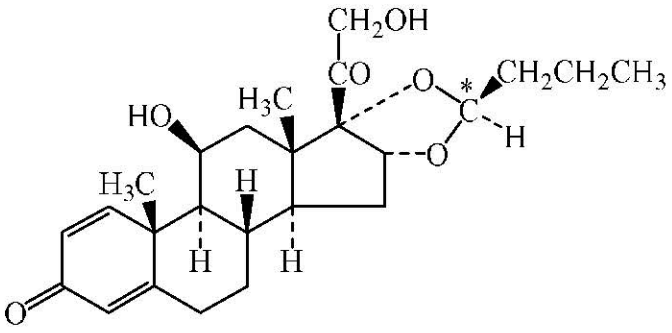
目　次

2.6.1　緒言 2

2.6.1　緒言

ブデソニドは非ハロゲン化グルココルチコイドであり、他のコルチコステロイドと比較して高いグルココルチコイド受容体親和性を有する。実験的に誘発された大腸炎モデルにおいてブデソニドの直腸内投与は顕著な抗炎症作用を示し、腸炎を抑制することが知られている。ブデソニドは種々の炎症動物モデルにおいて顕著な抗炎症作用を示し、類似のコルチコステロイドと比較し高い治療係数を示す。ブデソニドの好ましい治療係数は、グルココルチコイド受容体に対する高い親和性と、全身吸収後の肝臓における効率的な代謝不活化によるものと考えられる。

一般名：　ブデソニド（JAN）、Budesonide（JAN、INN）
化学名：　(+)-[(*RS*)-16*α*, 17*α*-Butylidenedioxy-11*β*, 21-dihydroxy-1, 4-pregnadiene-3, 20-dione]
分子式：　$C_{25}H_{34}O_6$
分子量：　430.53
薬効分類：　グルココルチコステロイド
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り、その比は約1：1である。

【効能・効果】
潰瘍性大腸炎（重症を除く）

【用法及び用量】
通常、成人には1日2回、1回あたり1噴射（ブデソニドとして2 mg）、直腸内投与する。

目　次

2.6.2　薬理試験の概要文 3
2.6.2.1　まとめ 3
2.6.2.2　効力を裏付ける試験 3
2.6.2.3　副次的薬理試験 8
2.6.2.4　安全性薬理試験 9
2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用試験 10
2.6.2.6　考察及び結論 11
2.6.2.7　図表 11
2.6.2.8　参考文献 12

略号一覧

略号	内容
Cl^-	塩素イオン（chloride ion）
^{51}Cr	クロムの放射性同位体（chromium 51）
ED_{30}	30%有効用量（effective dose 30%）
ED_{50}	50%有効用量（effective dose 50%）
EDTA	エチレンジアミン四酢酸（ethylenediaminetetraacetic acid）
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（Good Laboratory Practice）
HEK293	ヒト胎児腎臓由来細胞株（human embryonic kidney）
^{125}I	ヨウ素の放射性同位体（iodine 125）
IC_{50}	50%阻害濃度（inhibition concentration 50%）
hERG	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子（human ether-a-go-go related gene）
K^+	カリウムイオン（potassium ion）
MPO	ミエロペルオキシダーゼ（myeloperoxidase）
Na^+	ナトリウムイオン（sodium ion）
SD	Sprague Dawley
TNBS	2,4,6-トリニトロベンゼンスルホン酸（2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid）

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

ブデソニド（(+)-[(*RS*)-16α,17α-Butylidenedioxy-11β,21-dihydroxy-1,4-pregnadiene-3,20-dione]）は非ハロゲン化グルココルチコイドであり、他のコルチコステロイドと比較して高いグルココルチコイド受容体親和性を有している。ブデソニドは種々の炎症動物モデルにおいて皮下及び局所投与により顕著な抗炎症作用を示し、類似のコルチコステロイドと比較し高い治療係数（局所の抗炎症作用／全身性作用の比）を示す。実験的に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及び直腸内投与により大腸炎が抑制された。ブデソニドの好ましい治療係数は、グルココルチコイド受容体に対する高い親和性と、全身吸収後の肝臓における効率的な代謝不活化によるものと考えられる。

安全性薬理試験では、呼吸系及び末梢神経系に及ぼす影響、血液系への作用、並びにステロイドホルモン様作用は認められなかった。心血管系に及ぼす影響の評価では、陽性対照としたシサプリドでは0.1 μMの濃度においてhERGカリウム電流を84%阻害したのに対し、ブデソニドのIC_{50}値は106 μMであった。中枢神経系に及ぼす影響の評価では、マウスの最大電撃痙攣に対して痙攣の増強が認められたのみであった。自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響の評価では、ウサギ摘出回腸で軽度の弛緩が、モルモット摘出回腸で抗アセチルコリン及び抗ヒスタミン作用が軽度に認められた。ラット摘出子宮では非妊娠子宮で自発運動の停止が、妊娠子宮では軽度の弛緩がそれぞれ認められた。ラットの生体位子宮に対しては収縮力の抑制が認められた。ラットの胃液分泌に対しては胃液pHの上昇及び総酸度の減少が認められた。腎機能に対する作用の評価では、ラットにおいて尿量、Na^+、K^+及びCl^-の排泄量の増加が認められた。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1 *In vitro* における作用

2.6.2.2.1.1 受容体結合親和性

グルココルチコイド耐性を含むグルココルチコイド療法に対する個人の反応性は、グルココルチコイド受容体密度及び受容体結合親和性に依存している可能性があり、グルココルチコイド受容体結合親和性は臨床使用に当たって特に重要である[1)]。グルココルチコイドは受容体結合親和性によって分類することができ、局所での抗炎症活性は、グルココルチコイド受容体結合親和性と相関することが示されている[2)]。

ヒトのグルココルチコイド受容体結合親和性を比較した試験[1)]においてブデソニドはデキサメタゾンよりも約9倍高いグルココルチコイド受容体結合親和性を有することが報告されている（表2.6.2.2-1）。また、本剤はブデソニドの22R体と22S体のエピマーの約1:1の混合物であるが、ラット耳介浮腫形成抑制試験及びヒトにおける皮膚ブランチング試験において、22R-ブデソニドは22S-ブデソニドより約2倍高い活性を示すことが報告されている[3)]。

表 2.6.2.2-1　代表的なグルココルチコイドのヒトのグルココルチコイド受容体結合親和性の比較
（デキサメタゾンの受容体結合親和性を 100 として表示）

グルココルチコイド	相対的受容体結合親和性
ブデソニド	935[a]
ヒドロコルチゾン	9[b]
トリアムシノロン	9[b]
プレドニゾロン	16[b]
メチルプレドニゾロン	42[b]
ベタメタゾン	58[b]
デキサメタゾン	100
フルニソリド	190[a]
トリアムシノロンアセトニド	233[b]
ベクロメタゾンモノプロピオネート	1022[a]
フルチカゾン	1800[a]

a：ヒト滑膜組織、b：ヒト肺組織

2.6.2.2.1.2　*In vitro* 抗炎症作用

単層培養したヒト結腸上皮細胞 T84 株にエンドトキシンで活性化したヒト末梢血単球を添加して作製した *in vitro* 炎症モデルに対するブデソニドの作用が、上皮細胞のイオン分泌の変化（短絡電流）及び上皮細胞の透過性（経上皮電気抵抗）を指標として検討されている[4]。

ブデソニドは 10^{-9}～10^{-7} M の濃度において濃度依存的に炎症上皮細胞の異常、すなわち上昇した短絡電流を減少させ、経上皮電気抵抗の低下を正常化し、*in vitro* での炎症モデルにおいて抗炎症作用を示した（図 2.6.2.2-1）。

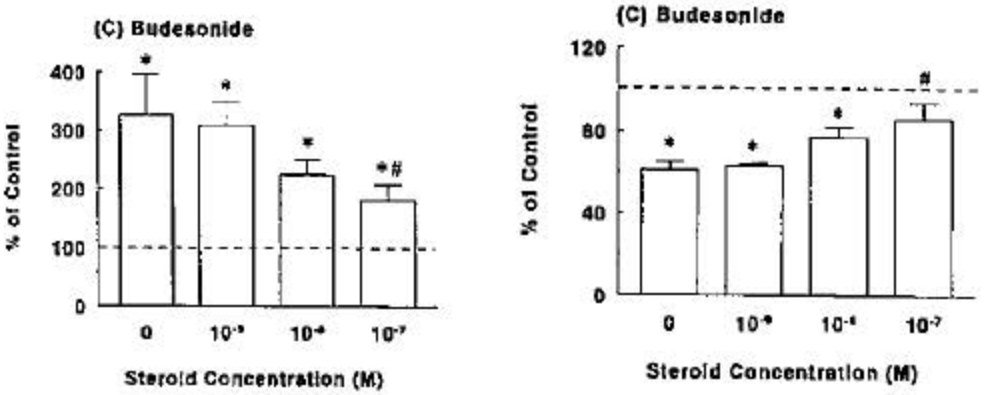


図 2.6.2.2-1　ヒト結腸上皮細胞 *in vitro* 炎症モデルに対するブデソニドの作用
左図：短絡電流に対する影響、右図：経上皮電気抵抗に対する影響
図中のバーは標準誤差を示す。#p<0.05（ブデソニド無添加群との比較、Newman-Keuls comparison）、*p<0.05（正常細胞との比較、Newman-Keuls comparison）

2.6.2.2.2　*In vivo* における作用

2.6.2.2.2.1　抗炎症作用

各種炎症動物モデルに対するコルチコステロイドの局所投与及び全身投与（皮下投与）における抗炎症作用が比較検討されている[5]。

ブデソニドの各種炎症動物モデルに対する抗炎症作用は、フルオシノロンアセトニドと比較して弱かったが、ベタメタゾン吉草酸エステル、ヒドロコルチゾン酢酸エステル及びヒドロコルチゾン酪酸エステルよりも強い抗炎症作用を示した（表 2.6.2.2-2）。

表 2.6.2.2-2　各種炎症動物モデルに対するコルチコステロイドの抗炎症作用

試験方法（動物種）	相対的抗炎症作用（ブデソニド=1）							
	ベタメタゾン吉草酸エステル		ヒドロコルチゾン酢酸エステル		ヒドロコルチゾン酪酸エステル		フルオシノロンアセトニド	
	全身	局所	全身	局所	全身	局所	全身	局所
カラゲニン足浮腫（ラット）	0.03	0.125	<0.01	0.005	0.03	0.02	11	>1
クロトン油耳介浮腫（ラット）	<1	0.09	<1	<1	<1	<1	>1	>1
綿球肉芽腫（ラット）	<0.03	0.26	ND	ND	ND	ND	ND	ND
アジュバント関節炎（ラット）	0.21	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
クロトン油皮膚炎（ラット）	ND	0.12	ND	ND	ND	ND	ND	ND
接触性皮膚炎（マウス）	0.15	<1	0.01	<1	0.03	<1	0.67	>1

ND：検討されていない

また、マウスの接触性皮膚炎における皮下投与後の胸腺萎縮作用（全身性作用）の ED_{30} 値とマウス耳介の浮腫形成抑制作用（抗炎症作用）の ED_{50} 値との比は、ブデソニドでは 24.50 であり、他のコルチコステロイドと比較して約 8 倍より高く、全身性作用と抗炎症作用が最も乖離していた（表 2.6.2.2-3）。

表 2.6.2.2-3　マウス接触性皮膚炎に対するブデソニド及び他のコルチコステロイド皮下投与における全身性作用と抗炎症作用の比

コルチコステロイド	耳介浮腫形成抑制作用（ED_{50}, mg/kg）	胸腺萎縮作用（ED_{30}, mg/kg）	全身性作用/抗炎症作用
ブデソニド	0.02	0.49	24.50
ベタメタゾン吉草酸エステル	0.13	0.40	3.08
ヒドロコルチゾン酢酸エステル	1.41	1.37	0.97
ヒドロコルチゾン酪酸エステル	0.70	0.64	0.91
フルオシノロンアセトニド	0.03	0.07	2.33

また、ラット耳介浮腫モデルにおいて各種グルココルチコイドを局所投与したときの治療係数［局所の抗炎症作用（ラット耳介の浮腫形成抑制）/全身性作用（胸腺萎縮）の比と定義したもの］を比較した結果が報告[6) 7)]されており、ブデソニドの治療係数はプレドナシノロン、トリアムシノロンアセトニド、フルオシノロンアセトニド及びフルニソリドの治療係数と比較して 11～20 倍高かった（表 2.6.2.2-4）。

表 2.6.2.2-4　ラットにコルチコステロイドを局所投与後のブデソニドに対する相対的作用及び治療係数

作用	相対的作用（ブデソニド=1）			
	プレドナシノロン	トリアムシノロンアセトニド	フルオシノロンアセトニド	フルニソリド
局所作用（耳介浮腫形成抑制）	0.2	0.3	0.7	0.7
全身性作用（胸腺萎縮）	2.2	5.3	8.5	12.8
治療係数[a]	0.09	0.06	0.08	0.05

a：治療係数=局所作用及び全身性作用の相対的作用の比

ブデソニドの好ましい治療係数は、グルココルチコイド受容体に対する高い親和性及び全身吸収後の肝臓における効率的な代謝不活化によるものと考えられており[3) 7)]、ブデソニドは抗炎症作用と全身性作用の比が優れていることから、多くの適応症において臨床試験が実施されている[6) 8)]。

別の試験によると、ブデソニドをラット耳介に局所投与したときの浮腫形成抑制作用（抗炎症作用）の ED_{50} 値は約 100 ng/cm^2 であったが、同じ投与経路による胸腺萎縮作用（全身性作用）の ED_{50} 値は約 100 μg/cm^2 であった[3)]。これは、ブデソニドの治療用量と有害作用を発現する用量の間に約 1000 倍の開きがあることを示している。

グルココルチコイド受容体結合親和性とラット耳介浮腫モデルにおけるグルココルチコイドの局所投与による抗炎症効力の相関性が報告[9)]されており、グルココルチコイド受容体親和性と抗炎症効力の間に直線的な比例関係があることが示された。ブデソニドは比較薬としたトリアムシノロンアセトニド、デキサメタゾン、プレドナシノロン（デソニド）、6β-ヒドロキシブデソニド、コルチコステロン、16α-ヒドロキシプレドニゾロン及びヒドロコルチゾンよりも高いグルココルチコイド受容体結合親和性を示し、それに比例した強い抗炎症作用が認められた（図 2.6.2.2-2）。

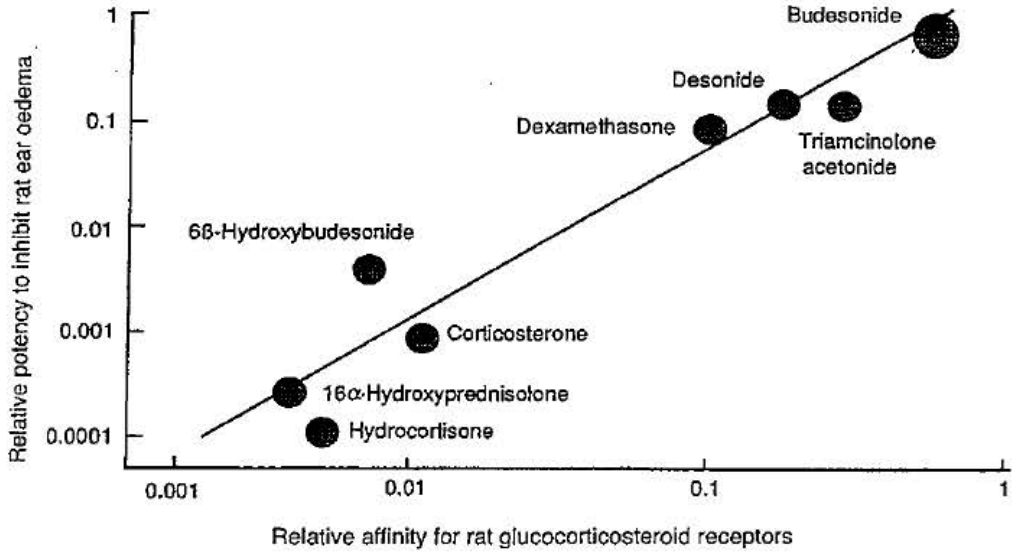


図 2.6.2.2-2　ラットグルココルチコイド受容体結合親和性とラット耳介浮腫モデルにおける局所投与による抗炎症効力の相関

2.6.2.2.2.2　実験的腸炎に対する作用

酢酸により実験的に誘発したラット大腸炎モデルにおけるブデソニドの抗炎症作用が検討されている[10)]。酢酸誘発大腸炎ラットにブデソニド 5 mL（10^{-5} M）を 1 日 2 回、3 日間結腸内投与、又は 0.75 mg/kg を 1 日 1 回 3 日間皮下投与した。酢酸投与 4 日目に大腸炎症組織の病理組織学的検査、ミエロペルオキシダーゼ（MPO）活性及び血漿滲出量の測定を行った。

その結果、ブデソニドの結腸内投与（10^{-5} M：全量が吸収されたとして 0.17 mg/kg に相当）及び皮下投与によって、大腸炎の特徴である結腸の MPO 活性の上昇、血漿滲出及び病理組織学的変化の統計学的に有意な抑制が認められた（表 2.6.2.2-5）。

表 2.6.2.2-5　酢酸誘発ラット大腸炎モデルにおけるブデソニドの作用

群	病理組織学的スコア[a]	MPO 活性 (units/g 組織乾燥重量)	血漿滲出量 (μL/min/g 組織乾燥重量)
無処置群	1.5 ± 0.2*	83.8 ± 5.5###	0.28 ± 0.05###
大腸炎対照群	14.8 ± 0.8	258.6 ± 23.4	1.68 ± 0.18
ブデソニド：結腸内投与、10^{-5} M（1 日 2 回）	3.5 ± 0.4*	109.1 ±8.3###	0.56 ± 0.08###
ブデソニド：皮下投与、0.75 mg/kg	3.0 ± 0.4*	-	0.58 ± 0.09###

表中の値は平均値±標準誤差で示す（n=6）。
a：潰瘍、粘膜細胞枯渇、腺窩膿瘍、炎症性包嚢、粘膜萎縮、浮腫、炎症性細胞浸潤及び血管拡張についてそれぞれ重症度に従い 0～3 のスコアを付けた。
*p<0.05（大腸炎対照群との比較、Wilcoxon rank sum test）、###p<0.001（大腸炎対照群との比較、Student's t-test）

また、オキサゾロンにより実験的に誘発したラット大腸炎モデルにおけるブデソニドの抗炎症作用が報告されている[11]。オキサゾロン誘発大腸炎ラットにブデソニド 60 nmol/kg（0.029 mg/kg）及び 300 nmol/kg（0.129 mg/kg）を直腸内投与し、直腸内に投与した ^{51}Cr-EDTA の血漿中濃度から吸収透過性を、静脈内投与した ^{125}I-アルブミン及びエバンスブルーの組織中及び血漿中濃度から血漿滲出反応を測定した。また、大腸の局所血流量を測定した。

その結果、ブデソニド 0.129 mg/kg の投与により大腸炎により増大した吸収透過性の抑制がみられたが統計学的に有意な差ではなかった。大腸組織及び大腸管腔内の血漿滲出反応に対してブデソニドは 0.029 又は 0.129 mg/kg の用量で統計学的に有意な抑制作用を示した（図 2.6.2.2-3）。

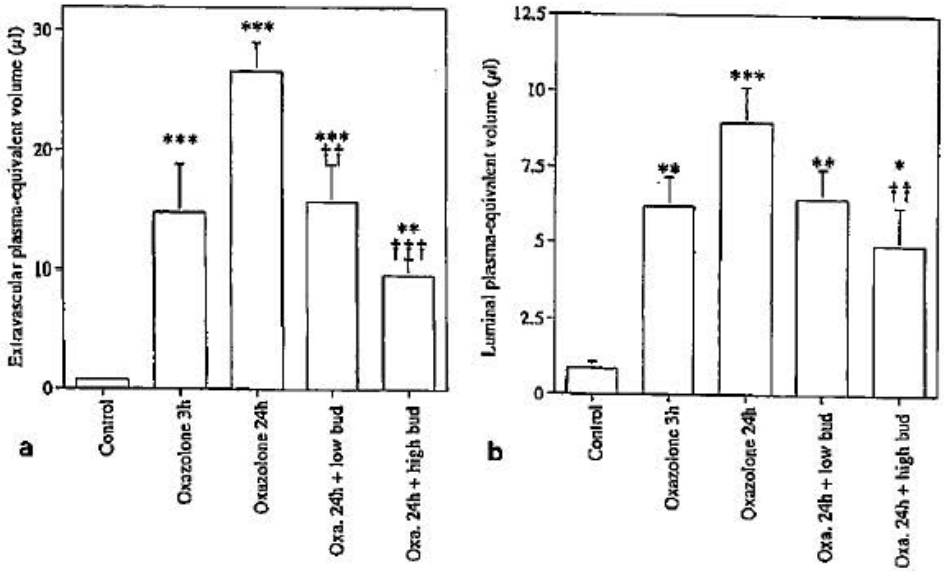


図 2.6.2.2-3　オキサゾロン誘発ラット大腸炎モデルにおける血漿滲出反応に対するブデソニドの効果

a：大腸組織、b：大腸管腔内、low bud= 0.029 mg/kg、high bud=0.129 mg/kg、図中のバーは標準誤差を示す（n=5～14）。*p<0.05、**p<0.01、***p<0.001（対照群との比較、Fisher protected least significant difference test）、††p<0.01、†††p<0.001（オキサゾロン 24 時間処置群との比較、Fisher protected least significant difference test）

また、ブデソニドは 0.129 mg/kg の用量で大腸炎により増大した結腸の局所血流量を統計学的に有意に抑制した。

2,4,6-トリニトロベンゼンスルホン酸（TNBS）により実験的に誘発したゴールデンハムスター回腸炎モデルにおいて、ブデソニドの回腸放出制御製剤及びブデソニド原薬の経口投与による抗炎症作用を MPO 活性を指標として比較検討した[12)]。

回腸の炎症はブデソニド原薬と比較して放出制御製剤の経口投与により効果的に軽減した（図 2.6.2.2-4）。このことから、炎症部位における有効成分の放出がブデソニドの抗炎症作用に大きな影響を及ぼすと考えられ、局所における直接的作用がブデソニドの抗炎症作用に関与していることが示唆された。

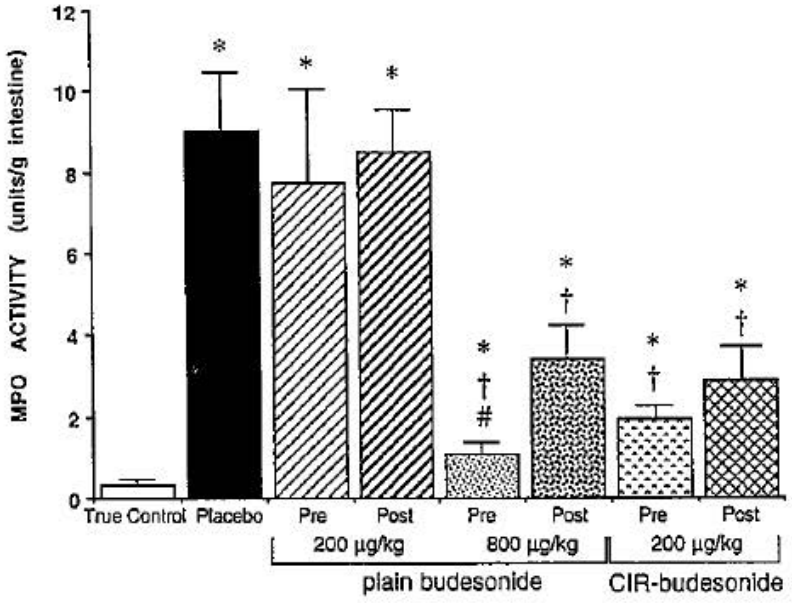


図 2.6.2.2-4　TNBS 誘発ハムスター回腸炎における MPO 活性に対するブデソニド原薬及び回腸放出制御製剤の作用

Plain budesonide：ブデソニド原薬、CIR-budesonide：ブデソニド回腸放出制御製剤、Pre：TNBS 投与前 2 日から投与後 2 週間まで被験薬を投与、Post：TNBS 投与後 7 日から投与後 2 週間まで被験薬を投与　図中のバーは標準誤差 (n=8～37) を示す。*p<0.05（無処置対照群との比較）、†p<0.05（プラセボ投与群との比較）、#p<0.05（ブデソニド原薬 800 µg/kg, Post 投与群との比較）Student-Newman-Keuls Multiple Comparison test

2.6.2.3　副次的薬理試験

2.6.2.3.1　マウス肺腺腫に対する腫瘍形成抑制効果

ベンゾ[a]ピレンで誘発したマウス肺腺腫に対するブデソニドの腫瘍形成抑制効果が検討されている[13)]。A/J マウスにベンゾ[a]ピレンを 1 週間経口投与し、最終投与の 1 週間後からブデソニド 1.5 mg/kg を試験終了時（16 週間後）まで混餌投与した。

その結果、腫瘍形成が 84%抑制された。また、ベンゾ[a]ピレン投与後 1～5 週間に投与した場合では腫瘍形成抑制率は 35%であり、ベンゾ[a]ピレン投与後 5 週から試験終了時まで投与した場合では腫瘍形成抑制率は 67%であった。

また、同様の試験系を用いて、ブデソニドの 10 及び 25 μg/kg の用量を週 3 回、1 回 20 秒間の吸入曝露を行った[14)]。

その結果、10 及び 25 μg/kg での腫瘍形成抑制率は、それぞれ 34%及び 60%であった。

A/J マウスにベンゾ[a]ピレンを腹腔内投与し肺腫瘍を誘発した[15)]。ベンゾ[a]ピレン投与 2 週間前から試験終了時までブデソニド 1.5 mg/kg を混餌投与（40 週間）した。

その結果、ブデソニド投与群ではブデソニド非投与群に対して 70%の腫瘍数抑制、94%の総腫瘍体積抑制が認められた。本試験において、肺腫瘍の遺伝子発現アレイ解析を行った結果、ブデソニドは種々のシグナル伝達経路に関与する遺伝子の発現に影響を与えることにより、細胞増殖停止、アポトーシスなどを介して腫瘍発生の予防効果を示すことが示唆されている。

2.6.2.4　安全性薬理試験

ブデソニドの一般薬理試験結果[16)]から安全性薬理作用を評価した。一般薬理試験では、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、ネコ及びイヌを用いて、中枢神経系、呼吸系、心血管系、自律神経系及び平滑筋、末梢神経系、血液系、腎機能に対する影響並びにステロイドホルモン様作用について評価した。また、hERG チャネル試験を医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）を遵守して実施した。*In vivo* 試験ではブデソニドは静脈内に投与した。結果を以下に示す。

2.6.2.4.1　中枢神経系に及ぼす影響

マウスの自発運動量に対する作用は 10.0 mg/kg まで認められなかった。マウス及びウサギの正常体温に及ぼす影響は 10.0 mg/kg までみられず、また、マウスにおける筋協調作用、麻酔強化作用、鎮痛作用は 10.0 mg/kg までみられなかった。マウスの最大電撃痙攣に対して、10.0 mg/kg で痙攣の増強が認められた。ペンテトラゾール誘発痙攣に対する作用は 10.0 mg/kg まで認められなかった。ネコの脊髄反射及び脳波に対して明らかな変化は 10.0 mg/kg までみられなかった。

2.6.2.4.2　心血管系及び呼吸系に及ぼす影響

（1）　hERG チャネルに及ぼす影響

〔概要表番号：2.6.3.4、第 4 部資料番号：4.2.1.3-1〕

hERG チャネルを安定的に発現する HEK293 細胞を用いたホールセルパッチクランプ法により、hERG チャネルに対するブデソニドの作用を検討した。

ブデソニドは 4.5、15、45 及び 150 μM の濃度において、hERG カリウム電流を濃度依存的に阻害し、阻害率はそれぞれ約 4、14、31 及び 58%であり、IC_{50} 値は 106 μM であった。一方、陽性対照としたシサプリドでは 0.1 μM の濃度において hERG カリウム電流を 84%阻害した。

（2）　イヌ及びネコを用いた評価

無麻酔ビーグル犬において呼吸、心血管系及び行動に対して 10.0 mg/kg まで明らかな変化は認められなかった。麻酔ネコのアドレナリン及びアセチルコリン血圧反応に対しても 10.0 mg/kg まで作用はみられなかった。

2.6.2.4.3　自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響

ウサギ摘出回腸では 10^{-4} g/mL で軽度の弛緩が、モルモット摘出回腸では 10^{-4} g/mL で抗アセチルコリン及び抗ヒスタミン作用が軽度に認められた。塩化バリウムに対する作用は 10^{-4} g/mL までみられなかった。ラット摘出輸精管、モルモット摘出気管、ウサギ摘出大動脈に対して 10^{-4} g/mL まで作用は認められなかった。ラット摘出子宮では非妊娠子宮で自発運動の停止（10^{-5} g/mL）が、妊娠子宮では軽度の弛緩（10^{-4} g/mL）がそれぞれ認められた。ラットの生体位子宮に対しては 10.0 mg/kg で収縮力の抑制が認められた。マウスの腸管炭末輸送能に対する作用及びラットの胃腸粘膜刺激作用は 10.0 mg/kg まで認められなかった。ラットの胃液分泌に対しては 1.0 mg/kg 以上で胃液 pH の上昇及び総酸度の減少が認められた。ラットの胆汁分泌及びウサギの唾液分泌、ネコの瞬膜収縮に対しては 10.0 mg/kg まで作用は認められなかった。

2.6.2.4.4　末梢神経系に及ぼす影響

ラットの横隔膜神経筋標本において 10^{-4} g/mL まで作用は認められなかった。

2.6.2.4.5　血液系に対する作用

ラットの血液凝固系及びマウスの出血時間に対する作用は 10.0 mg/kg まで認められなかった。

2.6.2.4.6　腎機能に対する作用

ラットの腎機能に対して 0.01 mg/kg 以上で K^+排泄量の増加が、また、0.03 mg/kg 以上で尿量、Na^+及び Cl^-の排泄量の増加が認められた。

2.6.2.4.7　ステロイドホルモン様作用

マウス又はラットにおいてステロイドホルモン様作用（肝グリコーゲン貯留作用、卵胞ホルモン・抗卵胞ホルモン作用、男性ホルモン・たん白同化ホルモン作用及び塩類貯留作用）は 10.0 mg/kg まで認められなかった。

2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用試験

本剤の有効成分であるブデソニドの薬力学的薬物相互作用試験は実施していない。

2.6.2.6　考察及び結論

ブデソニドはグルココルチコイド受容体に対して非常に高い親和性を有し、各種炎症動物モデルにおいて、他のコルチコステロイドと比較して強い抗炎症作用を示す。コルチコステロイドの局所投与での抗炎症作用はグルココルチコイド受容体結合親和性と比例しており、ブデソニドの局所投与での高い有効性はその高い受容体結合親和性によるものである。局所投与での抗炎症作用（ラット耳介の浮腫形成抑制）と望ましくない全身性作用（胸腺萎縮）の比（治療係数）は比較した他のコルチコステロイドよりも 11～20 倍上回っており、ブデソニドの局所投与により、グルココルチコイドで問題となる全身性作用の軽減が期待できる。ブデソニドの好ましい治療係数は、グルココルチコイド受容体に対する高い親和性及び全身吸収後の肝臓における効率的な代謝不活化によるものと考えられる。種々の実験的大腸炎動物モデルにおいて、ブデソニドは直腸内投与により、炎症性の病理組織学的変化、MPO 活性の上昇、血漿滲出などを抑制し、大腸炎の症状を改善させた。安全性薬理試験では、ブデソニドには臨床上問題となるような顕著な作用は認められなかった。これらのことから、ブデソニドの直腸内投与製剤は、クローン病や潰瘍性大腸炎に対して、全身性作用が軽減された有用な治療薬として期待できる。

2.6.2.7　図表

図表は本文中に記載した。

2.6.2.8 参考文献

1) Hochhaus G, Derendorf H, Möllmann HW, Barth J, Hochhaus R. Pharmacodynamic aspects of glucocorticoid action. In: Möllmann HW, May B (eds). Glucocorticoid Therapy in Chronic Inflammatory Bowel Disease - From Basic Principles to Rational Therapy. 1993:61-79.

2) Brattsand R. Overview of newer glucocorticosteroid preparations for inflammatory bowel disease. Can J Gastroenterol. 1990;4(7):407-14.

3) Brattsand R, Thalén A, Roempke K, Källström L, Gruvstad E. Influence of 16α, 17α-acetal substitution and steroid nucleus fluorination on the topical to systemic activity ratio of glucocorticoids. J Steroid Biochem. 1982;16:779-86.

4) Zareie M, Brattsand R, Sherman PM, McKay DM, Perdue MH. Improved effects of novel glucocorticosteroids on immune-induced epithelial pathophysiology. J Pharmacol Exp Ther. 1999;289(3):1245-9.

5) 広井　純、藤井　隆、佐藤　幸夫、越智　武洋、小林　克容、大柳　義彦、他．　Budesonide の抗炎症作用．　日薬理誌．1985;86:219-31.

6) Richter JR. Budesonide - Preferid® - A new, nonfluorinated acetal type of steroid. In:Maibach HI, Surber C (eds). Topical Corticosteroids. 1992:349-69.

7) Brattsand R. Development of glucocorticosteroids with lung selectivity. In: Hargreave FE, Hogg JC, Malo JL, Toogood JH (eds). Glucocorticoids and Mechanisms of Asthma - Clinical and Experimental Aspects. 1988:17-39.

8) Gross V, Andus T, Caesar I, Bischoff SC, Lochs H, Tromm A, et al. Oral pH-modified release budesonide versus 6-methylprednisolone in active Crohn's disease. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1996;8(9):905-9.

9) Thalén A, Brattsand R, Andersson PH. Development of glucocorticosteroids with enhanced ratio between topical and systemic effects. Acta Derm Venereol 1989; 69(suppl 151):11-9.

10) Fabia R, Ar'Rajab A, Willén R, Brattsand R, Erlansson M, Svensjö E. Topical anticolitic efficacy and selectivity of the glucocorticoid budesonide in a new model of acetic acid-induced acute colitis in the rat. Aliment Pharmacol Ther. 1994; 8:433-41.

11) Ekström GM, Andersson SE. Plasma exudation, hyperaemia, and epithelial permeability in rats with oxazolone-induced colitis: Modulatory effects of budesonide. Scand J Gastroenterol. 2000;35(2):190-7.

12) Boyd AJ, Sherman IA, Saibil FG. Effects of plain and controlled-ileal-release budesonide formulations in experimental ileitis. Scand J Gastroenterol. 1995;30:974-81.

13) Wattenberg LW, Estensen RD. Short Communication: Studies of chemopreventive effects of budensoide on benzo [*a*] pyrene-induced neoplasia of the lung of female A/J mice. Carcinogenesis. 1997;18(10):2015-7.

14) Wattenberg LW, Wiedmann TS, Estensen RD, Zimmerman CL, Galbraith AR, Steele VE, et al. Chemoprevention of pulmonary carcinogenesis by brief exposures to aerosolized budesonide or beclomethasone dipropionate and by the combination of aerosolized budesonide and dietary *myo*-inositol. Carcinogenesis. 2000; 21(2):179-82.

15) Yao R, Wang Y, Lemon WJ, Lubet RA, You M. Budesonide exerts its chemopreventive efficacy during mouse lung tumorigenesis by modulating gene expressions. Oncogene. 2004;23:7746-52.

16) 西村　敬治、小林　文夫、西森　司雄、森　襄、冨家　弘子．　Budenoside の一般薬理試験．　基礎と臨床．1985: 19(9):109-37.

目　次

2.6.3　薬理試験概要表 3
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 4
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 6

略号一覧

略号	内容
HEK293	ヒト胎児腎臓由来細胞株（human embryonic kidney）
hERG	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子（human ether-a-go-go related gene）
IC_{50}	50%阻害濃度（inhibition concentration 50%）

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

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	添付資料番号
安全性薬理試験：心血管系					
hERG チャネル	HEK293 細胞	*In vitro*	[redacted], USA	[redacted]	4.2.1.3-1

2.6.3.2　効力を裏付ける試験

効力を裏付ける試験の詳細は薬理試験の概要文で記載した。

2.6.3.3　副次的薬理試験

副次的薬理試験の詳細は薬理試験の概要文で記載した。

2.6.3.4　安全性薬理試験

心血管系

被験物質：ブデソニド

評価対象となる組織	動物種/系統	投与方法	投与量（mg/kg）	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号
hERG チャネル	HEK293 細胞	*In vitro*	4.5, 15, 45, 150 µM	方法：hERG チャネルを安定的に発現する HEK293 細胞を用いてホールセルパッチクランプ法によりカリウム電流を測定した。 結果：ブデソニドは 4.5、15、45 及び 150 µM の濃度で hERG カリウム電流を濃度依存的に阻害し、阻害率はそれぞれ約 4, 14, 31 及び 58%であった。IC_{50} は 106 µM であった。	適	[redacted]

その他、安全性薬理試験の詳細は薬理試験の概要文で記載した。

2.6.3.5　薬力学的薬物相互作用試験

薬力学的薬物相互作用試験は実施していない。