 (11)全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って、鼻炎、湿疹、蕁麻疹、眩暈、動悸、倦怠感、顔のほてり、結膜炎等の症状が発現・増悪することがあるので、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。 (12)全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いが、吸入ステロイド剤の投与により小児の成長遅延をきたすおそれがある。本剤を長期にわたり投与する場合には、身長等の経過の観察を十分に行うこと。（「その他の注意」の項参照）） 3. 相互作用 本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。 併用注意（併用に注意すること） 表 3-1 参照 4. 副作用 承認時までの成人を対象とした臨床試験及び特別調査における総症例 1,171 例中 48 例（4.1%）56 件に副作用が認められた。主な副作用は嗄声 11 例（0.9%）、咽喉頭疼痛 6 例（0.5%）、咳嗽 6 例（0.5%）、口腔カンジダ症 3 例（0.3%）、咽喉刺激感 3 例（0.3%）、悪心 3 例（0.3%）であった。（再審査終了時） 国内で実施された小児を対象とした臨床試験において、安全性評価対象 123 例中 4 例（3.3%）に副作用が認められ、主な副作用は、嗄声 2 例（1.6%）であった。（用法・用量追加承認時） その他の副作用 表 3-2 参照

「パルミコート 100 μg タービュヘイラー112 吸入」、「同 200 μg タービュヘイラー56 吸入」、「同 200 μg タービュヘイラー 112 吸入」	
	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 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。］ 7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児又は 4 歳以下の幼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 過量投与により副腎皮質系機能が低下することがあるので、このような場合には患者の症状を観察しながら徐々に減量するなど適切な処置を行うこと。 9. 適用上の注意 (1) 吸入前：本剤の投与にあたって、吸入器の操作法・吸入法等を十分に説明すること。（「取扱い上の注意」の項参照） (2) 吸入後：口腔カンジダ症又は嗄声の予防のため、本剤吸入後に、うがいを実施するよう指示すること。ただし、うがいが困難な患者には、うがいではなく、口腔内をすすぐよう指示すること。 10. その他の注意 (1) 外国における疫学調査で、吸入ステロイド剤投与によりまれに白内障が発現することが報告されている。 (2) 海外で実施された二重盲検試験において、ブデソニド群（本剤 1 日 400 μg）ならびにプラセボ群にランダムに割り付けられた軽～中程度の喘息罹患児（5-13 歳）の平均身長を評価したところ、投与開始 2 年後の時点ではブデソニド群の平均身長がプラセボ群に比べて低かった（プラセボ群と比較した平均身長差：-1.3 cm）。また、その後の長期観察を行った疫学調査においても、成人期（女性 18 歳以上、男性 20 歳以上）の平均身長に同様の差が認められた（プラセボ群と比較した成人期の平均身長差：-1.2 cm、95%信頼区間: -1.9, -0.5）。
添付文書の作成年月日	2015 年 7 月改訂（第 12 版）

表 3-1 併用注意（併用に注意すること）

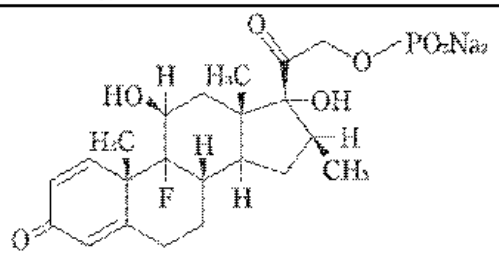
薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 阻害剤 イトラコナゾール等	副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。	CYP3A4 による本剤の代謝が阻害されることにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。（【薬物動態】の項参照）

表 3-2 その他の副作用

	1~5%未満	1%未満
過敏症[注 1)]		発疹、蕁麻疹、接触性皮膚炎、血管浮腫等の過敏症状
口腔・呼吸器	嗄声	咽喉頭症状（刺激感、疼痛）、咳嗽、口腔カンジダ症、味覚異常、感染、気管支痙攣[注 2)]
消化器		悪心
精神神経系		神経過敏、情緒不安、抑うつ、行動障害、不眠
その他		皮膚挫傷

注 1) このような症状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。
注 2) 短時間作用性気管支拡張剤を投与するなどの適切な処置を行うこと。

表 1.7-4 「ステロネマ注腸 3 mg」、「同 1.5 mg」

「ステロネマ注腸 3 mg」、「同 1.5 mg」	
一般的名称	ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム（Betamethasone Sodium Phosphate）
販売名	「ステロネマ注腸 3 mg」、「同 1.5 mg」
会社名	日医工株式会社
承認年月日	2008 年 10 月 15 日
再評価年月日 再審査年月日	－ －
規制区分	処方箋医薬品
化学構造式	
剤型・含量	剤型：液剤 含量：日局ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム 3.95 mg（ベタメタゾンとして 3 mg） 日局ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム 1.975 mg（ベタメタゾンとして 1.5 mg）
効能・効果	限局性腸炎、潰瘍性大腸炎
用法・用量	ステロネマ注腸 3 mg： 通常成人は、1 回 1～2 個（ベタメタゾンとして 3～6 mg）を直腸内注入する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 ステロネマ注腸 1.5 mg： 通常成人は、1 回 1～2 個（ベタメタゾンとして 1.5～3.0 mg）を直腸内注入する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。
禁忌	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 【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。］

「ステロネマ注腸 3 mg」、「同 1.5 mg」	
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［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。］ (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。］ (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。］ (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（「5. 高齢者への投与」の項参照） 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（サラゾスルファピリジン等）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。 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。 (4) 他の副腎皮質ホルモン剤の投与により、気管支喘息患者の喘息発作を増悪させたとの報告があるので、薬物、食物、添加物等に過敏な喘息患者には特に注意が必要である。 3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること） 表 4-1 参照

「ステロネマ注腸 3 mg」、「同 1.5 mg」	
	4. 副作用 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。 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) 重大な副作用（頻度不明） 1) アナフィラキシー様症状：アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等の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) 誘発感染症、感染症の増悪：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適切な処置を行うこと。 3) 続発性副腎皮質機能不全、糖尿病 4) 消化管潰瘍、消化管穿孔：消化管潰瘍、消化管穿孔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。 5) 膵炎 6) 精神変調、うつ状態、痙攣 7) 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 8) 緑内障、後嚢白内障：連用により眼圧亢進、緑内障、後嚢白内障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。 9) 血栓症：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。 10) 喘息発作の増悪：気管支喘息患者で他の副腎皮質ホルモン剤の投与により喘息発作を増悪させたとの報告があるので十分注意すること。 (2) その他の副作用 表 4-2 参照 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。 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。［動物実験で催奇形性作用が報告されており、また、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 (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) 長期投与した場合、頭蓋内圧亢進症状があらわれることがある。 8. 適用上の注意 直腸粘膜を傷つけるおそれがあるので、慎重に挿入すること。 9. その他の注意 (1) 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。 (2) プレドニゾロン経口製剤の投与中に、腸管嚢胞様気腫症、縦隔気腫が発現したとの報告がある。
添付文書の作成年月日	2012 年 6 月改訂（第 15 版）

表 4-1 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
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	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。	バルビツール酸誘導体、フェニトイン、リファンピシンはチトクローム P-450 を誘導し、本剤の代謝が促進される。

1.7 同種同効品一覧表

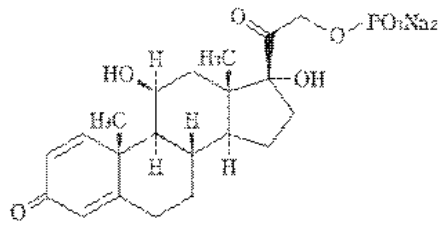
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
サリチル酸誘導体 アスピリン、アスピリンダイアルミネート、サザピリン等	併用時に本剤を減量すると、サリチル酸中毒を起こすことが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤はサリチル酸誘導体の腎排泄と肝代謝を促進し、血清中のサリチル酸誘導体の濃度が低下する。
抗凝血剤 ワルファリンカリウム	抗凝血剤の作用を減弱させることが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は血液凝固促進作用がある。
経口糖尿病用剤 ブホルミン塩酸塩、クロルプロパミド、アセトヘキサミド等 インスリン製剤	経口糖尿病用剤、インスリン製剤の効果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。
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。	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。
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
リトドリン塩酸塩	併用により肺水腫があらわれることがある。	体内の水分貯留傾向が促進される。

表 4-2 その他の副作用

	頻度不明
過敏症[注)]	発疹等
内分泌系	月経異常、クッシング症候群様症状等
消化器	下痢、悪心・嘔吐、胃痛、胸やけ、腹部膨満感、口渇、食欲不振、食欲亢進等
精神神経系	多幸症、不眠、頭痛、めまい等
投与部位	局所的刺激症状（排便感増強、熱感等）
筋・骨格	筋肉痛、関節痛等
脂質・蛋白質代謝	満月様顔貌、野牛肩、窒素負平衡、脂肪肝等
体液・電解質	浮腫、血圧上昇、低カリウム性アルカローシス等
眼	中心性漿液性網脈絡膜症等による網膜障害、眼球突出等
血液	白血球増多等
皮膚	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、脂肪織炎等
その他	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、創傷治癒障害、皮膚・結合組織の菲薄化・脆弱化、しゃっくり

注）症状があらわれた場合には投与を中止すること。

表 1.7-5　「プレドネマ注腸 20 mg」

「プレドネマ注腸 20 mg」	
一般的名称	プレドニゾロンリン酸エステルナトリウム（JAN）
販売名	「プレドネマ注腸 20 mg」
会社名	杏林製薬株式会社
承認年月日	2002 年 3 月 14 日
再評価年月日 再審査年月日	－ －
規制区分	処方箋医薬品
化学構造式	
剤型・含量	剤型：液剤 含量：日局プレドニゾロンリン酸エステルナトリウム 22 mg （プレドニゾロンリン酸エステルとして 20 mg）
効能・効果	潰瘍性大腸炎、限局性腸炎
用法・用量	通常、成人は、1 回量プレドニゾロンリン酸エステルナトリウムとして 22 mg（プレドニゾロンリン酸エステルとして 20 mg）を注腸投与（直腸内注入）する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
禁忌	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 【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［免疫抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。］ 2．消化性潰瘍の患者［粘膜防御能の低下等により、消化性潰瘍が増悪するおそれがある。］ 3．精神病の患者［中枢神経系に影響し、精神病が増悪するおそれがある。］ 4．結核性疾患の患者［免疫抑制作用により、結核性疾患が増悪するおそれがある。］ 5．単純疱疹性角膜炎の患者［免疫抑制作用により、単純疱疹性角膜炎が増悪するおそれがある。］ 6．後嚢白内障の患者［水晶体線維に影響し、後嚢白内障が増悪するおそれがある。］ 7．緑内障の患者［眼圧が上昇し、緑内障が増悪するおそれがある。］ 8．高血圧症の患者［ナトリウム・水貯留作用等により、高血圧症が増悪するおそれがある。］ 9．電解質異常のある患者［ナトリウム・水貯留作用により、電解質異常が増悪するおそれがある。］ 10．血栓症の患者［血液凝固能が亢進し、血栓症が増悪するおそれがある。］ 11．最近行った内臓の手術創のある患者［創傷治癒を遅延するおそれがある。］ 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。］

「プレドネマ注腸 20 mg」	
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［免疫抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。］ (2) 糖尿病の患者［糖新生促進作用（血糖値上昇）等により、糖尿病が増悪するおそれがある。］ (3) 骨粗鬆症の患者［骨形成抑制作用及びカルシウム代謝の障害を起こすことにより、骨粗鬆症が増悪するおそれがある。］ (4) 腎不全の患者［症状が増悪するおそれがある。］ (5) 甲状腺機能低下のある患者［血中半減期の延長がみられ、副作用が起こりやすい。］ (6) 肝硬変の患者［慢性肝疾患患者では、血中半減期の延長がみられ、副作用が起こりやすい。］ (7) 脂肪肝の患者［脂質代謝に影響し、脂肪肝が増悪するおそれがある。］ (8) 脂肪塞栓症の患者［脂質代謝に影響し、脂肪塞栓症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ことがある。］ (10)高齢者［「高齢者への投与」の項参照］ 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。 2) 投与中は副作用の出現に対し、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。 ①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。 ②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。 ③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) 副腎皮質ホルモン剤の投与により、気管支喘息患者の喘息発作を増悪させたとの報告があるので、薬物、食物、添加物等に過敏な喘息患者には特に注意が必要である。 (4) 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。 3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること） 表 5-1 参照

「プレドネマ注腸 20 mg」	
	4. 副作用 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。 (1) 重大な副作用（いずれも頻度不明） 次のような副作用があらわれることがあるので、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。 1) 誘発感染症、感染症の増悪：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 3) 消化管潰瘍、消化管穿孔、消化管出血：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 5) 精神変調、うつ状態、痙攣 6) 骨粗鬆症、大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性壊死、ミオパシー 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：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 9) 心筋梗塞、脳梗塞、動脈瘤：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)ショック、アナフィラキシー様症状：ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等の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。 11)喘息発作：気管支喘息患者で副腎皮質ホルモン剤の投与により喘息発作を増悪させたとの報告があるので、十分注意すること。 (2) その他の副作用 次のような症状または異常が現れた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 表 5-2 参照 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。 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（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、また、新生児に副腎不全を起こすことがある。］ (2) 本剤投与中は授乳を中止させること。［母乳中へ移行することがある。］ 7. 小児等への投与 (1) 小児等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. 適用上の注意 直腸粘膜を傷つけるおそれがあるので、慎重に挿入すること。 9. その他の注意 (1) 副腎皮質ホルモン剤を投与中の患者にワクチン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。 (2) プレドニゾロン経口製剤の投与中に、腸管嚢胞様気腫症、縦隔気腫が発現したとの報告がある。
添付文書の作成年月日	2013 年 5 月改訂（第 12 版）

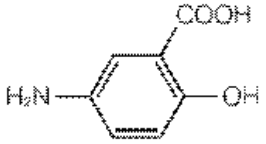
表 5-1 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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	本剤の作用が減弱することが報告されている。	これらの薬剤はチトクローム P450 を誘導し、本剤の代謝が促進される。
サリチル酸誘導体 アスピリン	併用時に本剤を減量すると、血清中のサリチル酸誘導体の濃度が増加し、サリチル酸中毒を起こすことが報告されている。	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。
抗凝血剤 ワルファリンカリウム	抗凝血剤の作用を減弱させることが報告されている。	本剤は、血液凝固促進作用がある。
経口糖尿病用剤 アセトヘキサミド インスリン製剤	これらの薬剤の作用を減弱させることが報告されている。	本剤は肝臓での糖新生を促進し、末梢組織での糖利用を阻害する。
利尿剤（カリウム保持性利尿剤を除く） トリクロルメチアジド フロセミド	併用により、低カリウム血症があらわれることがある。	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排泄を促進させる。
シクロスポリン	副腎皮質ホルモン剤の大量投与により、併用したシクロスポリンの血中濃度が上昇するとの報告がある。	シクロスポリンの代謝を阻害する。
マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン	副腎皮質ホルモン剤で、作用が増強されるとの報告がある。	本剤の代謝が阻害されるおそれがある。

表 5-2 その他の副作用

	頻度不明
内分泌	月経異常、クッシング症候群様症状等
消化器	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
精神神経系	多幸症、不眠、頭痛、めまい
筋・骨格	筋肉痛、関節痛
投与部位	局所刺激症状
脂質・蛋白質代謝	満月様顔貌、野牛肩、窒素負平衡、脂肪肝
体液・電解質	浮腫、血圧上昇、低カリウム性アルカローシス
眼	網膜障害、眼球突出等
血液	白血球増多
皮膚	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
その他	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

表 1.7-6 「ペンタサ注腸 1 g」

「ペンタサ注腸 1 g」	
一般的名称	メサラジン(JAN)、Mesalazine(JAN, INN)
販売名	「ペンタサ注腸 1 g」
会社名	杏林製薬株式会社
承認年月日	2002 年 10 月 8 日 、国際誕生年月日 1986 年 9 月 29 日
再評価年月日 再審査年月日	－ 2009 年 12 月 21 日
規制区分	処方箋医薬品
化学構造式	
剤型・含量	剤型：懸濁液 含量：メサラジン 1 g
効能・効果	潰瘍性大腸炎（重症を除く） ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ 脾彎曲部より口側の炎症には効果が期待できない（「薬物動態」の項参照）
用法・用量	通常、成人には 1 日 1 個（メサラジンとして 1 g）を、直腸内注入する。 なお、年齢、症状により適宜減量する。
禁忌	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 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。］
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) 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） 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、潰瘍性大腸炎が悪化することがあるため、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。 (2) メサラジン錠を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) メサラジン錠において、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な処置を行うこと。 (5) 本剤をメサラジン錠を含む 5-アミノサリチル酸経口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。 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。 表 6-1 参照

「ペンタサ注腸 1 g」	
	4. 副作用 本剤は国内における臨床試験成績がないので、外国における臨床成績及び 1986 年に発売が開始されてから 2000 年までの外国において市販後報告された副作用、更に同一有効成分のペンタサ錠 250 mg・500 mg で認められている副作用を参考とした。 〇ペンタサ錠 250 mg・500 mg において認められた主な副作用 総症例 2,230 例中、臨床検査値の変動を含め副作用が報告されたのは 277 例（12.42%）であった。主な副作用症状は、下痢 66 例（2.96%）、下血・血便 28 例（1.26%）、腹痛 24 例（1.08%）等の消化器症状、発疹 16 例（0.72%）、発熱 15 例（0.67%）、肝機能異常 14 例（0.63%）等であった。また、主な臨床検査値の変動は、CRP 上昇 24 例（1.08%）、ALT（GPT）上昇 21 例（0.94%）、白血球上昇 18 例（0.81%）等であった。（ペンタサ錠 250 mg、500 mg の用法・用量追加承認申請時） 〇国内でペンタサ錠 250 mg・500 mg において認められた副作用、ならびに海外の市販後調査においてメサラジン経口剤、注腸剤及び坐剤で報告された副作用 (1) 重大な副作用 1) 間質性肺疾患（0.01%未満） 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、心膜炎（0.01%以上 0.1%未満）、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）、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、血小板減少症（0.01%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%未満）、肝機能障害、黄疸（頻度不明） 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。 上記 1)～6)の副作用頻度は、外国における市販後調査の結果を参考とした。経口剤、注腸剤、坐剤を区別していない。 (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。 表 6-2 参照 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、減量するなど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。［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が、妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。］ (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。］ 7. 小児等への投与 小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

「ペンタサ注腸1g」	
	8. 適用上の注意 (1) 本剤はポリエチレン製の容器に入った液剤で、窒素充填したアルミの袋に入っている。使用直前に袋から取り出して使用すること。 (2) 使用方法 1) アルミ袋から取り出し、容器をよく振る。容器のノズル部分を1回転させて、容器を開封する（開封時に容器を強く握りしめると、薬液が飛び出すことがあるので、軽く包み込むように持つこと）。 2) 左側臥位になり、肛門からノズルをゆっくりと挿入する（直腸粘膜を傷つけるおそれがあるので、慎重に挿入すること）。 3) ノズルを挿入後、容器を徐々に握りしめながら、薬液をゆっくりと注入する。 4) 薬液を注入後、容器を握りしめたままゆっくりとノズルを抜き取る。 5) メサラジンは光及び酸素の影響で分解されやすいため、アルミ袋を開封したものは保存できない。 (3) 本品は白色～微黄色の懸濁液である。メサラジンは酸化により分解されやすく有色の分解物を生成するため、上澄液が無色～微黄色の範囲を超えて着色したものは使用しないこと。
添付文書の作成年月日	2015年7月改訂（第13版）

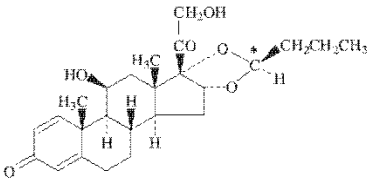
表 6-1 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
利尿剤 ステロイド剤	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。	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。
アザチオプリン メルカプトプリン	骨髄抑制があらわれるおそれがある。	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。

表 6-2 その他の副作用

	1%以上	0.01～1%未満	0.01%未満	頻度不明
皮膚	発疹、丘疹、蕁麻疹、紅斑		脱毛	そう痒感
消化器	下痢、腹痛、嘔気、嘔吐	血便、下血、アミラーゼ上昇、腹部膨満感、便秘、粘液便		食欲不振、口内炎
肝臓			AST（GOT）・ALT（GPT）・γ-GTP・Al-P・ビリルビンの上昇等の肝機能異常	
腎臓		尿着色	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	
血液			白血球減少、貧血、好酸球増多	
その他	頭痛	CK上昇	筋肉痛、関節痛、ループス様症候群	発熱、浮腫、全身けん怠感、めまい、末梢神経障害、肛門部位のかゆみ、不快感、便意切迫、胸部痛、頚部痛

表 1.7-7 「ゼンタコートカプセル 3 mg」

「ゼンタコートカプセル 3 mg」	
一般的名称	ブデソニド（Budesonide）（JAN）
販売名	「ゼンタコートカプセル 3 mg」
会社名	製造販売元：ゼリア新薬工業株式会社
承認年月日	承認年月日：2016 年 9 月 28 日、国際誕生年月 1995 年 3 月
再評価年月日 再審査年月日	－ －
規制区分	処方箋医薬品
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。
剤型・含量	剤型：白色～微黄白色の腸溶性徐放顆粒を充填したカプセル剤 含量（1 カプセル中）：ブデソニド 3 mg
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 9 mg 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）。
禁忌	【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。］
使用上の注意	【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。

「ゼンタコートカプセル 3 mg」	
使用上の注意	(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、主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。 併用注意（併用に注意すること） 表 7-1 参照 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（承認時）。 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。 表 7-2 参照 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。］ (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。］ 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。
添付文書の作成年月日	2016 年 11 月改訂（第 2 版）

表 7-1 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。

表 7-2 その他の副作用

	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
＊＊海外製造後情報で認められた副作用

貯　　法： 室温保存
使用期限： 直接容器及び外箱に表示の使用期限内に使用のこと

日本標準商品分類番号
872399

承認番号	
薬価収載	
販売開始	

潰瘍性大腸炎治療剤

レクタブル®2 mg注腸フォーム14回

処方箋医薬品[注)]

RECTABUL®2mg

＜ブデソニド注腸フォーム剤＞

注） 注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	レクタブル®2 mg注腸フォーム14回
剤型	注腸フォーム剤
成分・含量	1プッシュ中 ブデソニド2 mg
1容器のプッシュ回数	14回
添加物	プロピレングリコール、セトステアリルアルコール・ポリソルベート60混合ワックス、ポリオキシエチレン（10）ステアリルエーテル、セタノール、クエン酸水和物、エデト酸ナトリウム水和物、液化石油ガス
色・性状	白色のクリーム状の泡沫である。

【効能又は効果】

潰瘍性大腸炎（重症を除く）

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞
本剤が腸内で到達する範囲は概ねS状結腸部までであり、直腸部及びS状結腸部の病変に対して使用すること。（【薬物動態】の項参照）

【用法及び用量】

通常、成人には1回あたり1プッシュ（ブデソニドとして2 mg）、1日2回直腸内に噴射する。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞
本剤投与中は患者の病態を十分観察し、投与開始6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）

【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）

感染症の患者［症状が増悪するおそれがある。］

2. 重要な基本的注意

（1）本剤は副腎皮質ステロイドであり、誘発感染症、続発性副腎皮質機能不全、クッシング症候群、骨密度の減少、消化管潰瘍、糖尿病、白内障、緑内障、精神障害等の重篤な副作用があらわれる可能性がある。本剤の投与にあたっては、次の注意が必要である。

1) 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、手術等の場合には当該患者の副腎皮質機能の低下に留意し、全身性ステロイド剤の投与など適切な処置を行うこと。

2) 特に、免疫抑制状態の患者が、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。

3) 免疫抑制状態の患者では、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、本剤投与中の患者に生ワクチンを接種する場合、免疫機能を検査の上、十分な注意を払うこと。

（2）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、主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される[1), 2)]。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 阻害剤 イトラコナゾール、エリスロマイシン、シクロスポリン、コビシスタット等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあり、副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。	CYP3A4 による本剤の代謝が阻害されることにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあり、副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。	発現機序の詳細は不明であるが、グレープフルーツジュースに含まれる成分が、CYP3A4 を抑制するためと考えられる。

4. 副作用

承認時までの国内の臨床試験では 175 例中 95 例（54.3%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。主な副作用は血中コルチゾール減少 72 例（41.1%）、血中コルチコトロピン減少 62 例（35.4%）であった。

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、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※
過敏症(注)				アナフィラキシー
代謝及び栄養障害				クッシング症候群
肝臓		肝機能異常(ALT(GPT)、AST(GOT)、γ-GTP、ALP 増加)		
精神神経系			頭痛、不眠症、めまい	嗅覚錯誤、頭蓋内圧亢進症、気分動揺、うつ病、易刺激性、多幸感、精神運動亢進、不安
循環器		高血圧		
消化器			痔核、胃潰瘍	悪心、腹痛、消化不良、鼓腸、腹部の錯感覚、裂肛、アフタ性口内炎、排便回数増加、直腸出血、直腸灼熱感、直腸痛、膵炎、十二指腸潰瘍
血液・免疫系			白血球増加症	貧血、血沈亢進、感染リスクの増加
筋・骨格系				筋肉痛、関節痛、筋力低下、筋痙攣、骨粗鬆症
皮膚			ざ瘡	多汗、そう痒症、皮疹、アレルギー性皮膚炎、点状出血、創傷治癒遅延、接触性皮膚炎
眼				霧視
泌尿器				尿路感染
その他	血中コルチゾール減少、血中コルチコトロピン減少	血中トリグリセリド増加、LDH 増加、CK(CPK)増加	末梢性浮腫	無力症、発熱、食欲亢進、体重増加、アミラーゼ増加

注）このような症状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。

※頻度不明；外国からの報告を参考情報として記載しているため。

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。［動物実験で催奇形性及び胚・胎児への影響が認められている[3),4)]。］

（2）授乳中の婦人への投与を避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［乳汁中へ移行するとの報告がある[5)]。］

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（使用経験がない）。

8. 過量投与

本剤の過量投与に関する報告はない。しかし、過量投与により副腎皮質系機能が低下するおそれがあるので、このような場合には患者の症状を観察しながら適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

本剤には、接触性皮膚炎を誘発する可能性のあるセタノール並びにプロピレングリコールを含有することから、接触性皮膚炎誘発を防ぐため、腸管外へ漏出した場合には、速やかにふき取ること。また、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

【薬物動態】

1. 血清中濃度

(1) 直腸内単回投与時

日本人健康成人男性に本剤（ブデソニドとして 2 mg）を単回直腸内投与した時、血清中ブデソニド濃度は投与後約 1 時間半で最高濃度（0.909±0.554 ng/mL）に達し、半減期は約 4 時間であった[6)]。静脈内投与時のクリアランス値（外国人データ）[7)]を参考に算出した本剤の単回投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、16%と推定された。

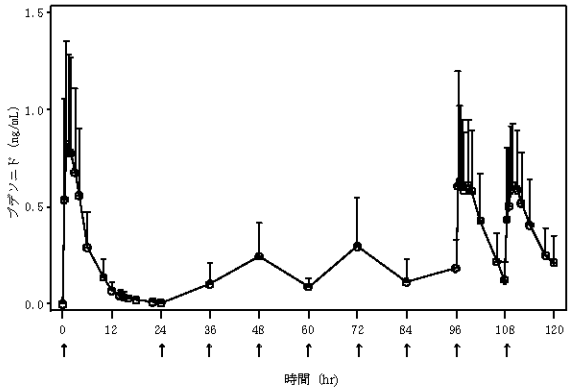
C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	Vd/F (L)	CL/F (L/min)
0.909	1.472	4.930	3.996	2912.128	8.535

±0.554	±0.757 (1.50)	±2.888	±2.241	±1793.759	±3.969

n=18、平均値±標準偏差（T_{max}：中央値）

(2) 直腸内反復投与時

日本人健康成人男性に本剤（ブデソニドとして 2 mg）を 1 日 2 回 4 日間直腸内投与した時の血清中ブデソニド濃度の T_{max}、及び C_{max} は単回投与時と大きな違いはなかった[6]。AUC で評価した結果、1 日 2 回直腸内反復投与による蓄積性は認められなかった。



2. 分布

ブデソニドのヒト血漿における蛋白結合率は 88.3%であることが報告されている[7]。

3. 代謝

日本人健康成人男性に本剤（ブデソニドとして 2 mg）を 1 日 2 回 4 日間直腸内投与した時、代謝物として血清中に 16α-ヒドロキシプレドニゾロン及び 6β-ヒドロキシブデソニドが検出された[6]。代謝には、主としてチトクローム P450 の CYP3A4 が関与する[1),2)]。

4. 薬物相互作用試験

外国人の健康成人に対するブデソニドカプセル剤（経口）3 mg とケトコナゾール 200 mg の併用により、ブデソニドの $AUC_{0\text{-}24}$ はブデソニド単剤投与時と比較して 6.5 倍上昇した[8]。外国人の健康成人に対するブデソニド（吸入）1000 μg とイトラコナゾール（経口）200 mg の併用により、ブデソニドの $AUC_{0\text{-}\infty}$ はブデソニド単剤投与時と比較して 4.2 倍上昇した[9]。

5. 薬力学

本剤の投与により、血漿コルチゾール濃度は減少するが、投与中止により回復する[10]。

		投与前	6 週投与時	後観察※
血漿コルチゾール (μg/dL) 平均±標準偏差 [95%信頼区間]	本剤	12.97±4.02 (n=64) [11.96, 13.97]	6.82±6.08 (n=59) [5.24, 8.41]	13.28±4.41 (n=36) [11.79, 14.77]
	プラセボ	13.07±4.94 (n=62) [11.82, 14.33]	12.62±3.67 (n=51) [11.59, 13.66]	12.25±5.04 (n=30) [10.37, 14.13]

※6 週投与終了後 14～27 日に後観察を実施。

6. 腸内での到達範囲

外国において、^{99m}Tc 標識ブデソニドを軽症から中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者 12 例に単回直腸内投与した時の腸内での到達範囲（平均値±標準偏差）は 25.4±10.3 cm であり、S 状結腸の遠位半分には 12 例全例が到達し、近位半分には 9 例が到達した。下行結腸の遠位 3 分の 1 には 7 例が到達した。12 例中 5 例は S 状結腸より口側には到達しなかった[11]。

【臨床成績】

1. 第 III 相試験（検証試験）

国内で、直腸から S 状結腸に中等症（著明に発赤、血管透見像の消失、脆弱、びらん）の内視鏡所見が認められる活動期潰瘍性大腸炎患者 126 例を対象に実施した二重盲検比較試験の成績は以下のとおりである。本剤（ブデソニドとして 2 mg）を 1 日 2 回 6 週間直腸内投与した時、粘膜治癒率（内視鏡所見が正常又は非活動性の被験者割合）において、プラセボに対する優越性が検証された（$p<0.0001$）[10]。

	本剤 (n=64)	プラセボ (n=62)	オッズ比 [95%信頼区間]
粘膜治癒した被験者数※1	21	2	17.20 [4.50, 114.38]
粘膜治癒率(%)※2	32.8	3.2	
粘膜治癒率の 95%信頼区間	22.6, 45.0	0.9, 11.0	

※1：投与 6 週後の内視鏡所見が正常又は非活動性の被験者数

※2：粘膜治癒率（%）＝（粘膜治癒した被験者数÷総被験者数）×100

（継続投与パート）126 例（本剤 64 例、プラセボ 62 例）のうち、6 週時の内視鏡で軽症（発赤、血管透見像の減少）の所見が残存し、安全性上問題がなく、継続投与が必要と治験担当医が判断した 39 例（本剤 20 例、プラセボ 19 例）が継続投与に移行し、さらに 6 週間（合計 12 週間まで）投与された。12 週の粘膜治癒率は、本剤 30.0%（6/20 例）、プラセボ 0%（0/19 例）であった。臨床試験において 12 週を超えた投与は実施されていない。

【薬効薬理】

1. 作用機序

ブデソニドは、高いグルココルチコイド受容体親和性を有していた[12]。また in vitro での炎症モデルの試験系において、ブデソニドは抗炎症作用を示した[13]。

2. 実験的腸炎に対する抗炎症作用

酢酸により誘発したラット大腸炎モデルにおいて、ブデソニドの結腸内投与により統計学的に有意な抗炎症作用が認められた[14]。

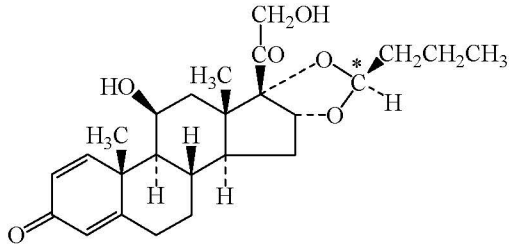
3. 局所投与による全身への影響

各種動物炎症モデルにおいて、ブデソニドの抗炎症作用

と望ましくない全身性作用（胸腺の萎縮作用）を、局所投与により検討した。ブデソニドの局所投与により、明らかな抗炎症効果を示す投与量でも望ましくない全身への影響はほとんど認められず、認められた場合でも、他のコルチコステロイドと比較して高い治療係数（局所の抗炎症作用／望ましくない全身性作用の比）を示した[15]。

【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]
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。

分　子　式：$C_{25}H_{34}O_6$
分　子　量：430.53
性　　状：ブデソニドは白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノールにやや溶けやすく、アセトニトリル又はエタノール（95）にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。
融　　点：約 240 ℃（分解）

【取扱い上の注意】

1. 患者への説明

患者に本剤を交付する際には、患者用説明文書＜レクタブル®2 mg 注腸フォーム 14 回を使用される方へ＞を渡し、使用方法を指導すること。

2. 保管、使用及び廃棄に関する注意

（1）保管時には、正立状態で保管すること。
（2）高圧ガスを使用した可燃性の製品であり、危険なため、下記の注意を守ること。
1）炎や火気の近くで使用しないこと。
2）高温にすると破裂の危険があるため、直射日光の当たる所や火気等の近くなどには置かないこと。
3）アルミ容器は火中に投入しないこと。
（3）廃棄する場合は、地方自治体により定められたアルミ容器の廃棄方法に従うこと。
（4）手指や目などに付着した場合は、速やかに水で洗い流すこと。

【包 装】

30.8 g/缶×4本

【主要文献】

1）Jönsson G., et al. : Drug Metab Dispos, **23**, 137, 1995
2）Lu C., et al. : Drug Metab Dispos, **36**, 1255, 2008
3）迚野　勲、他.　基礎と臨床, **19**, 153, 1985
4）Kihlström I., et al. : Arzneimittelforschung, **37**, 43, 1987
5）Fält A., et al. : J Allergy Clin Immunol, **120**, 798, 2007
6）EA ファーマ株式会社：社内資料（第 I 相試験結果）
7）Ryrfeldt Å., et al. : Eur J Respir Dis, **122(Suppl)**, 86, 1982
8）Seidegård J.: Clin Pharmacol Ther, **68**, 13, 2000
9）Raaska K., et al. : Clin Pharmacol Ther, **72**, 362, 2002
10）EA ファーマ株式会社 : 社内資料（第 III 相試験結果）
11）Brunner M., et al. : Aliment Pharmacol Ther, **22**, 463, 2005
12）Hochhaus G., et al.: In: Möllmann HW, May B (eds). Glucocorticoid Therapy in Chronic Inflammatory Bowel Disease - From Basic Principles to Rational Therapy, 61, 1993
13）Zareie M., et al. : J Pharmacol Exp Ther, **289**, 1245, 1999
14）Fabia R., et al.: Aliment Pharmacol Ther, **8**, 433, 1994
15）広井　純、他.　日薬理誌, **86**, 219, 1985

【文献請求先】

EA ファーマ株式会社
くすり相談
〒104-0042 東京都中央区入船二丁目 1 番 1 号
0120-917-719

製造販売元　EAファーマ株式会社
東京都中央区入船二丁目1番1号

目　次

1.8　添付文書（案）.....3
1.8.1　効能・効果およびその設定根拠.....3
1.8.2　用法・用量およびその設定根拠.....4
1.8.3　使用上の注意（案）およびその設定根拠.....13

略号一覧

略号	内容
ACTH	副腎皮質刺激ホルモン
AJG511	販売名：レクタブル®2 mg 注腸フォーム 14 回
ALT(GPT)	アラニン・アミノトランスフェラーゼ （グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）
AST(GOT)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ （グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ）
CCDS	企業中核データシート
CK(CPK)	クレアチンキナーゼ（クレアチンリン酸化酵素）
CYP	シトクロム P450
FAS	最大の解析対象
γ-GTP	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
LDH	乳酸脱水素酵素
SmPC	製品概要

1.8　添付文書（案）

1.8.1　効能・効果およびその設定根拠

【効能又は効果】
潰瘍性大腸炎　（重症を除く）

（1）　効能・効果の設定根拠

国内の潰瘍性大腸炎の治療指針[1)]によれば、重症例は高用量のステロイド経口投与あるいは点滴静注による治療が中心とされ、注腸治療の主たる対象は軽症から中等症の潰瘍性大腸炎患者であると考えられることから、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験は軽症から中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象として実施した。

また、潰瘍性大腸炎は直腸からの連続性病変とされ、「病変の拡がりによる病型分類」によって直腸炎型・左側大腸炎型・全大腸炎型に分類されるが、いずれの病型においても直腸やS状結腸などの遠位大腸に病変が存在する。国内の潰瘍性大腸炎の治療指針においては、いずれの病型においても経口製剤と局所製剤の適切な組み合わせによる治療が推奨されている[1)]。本剤の直腸内投与により、ブデソニドは少なくともS状結腸まで到達することを踏まえると、本剤は、病型を問わず直腸からS状結腸までの局所病変の改善を目的として使用されると考えられる。第Ⅲ相試験計画時に、臨床ニーズを踏まえたAJG511 の使用方法について医学専門家及び臨床医に意見を求めたところ、「全大腸炎型の患者に対する治療では直腸付近の病変が残りやすく、直腸付近の病変は血便といった自覚症状に大きく寄与しており直腸付近の病変に対する治療の重要性は高い。治療指針で推奨されているとおり、局所製剤は全ての病型の患者に対して経口メサラジン製剤治療の補完として使用できることが期待されており、その使用が病型によって制限される事は望ましくない」との見解であった。

以上の医学専門家及び臨床医の見解を踏まえ、第Ⅲ相試験は直腸からS状結腸に主な活動性病変を有する潰瘍性大腸炎において、全ての病型を対象として実施した。その結果、軽症から中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者において全ての病型で同程度の有効性が確認され、安全性に問題がないことが確認された。よって本剤の効能・効果を「潰瘍性大腸炎（重症を除く）」とした。

1）　潰瘍性大腸炎治療指針（平成 22 年度改訂）. 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」 平成 22 年度総括・分担研究報告書. 2011:375-8. 〔添付資料番号：5.4-15 参照〕

（2）　効能・効果に関連する使用上の注意の設定根拠

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞
本剤が腸内で到達する範囲は概ねＳ状結腸部までであり、直腸部及びＳ状結腸部の病変に対して使用すること。（【薬物動態】の項参照）

外国において、^{99m}Tc 標識ブデソニドを軽症から中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者 12 例に単回直腸内投与した時の腸内での到達範囲（平均値±標準偏差）は 25.4±10.3 cm であり、S 状結腸の遠位半分には 12 例全例が到達し、近位半分には 9 例が到達した。下行結腸の遠位 3 分の 1 には 7 例が到達した[1)]。12 例中 5 例は S 状結腸より口側には到達しなかったことから効能・効果に関連する使用上の注意を設定した。

1） A prospective, open, single centre clinical phase I study to evaluate the colonic spread and the pharmacokinetics of budesonide foam in patients with mildly to moderately active ulcerative colitis.（BUF-4/BIO） 〔添付資料番号：5.3.3.2-1 参照〕

1.8.2 用法・用量およびその設定根拠

【用法及び用量】
通常、成人には 1 回あたり 1 プッシュ（ブデソニドとして 2 mg）、1 日 2 回直腸内に噴射する。

（1） 用法・用量の設定根拠

欧州において、本剤は下記に示した設定根拠からブデソニドの 1 日用量を 2 mgとして開発され、1 噴射あたりブデソニド 2 mgが投与されるよう製剤設計された。本邦では、第Ⅲ相試験結果より、用法・用量を「通常、成人には 1 回あたり 1 プッシュ（ブデソニドとして 2 mg）、1 日 2 回直腸内に噴射する」とした。

1） 欧州でのフォーム剤の 1 日用量の設定根拠

Dr. Falk社は、ブデソニドの 1 日用量 2 mgをブデソニド注腸剤の用量設定試験から選択した。用いた用量設定試験[1) 2) 3)]は 3 試験で、これらの結果から 1 日 2 mgの直腸内ブデソニドの用量が活動期遠位潰瘍性大腸炎の治療に最適な用量であるとしている。これは、ブデソニド 2 mg及び 4 mg フォーム剤により寛解した患者が同様の割合であった第IIb相試験（BUF-5/UCA）の結果から確認されている。活動期遠位潰瘍性大腸炎の当該用量の安全性及び有効性はブデソニド 2 mgフォーム剤による第III相試験（BUF-6/UCA、BUF-9/UCA）の結果により確認されている。特に、以下の 2 つの試験結果がブデソニド注腸剤における用量情報を用いることの妥当性を支持している。

- 薬物動態に関するブデソニド 2 mg フォーム剤のデータ（BUF-7/UCA、BUF-4/UCA）とブデソニド 2 mg 注腸剤の文献データの間の同等の薬物動態は、同等な安全性プロファイル及び同等な有効性を示唆した。
- 第 III 相試験（BUF-9/UCA）のブデソニド 2 mg フォーム剤とブデソニド 2 mg 注腸剤との直接的な比較により、実際に同様な有効性及び安全性データが得られたことから、ブデソニド 2 mg がフォーム剤においても活動期遠位潰瘍性大腸炎の治療の最適用量であることを強く支持した。

以下にブデソニド注腸剤の用量設定試験 3 試験の概要を示した。

① Danish Budesonide Study Group（1991 年）の報告

活動期遠位潰瘍性大腸炎患者 146 例を対象に、ブデソニド注腸剤の 3 用量（1、2 及び 4 mg/100 mL）を 1 日 1 回 2 週間直腸内投与し、有効性及び血漿コルチゾール濃度に及ぼす影響に関して、

プレドニゾロン 25 mg/100 mLの注腸剤と比較した無作為化多施設群間比較試験が実施された[1)]。139 例を解析に用いた。

ブデソニド及びプレドニゾロンを 2 週間直腸内投与した時の排便状況、直腸鏡検査スコア、及び病理組織スコアを表 1.8.2-1、症例ごとの血漿コルチゾール濃度の推移を図 1.8.2-1 に示した。

1 日の排便回数及び血便日数の割合はいずれの群も減少した。排便時に疼痛を伴う日数は、2 mg 群、4 mg 群及びプレドニゾロン群で有意に減少した（それぞれ、p＜0.05、p＜0.001、p＜0.001）。治療期間中、すべての群で患者の便意切迫及び一般的な健康問題は改善傾向にあった。1 mg 群の改善は、疼痛を伴う排便に関しては 4 mg 群と比べ、血便の割合に関してはプレドニゾロン群と比べ、有意に小さかった。直腸鏡検査スコアはいずれの群間にも有意差はなかったが、プレドニゾロン群と比較し 1 mg 群の有効性が低い傾向にあった（p＝0.06）。直腸粘膜の病理組織スコアはブデソニドの 3 群ともに有意な変化はなかったが、プレドニゾロン群の減少は有意であった（p＜0.05）。変化量の群間比較では有意差はなかった。血漿コルチゾール濃度はブデソニドの 3 群間に明らかな変化はなかったが、プレドニゾロン群は平均値で 30%低下した（p＝0.07）。群間比較では有意差は認められなかった。

表 1.8.2-1　ブデソニド及びプレドニゾロンを 2 週間直腸内投与した時の排便状況、直腸鏡検査スコア及び病理組織スコア

	ブデソニド						プレドニゾロン	
	1 mg/100 mL（1 mg 群）		2 mg/100 mL（2 mg 群）		4 mg/100 mL（4 mg 群）		25 mg/100 mL	
	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後
1 日の排便回数	5.0 (3.0-6.0) 37	3.6* (2.3-4.7) 37	2.8 (1.5-4.5) 36	2.3* (1.3-3.1) 35	4.0 (2.5-5.0) 34	3.6 (2.1-4.2) 32	4.0 (2.5-5.0) 30	2.4* (1.9-2.7) 30
血便日数（割合）	1 (1-1) 37	1* (0.4-1) 37	1 (1-1) 34	0.4*** (0-1) 34	1 (1-1) 34	0.4*** (0-1) 31	1 (1-1) 30	0.2*** (0-0.7) 30
直腸鏡検査スコア（0-3.5）	2.5 (2.5-2.5) 37	2*** (1-2.5) 37	2.5 (2-2.5) 37	1.5*** (1-2) 36	2.5 (2-2.5) 34	1.5*** (1-2) 33	2.5 (2-2.5) 31	1*** (1-2) 31
病理組織スコア（1-5）	4 (3-4) 35	3 (3-4) 36	4 (3-4) 36	3 (2-3) 36	3 (3-4) 32	3 (3-4) 30	3 (3-3) 31	2* (2-3) 29

中央値、（ ）内 95%信頼区間、例数
* 0.01＜p＜0.05
*** p＜0.001

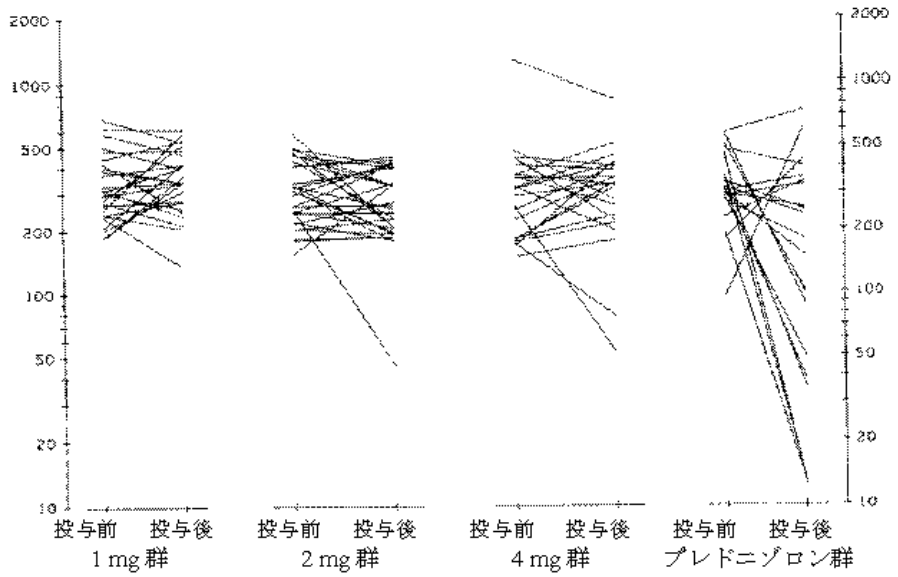


図 1.8.2-1　症例ごとの血漿コルチゾール濃度の推移

② Lindgren ら（1997 年）の報告

活動期遠位潰瘍性大腸炎患者 149 例を対象に、ブデソニド注腸剤（Entocort：ブデソニド 2 mg/100 mL）の 1 日 1 回（1 日 1 回群）及び 1 日 2 回（1 日 2 回群）直腸内投与の寛解率を比較するため、無作為化多施設群間比較試験が実施された[2)]。投与は寛解まで、又は最長 8 週間とした。

投与 4 週後及び 8 週後における寛解率を表 1.8.2-2 に示した。

投与 4 週後における寛解率は、1 日 1 回群 44%、1 日 2 回群 43%、投与 8 週後では、1 日 1 回群 62%、1 日 2 回群 57%であり、いずれにおいても有意差はなかった。内視鏡所見スコア、臨床症状及び有害事象においても、群間に有意差はみられなかった。副腎機能の低下の発現頻度は 1 日 1 回群 4.8%に対し、1 日 2 回群が 32%と高かった（p＝0.001）。

ブデソニド 2 mg/100 mL の 1 日 1 回投与は、活動期遠位潰瘍性大腸炎の最適用量と考えられた。

表 1.8.2-2 投与 4 週後及び 8 週後における寛解率

	1 日 1 回群	1 日 2 回群
投与 4 週後	44	43
投与 8 週後	62	57

%

③ Hanauer ら（1998 年）の報告

活動期遠位潰瘍性大腸炎患者 233 例を対象に、ブデソニド注腸剤の 3 用量（0.5、2.0 及び 8.0 mg/100 mL）を 1 日 1 回 6 週間直腸内投与し、有効性及び安全性に関して、プラセボと比較した無作為化多施設二重盲検プラセボ対照試験が実施された[3)]。

各群におけるS状結腸鏡による炎症の程度の推移を図 1.8.2-2、組織学的スコアの推移を図 1.8.2-3、寛解率の推移を図 1.8.2-4 に示した。

投与 6 週後の S 状結腸鏡による炎症の程度は、プラセボ群と比較し 2.0 mg 群及び 8.0 mg 群は有意な改善が認められたが（p≦0.001）、0.5 mg 群では有意差が認められなかった。組織学的スコアは投与 6 週後において、プラセボ群と比較し 2.0 mg 群及び 8.0 mg 群で有意な改善が認められたが（それぞれ、p≦0.050、p≦0.001）、0.5 mg 群では有意差が認められなかった。投与 6 週後の寛解率は、プラセボ群が 4%であるのに対し、2.0 mg 群が 19%、8.0 mg 群が 27%で有意差が認められた（それぞれ、p≦0.050、p≦0.001）。0.5 mg 群の寛解率は 7%であり、プラセボ群と有意差はなかった。これら主要評価 3 項目のどの時点においても 2.0 mg 群と 8.0 mg 群の間に有意差は認められなかった。

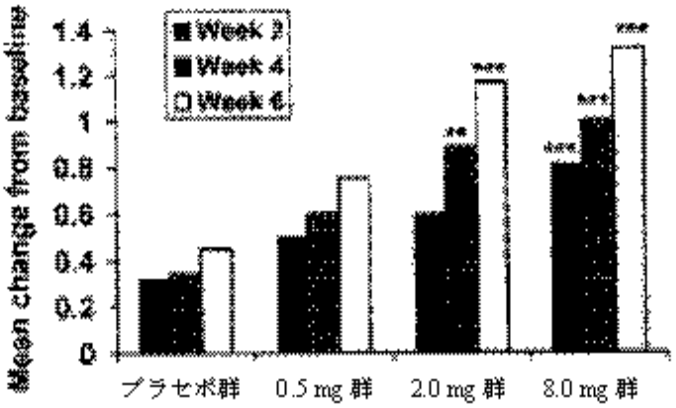


図 1.8.2-2　S 状結腸鏡による炎症の程度の推移
** p≦0.010 vs プラセボ群、*** p≦0.001 vs プラセボ群

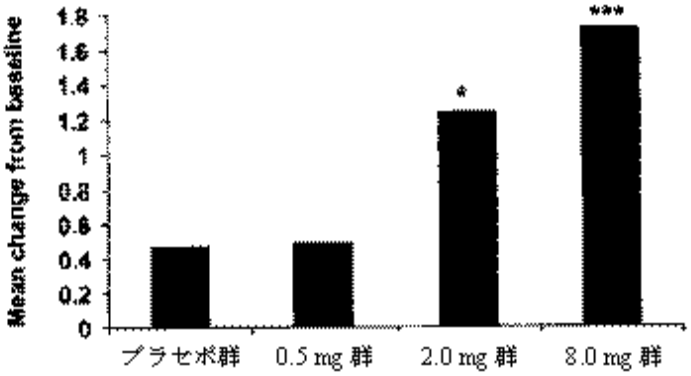


図 1.8.2-3　組織学的スコアの推移
* p≦0.050 vs プラセボ群、*** p≦0.001 vs プラセボ群

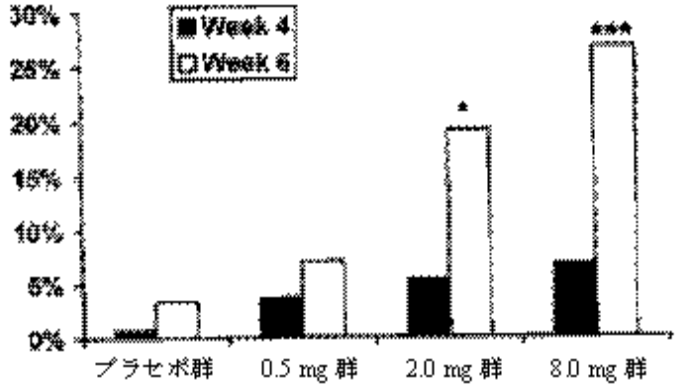


図 1.8.2-4　寛解率の推移
* p≦0.050 vs プラセボ群、*** p≦0.001 vs プラセボ群

各群のコルチゾール濃度及びコルチゾール正常範囲内の患者割合を表 1.8.2-3 に示した。

投与 6 週後において、正常範囲内のコルチゾール濃度であった患者の割合はプラセボ群 98%に対し、0.5 mg 群 94%（有意差なし）、2.0 mg 群 87%（p≦0.050）、8.0 mg 群 64%（p≦0.001）で

あった。正常の ACTH 刺激によるコルチゾール反応を示した患者の割合はプラセボ群 100%に対し、0.5 mg 群 96%（有意差なし）、2.0 mg 群 91%（p≦0.050）、8.0 mg 群 92%（p≦0.050）であった。正常範囲内のコルチゾール濃度であり、かつ正常の ACTH 刺激によるコルチゾール反応を示した患者の割合はプラセボ群 98%に対し、0.5 mg 群 91%（有意差なし）、2.0 mg 群 78%（p≦0.010）、8.0 mg 群 59%（p≦0.001）であった。投与前値からの基礎濃度の平均変化の比較では、0.5 mg 群及び 2.0 mg 群はプラセボ群と比較し有意差はなかったが、8.0 mg 群とプラセボ群の間には有意差が認められた（p≦0.001）。2.0 mg 群及び 8.0 mg 群の投与前値からの ACTH 刺激によるコルチゾール濃度の平均変化は、プラセボ群と比較し有意に大きかった（p≦0.001）。ACTH 刺激によるコルチゾール濃度において 0.5 mg 群はプラセボ群と有意差はなかった。臨床的にグルココルチコイドに関連した可能性のある副作用の報告はなかった。ブデソニド注腸剤の忍容性は良好であった。

活動期遠位潰瘍性大腸炎の治療において、2.0 及び 8.0 mg/100 mL のブデソニド注腸剤はプラセボより臨床的及び統計的に有意に優れていた。ブデソニド注腸剤は視床下部・下垂体・副腎系への影響はほとんどなく、安全で忍容性が認められた。以上のことから、2.0 mg/100 mL のブデソニドは最適用量と考えられた。

表 1.8.2-3　コルチゾール濃度及びコルチゾール正常範囲内の患者割合

	プラセボ群	0.5 mg 群	2.0 mg 群	8.0 mg 群
投与前コルチゾール濃度（nmol/L）				
基礎濃度（平均値）	407	415	382	369
ACTH 刺激（平均値）	729	721	683	698
投与 6 週後コルチゾール濃度（nmol/L）				
基礎濃度（平均値）	385	393	322	246[c]
ACTH 刺激（平均値）	739	702	583[c]	529[c]
投与 6 週後における正常範囲内のコルチゾール濃度の患者の割合（%）				
基礎濃度（平均値（95%信頼区間））	98（94-100）	94（86-100）	87[a]（78-97）	64[c]（51-77）
ACTH 刺激（平均値（95%信頼区間））	100（99-100）	96（90-100）	91[a]（83-99）	92[a]（85-100）
基礎濃度及び ACTH 刺激（平均値（95%信頼区間））	98（94-100）	91（83-99）	78[b]（66-90）	59[c]（45-73）

a p≦0.050 vs プラセボ群
b p≦0.010 vs プラセボ群
c p≦0.001 vs プラセボ群

2）　用法・用量の設定根拠（国内）

本邦の第 II 相試験では、活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に、プラセボを対照とした二重盲検比較試験により AJG511 2 mg（ブデソニドとして）を 1 日 1 回又は 1 日 2 回 6 週間直腸内投与した際の用量反応性、有効性及び安全性について探索的に検討した。その結果、主要評価項目である寛解率（血便スコア＝0 点、内視鏡所見スコア≦1 点、排便回数スコア＝0 点あるいは、0 週より 1 点以上減少の全てを満たす被験者の割合）は、プラセボ群 20.4%（11.8～32.9%）（以下、両側 95%信頼区間）、1 日 1 回群 50.9%（38.1～63.6%）、1 日 2 回群 48.2%（35.7～61.0%）であり（表 1.8.2-4）、寛解率を目的変数、投与群及び割付因子を説明変数としたロジスティック回帰モデルにおける、プラセボ群に対する 1 日 1 回群及び 1 日 2 回群のオッズ比の点推定値（両側 95%信頼区間）は、それぞれ 3.994（1.734～9.711）、3.674（1.594～8.930）で、両側 95%信頼区間の下限値は 1 を上回った。

表 1.8.2-4　第 II 相試験の寛解率【6 週】（FAS）

投与群	プラセボ群	1 日 1 回群	1 日 2 回群
解析対象症例	54	55	56
寛解例	11	28	27
寛解率(%)	20.4	50.9	48.2
寛解率の 95%信頼区間	11.8～32.9	38.1～63.6	35.7～61.0

Source：AJG511/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4.1.1-1

また、副次評価項目のひとつである粘膜治癒率（内視鏡所見スコア＝0 点の被験者の割合）は、プラセボ群 5.6%（1.9～15.1%）（以下、両側 95%信頼区間）、1 日 1 回群 23.6%（14.4～36.3%）、1 日 2 回群 46.4%（34.0～59.3%）、プラセボ群との差の点推定値（両側 95%信頼区間）は、1 日 1 回群 18.1%（4.8～31.3%）、1 日 2 回群 40.9%（25.2～54.2%）で、1 日 1 回群及び 1 日 2 回群はプラセボ群と比較し有意差が認められ、1 日 2 回群は 1 日 1 回群と比較して粘膜治癒率が高かった（表 1.8.2-5）。

表 1.8.2-5　第 II 相試験の粘膜治癒率【6 週】（FAS）

評価時点	投与群		プラセボ群	1 日 1 回群	1 日 2 回群
6 週	解析対象症例		54	55	56
	該当例		3	13	26
	割合(%)		5.6	23.6	46.4
	割合の 95%信頼区間		1.9～15.1	14.4～36.3	34.0～59.3
	プラセボ群との比較	割合の差の点推定値	-	18.1	40.9
		割合の差の 95%信頼区間	-	4.8～31.3	25.2～54.2

Source：AJG511/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4.1.2-8

以上、第 II 相試験では、1 日 1 回群及び 1 日 2 回群の 6 週における寛解率はプラセボ群と比較し有意に高く、本剤の活動期潰瘍性大腸炎患者に対する有効性が示唆された。安全性に関しては、本剤投与により、有害事象として血中コルチゾール減少及び血中コルチコトロピン減少が発現し、1 日 2 回投与は 1 日 1 回投与と比較し、発現頻度が高くなることが示されたが、グルココルチコイドに関連する有害事象の発現率の上昇は認められず、重篤な有害事象、重度な有害事象の発現はなかったことから、潰瘍性大腸炎患者への本剤の 1 日 1 回又は 1 日 2 回 6 週間直腸内投与の忍容性は許容し得るものと考えられた。

第Ⅲ相試験の主要評価項目は、内視鏡所見スコア 0 点（大腸内視鏡評価中央判定委員会判定）を達成した被験者の割合（粘膜治癒率）とした。粘膜治癒を達成した患者は、内視鏡所見スコア 1 点以上の患者に比べて、その後の長期の寛解維持率ならびに副腎皮質ホルモン製剤治療不要の割合が高いこと、発がんリスクが低い事などが示されている[4,5,6,7]。第 II 相試験成績より、粘膜治

癒率を指標として本剤の推奨用法・用量を検討した結果、1 日 2 回投与が 1 日 1 回投与より高い臨床的価値をもたらすものと考えられたことから、第 III 相試験は、プラセボ群を対照として本剤の 1 日 2 回、6 週間投与時の有効性の検証並びに安全性の確認を目的とし実施した。

その結果、粘膜治癒率は、プラセボ群 3.2%（0.9～11.0%）（以下、両側 95%信頼区間）、1 日 2 回群 32.8%（22.6～45.0%）であり（表 1.8.2-6）、プラセボ群に対する 1 日 2 回群のオッズ比の点推定値（両側 95%信頼区間）は、17.20（4.50～114.38）で、両側 95%信頼区間の下限値は 1 を上回り、プラセボ群に対する 1 日 2 回群の優越性が検証された。

安全性に関しては、プラセボ群及び 1 日 2 回群の有害事象、治験薬との因果関係ありの有害事象の発現率は、それぞれ 40.3%（25/62 例）、45.3%（29/64 例）、治験薬との因果関係ありの有害事象は、それぞれ 9.7%（6/62 例）、17.2%（11/64 例）で、1 日 2 回群の有害事象及び治験薬との因果関係ありの有害事象の発現率はプラセボ群と差は認められなかった。死亡及び重度の有害事象は認められなかった。重篤な有害事象として甲状腺癌が 1 例認められたが、治験薬との因果関係なしと判定された。本剤の 6 週投与により血中コルチゾール濃度の低下及び血漿 ACTH 濃度の低下傾向を示したが、投与終了から 2～4 週後の後観察では 0 週の値に回復し、また、6 週で血漿コルチゾール濃度及び血漿 ACTH 濃度が基準値未満となった被験者も基準内に回復することが示された。これらのことから、潰瘍性大腸炎患者への本剤の 1 日 2 回 6 週間直腸内投与の忍容性は許容し得るものと考えられた。

表 1.8.2-6　第 III 相試験の粘膜治癒率【6 週】（FAS）

投与群	プラセボ群	1 日 2 回群
解析対象症例	62	64
粘膜治癒例	2	21
粘膜治癒率(%)	3.2	32.8
粘膜治癒率の 95%信頼区間	0.9～11.0	22.6～45.0

Source：AJG511/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4.1.1-1

以上より、本剤の用法・用量を「通常、成人には 1 回あたり 1 プッシュ（ブデソニドとして 2 mg）、1 日 2 回直腸内に噴射する」とした。

1）　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(12):1225-30.〔添付資料番号：5.4-27 参照〕

2）　Lindgren S, Suhr O, Persson T, Pantzar N. Treatment of active distal ulcerative colitis (UC) and maintenance of remission with Entocort enema: A randomised controlled dosage study [abstract]. Gut. 1997;41(Suppl.3):A223-P820.〔添付資料番号：5.4-28 参照〕

3）　Hanauer SB, Robinson M, Pruitt R, Lazenby AJ, Persson T, Nilsson LG, et al. Budesonide enema for the treatment of active, distal ulcerative colitis and proctitis: a dose-ranging study. U.S. Budesonide enema study group. Gastroenterology. 1998;115(3):525-32.〔添付資料番号：5.4-29 参照〕

4） Ardizzone S, Cassinotti A, Duca P, Mazzali C, Penati C, Manes G, et al. Mucosal healing predicts late outcomes after the first course of corticosteroids for newly diagnosed ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9(6):483-9. e483. 〔添付資料番号：5.4-22 参照〕

5） Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, Esser D, Wang Y, Lang Y, et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. Gastroenterology. 2011;141(4):1194-201. 〔添付資料番号：5.4-23 参照〕

6） Yokoyama K, Kobayashi K, Mukae M, Sada M, Koizumi W. Clinical Study of the relation between mucosal healing and long-term outcomes in ulcerative colitis. Gastroenterol Res Pract. 2013; 2013: Article ID 192794, 6 pages. 〔添付資料番号：5.4-24 参照〕

7） Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, Rumbles S, Schofeld G, Kamm MA, et al. Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: endoscopic appearances help predict cancer risk. Gut. 2004;53(12):1813-6. 〔添付資料番号：5.4-25 参照〕

（2） 用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

本剤投与中は患者の病態を十分観察し、投与開始 6 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）

国内第 III 相試験で、本剤の有効性は、6 週間投与で主要評価項目の粘膜治癒率において、プラセボに対する優越性が検証された。また、6 週間投与で粘膜治癒に至らなかった場合にさらに 6 週間の計 12 週間本剤を投与することで、粘膜治癒に至る患者が一定数いることが確認された。安全性は、12 週間投与まで許容可能であった。一方、本剤はステロイド製剤であり、長期投与した場合には副腎皮質機能抑制等の全身作用が発現する可能性は否定できないこと、本剤を 12 週間を超えて投与した試験成績はないことから漫然と投与しないよう注意喚起が適切であることから設定した。

1.8.3 使用上の注意（案）およびその設定根拠

本剤の非臨床試験成績、臨床試験成績及び本剤の有効成分、添加物が同等である海外で市販されている Budenofalk 2mg/dose rectal foam （以下、Budenofalk）の SmPC 並びに UCERIS rectal foam （以下、UCERIS）の Prescribing information、同種同効品の使用上の注意を参考に下記のように設定した。

(1) 禁忌の設定根拠

【禁忌 （次の患者には投与しないこと） 】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

Budenofalk の SmPC 並びに UCERIS の Prescribing information を参考に設定した。

(2) 慎重投与の設定根拠

【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）
感染症の患者［症状が増悪するおそれがある。］

ブデソニド吸入剤の添付文書に合わせて設定した。

(3) 重要な基本的注意の設定根拠

2. 重要な基本的注意
(1) 本剤は副腎皮質ステロイドであり、誘発感染症、続発性副腎皮質機能不全、クッシング症候群、骨密度の減少、消化管潰瘍、糖尿病、白内障、緑内障、精神障害等の重篤な副作用があらわれる可能性がある。本剤の投与にあたっては、次の注意が必要である。
1) 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、手術等の場合には当該患者の副腎皮質機能の低下に留意し、全身性ステロイド剤の投与など適切な処置を行うこと。
2) 特に、免疫抑制状態の患者が、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。
3) 免疫抑制状態の患者では、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、本剤投与中の患者に生ワクチンを接種する場合、免疫機能を検査の上、十分な注意を払うこと。
(2) 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。

（1）は、Budenofalk の SmPC、UCERIS の Prescribing information 並びに本邦において使用されている各種ステロイド製剤の添付文書を参考に設定した。

（2）は、本邦において使用されている各種ステロイド製剤の添付文書を参考に設定した。

（4） 相互作用の設定根拠

3. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素 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、エリスロマイシン、シクロスポリン、コビシスタット等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあり、副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。	CYP3A4 による本剤の代謝が阻害されることにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあり、副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。	発現機序の詳細は不明であるが、グレープフルーツジュースに含まれる成分が、CYP3A4 を抑制するためと考えられる。

Budenofalk の SmPC、UCERIS の Prescribing information 並びにブデソニド吸入剤の添付文書を参考に設定した。

(5) 副作用の設定根拠

4. 副作用

承認時までの国内の臨床試験では 175 例中 95 例（54.3%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。主な副作用は血中コルチゾール減少 72 例（41.1%）、血中コルチコトロピン減少 62 例（35.4%）であった。

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、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※
過敏症注)				アナフィラキシー
代謝及び栄養障害				クッシング症候群
肝臓		肝機能異常（ALT(GPT)、AST(GOT)、γ-GTP、ALP 増加）		
精神神経系			頭痛、不眠症、めまい	嗅覚錯誤、頭蓋内圧亢進症、気分動揺、うつ病、易刺激性、多幸感、精神運動亢進、不安
循環器		高血圧		
消化器			痔核、胃潰瘍	悪心、腹痛、消化不良、鼓腸、腹部の錯感覚、裂肛、アフタ性口内炎、排便回数増加、直腸出血、直腸灼熱感、直腸痛、膵炎、十二指腸潰瘍
血液・免疫系			白血球増加症	貧血、血沈亢進、感染リスクの増加
筋・骨格系				筋肉痛、関節痛、筋力低下、筋痙攣、骨粗鬆症
皮膚			ざ瘡	多汗、そう痒症、皮疹、アレルギー性皮膚炎、点状出血、創傷治癒遅延、接触性皮膚炎
眼				霧視
泌尿器				尿路感染
その他	血中コルチゾール減少、血中コルチコトロピン減少	血中トリグリセリド増加、LDH 増加、CK(CPK)増加	末梢性浮腫	無力症、発熱、食欲亢進、体重増加、アミラーゼ増加

注) このような症状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。

※頻度不明；外国からの報告を参考情報として記載しているため。

副作用の発現状況は国内で実施された臨床試験（第 II 相試験、第 III 相試験）において、AJG511 が投与された被験者で報告された副作用に基づいて記載した。

重篤な副作用は、外国における臨床試験において「急性汎発性発疹性嚢胞症」の 1 例が報告されているが、薬剤投与との因果関係は低いとされており、また、国内の臨床試験において重篤な副作用は認められていないことから、「重大な副作用」はなしとした。

その他の副作用は、国内の臨床試験において AJG511 が投与された被験者の 1 %以上に認められた副作用を設定した。また、Budenofalk の SmPC 並びに UCERIS の Prescribing information に記載されている副作用は、頻度不明として設定することとしたが、国内の臨床試験でも認められた場合は、その頻度で記載した。

（6） 高齢者への投与の設定理由

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。

高齢者において、薬物代謝機能が低下していた場合、肝臓による初回通過効果を受けにくくなり、結果として、ステロイドの全身作用が強く発現し、副作用の発現に繋がる可能性が考えられることから設定した。

（7） 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の設定理由

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。［動物実験で催奇形性及び胚・胎児への影響が認められている。］ (2) 授乳中の婦人への投与を避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［乳汁中へ移行するとの報告がある。］

妊婦、産婦、授乳婦等への投与は、動物試験の結果並びにブデソニド吸入剤を用いた研究報告より考察し設定した。

（8） 小児等への投与の設定理由

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（使用経験がない）。

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する臨床試験は実施していないため設定した。

（9） 過量投与の設定理由

8. 過量投与 本剤の過量投与に関する報告はない。しかし、過量投与により副腎皮質系機能が低下するおそれがあるので、このような場合には患者の症状を観察しながら適切な処置を行うこと。

過量投与は、ブデソニド吸入剤の添付文書を参考に設定した。

（10）適用上の注意の設定理由

9. 適用上の注意 本剤には、接触性皮膚炎を誘発する可能性のあるセタノール並びにプロピレングリコールを含有することから、接触性皮膚炎誘発を防ぐため、腸管外へ漏出した場合には、速やかにふき取ること。また、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

適用上の注意は、Budenofalk の SmPC を参考に設定した。

1.9　一般的名称に係る文書

1.9.1　一般的名称（JAN）

「医薬品の一般的名称について（通知）」（薬新 1 第 42 号、昭和 61 年 7 月 2 日）

（日本名）ブデソニド

（英名）budesonide

1.9.2　国際一般名（INN）

INN Recommended List 17 (1977)

（名称）budesonide

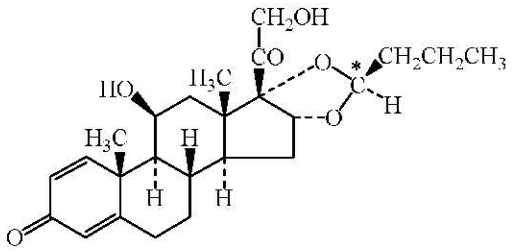
1.9.3　化学名

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

目　次

1.10.1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（現行）..... 2
1.10.2　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（追加）..... 5

1.10.1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（現行）

化学名・別名	(+)-[(*RS*)-16 アルファ，17 アルファ-ブチリデンジオキシ-11 ベータ，21-ジヒドロキシ-1，4-プレグナジエン-3，20-ジオン]（別名　ブデソニド）及びその製剤
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。
効能・効果	気管支喘息
用法・用量	＜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 100～400μg 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 1600μg までとする。 通常、小児には、ブデソニドとして 1 回 100～200μg 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 800μg 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 100μg1 日 1 回まで減量できる。 ＜パルミコート吸入液＞ 通常、成人にはブデソニドとして 0.5mg を 1 日 2 回または 1mg を 1 日 1 回、ネブライザーを用いて吸入投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 日の最高量は 2mg までとする。 通常、小児にはブデソニドとして 0.25mg を 1 日 2 回または 0.5mg を 1 日 1 回、ネブライザーを用いて吸入投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 日の最高量は 1mg までとする。
劇薬等の指定	劇薬：製剤（1 個中 22.4mg 以下を含有する吸入剤及び 1 カプセル中 3mg 以下を含有するものを除く。） 処方箋医薬品：製剤
市販名及び有効成分・分量	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 100μg、1 容器中ブデソニド 11.2mg 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 200μg、1 容器中ブデソニド 11.2mg 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 200μg、1 容器中ブデソニド 22.4mg 含有） パルミコート吸入液 0.25mg（1 アンプル中ブデソニド 0.25mg 含有） パルミコート吸入液 0.5mg（1 アンプル中ブデソニド 0.5mg 含有）

毒性

急性

LD_{50} (mg/kg)		経口	皮下	腹腔内	静脈内	吸入
マウス	雄	>10000	53.6	179	131	>100
	雌	>4750	57.7	300	124	>100
ラット	雄	>3200	58.4	284	98.9	>68
	雌	>3200	94.1	138	105	>68
イヌ	雄雌		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ド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	
	13 週	塗布 (クリーム)	100、500	<100	
ウサギ	2 ヶ月	塗布 (軟膏)	約 6、24	約 6	
イヌ	13 週	塗布 (軟膏)	5、100	<5	

毒性	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	13 週	吸入	雄 21、70、315 雌 37、139、540	雄 <21 雌 <37	体重増加抑制、白血球･リンパ球減少
		イヌ	6 週	吸入	雄 17、52、180 雌 21、67、225	雄 52 雌 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ド投与時に予想される変化がみられたのみであった。
		ウサギ	6 ヶ月	塗布 (軟膏)	約 3、8	約 3	
		ラット	1 年	吸入	雄 4、6、35 雌 7、11、65	雄 <4 雌 <7	高用量群における体重増加抑制、白血球･リンパ球減少
		イヌ	6 ヶ月	吸入	雄 16、61、171 雌 20、62、209	雄 16 雌 20	コルチゾール値低下、高用量群における副腎重量低下と胸腺退縮
			12 ヶ月	吸入	雄 18、51、169 雌 18、62、227	雄 18 雌 <18	胸腺の退縮、高用量群における副腎重量低下とコルチゾール値低下
	反復投与	幼若ラット	1 ヶ月	吸入	2.1、9.7、47	2.1	9.7μg/kg 以上で体重増加抑制、胸腺重量の減少、気管支リンパ組織の低形成
		成熟ラット	1 ヶ月	吸入	0.28、3.3、43	3.3	43μg/kg で体重増加抑制、胸腺重量の減少
		幼若ラット	3 ヶ月	皮下	0.2、2、20	2	20μg/kg で体重増加抑制、胸腺･脾臓重量の減少、リンパ組織の低形成、長骨成長板の経度変化、骨髄細胞の減少
		幼若イヌ (2 週齢)	3 ヶ月	吸入	1.8、7.5、37	<1.8	7.5μg/kg 以上で胸腺･副腎･肺重量の減少、副腎皮質の萎縮、回腸パイエル板･脾臓のリンパ球減少、1.8μg/kg 以上で体重増加抑制、コルチゾール値の低下

<table>
<tr><td>毒性</td><td>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
(μg/kg/日)</td><td>無毒性量
(μg/kg/日)</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>幼若イヌ
(5 週齢)</td><td>3 ヶ月</td><td>吸入</td><td>1.6、8、40</td><td>1.6</td><td>40μg/kg で体重増加抑制、脾臓・肺重量の減少、肝重量の増加、8μg/kg 以上で胸腺・副腎重量の減少、副腎皮質の萎縮、コルチゾール値の低下</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>幼若ラット</td><td>6 ヶ月</td><td>吸入</td><td>7.3、211</td><td><7.3</td><td>211μg/kg で体重増加抑制、胸腺・副腎・脾臓重量の減少、7.3μg/kg 以上で胸腺萎縮、脾臓・リンパ節のリンパ球枯渇</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td colspan="7">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 例／1171 例＝4.1%
副作用の種類　例数
嗄声　11 例
咽喉頭疼痛　6 例
咳嗽　6 例
口腔カンジダ症　3 例
咽喉刺激感　3 例
悪心　3 例　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 例／123 例＝3.3%
副作用の種類　例数
嗄声　2 例　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 例／105 例＝14.3%
副作用の種類　例数
口腔咽頭不快感　5 例
口腔咽頭痛　2 例　等

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 例／1554 例＝10.6%
副作用の種類　例数
カンジダ症　44 例
精神運動亢進　16 例
口腔カンジダ症　14 例
咽喉頭疼痛　11 例　等

パルミコート吸入液（乳幼児を対象とした特定使用成績調査）
副作用発現率　61 例／783 例＝7.8%
副作用の種類　例数
気管支炎　9 例
喘息　9 例
上気道の炎症　8 例　等</td></tr>
<tr><td>会社</td><td colspan="7">アストラゼネカ株式会社　製剤：輸入</td></tr>
</table>

毒性は、パルミコートタービュヘイラーの CTD　M1.10（2010 年 7 月承認時）より抜粋。

副作用は、パルミコートタービュヘイラー添付文書（2015 年 7 月改訂）、パルミコート吸入液添付文書（2015 年 7 月改訂）より抜粋。

1.10.2　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（追加）

<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">潰瘍性大腸炎（重症を除く）</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td colspan="7">通常、成人には1回あたり1プッシュ（ブデソニドとして2mg）、1日2回直腸内に噴射する。</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：
レクタブル2mg注腸フォーム14回
（1プッシュ中ブデソニド2mg、1容器中ブデソニド48mg含有）</td></tr>
<tr><td rowspan="4">毒性</td><td rowspan="2">単回</td><td colspan="2">LD_{50} (mg/kg)</td><td colspan="4">静脈内</td></tr>
<tr><td>マウス</td><td>雄＋雌</td><td colspan="4">320</td></tr>
<tr><td rowspan="3">反復</td><td>動物種</td><td>投与期間</td><td>投与経路</td><td>投与量(mg/日)</td><td>無影響量(mg/日)</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>6週</td><td>注腸(注腸フォーム)</td><td>1.2、4</td><td><1.2</td><td rowspan="2">いずれの試験においても、ほとんどの影響はコルチコステロイド投与時に認められるものであった。</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>39週</td><td>注腸(注腸フォーム)</td><td>0.4、1.2、4</td><td><0.4</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td colspan="7">副作用発現率　95例／175例＝54.3%
副作用の種類　例数
血中コルチゾール減少　72例
血中コルチコトロピン減少　62例　等</td></tr>
<tr><td>会社</td><td colspan="7">EAファーマ株式会社　製剤：製造、輸入</td></tr>
</table>

第3部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2　データ又は報告書								
3.2.S　原薬（ブデソニド、[redacted]）								
3.2.S.1　一般情報								
	3.2.S.1.1	名称	EAファーマ株式会社	－	－	－	社内報	評価
	3.2.S.1.2	構造	EAファーマ株式会社	－	－	－	社内報	評価
	3.2.S.1.3	該当なし						
3.2.S.2　製造								
	3.2.S.2.1	製造業者	EAファーマ株式会社	－	－	－	社内報	評価
	3.2.S.2.2	該当なし						
	3.2.S.2.3	該当なし						
	3.2.S.2.4	該当なし						
	3.2.S.2.5	該当なし						
	3.2.S.2.6	該当なし						
3.2.S.3　特性								
	3.2.S.3.1	該当なし						
	3.2.S.3.2	該当なし						
3.2.S.4　原薬の管理								
	3.2.S.4.1	該当なし						
	3.2.S.4.2	該当なし						
	3.2.S.4.3	該当なし						
	3.2.S.4.4	該当なし						
	3.2.S.4.5	該当なし						
3.2.S.5　標準品又は標準物質								
	3.2.S.5	該当なし						
3.2.S.6　容器及び施栓系								
	3.2.S.6	容器及び施栓系	EAファーマ株式会社	－	－	－	社内報	評価
3.2.S.7　安定性								
	3.2.S.7.1	該当なし						
	3.2.S.7.2	該当なし						
	3.2.S.7.3	該当なし						
3.2.P　製剤（AJG511 2mg注腸フォーム、注腸フォーム剤）								
3.2.P.1　製剤及び処方								
	3.2.P.1	製剤及び処方	EAファーマ株式会社	－	－	－	社内報	評価
3.2.P.2　製剤開発の経緯								
3.2.P.2.1　製剤成分								
	3.2.P.2.1	製剤成分	EAファーマ株式会社	－	－	－	社内報	評価
3.2.P.2.2　製剤								
	3.2.P.2.2-1	製剤	EAファーマ株式会社	－	－	－	社内報	評価
	3.2.P.2.2-2	Test for the efficacy of antimicrobial preservation	LPU Labor fur Pharma	2000.3-200.9	ドイツ	海外	社内報	評価
3.2.P.2.3　製剤工程の開発の経緯								
	3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯	EAファーマ株式会社	－	－	－	社内報	評価
3.2.P.2.4　容器及び施栓系								
3.2.P.2.4	3.2.P.2.4-1	容器及び施栓系	EAファーマ株式会社	－	－	－	社内報	評価

第3部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
	3.2.P.2.4-2	AJG511 2mg注腸フォームのアプリケーターのプラスチック製医薬品容器試験	EAファーマ株式会社	2012.4-2012.7	エイワイファーマ株式会社	国内	社内報	評価
	3.2.P.2.4-3	AJG511アプリケーターのモルモットを用いた皮膚感作性試験	EAファーマ株式会社	2016.1-2016.2	株式会社LSIメディエンス	国内	社内報	評価
3.2.P.2.5　微生物学的観点からみた特徴								
	3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴	EAファーマ株式会社	－	－	－	社内報	評価
3.2.P.2.6　溶解液や使用時の容器／用具との適合性								
	3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器／用具との適合性	EAファーマ株式会社	－	－	－	社内報	評価
3.2.P.3　製造								
3.2.P.3.1	3.2.P.3.1	製造者	EAファーマ株式会社	－	－	－	社内報	評価
3.2.P.3.2	3.2.P.3.2	製造処方	EAファーマ株式会社	－	－	－	社内報	評価
3.2.P.3.3	3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	EAファーマ株式会社	－	－	－	社内報	評価
3.2.P.3.4	3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	EAファーマ株式会社	－	－	－	社内報	評価
3.2.P.3.5	3.2.P.3.5-1	Process Validation Report for AJG511 2mg Rectal Foam, 500kg	[redacted]	Published:2016.6	米国	海外	社内報	評価
	3.2.P.3.5-2	Primary Packaging Validation Report for AJG511 2mg Rectal Foam, 30.8g	[redacted]	Published:2016.6	米国	海外	社内報	評価
3.2.P.4　添加剤の管理								
3.2.P.4.1	3.2.P.4.1	規格及び試験方法	EAファーマ株式会社	－	－	－	社内報	評価
3.2.P.4.2	3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）	EAファーマ株式会社	－	－	－	社内報	評価
3.2.P.4.3	3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	EAファーマ株式会社	－	－	－	社内報	評価
3.2.P.4.4	3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	EAファーマ株式会社	－	－	－	社内報	評価
3.2.P.4.5	3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤	EAファーマ株式会社	－	－	－	社内報	評価
3.2.P.4.6	3.2.P.4.6	新規添加剤	EAファーマ株式会社	－	－	－	社内報	評価
3.2.P.5　製剤の管理								
3.2.P.5.1	3.2.P.5.1	規格及び試験方法	EAファーマ株式会社	－	－	－	社内報	評価
3.2.P.5.2	3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）	EAファーマ株式会社	－	－	－	社内報	評価
3.2.P.5.3	3.2.P.5.3-1	AJG511 2mg 注腸フォームの確認試験法（ブデソニド）の分析法バリデーション	EAファーマ株式会社	2015.3	EAファーマ株式会社	国内	社内報	評価
	3.2.P.5.3-2	AJG511 2mg 注腸フォームの類縁物質試験法の分析法バリデーション2	EAファーマ株式会社	2015.9-2015.10	EAファーマ株式会社	国内	社内報	評価
	3.2.P.5.3-3	AJG511 2mg 注腸フォームの類縁物質（21-DHB）試験法の分析法バリデーション	EAファーマ株式会社	2015.12-2016.1	EAファーマ株式会社	国内	社内報	評価
	3.2.P.5.3-4	Validation of the assay of the active ingredient in budesonide foam 2mg	LPU Labor fur Pharma	1998.11-1999.2	ドイツ	海外	社内報	評価
	3.2.P.5.3-5	Validation of the assay of EDTA in budesonide Foam	LPU Labor fur Pharma	2003.11	ドイツ	海外	社内報	評価
	3.2.P.5.3-6	AJG511 2mg 注腸フォームの微生物限度試験法バリデーション	EAファーマ株式会社	2014.7-2014.8	株式会社 応用医学研究所	国内	社内報	評価
3.2.P.5.4	3.2.P.5.4	ロット分析	EAファーマ株式会社	－	－	－	社内報	評価
3.2.P.5.5	3.2.P.5.5-1	不純物の特性	EAファーマ株式会社	－	－	－	社内報	評価
	3.2.P.5.5-2	Characterisation of Impurities(Budenofalk Rectal Foam)	LPU Labor fur Pharma	Published:2004.4	ドイツ	海外	社内報	評価
3.2.P.5.6	3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	EAファーマ株式会社	－	－	－	社内報	評価
3.2.P.6　標準品又は標準物質								
	3.2.P.6	標準品又は標準物質	EAファーマ株式会社	－	－	－	社内報	評価
3.2.P.7　容器及び施栓系								
	3.2.P.7	容器及び施栓系	EAファーマ株式会社	－	－	－	社内報	評価

第3部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.8　安定性								
3.2.P.8.1	3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	EAファーマ株式会社	－	－	－	社内報	評価
3.2.P.8.2	3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	EAファーマ株式会社	－	－	－	社内報	評価
3.2.P.8.3	3.2.P.8.3-1	安定性データ（長期保存試験）	EAファーマ株式会社	－	EAファーマ株式会社他	国内	社内報	評価
	3.2.P.8.3-2	安定性データ（加速試験）	EAファーマ株式会社	－	EAファーマ株式会社他	国内	社内報	評価
	3.2.P.8.3-3	安定性データ（中間的試験）	EAファーマ株式会社	－	EAファーマ株式会社他	国内	社内報	評価
3.2.A　その他								
3.2.A.1 製造施設及び設備								
	3.2.A.1	該当なし						
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価								
	3.2.A.2	該当なし						
3.2.A.3 添加剤								
	3.2.A.3	添加剤	EAファーマ株式会社	－	－	－	社内報	評価
3.2.R　各極の要求資料								
	該当なし							
3.3　参考文献								
	該当なし							

第4部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
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								
	該当なし							
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								
	4.2.1.3-1	EVALUATION OF THE EFFECTS OF BUDESONIDE ON CLONED HERG CHANNELS EXPRESSED IN HUMAN EMBRYONIC KIDNEY(HEK293) CELLS	Valeant Pharmaceuticals International, Inc.	2013.5-2013.6	米国	海外	社内報	評価
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								
	4.2.2.1-1	Full validation of an LC-MS/MS assay for Budesonide in beagle K2EDTA plasma	Valeant Pharmaceuticals International, Inc.	Published:2010.7	米国	海外	社内報	評価
	4.2.2.1-2	Validation of an LC/MS/MS method for the quantitation of Budesonide in K2EDTA dog plasma	Valeant Pharmaceuticals International, Inc.	Published:2010.12	米国	海外	社内報	評価
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							
4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用（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	Acute toxicity study of Budesonide by intravenous administration to NMRI mice.	Dr. Falk Pharma GmbH	Published:2002.6	ドイツ	海外	社内報	評価
4.2.3.2　反復投与毒性試験								
	4.2.3.2-1	Budesonide: A 6-week rectal toxicity study in dogs.	Valeant Pharmaceuticals International, Inc.	Published:2010.3	米国	海外	社内報	評価
	4.2.3.2-2	Budesonide: A 39-week rectal toxicity study in dogs.	Valeant Pharmaceuticals International, Inc.	Published:2012.5	米国	海外	社内報	評価
4.2.3.3　遺伝毒性試験								
	該当なし							
4.2.3.4　がん原性試験								
	該当なし							
4.2.3.5　生殖発生毒性試験								
	該当なし							

第4部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.3.6　局所刺激性試験								
	4.2.3.6-1	14-day local tolerance study of Budenofalk foam by rectal administration to beagle dogs.(BUF-1)	Dr. Falk Pharma GmbH	Published:1996.4	ドイツ	海外	社内報	評価
	4.2.3.6-2	14-day local tolerance study of Budenofalk foam by rectal administration to beagle dogs.(BUF-8)	Dr. Falk Pharma GmbH	Published:2004.2	ドイツ	海外	社内報	評価
4.2.3.7　その他の毒性試験								
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（他項に含まれていない場合）								
	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								
	4.2.3.7.6-1	Acute toxicity study of 類縁物質e※ by single intravenous administration to NMRI mice.	Dr. Falk Pharma GmbH	Published:2002.6	ドイツ	海外	社内報	評価
	4.2.3.7.6-2	Mutagenicity study of 類縁物質e※ in the Salmonella typhimurium reverse mutation assay（in vitro）.	Dr. Falk Pharma GmbH	Published:2002.3	ドイツ	海外	社内報	評価
	4.2.3.7.6-3	4-week subchronic toxicity study of Budenofalk foam by rectal administration to beagle dogs.	Dr. Falk Pharma GmbH	Published:2004.2	ドイツ	海外	社内報	評価
	4.2.3.7.6-4	AJG511 製剤中不純物の(Q)SAR 法を用いた変異原性の予測	EAファーマ株式会社	Published:2016.3	―	国内	社内報	評価
4.2.3.7.7　その他の試験								
	該当なし							

※新薬承認情報提供時に置き換え

第4部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.3　参考文献								
	4.3-1	Pharmacodynamic aspects of glucocorticoid action. In: Möllmann HW, May B (eds). Glucocorticoid Therapy in Chronic Inflammatory Bowel Disease	Hochhaus G, Derendorf H, Möllmann HW, Barth J, Hochhaus R.	—	—	—	Basic Principles to Rational Therapy.	参考
	4.3-2	Overview of newer glucocorticosteroid preparations for inflammatory bowel disease.	Brattsand R.	—	—	—	Can J Gastroenterol.	参考
	4.3-3	Influence of 16α, 17α-acetal substitution and steroid nucleus fluorination on the topical to systemic activity ratio of glucocorticoids.	Brattsand R, Thalén A, Roempke K, Källström L, Gruvstad E.	—	—	—	J Steroid Biochem.	参考
	4.3-4	Improved effects of novel glucocorticosteroids on immune-induced epithelial pathophysiology	Zareie M, Brattsand R, Sherman PM, McKay DM, Perdue MH.	—	—	—	J Pharmacol Exp Ther.	参考
	4.3-5	Budesonideの抗炎症作用	広井　純、藤井　隆、佐藤　幸夫、越智　武洋、小林　克容、大柳　義彦、他	—	—	—	日薬理誌	参考
	4.3-6	Budesonide - Preferid® - A new, nonfluorinated acetal type of steroid. In:Maibach HI, Surber C (eds).	Richter JR.	—	—	—	Topical Corticosteroids.	参考
	4.3-7	Development of glucocorticosteroids with lung selectivity. In: Hargreave FE, Hogg JC, Malo JL, Toogood JH (eds). Glucocorticoids and Mechanisms of Asthma -	Brattsand R.	—	—	—	Clinical and Experimental Aspects	参考
	4.3-8	Oral pH-modified release budesonide versus 6-methylprednisolone in active Crohn's disease.	Gross V, Andus T, Caesar I, Bischoff SC, Lochs H, Tromm A, et al.	—	—	—	Eur J Gastroenterol Hepatol.	参考
	4.3-9	Development of glucocorticosteroids with enhanced ratio between topical and systemic effects.	Thalén A, Brattsand R, Andersson PH.	—	—	—	Acta Derm Venereol	参考
	4.3-10	Topical anticolitic efficacy and selectivity of the glucocorticoid budesonide in a new model of acetic acid-induced acute colitis in the rat.	Fabia R, Ar'Rajab A, Willén R, Brattsand R, Erlansson M, Svensjö E.	—	—	—	Aliment Pharmacol Ther.	参考
	4.3-11	Plasma exudation, hyperaemia, and epithelial permeability in rats with oxazolone-induced colitis: Modulatory effects of budesonide.	Ekström GM, Andersson SE.	—	—	—	Scand J Gastroenterol.	参考
	4.3-12	Effects of plain and controlled-ileal-release budesonide formulations in experimental ileitis.	Boyd AJ, Sherman IA, Saibil FG.	—	—	—	Scand J Gastroenterol.	参考
	4.3-13	Short Communication: Studies of chemopreventive effects of budensoide on benzo [a] pyrene-induced neoplasia on the lung of female A/J mice.	Wattenberg LW, Estensen RD	—	—	—	Carcinogenesis.	参考
	4.3-14	Chemoprevention of pulmonary carcinogenesis by brief exposures to aerosolized budesonide or beclomethasone dipropionate and by the combination of aerosolized budesonide and dietary myo-inositol.	Wattenberg LW, Wiedmann TS, Estensen RD, Zimmerman CL, Galbraith AR, Steele VE, et al.	—	—	—	Carcinogenesis.	参考

第4部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
	4.3-15	Budesonide exerts its chemopreventive efficacy during mouse lung tumorigenesis by modulating gene expressions.	Yao R, Wang Y, Lemon WJ, Lubet RA, You M.	－	－	－	Oncogene.	参考
	4.3-16	Budenosideの一般薬理試験	西村　敬治、小林　文夫、西森　司雄、森　襄、冨家　弘子	－	－	－	基礎と臨床	参考
	4.3-17	Tissue distribution and fate of budesonide in the mouse.	Andersson P, Appelgren LE, Ryrfeldt Å.	－	－	－	Acta Pharmacol Toxicol.	参考
	4.3-18	Pharmacokinetics of butixocort 21-propionate, budesonide, and beclomethasone dipropionate in the rat after interatracheal, intravenous, and oral treatments.	Chanoine F, Grenot C, Heidmann P, Junien JL.	－	－	－	Drug Metab Dispos.	参考
	4.3-19	Budesonideのラットにおける体内動態に関する研究	野口英世、多田慶太朗、白神歳文、竹下浩二、横島徹熹、大藪新太郎　他	－	－	－	基礎と臨床	参考
	4.3-20	Pharmacokinetic studies of a potent glucocorticoid (budesonide) in dogs by high-performance liquid chromatography.	Ryrfeldt Å, Tönnesson M, Nilsson E, Wikby A.	－	－	－	J Steroid Biochem.	参考
	4.3-21	Tissue accumulation kinetics of ciclesonide-active metabolite and budesonide in mice.	Mars U, d'Argy R, Hallbeck K, Miller-Larsson A, Edsbacker S.	－	－	－	Basic Clin Pharm Toxicol.	参考
	4.3-22	Pharmacokinetics and metabolism of budesonide, a selective glucocorticoid.	Ryrfeldt A, Andersson P, Edsbäcker S, Tönnesson M, Davies D, Pauwels R.	－	－	－	Eur J Respir Dis Suppl.	参考
	4.3-23	In vitro biotransformation of glucocorticoids in liver and skin homogenate fraction from man, rat and hairless mouse.	Andersson P, Edsbäcker S, Ryrfeldt Å, von Bahr C.	－	－	－	J Steroid Biochem.	参考
	4.3-24	Metabolic pathways of the topical glucocorticoid budesonide in man.	Edsbäcker S, Jönsson S, Lindberg C, Ryrfeldt Å, Thalén A.	－	－	－	Drug Metab Dispos.	参考
	4.3-25	Liver metabolism of Budesonide in Rat, Mouse, and Man.	Edsbäcker S, Andersson P, Lindberg C, Paulson J, Ryrfeldt Å, Thalén A.	－	－	－	Comparative Aspects. Drug metab Dispos.	参考
	4.3-26	Plasma concentrations and therapeutic effects of budesonide in dogs with inflammatory bowel disease.	Pietra M, Fracassi F, Diana A, Gazzotti T, Bettini G, Peli A et al..	－	－	－	Am J Vet Res.	参考
	4.3-27	Sulfation of budesonide by human cytosolic sulfotransferase, dehydroepiandrosterone-sulfotransferase (DHEA-ST).	Meloche CA, Sharma V, Swedmark S, Andersson P, Falany CN.	－	－	－	Drug Metab Dispos.	参考
	4.3-28	Budesonide is metabolized by cytochrome P450 3A (CYP3A) enzymes in human liver.	Jönsson G, Ström A, Andersson P.	－	－	－	Drug Metab Dispos.	参考
	4.3-29	Pharmacokinetics of rectal drug administration,Part I. General considerations and clinical applications of centrally acting drugs.	van Hoogdalem EJ, de Boer AG, Breimer DD.	－	－	－	Clin Pharmacokinet.	参考
	4.3-30	Pharmacokinetics of rectal drug administration,Part II. General considerations and clinical applications of centrally acting drugs.	van Hoogdalem EJ, de Boer AG, Breimer DD.	－	－	－	Clin Pharmacokinet.	参考
	4.3-31	Budesonideの毒性試験（第1報）－急性毒性試験－	伊藤位一、中岡農、岩波黄葵、本村昌次、小原要、藤井登志之、天正明	－	－	－	基礎と臨床	参考

第4部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
	4.3-32	Toxicity study of the new glucocorticosteroid Budesonide in rats.	Ekman L, Kihlström I, Ryrfeldt Å.	－	－	－	Arzneimittel-Forschung/Drug Research.	参考
	4.3-33	Budesonideの毒性試験（第4報）－変異原性試験－	藤井登志之、山下達雄、宮前陽一、天正明	－	－	－	基礎と臨床	参考
	4.3-34	Center for Drug Evaluation and Research. Pharmacology Review, ENTOCORTTM	－	－	－	－	－	参考
	4.3-35	Occurrence of Spontaneous Tumors in the Central Nervous System (CNS) of F344 and SD rats.	Marico N, Kayoko K, Seiki Y, Toko O, Yuko Y, Shinichiro I, Isamu S, Tsubasa S, Toru H, Kazutoshi T, Kazuyuki U.	－	－	－	Toxicologic Pathology.	参考
	4.3-36	Liver tumors in male rats following treatment with glucocorticosteroids.	Ryrfeldt Å, Squire RA, Ekman L.	－	－	－	Toxicologic Pathology.	参考
	4.3-37	Budesonideの毒性試験（第6報）－生殖試験－	迎野勲、古川茂典、守永太賀彦、歯黒重樹、藤井登志之、冨家弘子	－	－	－	基礎と臨床	参考
	4.3-38	Teratogenicity study of the new glucocorticosteroid budesonide in rabbits.	Kihlström I, Lundberg C.	－	－	－	Arzneimittel-Forschung/Drug Research.	参考
	4.3-39	Budesonideの毒性試験（第2報）－ラットでの亜急性毒性試験および回復試験－	佐藤喜代隆、三浦倫郎、大久保満伸、一鬼勉、藤井登志之、冨家弘子.	－	－	－	基礎と臨床	参考
	4.3-40	Budesonideの毒性試験（第5報）－局所刺激性、光毒性、光アレルギー性、抗原性試験－.	小原要、木村守、山田篤、天正明	－	－	－	基礎と臨床	参考
	4.3-41	Budesonideの毒性試験（第3報）－イヌでの亜急性毒性試験および回復試験－	谷本純一、本村昌次、岩波黄葵、伊藤位一、天正明	－	－	－	基礎と臨床	参考
	4.3-42	実験動物の生物学的特性データ	田嶋嘉雄　監修	－	－	－	ソフトサイエンス社	参考
	4.3-43	A Quantification of the Lung Surface Area in Emphysema Using Computed Tomography.	Coxson HO, Rogers RM, Whittall KP, D'Yachkova Y, Paré PD, Sciurba FC, Hogg JC.	－	－	－	Am J Respir Crit Care Med.	参考
	4.3-44	Surface area of the digestive tract - revisited.	Helander HF, Fändriks L.	－	－	－	Scand J Gastroenterol	参考
	4.3-45	Petroleum Sector Stream Approach (Liquefied Petroleum Gases, Draft Screening Assessment)	Environment Canada, Health Canada	－	－	－	－	参考
	4.3-46	Ethel Browning's Toxicity and Metabolism of Industrial Solvents. 2nd ed. Volume 1: Hydrocarbons.	Snyder, R. (ed.)	－	－	－	Amsterdam - New York - Oxford: Elsevier	参考
	4.3-47	Patty's Toxicology	Bingham, E.; Cohrssen, B.; Powell, C.H.	－	－	－	5th ed. Volume 4 John Wiley & Sons.	参考
	4.3-48	J Soc Cosmet Chem 31, 1980: 367-70	Kirwin CJ, Thomas WC;	－	－	－	－	参考

第4部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
	4.3-49	Ethel Browning's Toxicity and Metabolism of Industrial Solvents. 2nd ed. Volume 1: Hydrocarbons.	Snyder, R. (ed.)	—	—	—	Amsterdam - New York - Oxford: Elsevier	参考
	4.3-50	Budesonide - Preferid® - A new, nonfluorinated acetal type of steroid. In: Maibach HI, Surber C, editors. Topical corticosteroids.	Richter JR.	—	—	—	Basel: Karger; 1992.	参考
	4.3-51	Promotive effects of steroids and bile acids on hepatocarcinogenesis initiated by diethylnitrosamine.	Cameron RG, Imaida K, Tsuda H, Ito N.	—	—	—	Cancer Res.	参考
	4.3-52	Quantitative structure-activity studies on effects of sixteen different steroids on growth and monooxygenases of rat liver.	Schulte-Hermann R, Ochs H, Bursch W, Parzefall W.	—	—	—	Cancer Res.	参考

第5部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データ提出
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	該当なし								
5.3.1.2	該当なし								
5.3.1.3	該当なし								
5.3.1.4	5.3.1.4-1	LC-MS/MSによるヒト血清中22R-ブデソニド、22S-ブデソニド及びその代謝物M1及びM2濃度測定法のバリデーション	EAファーマ株式会社	2011.10-2011.12	株式会社ＪＣＬバイオアッセイ	国内	社内報	評価	無
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	該当なし								
5.3.2.2	該当なし								
5.3.2.3	5.3.2.3-1	In vitro evaluation of budesonide as an inhibitor of cytochrome P450 (CYP) enzymes in human liver microsomes.	Valeant Pharmaceuticals International, Inc.	Published:2013.9	米国	海外	社内報	参考	無
	5.3.2.3-2	In vitro evaluation of budesonide as an inducer of cytochrome P450 expression in cultured human hepatocytes.	Valeant Pharmaceuticals International, Inc.	Published:2013.9	米国	海外	社内報	参考	無
	5.3.2.3-3	In vitro evaluation of budesonide as an inhibitor and substrate of human P-gp, BCRP, OATP1B1 and OATP1B3 transporters.	Valeant Pharmaceuticals International, Inc.	Published:2013.9	米国	海外	社内報	参考	無
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書									
5.3.3.1	5.3.3.1-1	AJG511 薬物動態試験　―健康成人男性を対象とした臨床薬理試験―（AJG511/CP1）	EAファーマ株式会社	2012.1-2012.2	[redacted]	国内	社内報	評価	無
	5.3.3.1-2	Pharmacokinetics and pharmacodynamics of budesonide after rectal application of Budenofalk Foam to healthy male subjects.（BUF–7/BIO）	Dr. Falk Pharma GmbH	1998.2-1998.8	ドイツ	海外	社内報	参考	無
5.3.3.2	5.3.3.2-1	A prospective, open, single centre clinical phase I study to evaluate the colonic spread and the pharmacokinetics of budesonide foam in patients with mildly to moderately active ulcerative colitis.（BUF–4/BIO）	Dr. Falk Pharma GmbH	1999.8-2000.4	オーストリア	海外	社内報	参考	無
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書									
5.3.4.1	該当なし								
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書									
5.3.5.1	5.3.5.1-1	AJG511の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした第II相臨床試験（AJG511/ET1）	EAファーマ株式会社	2012.9 - 2013.12	[redacted] 計40施設	国内	社内報	評価	無
	5.3.5.1-2	A randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIB dose-finding study of the efficacy and safety of two doses of Budenofalk® Foam formulation in the treatment of proctitis and proctosigmoiditis. (BUF–5/UCA)	Dr. Falk Pharma GmbH	1997.8-1998.7	ロシア、ウクライナ	海外	社内報	参考	無
	5.3.5.1-3	AJG511の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした第III相臨床試験（AJG511/CT1）	EAファーマ株式会社	2014.12-2016.3	[redacted] 計　45施設	国内	社内報	評価	無
	5.3.5.1-4	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Assess the Efficacy and Safety of Budesonide Foam （2 mg/25 mL BID for 2 Weeks, Followed by 2 mg/25 mL QD for 4 Weeks） Versus Placebo in Subjects with Active Mild to Moderate Ulcerative Proctitis or Proctosigmoiditis （BUF-18（BUCF3001））	Valeant Pharmaceuticals International, Inc.	2009.7 - 2013.4	米国、ロシア	海外	社内報	参考	無

第5部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データ提出
	5.3.5.1-5	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Assess the Efficacy and Safety of Budesonide Foam （2 mg/25 mL BID for 2 Weeks, Followed by 2 mg/25 mL QD for 4 Weeks） Versus Placebo in Subjects with Active Mild to Moderate Ulcerative Proctitis or Proctosigmoiditis（BUF-19（BUCF3002））	Valeant Pharmaceuticals International, Inc.	2009.11 -2013.3	米国、ロシア	海外	社内報	参考	無
	5.3.5.1-6	A randomised, open-label, active-controlled, phase III study of the efficacy and safety of Budenofalk Foam （2 mg OD） as compared to hydrocortisone foam （100 mg OD） in the eight week treatment of proctitis and proctosigmoiditis.（BUF–6/UCA）	Dr. Falk Pharma GmbH	1998.4 - 2000.2	ドイツ、イタリア、イスラエル	海外	社内報	参考	無
	5.3.5.1-7	Double-blind, double-dummy, randomised, multicentre, comparative study of the efficacy and tolerability of Budenofalk® foam(2 mg/25 ml)vs.Entocort® enema(2 mg/100 ml) in patients with active ulcerative proctitis or proctosigmoiditis.（BUF–9/UCA）	Dr. Falk Pharma GmbH	2001.2-2003.3	ドイツ、オランダ、ハンガリー、イスラエル、リトアニア、エストニア、ラトビア	海外	社内報	参考	無
5.3.5.2	5.3.5.2-1	A Phase 3, Open-label, Multicenter Study to Assess the Safety and Tolerability of Budesonide Foam in Subjects with Active Ulcerative Proctitis or Proctosigmoiditis.（BFPS3073）	Valeant Pharmaceuticals International, Inc.	2011.3-2014.12	米国	海外	社内報	参考	無
5.3.5.3	5.3.5.3-1	Salix_M2.7.3_summary-clin-efficacy	Valeant Pharmaceuticals International, Inc.	－	－	－	社内報	参考	無
	5.3.5.3-2	Salix_M2.7.4_summary-clin-safety	Valeant Pharmaceuticals International, Inc.	－	－	－	社内報	参考	無
	5.3.5.3-3	国内の第II相臨床試験（AJG511/ET1）と第III相臨床試験（AJG511/CT1）の安全性併合解析	EAファーマ株式会社	－	－	－	社内報	評価	無
5.3.5.4	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	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report	Dr. Falk Pharma GmbH	Published:2016.6	オーストリア他	海外	社内報	参考	無
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録									
	5.3.7-1	AJG511 薬物動態試験 —健康成人男性を対象とした臨床薬理試験—（AJG511/CP1）	EAファーマ株式会社	2012.1-2012.2	[redacted]	国内	社内報	評価	無
	5.3.7-2	AJG511の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした第II相臨床試験（AJG511/ET1）	EAファーマ株式会社	2012.9 - 2013.12	[redacted] 計40施設	国内	社内報	評価	無
	5.3.7-3	AJG511の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした第III相臨床試験(AJG511/CT1)	EAファーマ株式会社	2014.12 -2016.3	[redacted] 計　45施設	国内	社内報	評価	無
5.4　参考文献									
	5.4-1	Budesonide foam versus budesonide enema in active ulcerative proctitis and proctosigmoiditis.	Gross V,et al.	－	－	－	Aliment Pharmacol Ther.	参考	－
	5.4-2	Pharmacokinetics and metabolism of budesonide, a selective glucocorticoid.	Ryrfeldt Å,et al.	－	－	－	Eur J Respir Dis	参考	－

第5部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データ提出
	5.4-3	Pharmacokinetic considerations in the treatment of inflammatory bowel disease.	Schwab M,et al.	－	－	－	Clin Pharmacokinet.	参考	－
	5.4-4	Tissue distribution and fate of budesonide in the mouse.	Andersson P,et al.	－	－	－	Acta Pharmacol Toxicol.	参考	－
	5.4-5	PXR-mediated induction of human CYP3A4 and mouse Cyp3a11 by the glucocorticoid budesonide.	Zimmermann C,et al.	－	－	－	Eur J Pharm Sci.	参考	－
	5.4-6	Characterization of the normal temporal pattern of plasma corticosteroid levels.	Krieger DT,et al.	－	－	－	J Clin Endocrinol Metab.	参考	－
	5.4-7	Receptor-based pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of corticosteroids.	Derendorf H,et al.	－	－	－	J Clin Pharmacol.	参考	－
	5.4-8	薬剤ごとの違いがわかるステロイドの使い分け:豊富な薬剤情報と症例	山本一彦, 他	－	－	－	羊土社	参考	－
	5.4-9	Reduction of the inhibitory effect of ketoconazole on budesonide pharmacokinetics by separation of their time of administration.	Seidegård J	－	－	－	Clin Pharmacol Ther.	参考	－
	5.4-10	Plasma concentrations of inhaled budesonide and its effects on plasma cortisol are increased by the cytochrome P4503A4 inhibitor itraconzole.	Raaska K,et al.	－	－	－	Clin Pharmacol Ther.	参考	－
	5.4-11	Characterization of interintestinal and intraintestinal variations in human CYP3A-dependent metabolism.	Paine MF,et al.	－	－	－	J Pharmacol Exp Ther.	参考	－
	5.4-12	Presystemic elimination of budesonide in man when administered locally at different levels in the gut, with and without local inhibition by ketoconazole.	Seidegård J,et al.	－	－	－	Eur J Pharm Sci.	参考	－
	5.4-13	Effects of budesonide on P-glycoprotein expression in intestinal cell lines.	Maier A,et al.	－	－	－	Br J Pharmacol.	参考	－
	5.4-14	「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン(最終案)の公表について」	厚生労働省医薬食品局審査管理課	－	－	－	厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡	参考	－
	5.4-15	潰瘍性大腸炎治療指針(平成22年度改訂)	厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業	－	－	－	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」平成22年度総括・分担研究報告書	参考	－
	5.4-16	臨床研究デザイン: 医学研究における統計入門	折笠秀樹	－	－	－	真興交易医書出版部	参考	－

第5部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データ提出
	5.4-17	Budesonide foam vs. hydrocortisone acetate foam in the treatment of active ulcerative proctosigmoiditis.	Bar-Meir S,et al.	－	－	－	Dis Colon Rectum.	参考	－
	5.4-18	Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study.	Schroeder KW,et al.	－	－	－	N Engl J Med.	参考	－
	5.4-19	A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis.	D'Haens G,et al.	－	－	－	Gastroenterology.	参考	－
	5.4-20	European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis.	Stange EF,et al.	－	－	－	J Crohns Colitis.	参考	－
	5.4-21	臨床試験における被験者数設計の視点と方法	上坂浩之	－	－	－	計量生物学	参考	－
	5.4-22	Mucosal healing predicts late outcomes after the first course of corticosteroids for newly diagnosed ulcerative colitis.	Ardizzone S,et al.	－	－	－	Clin Gastroenterol Hepatol.	参考	－
	5.4-23	Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis.	Colombel JF,et al.	－	－	－	Gastroenterology.	参考	－
	5.4-24	Clinical Study of the relation between mucosal healing and long-term outcomes in ulcerative colitis.	Yokoyama K,et al.	－	－	－	Gastroenterol Res Pract.	参考	－
	5.4-25	Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: endoscopic appearances help predict cancer risk.	Rutter MD,et al.	－	－	－	Gut.	参考	－
	5.4-26	潰瘍性大腸炎診断基準(2010年2月改訂).	厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業	－	－	－	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」平成21年度総括・分担研究報告書	参考	－
	5.4-27	Budesonide enema in distal ulcerative colitis. A randomized dose-response trial with prednisolone enema as positive control.	Danish Budesonide Study Group.	－	－	－	Scand J Gastroenterol.	参考	－
	5.4-28	Treatment of active distal ulcerative colitis (UC) and maintenance of remission with Entocort enema: A randomised controlled dosage study [abstract].	Lindgren S,et al.	－	－	－	Gut.	参考	－
	5.4-29	Budesonide enema for the treatment of active, distal ulcerative colitis and proctitis: a dose-ranging study. U.S. Budesonide enema study group.	Hanauer SB,et al.	－	－	－	Gastroenterology.	参考	－
	5.4-30	NDA 203634. Uceris (Budesonide MMX) Clinical Review. 2012.	FDA	－	－	－	FDA	参考	－
	5.4-31	Oral budesonide for active Crohn's disease.	Greenberg GR,et al.	－	－	－	N Engl J Med.	参考	－
	5.4-32	Budesonide is metabolized by cytochrome P450 3A (CYP3A) enzymes in human liver.	Jönsson G,et al.	－	－	－	Drug Metab Dispos.	参考	－

第5部　添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データ提出
	5.4-33	Prediction of pharmacokinetic drug-drug interactions using human hepatocyte suspension in plasma and cytochrome P450 phenotypic data. II. In vitro-in vivo correlation with ketoconazole.	Lu C,et al.	－	－	－	Drug Metab Dispos.	参考	－
	5.4-34	改訂版ステロイドの選び方・使い方ハンドブック.	山本一彦	－	－	－	羊土社	参考	－
	5.4-35	Grapefruit juice interaction with oral budesonide: equal effect on immediate-release and delayed-release formulations.	Seidegård J,et al.	－	－	－	Pharmazie.	参考	－
	5.4-36	Principles of topical versus systemic corticoid treatment in inflammatory bowel disease.	Möllmann HW,et al.	－	－	－	Kluwer Academic Publishers.	参考	－
	5.4-37	難病情報センター_潰瘍性大腸炎	公益財団法人 難病医学研究財団/難病情報センター	－	－	－	難病情報センター HP_httpwww.nanbyou.or.jpentry218	参考	－
	5.4-38	厚生労働省 平成26年度衛生行政報告例の概況 特定疾患(難病)関係 特定疾患医療受給者証所持者数	厚生労働省	－	－	－	平成26年度衛生行政報告例の概況	参考	－
	5.4-39	潰瘍性大腸炎治療指針(2016年1月改訂)	厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業	－	－	－	厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」平成27年度総括・分担研究報告書.	参考	－
	5.4-40	European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis:	Travis SPL,et al.	－	－	－	J Crohns Colitis.	参考	－
	5.4-41	潰瘍性大腸炎における注腸療法の使い方	長沼誠他	－	－	－	臨牀消化器内科	参考	－
	5.4-42	Prescribing Information for UCERIS® rectal foam(2015年11月改訂)	Valeant Pharmaceuticals International, Inc.	－	－	－	－	参考	－
	5.4-43	Prescribing information for UCERIS®(2015年6月改訂)	Valeant Pharmaceuticals International, Inc.	－	－	－	－	参考	－
	5.4-44	Budenofalk® rectal foam SmPC(2014年12月16日改訂)	Dr. Falk Pharma UK Ltd	－	－	－	－	参考	－
	5.4-45	ブデソニド吸入剤添付文書 (2015年7月改訂)	アストラゼネカ株式会社	－	－	－	－	参考	－