目　次

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1　背景及び概観 3
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 5
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 8
2.7.1.4　付録 8

略号一覧

略号	内容
AJG511	ブデソニド 2 mg 注腸フォーム剤
AUC	血中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$、AUC_{∞}	投与後無限大時間までの血中濃度－時間曲線下面積
AUC_{ss}	定常状態の血中濃度－時間曲線下面積
CL/F、Cl/F	全身クリアランス
C_{max}	最高血中薬物濃度
kel、k_e	消失速度定数
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィー／タンデムマススペクトロメトリー
M1	16α-ヒドロキシプレドニゾロン（ブデソニドの代謝物）
M2	6β-ヒドロキシブデソニド（ブデソニドの代謝物）
MRT	平均滞留時間
$t_{1/2}$	血中薬物濃度消失半減期
T_{max}	最高血中薬物濃度到達時間
ブデノファルクフォーム	ブデソニド 2 mg 注腸フォーム剤（Dr. Falk Pharma GmbH における治験薬の名称）

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

(1) 製剤開発過程

潰瘍性大腸炎の活動期において、メサラジンやステロイドの注腸製剤は、経口製剤の効果の補完あるいは遠位大腸に残存する病変への効果を期待して用いられる。しかしながら、現在国内で使用可能な注腸製剤は、いずれも液剤でかつ1回あたりの投与量が50～100 mLと容量が多いことから、投与後に肛門からの薬剤漏出や、投与時に臥位の姿勢を強いられるなど、コンプライアンスに影響する課題を有している。

本剤は、注腸フォーム剤で、ブデソニドを含む液がアルミニウム製容器に充填されており、1回の噴射でブデソニド2 mgを含む25 mLのフォームが放出される。立位での投与が可能で、直腸から投与することによりS状結腸までブデソニドが拡散される。また、投与する薬液量は少なく、性状がフォームであることから腸管内における薬液の保持性が高く、投与する薬液量が多い他の注腸製剤（液剤）に見られる直腸内投与後の体外への薬液漏出の課題が軽減されている。海外で実施されたブデソニド注腸製剤（液剤）を対照とした試験に参加した被験者への製剤受容性に関する調査で、注腸製剤（液剤）に比し薬液の保持性に関する不満は本剤で少なく、また取扱い易さについては「容易」と回答した割合が本剤で高く、総合的に本剤を選好した割合が高かったことが報告されている[1)]。

これらを背景に、本剤は現在までに36ヵ国で承認されており、欧州においてDr. Falk Pharma GmbH（以下、Dr. Falk社）が直腸及びS状結腸に限局する活動期潰瘍性大腸炎の治療薬として開発し（商品名 Budenofalk® rectal foam）、1日1回2 mgの用法用量で2006年6月15日に英国にて承認されている。また、米国では、Salix Pharmaceuticals Inc.（以下、Salix社。現 Valeant Pharmaceuticals International, Inc.）が開発し（商品名 UCERIS® rectal foam）、病変の進展が肛門縁から40 cmまでである軽症から中等症の活動期の遠位型潰瘍性大腸炎患者の寛解導入治療薬として、1日2回2 mgを2週間投与後に1日1回2 mgを4週間投与する用法用量で2014年10月7日に承認されている。

(2) 製剤特性

本剤の国内臨床試験には、[redacted]が製造した製剤を用いた。国内臨床試験で用いた処方及び製剤のロット番号を表2.7.1.1-1に示した〔第2部：2.3.P.2参照〕。

本剤は注腸フォーム剤で、1缶中ブデソニド48 mgを含む液をアルミニウム製容器に充填したものであり、噴射により白色のクリーム状のフォームが放出される。1回の噴射でブデソニド2 mgを含む内容液[redacted] gが放出されると25 mLのフォームが形成され、本剤1缶から2 mgのブデソニドが初回の使用から15回まで再現性よく、一定量が噴射される。

表 2.7.1.1-1　国内臨床試験で用いた処方及び製剤のロット番号

配合目的		規格	成分	濃度[2)] (%)	1 噴射中	1 缶中
原液	有効成分	[redacted]	ブデソニド	[redacted]	2.00 mg	48.00 mg
	[redacted]	[redacted]	精製水	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	プロピレングリコール	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	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	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	ポリオキシエチレン（10）ステアリルエーテル	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	セタノール	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	クエン酸水和物	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	エデト酸ナトリウム水和物	[redacted]	[redacted]	[redacted]
小計（原液）				100	[redacted]	[redacted]
噴射剤		－[1)]	液化石油ガス[1)]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
合計				—	[redacted]	[redacted]
用途	試験番号	試験名		製剤ロット		
	AJG511/CP1	国内第 I 相試験		DKF		
	AJG511/ET1	国内第 II 相試験		EAT-C		
	AJG511/CT1	国内第 III 相試験		GEK-C		

1）[redacted]は、物質B※、 物質C※ 及び 物質A※の[redacted]を使用した。

2）濃度は原液質量を 100%とした場合の製造処方における比率。

(3)　ヒト生体試料中薬物濃度測定法

ヒトにおける血清中の 22R-ブデソニド、22S-ブデソニド及びその代謝物（M1 及び M2）の濃度測定は、血清サンプルを固相抽出し、LC/MS/MS 法を用いて実施した。内標準物質としては各化合物の重水素標識化合物を用いた。分析カラムは[redacted]を用いた。分析バリデーション試験を実施して妥当性を検証した後、本測定法によりサンプル測定を行った（表 2.7.1.1-2 参照）。

表 2.7.1.1-2　分析バリデーション

サンプル	血清			
分析機器	LC/MS/MS			
分析対象	22R-ブデソニド	22S-ブデソニド	M1	M2
定量範囲 (pg/mL)	17.34～5780	12.66～4220	30.00～10000	30.00～10000
真度 (Bias) 日内変動 (%) 日間変動 (%)	 89.1～101.1 94.9～96.7	 90.4～106.3 94.9～97.2	 87.1～102.3 95.7～99.0	 81.3～104.8 91.6～97.4
精度（RE） 日内変動 (%) 日間変動 (%)	 1.6～8.5 5.4～7.4	 1.9～9.7 4.2～10.0	 1.4～6.5 4.3～9.1	 2.0～11.8 4.4～13.8
短期保存安定性 凍結融解安定性 長期保存安定性	4 時間（室温） 3 回（-70℃以下） 93 日（-70℃以下）			
添付資料番号	5.3.1.4-1			

※新薬承認情報提供時に置き換え

(4) バイオアベイラビリティ

1) 国内第Ⅰ相試験（AJG511/CP1）：添付資料番号 5.3.3.1-1（評価）

日本人健康成人男性を対象に、AJG511 又はプラセボを 1 日 1 回（1 日間）及び 1 日 2 回 4 日間直腸内投与し、薬物動態及び薬力学の検討を行った。その結果、Ryrfeldt ら[2)]による静脈内投与時のクリアランス値（ブデソニド投与量 0.5 mg、クリアランス値 83.7 L/h）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。

2) 海外第Ⅰ相試験（BUF-7/BIO）：添付資料番号 5.3.3.1-2（参考）

Dr. Falk 社により、ドイツにおいて健康な男性志願者を対象に、ブデノファルクフォーム（ブデソニド 2 mg 注腸フォーム剤）を単回投与及び反復投与した場合の薬物動態を検討するために非盲検単一施設単回投与及び反復投与薬物動態試験が実施された。その結果、Ryrfeldt ら[2)]による静脈内投与時のクリアランス値（ブデソニド投与量 0.5 mg、クリアランス値 83.7 L/h）を参考に算出した本剤の単回投与時及び反復投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、それぞれ 15%と 14%と推定された。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

(1) 国内第Ⅰ相試験（AJG511/CP1）：添付資料番号 5.3.3.1-1（評価）

日本人健康成人男性を対象に、AJG511 又はプラセボを 1 日 1 回（1 日間）及び 1 日 2 回 4 日間直腸内投与し、薬物動態及び薬力学の検討を行った。

投与量及び投与方法は、海外で実施済みの治験の成績から、ブデソニドとして 1 回 2 mg を 1 日 2 回投与が最多と想定されるため、反復投与時の投与量をブデソニドとして 1 回 2 mg、1 日 2 回投与とした。薬物動態は、血清中の 22R-ブデソニド濃度、22S-ブデソニド濃度、M1 濃度及び M2 濃度を測定し、血清中ブデソニド濃度は、22R-ブデソニド濃度と 22S-ブデソニド濃度を合算した。

AJG511 を 1 日目に 1 日 1 回（午前 8 時）、2～5 日目に 1 日 2 回（午前 8 時と午後 8 時）、直腸内投与した時の血清中ブデソニド濃度の推移を図 2.7.1.2-1、ブデソニドの薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-1 に示した。

ブデソニドは短時間で吸収され、T_{max} は単回投与（1 日目）1.50 hr（中央値、以下同様）、反復投与（5 日目）1 回目投与 2.00 hr、2 回目投与 2.00 hr、C_{max} は単回投与（1 日目）0.908743±0.554142 ng/mL（平均値±標準偏差、以下同様）、反復投与（5 日目）1 回目投与 0.776802±0.525239 ng/mL、2 回目投与 0.692492±0.372510 ng/mL で、単回投与と反復投与で大きな違いはなかった。また、$AUC_{0-\infty}$ は単回投与（1 日目）4.930±2.888 ng·h/mL、反復投与（5 日目）1 回目投与 4.936±2.697 ng·h/mL、2 回目投与 4.812±2.521 ng·h/mL と同様であった。単回投与時の kel は 0.206±0.069 hr^{-1}、$MRT_{0-\infty}$ は 5.266±1.245 hr、$t_{1/2}$ は 3.996±2.241 hr、CL/F は 8.535±3.969 L/min であった。

Ryrfeldt ら[2)]による静脈内投与時のクリアランス値（ブデソニド投与量 0.5 mg、クリアランス値 83.7 L/h）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。

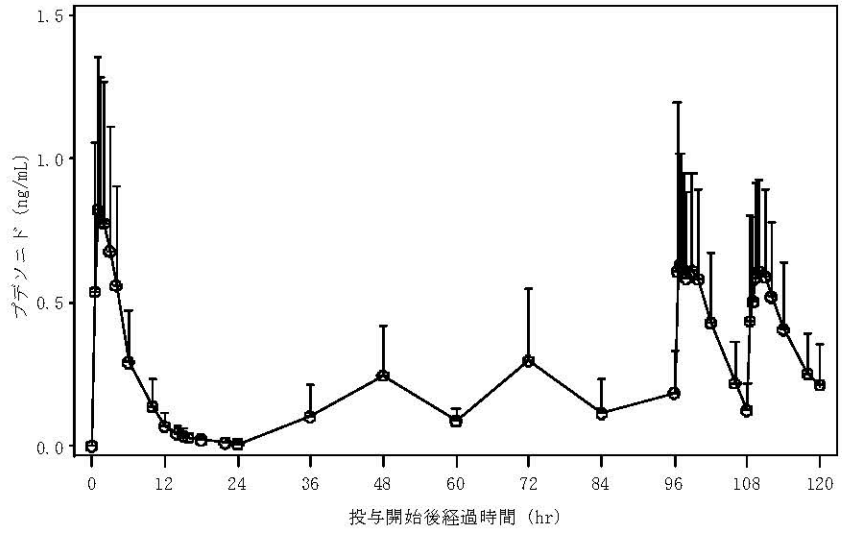


図 2.7.1.2-1　AJG511 直腸内投与時の血清中ブデソニド濃度の推移

Source：AJG511/CP1 総括報告書（5.3.3.1-1）図 11.4-1

表 2.7.1.2-1　AJG511 直腸内投与時のブデソニドの薬物動態パラメータ

パラメータ	1 日目	5 日目	
	単回投与	1 回目投与 a)	2 回目投与 b)
C_{max}（ng/mL）	0.908743±0.554142	0.776802±0.525239	0.692492±0.372510
$AUC_{0-\infty}$（ng･h/mL）	4.930±2.888	4.936±2.697	4.812±2.521
T_{max}（hr）	1.472±0.757（1.50）	2.167±1.706（2.00）	2.139±0.997（2.00）
kel（hr^{-1}）	0.206±0.069	－	0.116±0.035
$MRT_{0-\infty}$（hr）	5.266±1.245	－	－
$t_{1/2}$（hr）	3.996±2.241	－	6.516±2.032
CL/F（L/min）	8.535±3.969	－	－

n=18、平均値±標準偏差（T_{max}：中央値）
a) C_{max}（0-12h）、AUC_{0-12}、T_{max}（0-12h）
b) C_{max}（12-24h）、AUC_{12-24}、T_{max}（12-24h）、kel（12h-t）、$t_{1/2}$（12h-t）
Source：AJG511/CP1 総括報告書（5.3.3.1-1）表 11.4-1、表 11.4-2

（2）　海外第 I 相試験（BUF-7/BIO）：添付資料番号 5.3.3.1-2（参考）

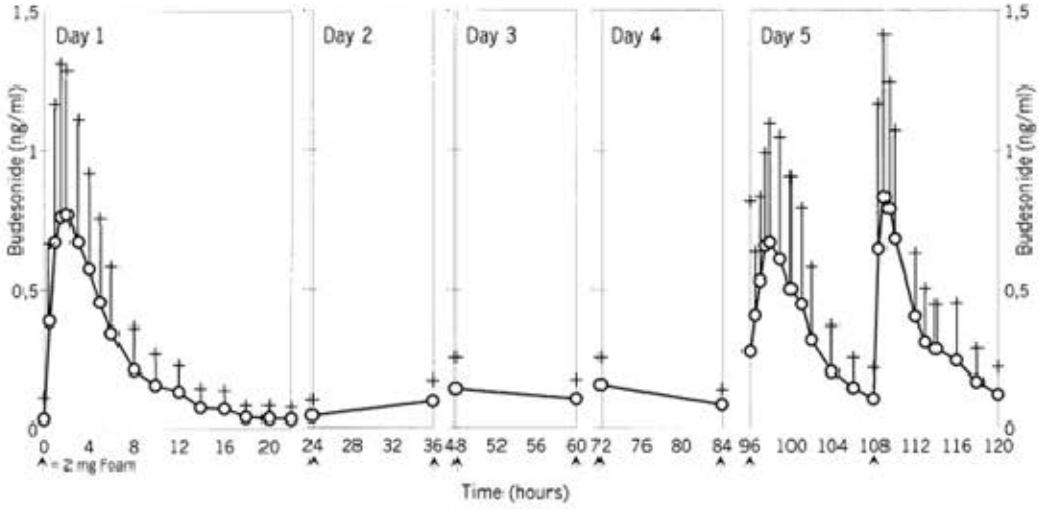
Dr. Falk 社により、ドイツにおいて健康な男性志願者を対象に、ブデノファルクフォーム（ブデソニド 2 mg 注腸フォーム剤）を単回投与及び反復投与した場合の薬物動態を検討するために非盲検単一施設単回投与及び反復投与薬物動態試験が実施された。

ブデノファルクフォームは 1 日目に 1 日 1 回（午前 8 時）、2～5 日目に 1 日 2 回（午前 8 時と午後 8 時）直腸内投与し、単回及び反復直腸内投与時の血清中ブデソニド濃度を測定した。ブデノファルクフォームの単回及び反復直腸内投与時の血清中ブデソニド濃度の推移を図 2.7.1.2-2、ブデソニドの薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-2 に示した。5 日目の T_{max} は 5 日目の 1 回目投与と 2 回目投与の T_{max} の平均、C_{max} は 5 日目の 1 回目投与と 2 回目投与の最大濃度の平均、AUC_{ss} は 5 日目の $AUC_{96-120h}$ の 1/2、Cl/F は AUC_{ss} を用いて算出した。

ブデソニドは短時間で吸収され、T_{max} は単回投与時 2.14±1.28 h（平均値±標準偏差、以下同様）、反復投与時 1.81±0.88 h、C_{max} は単回投与時 0.84±0.55 ng/mL、定常状態では 0.90±0.49 ng/mL であった。T_{max} 及び C_{max} には、1 日目と 5 日目との間に有意差は認められなかった（p=0.172 及び

p=0.313）。また、1 日目の AUC_{∞} は 5.36±3.60 ng·h/mL、5 日目の AUC_{ss} は 4.30±2.58 ng·h/mL であり、有意差は認められなかった（p=0.051）。単回投与時の k_e は 0.19±0.07 h^{-1}、$t_{1/2}$ は 4.05±1.28 h、MRT は 6.36±1.73 h であった。

Cl/F は、単回投与時及び定常状態において、それぞれ 9.3 L/min と 10.1 L/min であり、有意差は認められなかった（p=0.346）。Ryrfeldt ら[2] による静脈内投与時のクリアランス値（ブデソニド投与量 0.5 mg、クリアランス値 83.7 L/h）を参考に算出した本剤の単回投与時及び反復投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、それぞれ 15％と 14％と推定された。4 日連続で 1 日 2 回投与したことによる血清中のブデソニド蓄積は認められなかった。



平均値＋SD

図 2.7.1.2-2　ブデノファルクフォーム直腸内投与時（1 日目 1 回/日、2～5 日目 2 回/日）の血清中ブデソニド濃度の推移

Source：BUF-7/BIO　Clinical study report（5.3.3.1-2）Figure 2

表 2.7.1.2-2　ブデノファルクフォーム直腸内投与時（1 日目 1 回/日、2～5 日目 2 回/日）のブデソニドの薬物動態パラメータ

パラメータ	1 日目	5 日目	p 値（paired t-test）
T_{max}（h）	2.14±1.28	1.81±0.88	0.172
C_{max}（ng/mL）	0.84±0.55	0.90±0.49	0.313
AUC_{∞} 又は AUC_{ss}（ng·h/mL）	5.36±3.60	4.30±2.58	0.051
$t_{1/2}$（h）	4.05±1.28	—	—
Cl/F（L/min）	9.33±8.36	10.10±5.14	0.346
MRT（h）	6.36±1.73	—	—
k_e（h^{-1}）	0.19±0.07	—	—

平均値±SD

Source：BUF-7/BIO　Clinical study report（5.3.3.1-2）Table 1

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

国内臨床試験の結果から、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。Dr. Falk社が実施した海外臨床試験（BUF-7/BIO）では、本剤の注腸投与における単回投与時及び反復投与時のブデソニドの絶対的バイオアベイラビリティは、それぞれ15%と14%と推定され、国内第I相試験の結果と同様であった。文献では、健康成人男性に^{3}H-ブデソニド 500 μgを経口投与した時（ゼラチンカプセル）のバイオアベイラビリティは、10.7±4.3%と報告されている[2)]。一方、プレドニゾロン及び6-メチルプレドニゾロンの経口バイオアベイラビリティは、それぞれ80～95%、70～95%と報告されており[3)]、ブデソニドのバイオアベイラビリティは他のコルチコステロイドと比較して低かった。なお、非臨床試験では、経口投与後のブデソニドは、消化管から効率的に吸収され広く組織に分布するとともに、速やかに代謝され、排泄されることが示されている。吸収されたブデソニドは、肝初回通過効果により迅速かつ広範に代謝を受けるため、経口投与したときのブテソニドの全身曝露量は限定的であり、動物及びヒトのいずれにおいてもバイオアベイラビリティは低い値となっていると考えられた。一方、直腸内投与後のブテソニドは、遠位大腸で吸収されたあと腸静脈から大静脈に入り、組織に分布するとともに、迅速かつ広範に代謝され排泄されるため、経口投与時と同様に全身曝露量は限定的であると考えられた〔第2部：2.6.4参照〕。

ブデソニドは他のコルチコステロイドと比較し、バイオアベイラビリティが低いことから、炎症性腸疾患患者への投与において、好ましくない全身性の副作用が軽減されることが期待できる。

2.7.1.4　付録

該当なし

目　次

2.7.2　臨床薬理試験 3
2.7.2.1　背景及び概観 3
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 5
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 30
2.7.2.4　特別な試験 34
2.7.2.5　付録 35

略号一覧

略号	内容
ACTH	副腎皮質刺激ホルモン
AJG511	ブデソニド 2 mg 注腸フォーム剤
ANOVA	分散分析
AUC	血中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$、AUC_{∞}	投与後無限大時間までの血中濃度－時間曲線下面積
AUC_{ss}	定常状態の血中濃度－時間曲線下面積
BCRP	乳癌耐性たん白質
Caco-2	ヒト結腸癌由来細胞株
CI	信頼区間
CL/F、Cl/F	全身クリアランス
C_{max}	最高血中薬物濃度
CYP	Cytochrome P450、チトクローム P450
-1d	PK 評価開始日の前日（プラセボ投与）
1d	PK 評価 1 日目（AJG511 又はプラセボ投与 1 日目）
5d	PK 評価 5 日目（AJG511 又はプラセボ投与 5 日目）
DMSO	ジメチルスルホキシド
HEK293	ヒト胎児由来腎細胞株
IC_{50}	50%阻害濃度
kel、k_e、k	消失速度定数
LS180	ヒト結腸腺癌由来細胞株
M1	16α-ヒドロキシプレドニゾロン（ブデソニドの代謝物）
M2	6β-ヒドロキシブデソニド（ブデソニドの代謝物）
MDCKII	イヌ腎臓尿細管上皮細胞由来の細胞株
MDR	多剤耐性たん白質
mRNA	メッセンジャーRNA
MRT	平均滞留時間
NA	該当せず／適応せず／測定せず
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド
PD	薬力学
P-gp	P-糖たん白質
PK	薬物動態
PXR	プレグナン X 受容体
RT-PCR	逆転写酵素－ポリメラーゼ連鎖反応
S9	肝ホモジネートの 9000g 上清
$t_{1/2}$	血中薬物濃度消失半減期
^{99m}Tc	99m テクネチウム
T_{max}	最高血中薬物濃度到達時間
ブデノファルクフォーム	ブデソニド 2 mg 注腸フォーム剤（Dr. Falk Pharma GmbH における治験薬の名称）

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

ブデソニドは 22R 体と 22S 体のエピマーの 1:1 の混合物であり、ヒト肝 S9 を用いた *in vitro* 試験では 4 種の代謝物が生成し、そのうち主代謝物は 16α-ヒドロキシプレドニゾロン（M1）及び 6β-ヒドロキシブデソニド（M2）と同定された。22R-ブデソニドの主代謝物は 6β-ヒドロキシブデソニド（M2）及び 16α-ヒドロキシプレドニゾロン（M1）、22S-ブデソニドの主代謝物は、6β-ヒドロキシブデソニド（M2）及び 23-ヒドロキシブデソニドと推察されている（図 2.7.2.1-1）。

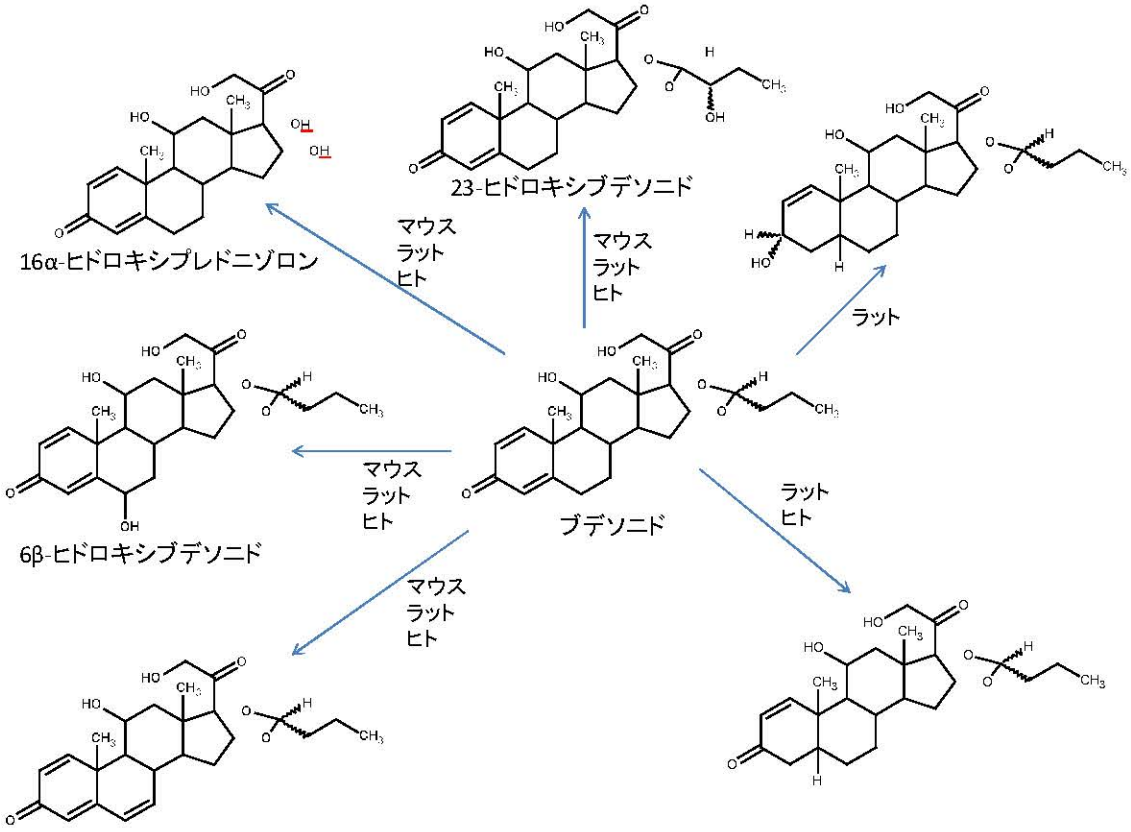


図 2.7.2.1-1 ブデソニドの推定代謝経路 Edsbäcker 1987 Fig 1 より作成

また、ブデソニドのヒト血漿における蛋白結合率は 88.3±1.5%で[2]、血漿と赤血球に等しく分布することが報告されている[4]。

ブデソニドは、肝臓において主に CYP3A4 による代謝を受けることから、CYP3A4 を阻害する薬剤との併用により、ブデソニドの血中濃度が上昇する可能性がある。海外臨床試験成績より CYP3A4 阻害剤との併用により全身曝露量の上昇を引き起こすとの報告がある。実際、海外で市販されているブデソニド経口剤、ブデソニド注腸剤及び国内のブデソニド吸入剤の添付文書において CYP3A4 阻害剤は併用に関し注意喚起されている。本剤でも同様の事象が懸念されることから、添付文書に CYP3A4 阻害剤との「併用注意」を注意喚起することを想定している。したがっ

て、CYP3A4 阻害剤との新たな臨床薬物相互作用試験は実施していない。また、既報告のデータや情報を検討することで、新たなヒト生体試料を用いた試験の実施も不要と判断した。

本項では、本剤を直腸内投与した際の薬物動態及び薬力学を検討した国内第 I 相試験（AJG511/CP1）を評価資料、Dr. Falk Pharma GmbH（以下、Dr. Falk 社）実施の海外第 I 相試験（BUF–7/BIO 及び BUF-4/BIO）を参考資料に用いた。また、ヒト生体試料を用いた試験の結果を、ブテソニドのフォーム剤の臨床試験で得られた薬物動態データの解釈及び臨床における薬物相互作用発現の可能性の考察に用いた。

ヒト生体試料を用いた試験の一覧を表 2.7.2.1-1、臨床試験のデザインを表 2.7.2.1-2、表 2.7.2.1-3 に示した。

表 2.7.2.1-1　ヒト生体試料を用いた試験

試験内容		ヒト生体試料	添付資料番号
薬物代謝酵素の阻害	CYP の阻害	ヒト肝ミクロソーム	5.3.2.3-1
薬物代謝酵素の誘導	CYP 発現の誘導	ヒト凍結肝細胞	5.3.2.3-2
トランスポーターの基質	P-gp 及び BCRP による輸送	MDR1 発現 MDCKII 細胞、BCRP 発現 MDCKII 細胞及び対照細胞	5.3.2.3-3
	OATP1B1 及び OATP1B3 による輸送	トランスポーター発現 HEK293 細胞及び対照細胞	
トランスポーターの阻害	P-gp 及び BCRP に対する阻害	Caco-2 細胞単層膜及び BCRP 発現 MDCKII 細胞	
	OATP1B1 及び OATP1B3 に対する阻害	トランスポーター発現 HEK293 細胞及び対照細胞	

表 2.7.2.1-2　本剤の薬物動態及び薬力学評価に用いた国内臨床試験【評価資料】

試験区分 試験番号	試験 デザイン	試験の 目的	対象	投与期間 （投与時期）	投与量 （ブデソニド）	例数	添付資料番号 資料区分
第 I 相試験 AJG511/CP1	プラセボ対照無作為化二重盲検	安全性 薬物動態 薬力学	日本人健康成人男性	1 日間（朝投与）＋4 日間（朝夕投与）	・プラセボ ・AJG511（2 mg/日、4 mg/日）	26 例	5.3.3.1-1 評価資料

表 2.7.2.1-3　本剤の薬物動態及び薬力学評価に用いた海外臨床試験【参考資料】

試験区分 試験番号	試験 デザイン	試験の 目的	対象	投与期間 （投与時期）	投与量 （ブデソニド）	例数	添付資料番号 資料区分
第 I 相試験 BUF–7/BIO	非盲検単一施設単回投与及び反復投与	安全性 薬物動態 薬力学	健康な男性志願者（外国人）	1 日間（朝投与）＋4 日間（朝夕投与）	・ブデノファルクフォーム 2 mg/日、4 mg/日	18 例	5.3.3.1-2 参考資料
第 I 相試験 BUF–4/BIO	非盲検単回投与	安全性 薬物動態	軽症から中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者（外国人）	1 日間（単回朝食後投与）	・ブデノファルクフォーム 2 mg/日	12 例	5.3.3.2-1 参考資料

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

（1）　ヒト生体試料を用いた試験

1）　ヒト肝ミクロソームにおけるCYP酵素の阻害、*in vitro*

〔添付資料番号：5.3.2.3-1 参照〕

ヒト肝ミクロソームを用いて、ブデソニドによるCYP分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4/5）の直接的、時間依存的（NADPH生成系非存在下）及び代謝依存的（NADPH生成系存在下）阻害作用を検討した。ヒト肝ミクロソームは男女16名の肝から調製し、プールしたものを用いた。ブデソニドの直接的阻害は、ヒト肝ミクロソームとプローブ基質を、ブデソニドの存在下（0.11～1130 ng/mL）又は非存在下でインキュベーションして評価した。時間依存的阻害及び代謝依存的阻害は、プローブ基質とインキュベーションする前に、それぞれNADPH生成系非存在下及び存在下でブデソニド（0.11～1130 ng/mL）とヒト肝ミクロソームを30分間プレインキュベーションして評価した。本試験では、陽性対照として、各CYP分子種に対する既知の直接及び代謝依存的阻害剤を用いた。得られた結果を表2.7.2.2-1に示す。

ブデソニドによる直接的阻害はCYP3A4/5の指標であるミダゾラム1'-水酸化、ニフェジピンの酸化及びアトルバスタチン オルト位水酸化で認められ、ブデソニドの最高濃度（1130 ng/mL）における見かけの阻害率はそれぞれ35%、26%及び39%であった。テストステロン6β-水酸化の阻害は他のプローブに比べて弱く、見かけの阻害率は13%であり、ブデソニドのCYP3A4/5に対するIC_{50}はいずれのプローブにおいても1130 ng/mLを超えるものと推定された。その他のCYP（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2D6及びCYP2E1）の阻害は、ほとんど又は全く認められなかった。ブデソニドによるCYP酵素の時間依存的阻害及び代謝依存的阻害についても、ほとんど又は全く認められなかった。

表 2.7.2.2-1　ブデソニドの CYP 阻害活性

CYP	酵素反応	直接的阻害		時間依存的阻害		代謝依存的阻害		時間依存的及び代謝依存的阻害活性 [c]
		0 分プレインキュベーション		NADPH 非存在下 30 分プレインキュベーション		NADPH 存在下 30 分プレインキュベーション		
		IC_{50}（ng/mL）[a]	1130 ng/mL での見かけの阻害（%）[b]	IC_{50}（ng/mL）[a]	1130 ng/mL での見かけの阻害（%）[b]	IC_{50}（ng/mL）[a]	1130 ng/mL での見かけの阻害（%）[b]	
CYP1A2	フェナセチン *O*-脱アルキル化	＞1130	2.4	＞1130	11	＞1130	7.4	わずか又はなし
CYP2B6	エファビレンツ 8－水酸化	＞1130	NA	＞1130	NA	＞1130	4.3	わずか又はなし
CYP2C9	ジクロフェナク 4'－水酸化	＞1130	NA	＞1130	3.5	＞1130	5.6	わずか又はなし
CYP2D6	デキストロメトルファン *O*－脱メチル化	＞1130	NA	＞1130	NA	＞1130	3.0	わずか又はなし
CYP2E1	クロルゾキサゾン 6－水酸化	＞1130	NA	＞1130	NA	＞1130	NA	わずか又はなし
CYP3A4/5	テストステロン 6β－水酸化	＞1130	13	＞1130	5.6	＞1130	8.0	わずか又はなし
CYP3A4/5	ミダゾラム 1'－水酸化	＞1130	35	＞1130	34	＞1130	31	わずか又はなし
CYP3A4/5	ニフェジピンの酸化	＞1130	26	＞1130	23	＞1130	11	わずか又はなし
CYP3A4/5	アトルバスタチン オルト－水酸化	＞1130	39	＞1130	41	＞1130	38	わずか又はなし

a：二重測定の平均値
b：見かけの阻害（%）＝100%－溶媒コントロール%
c：時間依存的阻害及び代謝依存的阻害はプレインキュベーションの有無及び NADPH 存在下又は非存在下における IC50 値の比較、すべてのプレインキュベーション条件における見かけの阻害%及び IC50 プロットの目視により判定した。
NA：ブデソニドの最高濃度（1130 ng/mL）においてもコントロールよりも高い値であったため、適用せず。
添付資料番号 5.3.2.3-1　Table 3 より作成

2) ヒト培養肝細胞における CYP 発現の誘導、*in vitro*

〔添付資料番号：5.3.2.3-2 参照〕

ヒト培養肝細胞を用いて、ブデソニドによる CYP 発現の誘導について検討した。ヒト培養肝細胞は、ヒト 3 個体の肝臓からそれぞれ単離して調製した凍結培養肝細胞を用いた。肝細胞は、あらかじめ DMSO（溶媒対照）、フルマゼニル（陰性対照）、ブデソニド（3 nmol/L～9 μmol/L の範囲での 8 濃度）、又は既知の CYP 誘導剤（オメプラゾール、フェノバルビタール又はリファンピシン）を添加した培地で培養した。培地は 1 日 1 回交換し 3 日間連続して処理した。次いで肝細胞を CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9 及び CYP3A4/5 のプローブ基質とともにインキュベーションし、各 CYP 分子種の酵素活性を測定するとともに、肝細胞中の mRNA 発現量を測定し、誘導の有無を評価した。mRNA 発現量は逆転写酵素－ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）法で測定した。ブデソニドを添加することによる細胞毒性の有無については、連日の顕微鏡評価に加えて、培養液中への乳酸脱水素酵素（細胞膜障害のマーカー）の放出に基づいて評価した。培養肝細胞は細胞間隙のほとんどない単層膜を形成し、無傷の細胞膜を有する立方体様の形状を呈した。ヒト培養肝細胞にブデソニドを最高 9 μmol/L の濃度まで 3 日間連続して曝露したときの光学顕微鏡による細胞形態の検査では、検出可能な細胞毒性は認められなかった。

ヒト培養肝細胞とブデソニドをインキュベーションした場合の CYP 活性の変化は、検討したいずれの CYP 分子種についてもコントロールに比べて 1.52 倍以下であり、CYP の mRNA 発現量の変化は 1.48 倍以下であった。一方、ブデソニドの場合と同一条件でヒト培養肝細胞を陽性対照の CYP 誘導剤とともにインキュベーションした場合には、オメプラゾールにより CYP1A2 活性が 4.66～35.9 倍増加し、フェノバルビタールでは CYP2B6 活性が 2.44～7.49 倍増加した。リファンピシンにより CYP2C9 活性が 1.40～2.15 倍増加し、CYP3A4/5 活性が 2.61～6.84 倍増加した。また、酵素活性の変化と同様に、オメプラゾールにより CYP1A2 の mRNA 発現量が 16.4～51.3 倍増加し、フェノバルビタールにより CYP2B6 の mRNA 発現量が 2.01～10.2 倍増加した。リファンピシンによる CYP2C9 の mRNA 発現量の増加は 1.37～1.67 倍であり、CYP3A4 の mRNA 発現量の増加は 3.67～6.50 倍であった。同様に、陰性対照とインキュベーションした場合には、フルマゼニルによる CYP 活性の変化は 1.30 倍以下であり、CYP の mRNA 発現量の変化は 1.23 倍以下であった。この陰性対照における結果は、上述のブデソニドによる CYP 活性及び CYP の mRNA 発現量の変化に近似していた。

以上の結果から、ブデソニドはヒト培養肝細胞における CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9 及び CYP3A4/5）の酵素活性及び mRNA 発現に対して、最高 9 μmol/L の濃度においても顕著な誘導能は有しないことが示唆された。

3) ヒト LS180 細胞における代謝酵素の誘導

ブデソニドが CYP3A を誘導する可能性について、LS180 ヒト結腸腺癌細胞を用いた *in vitro* で検討するとともに、野生型及び PXR ノックアウトマウスを用いた *in vivo* での検討を行った[5)]。*In vitro* 試験では、LS180 細胞をブデソニド（又は溶媒）とともにインキュベーションしたときの CYP3A4 の mRNA 発現量を測定する方法、さらにヒトあるいはマウス PXR 発現ベクターと CYP3A4 プロモーター配列を有するレポーター遺伝子とともに LS180 細胞へ導入し、デュアルレ

ポーターアッセイ法により細胞内 CYP3A4 プロモーターの転写活性化を測定する方法で評価した。*In vivo* 試験では、野生型及び PXR ノックアウトマウスを用いてブデソニド（25 mg/kg）又は媒体を 4 日間反復経口投与し、5 日目に得た肝臓及び腸より全 RNA を抽出し、マウス PXR の標的遺伝子である Cyp3a11 の誘導効果を評価した。

LS180 細胞をブデソニド（1、10 及び 25 μmol/L）とインキュベーションしたとき、添加濃度依存的な CYP3A4 mRNA 発現量の増加（10 μmol/L 以上）が認められた。また、ヒトあるいはマウス PXR 発現ベクターと CYP3A4 プロモーター配列を有するレポーター遺伝子とともに導入した LS180 細胞では、ブデソニドによって CYP3A4 プロモーター活性は 5 倍あるいは 6 倍に増加した。これらのことから、ブデソニドは PXR の活性化と CYP3A4 の発現を誘導することが示された。

野生型マウスにブデソニドを 4 日間経口投与したとき、Cyp3a11 mRNA 発現量の増加が十二指腸（約 3 倍）及び空腸（約 2 倍）で認められた。PXR ノックアウトマウスではブデソニドによる Cyp3a11 の誘導効果は、野生型マウスに比べて有意に減少したが、わずかながら mRNA の上昇が認められた。このことから、ブデソニドによる Cyp3a11 の誘導メカニズムとして PXR 以外の核受容体を介した誘導の存在も示唆された。肝における Cyp3a11 mRNA 発現量については、野生型マウスにブデソニドを投与した場合にはわずかな増加（2 倍未満）傾向を示したが、PXR ノックアウトマウスの場合にはブデソニド投与による影響は全くみられなかった。

以上の結果から、ヒト LS180 細胞及びマウスにおいて、ブデソニドは主に PXR を介した CYP3A の誘導能を有することが示唆された。

4） ヒト P-gp、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 トランスポーターの輸送及び阻害、*in vitro*

〔添付資料番号：5.3.2.3-3 参照〕

ブデソニドが取り込み及び排出トランスポーターの基質又は阻害剤であるか否かについて *in vitro* で検討した。

ブデソニドが P-gp 及び BCRP の基質であるか否かについては、MDR1（P-gp）発現 MDCKII 細胞、BCRP 発現 MDCKII 細胞及び対照細胞におけるブデソニドの両方向の透過性を測定することにより評価した。さらに、P-gp 阻害剤であるバルスポダール及びベラパミルがブデソニドの透過性に及ぼす影響を評価した。その結果、MDR1 発現 MDCKII 細胞及び対照細胞におけるブデソニドの net efflux ratio は、1、10 及び 100 μmol/L の濃度でそれぞれ 1.82、3.27 及び 1.37 であり、ブデソニドが P-gp の基質である可能性が示唆された。しかしながら、追加の検討ではブデソニド（10 μmol/L）の net efflux ratio は 1.19 であり、バルスポダール及びベラパミルによる明らかな影響はみられなかった。また、BCRP 発現 MDCKII 細胞及び対照細胞におけるブデソニドの 1、10 及び 100 μmol/L の濃度における net efflux ratio はそれぞれ 1.12、0.657 及び 0.854 であった。これらの結果から、ブデソニドは P-gp の弱い基質である可能性が示唆され、BCRP の基質ではないことが示された。

ブデソニドが OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であるか否かについては、トランスポーターを発現した HEK293 細胞及び対照の HEK293 細胞におけるブデソニドの細胞内への取り込みを測定し、評価した。さらに、OATP1B1 阻害剤であるリファンピシン及びシクロスポリンがブデソニドの細胞内への取り込みに及ぼす影響を評価した。その結果、OATP1B1 発現細胞におけるブデソニド（0.5

及び 5 μmol/L）の取り込みは、対照細胞に比べて 2 倍以上であった。しかしながら、追加の検討ではこの結果は再現されず、ブデソニド（1 μmol/L）の取り込みは OATP1B1 発現細胞と対照細胞で同程度であった。また、ブデソニドの取り込みは、リファンピシン及びシクロスポリンの影響をほとんど受けなかった。OATP1B3 発現細胞におけるブデソニドの取り込みは対照細胞と同程度であった。これらの結果から、ブデソニドは OATP1B1 の弱い基質又は基質ではないことが示唆され、OATP1B3 の基質ではないことが示された。

ヒト排出トランスポーターである P-gp 及び BCRP に対するブデソニドの阻害作用は、Caco-2 細胞単層膜及び BCRP 発現 MDCKII 細胞を用いて検討した。ブデソニド存在下で、各細胞におけるプローブ基質（ジゴキシン又はプラゾシン）の両方向の透過性を測定することにより評価した。その結果、ブデソニドはいずれの細胞においても阻害を示し、その IC_{50} はそれぞれ 9.78 及び 43.1 μmol/L であった。

ヒト取り込みトランスポーターである OATP1B1 及び OATP1B3 に対するブデソニドの阻害作用は、トランスポーター発現 HEK293 細胞を用いて検討した。その結果、ブデソニドは 0.3～300 nmol/L の濃度範囲では、OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害しなかった。

（2） 国内第 I 相試験

〔添付資料番号：5.3.3.1-1 参照〕

日本人健康成人男性を対象に、AJG511 又はプラセボを 1 日目に 1 日 1 回（午前 8 時）、2～5 日目に 1 日 2 回（午前 8 時と午後 8 時）直腸内投与し、薬物動態及び薬力学の検討を行った。

投与量及び投与方法は、海外で実施済みの治験の成績から、ブデソニドとして 1 回 2 mg を 1 日 2 回投与が最多と想定されるため、反復投与時の投与量をブデソニドとして 1 回 2 mg、1 日 2 回投与とした。なお、薬力学に関する評価項目であるコルチゾール、ACTH 及び白血球分画には日内変動があるため[6),7)]、採血は海外第 I 相試験（BUF-7/BIO）を参考に日内変動の評価が可能なポイントを設定し行った。また、AJG511（ブデソニド）を直腸内投与することによる全身性の作用を検討するため、PK 評価を行う前日（-1 日目）にプラセボを直腸内投与の上、薬力学評価項目の日内変動を観察し、AJG511 投与時と比較することとした。

薬物動態は、血清中の 22R-ブデソニド濃度、22S-ブデソニド濃度、M1 濃度及び M2 濃度を測定し、血清中ブデソニド濃度は、22R-ブデソニド濃度と 22S-ブデソニド濃度を合算した。蓄積性は、1 日目のパラメータの値を基準とし、5 日目 1 回目及び 2 回目投与後の値について、対数値の平均値の差（T_{max} については平均値の差）及びその 90%信頼区間を算出し、さらに平均値の差及びその 90%信頼区間の逆対数変換を行い検討した。また、1 日目の血清中薬物濃度のデータを基に、5 日目までの投与計画に従って、シミュレーションを実施し、5 日目の血清中薬物濃度の実データと比較した。

薬力学評価項目は、ステロイド製剤の投与によって、ステロイドホルモンの産生・分泌に負のフィードバックが働き、副腎皮質からのコルチゾール分泌が低下することが知られていることから、コルチゾール及びその調節を行っている ACTH の血漿中濃度の日内変動、尿中コルチゾール排泄量とした。血漿中コルチゾール濃度のパラメータは、AUC、変化量（1 日目又は 5 日目の値と-1 日目の同時刻の値との差）の AUC 及び各日の午前 8 時及び午後 8 時の血漿中コルチゾール濃

度とした。また、ステロイド製剤投与後には白血球分画が変動するため[8]、白血球数及び白血球分画についても検討した。評価項目は、顆粒球（好中球、好酸球、好塩基球）及びリンパ球とし、パラメータは、顆粒球数及びリンパ球数の AUC、変化量（1 日目又は 5 日目の値と-1 日目の同時刻の値との差（個））の AUC、顆粒球分率及びリンパ球分率の変化量（投与開始後の値と 1 日目投与前値との差（白血球数を分母とした%））の AUC とした。

1 日目、5 日目の顆粒球分率及びリンパ球分率の抑制率を、海外第 I 相試験（BUF-7/BIO）を参考として以下の式にて算出した。

抑制率（%Suppression）＝（2400－変化率の AUCpre）×100 / 2400

変化率の AUCpre：1 日目投与前値を 100%としたときの AUC

さらに薬力学パラメータ（1 日目、5 日目における顆粒球数の AUC、リンパ球数の AUC、血漿中コルチゾール濃度の AUC 及び尿中コルチゾール排泄量、並びに 2 日目、6 日目における午前 8 時の血漿中コルチゾール濃度）について、ベースライン値（-1 日目）を共変量、投与群を固定効果、被験者を変量効果とした以下の混合効果モデルによりプラセボ群を対照とした AJG511 群の最小 2 乗平均値の差及び差の 90%信頼区間を算出した。また、パラメータ毎に、各因子の p 値を算出した。

$\mathrm{Log_e}$ (PD パラメータ) = μ + $\mathrm{Log_e}$ (ベースライン値) + 投与群 + 被験者 + 誤差

PK/PD に関する解析は、時点ごとの血清中ブデソニド濃度を x 軸に、-1 日目をベースとした 1 日目（単回投与）及び 5 日目（反復投与）の顆粒球数及びリンパ球数、血漿中コルチゾール濃度の変化量を y 軸にした散布図を日別に作成し、検討した。

1） 薬物動態

① 薬物動態パラメータ

血清中ブデソニド濃度の推移を図 2.7.2.2-1、薬物動態パラメータの要約統計量（実数）を表 2.7.2.2-2 に示した。

ブデソニドは短時間で吸収され、T_{max} は単回投与（1 日目）1.50 hr（中央値、以下同様）、反復投与（5 日目）1 回目投与 2.00 hr、2 回目投与 2.00 hr、C_{max} は単回投与（1 日目）0.908743±0.554142 ng/mL（平均値±標準偏差、以下同様）、反復投与（5 日目）1 回目投与 0.776802±0.525239 ng/mL、2 回目投与 0.692492±0.372510 ng/mL で、単回投与と反復投与で大きな違いはなかった。また、$AUC_{0-\infty}$ は単回投与（1 日目）4.930±2.888 ng·h/mL、反復投与（5 日目）1 回目投与 4.936±2.697 ng·h/mL、2 回目投与 4.812±2.521 ng·h/mL と同様であった。単回投与時の kel は 0.206±0.069 hr^{-1}、$MRT_{0-\infty}$ は 5.266±1.245 hr、$t_{1/2}$ は 3.996±2.241 hr、CL/F は 8.535±3.969 L/min であった。

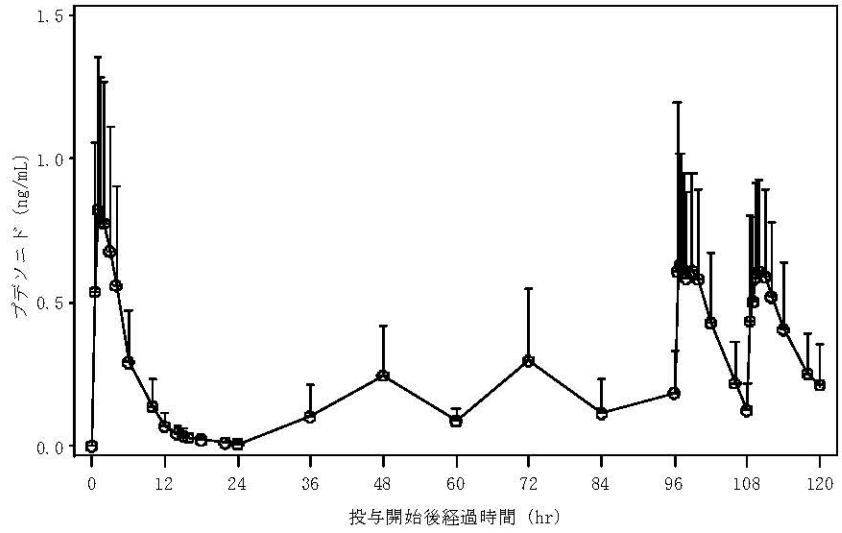


図 2.7.2.2-1　本剤直腸内投与時の血清中ブデソニド濃度の推移

Source：AJG511/CP1 総括報告書（5.3.3.1-1）図 11.4-1

表 2.7.2.2-2　本剤直腸内投与時のブデソニドの薬物動態パラメータ

パラメータ	1 日目	5 日目	
	単回投与	1 回目投与 a)	2 回目投与 b)
C_{max}（ng/mL）	0.908743±0.554142	0.776802±0.525239	0.692492±0.372510
$AUC_{0-\infty}$（ng･h/mL）	4.930±2.888	4.936±2.697	4.812±2.521
T_{max}（hr）	1.472±0.757（1.50）	2.167±1.706（2.00）	2.139±0.997（2.00）
kel（hr^{-1}）	0.206±0.069	－	0.116±0.035
$MRT_{0-\infty}$（hr）	5.266±1.245	－	－
$t_{1/2}$（hr）	3.996±2.241	－	6.516±2.032
CL/F（L/min）	8.535±3.969	－	－

n=18、平均値±標準偏差（T_{max}：中央値）

a) C_{max}（0-12h）、AUC_{0-12}、T_{max}（0-12h）

b) C_{max}（12-24h）、AUC_{12-24}、T_{max}（12-24h）、kel（12h-t）、$t_{1/2}$（12h-t）

Source：AJG511/CP1 総括報告書（5.3.3.1-1）表 11.4-1、表 11.4-2

② 蓄積性

ブデソニドの蓄積係数及び蓄積性のパラメータの投与時期間比較を表 2.7.2.2-3、表 2.7.2.2-4 に示した。

5 日目におけるブデソニドの AUC_{0-12} 及び AUC_{12-24} の蓄積係数は、それぞれ 1.014±0.142、1.026±0.227、1 日目のブデソニドの $AUC_{0-\infty}$ に対する 5 日目の AUC_{0-12} 及び AUC_{12-24} の逆対数変換後の比の点推定値は、それぞれ 1.005（比の 90%信頼区間は 0.930～1.087）、1.001（比の 90%信頼区間は 0.926～1.082）であった。

血清中ブデソニドの AUC を指標とした評価の結果、AJG511 の 1 日 2 回反復投与による蓄積性は認められなかった。

表 2.7.2.2-3　ブデソニドの蓄積係数

	累積係数										蓄積係数	
	5 日目（0-12h）				5 日目（12-24h）						5 日目（0-12h）	5 日目（12-24h）
	C_{max}(0-12h)	AUC_{0-12}	T_{max}(0-12h)	$C_{5\,min}$(12h)	C_{max}(12-24h)	AUC_{12-24}	T_{max}(12-24h)	kel(12h-t)	$t_{1/2}$(12h-t)	$C_{5\,min}$(24h)	AUC_{0-12}	AUC_{12-24}
解析対象例数	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
平均値	0.878	1.039	1.625	1.762	0.855	1.051	1.958	0.641	1.860	3.398	1.014	1.026
標準偏差	0.243	0.143	1.376	0.613	0.374	0.233	1.445	0.349	0.681	1.200	0.142	0.227
中央値	0.804	1.044	1.333	1.778	0.769	1.044	1.75	0.531	1.882	3.408	0.999	1.018

Source：AJG511/CP1 総括報告書（5.3.3.1-1）表 11.4-3

表 2.7.2.2-4　ブデソニドの蓄積性のパラメータの投与時期間比較

		C_{max}	AUC_{0-t}	T_{max}	kel	$t_{1/2}$	C_1(12h)	$AUC_{0-\infty}$
1 日目	解析対象例数	18	18	18	18	18	18	18
	対数平均値	-0.259277	1.445		-1.652	1.286	-2.831982	1.469
	対数標準誤差	0.131399	0.115		0.087	0.087	0.143418	0.114

		C_{max}(0-12h)	AUC_{0-12}	T_{max}(0-12h)			$C_{5\,min}$(12h)	AUC_{0-12}
5 日目（0-12h）	解析対象例数	18	18	18			18	18
	対数平均値	-0.424451	1.474				-2.323192	1.474
	対数標準誤差	0.131399	0.115				0.143418	0.114
5 日目（0-12h）vs. 1 日目	差の点推定値	-0.165174	0.029	0.694			0.508790	0.005
	差の標準誤差	0.072397	0.046	0.376			0.104922	0.046
	差の 90%CI 上限	-0.042757	0.107	1.330			0.686205	0.083
	差の 90%CI 下限	-0.287591	-0.049	0.059			0.331376	-0.073
	逆対数変換後の比の点推定値	0.847746	1.030				1.663278	1.005
	比の 90%CI 上限	0.958144	1.113				1.986163	1.087
	比の 90%CI 下限	0.750068	0.952				1.392883	0.930
		C_{max}(12-24h)	AUC_{12-24}	T_{max}(12-24h)	kel(12h-t)	$t_{1/2}$(12h-t)	$C_{5\,min}$(24h)	AUC_{12-24}
5 日目（12-24h）	解析対象例数	18	18	18	18	18	18	18
	対数平均値	-0.491554	1.470		-2.197	1.830	-1.674204	1.470
	対数標準誤差	0.131399	0.115		0.087	0.087	0.143418	0.114
5 日目（12-24h）vs. 1 日目	差の点推定値	-0.232277	0.025	0.667	-0.545	0.545	1.157778	0.001
	差の標準誤差	0.072397	0.046	0.376	0.101	0.101	0.104922	0.046
	差の 90%CI 上限	-0.109860	0.103	1.303	-0.369	0.720	1.335193	0.079
	差の 90%CI 下限	-0.354694	-0.054	0.031	-0.720	0.369	0.980363	-0.077
	逆対数変換後の比の点推定値	0.792727	1.025		0.580	1.724	3.182853	1.001
	比の 90%CI 上限	0.895960	1.108		0.691	2.055	3.800728	1.082
	比の 90%CI 下限	0.701388	0.948		0.487	1.446	2.665425	0.926

Log_e(薬物動態パラメータ)=μ ＋ 投与時期 ＋ 被験者 ＋ 誤差

Source：AJG511/CP1 総括報告書（5.3.3.1-1）表 11.4-4

③　シミュレーションの実施

1 日目の血清中薬物濃度のデータを基に、5 日目までの投与計画に従って、シミュレーションを実施し、5 日目の血清中薬物濃度の実データと比較した。平均血清中薬物濃度のシミュレーション推移の実数スケールを図 2.7.2.2-2 に示した。

シミュレーション結果と血清中薬物濃度の実データは大きな乖離はなかった。反復投与による薬物動態に、変化は認められなかった。

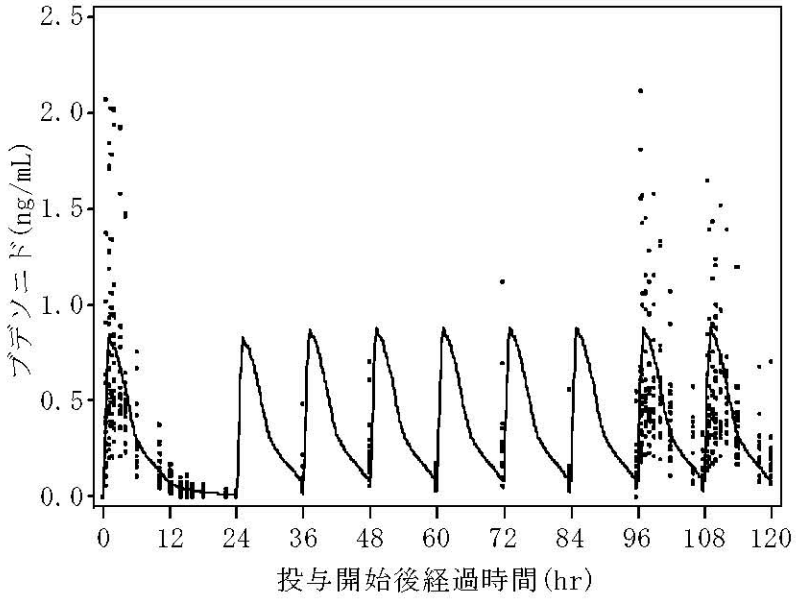


図 2.7.2.2-2　平均血清中薬物濃度のシミュレーション推移（実数スケール）

Source：AJG511/CP1 総括報告書（5.3.3.1-1）図 14.4-7

2)　薬力学

①　顆粒球及びリンパ球

顆粒球及びリンパ球の AUC を表 2.7.2.2-5 に示した。

1 日目投与前値を基準とした分率の変化量の AUC（変化量の AUCpre）は、顆粒球分率では AJG511 群 1 日目で 48.58±69.11%·hr、5 日目で 67.55±105.64%·hr、プラセボ群 1 日目で-43.65±67.70%·hr、5 日目で-88.96±105.30%·hr、リンパ球分率では AJG511 群 1 日目で-32.06±65.14%·hr、5 日目で-49.41±104.98%·hr、プラセボ群 1 日目で 46.15±60.60%·hr、5 日目で 93.18±92.43%·hr であった。

表 2.7.2.2-5　顆粒球及びリンパ球の AUC

		顆粒球数 AUC			顆粒球数 変化量の AUC		顆粒球分率 変化量の AUCpre		リンパ球数 AUC			リンパ球数 変化量の AUC		リンパ球分率 変化量の AUCpre	
		(×10²·hr/μL)			(×10²·hr/μL)		(%·hr)		(×10²·hr/μL)			(×10²·hr/μL)		(%·hr)	
		-1 日目	1 日目	5 日目	1 日目	5 日目	1 日目	5 日目	-1 日目	1 日目	5 日目	1 日目	5 日目	1 日目	5 日目
AJG511	解析対象例数	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
	平均値	806.89	928.29	999.90	124.47	187.06	48.58	67.55	463.04	439.91	459.25	-23.99	-9.52	-32.06	-49.41
	標準偏差	226.41	186.66	177.14	85.49	153.17	69.11	105.64	111.26	103.15	109.32	18.65	28.63	65.14	104.98
	中央値	807.09	963.09	1040.47	121.30	168.09	45.94	69.65	438.33	422.60	437.41	-24.84	-12.71	-36.96	-52.69
	幾何平均値	774.26	909.26	983.78					453.77	431.29	450.26				
	90%CI 上限*	877.20	992.59	1063.53	159.52	249.86	76.91	110.86	491.14	466.71	486.85	-16.34	2.21	-5.35	-6.37
	90%CI 下限*	683.41	832.92	910.02	89.42	124.25	20.24	24.23	419.24	398.56	416.43	-31.64	-21.26	-58.77	-92.46
プラセボ	解析対象例数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	平均値	933.01	935.82	862.37	4.32	-79.29	-43.65	-88.96	480.27	458.96	463.37	-24.59	-23.68	46.15	93.18
	標準偏差	180.23	189.26	167.42	78.39	108.55	67.70	105.30	79.51	75.66	68.19	16.81	41.30	60.60	92.43
	中央値	908.12	878.51	794.67	-24.06	-96.16	-44.28	-143.03	461.01	458.36	444.59	-24.58	-17.05	39.85	137.42
	幾何平均値	918.57	919.46	848.81					474.37	453.29	459.27				
	90%CI 上限*	1040.97	1051.40	963.04	56.83	-6.58	1.70	-18.43	531.41	508.18	504.53	-13.33	3.99	86.74	155.10
	90%CI 下限*	810.57	804.07	748.13	-48.19	-152.00	-88.99	-159.49	423.45	404.33	418.06	-35.85	-51.34	5.56	31.27

*: 変化量の AUC については平均値の 90%信頼区間
Source：AJG511/CP1 総括報告書（5.3.3.1-1）表 11.4-5

顆粒球分率及びリンパ球分率の抑制率を表 2.7.2.2-6 に示した。

顆粒球分率の抑制率は、AJG511 群 1 日目で-2.7±5.0%、5 日目で-5.3±7.7%、プラセボ群 1 日目で 3.7±4.3%、5 日目で 5.3±6.8%であった。リンパ球分率の抑制率は、AJG511 群 1 日目で 3.8±9.1%、5 日目で 4.0±14.8%、プラセボ群 1 日目で-6.0±9.0%、5 日目で-14.4±13.6%であった。

表 2.7.2.2-6　顆粒球及びリンパ球の抑制率（%）

治験薬	検査項目	測定時点	例数	平均値	標準偏差
AJG511	リンパ球分率	1 日目	18	3.8	9.1
		5 日目	18	4.0	14.8
	顆粒球分率	1 日目	18	-2.7	5.0
		5 日目	18	-5.3	7.7
プラセボ	リンパ球分率	1 日目	8	-6.0	9.0
		5 日目	8	-14.4	13.6
	顆粒球分率	1 日目	8	3.7	4.3
		5 日目	8	5.3	6.8

Source：AJG511/CP1 総括報告書（追補）（5.3.3.1-1）表 3-1

顆粒球数及びリンパ球数の AUC の治験薬間比較を表 2.7.2.2-7 に示した。なお、モデル解析には対数変換後の薬力学パラメータ値を使用した。

ベースライン値（-1 日目）を共変量、投与群を固定効果とした混合効果モデルを用い、投与群間比較を行った結果、プラセボ群と比較したときの AJG511 群の逆対数変換後の比の点推定値は、顆粒球数の AUC で 1 日目 1.116（比の 90%信頼区間は 1.050～1.186）、5 日目 1.270（比の 90%信頼区間は 1.158～1.393）、リンパ球数の AUC で 1 日目 0.994（比の 90%信頼区間は 0.965～1.024）、5 日目 1.019（比の 90%信頼区間は 0.968～1.073）であった。すなわち、AJG511 直腸内投与時の

顆粒球数の AUC は、プラセボに比較し、1 日目は 11.6%、5 日目は 27.0%の増加が認められた。一方、リンパ球数の AUC は、プラセボに比較し変化は認められなかった。

表 2.7.2.2-7　薬力学パラメータの治験薬間比較

		顆粒球数の AUC		リンパ球数の AUC		血漿中コルチゾール濃度の AUC		尿中コルチゾール排泄量		血漿中コルチゾール濃度（午前 8 時）	
		1 日目	5 日目	1 日目	5 日目	1 日目	5 日目	1 日目	5 日目	2 日目	6 日目
AJG511	解析対象例数	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
	対数平均値	11.455	11.525	10.685	10.727	7.198	6.778	4.093	3.449	4.566	4.438
	対数標準誤差	0.019	0.029	0.010	0.017	0.029	0.149	0.046	0.150	0.074	0.164
プラセボ	解析対象例数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	対数平均値	11.345	11.286	10.692	10.708	7.445	7.575	4.561	4.648	4.721	4.987
	対数標準誤差	0.029	0.044	0.014	0.025	0.043	0.225	0.068	0.226	0.111	0.247
AJG511	差の点推定値	0.110	0.239	-0.006	0.019	-0.248	-0.797	-0.468	-1.198	-0.155	-0.549
vs. プラセボ	差の標準誤差	0.035	0.054	0.017	0.030	0.052	0.271	0.082	0.271	0.134	0.298
	差の 90%CI 上限	0.170	0.332	0.023	0.071	-0.158	-0.333	-0.327	-0.733	0.075	-0.038
	差の 90%CI 下限	0.049	0.146	-0.036	-0.033	-0.337	-1.262	-0.609	-1.663	-0.384	-1.060
	逆対数変換後の比の点推定値	1.116	1.270	0.994	1.019	0.781	0.451	0.626	0.302	0.857	0.577
	比の 90%CI 上限	1.186	1.393	1.024	1.073	0.854	0.717	0.721	0.480	1.078	0.963
	比の 90%CI 下限	1.050	1.158	0.965	0.968	0.714	0.283	0.544	0.189	0.681	0.346
分散分析	$\mathrm{Log_e}$ (ベースライン値)	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0727	<0.0001	0.0009	0.0918	0.0834
(p 値)	投与群	0.0050	0.0002	0.7151	0.5334	<0.0001	0.0073	<0.0001	0.0002	0.2601	0.0785

$\mathrm{Log_e}$ (薬力学パラメータ) = μ ＋ $\mathrm{Log_e}$ (ベースライン値) ＋ 投与群 ＋ 誤差
Source：AJG511/CP1 総括報告書（5.3.3.1-1）表 11.4-8

②　コルチゾール濃度及び ACTH 濃度

血漿中コルチゾール濃度及び ACTH 濃度の推移を図 2.7.2.2-3 に示した。

-1 日目、1 日目及び 5 日目の血漿中コルチゾール濃度の変動と血漿中 ACTH 濃度の変動は連動していた。

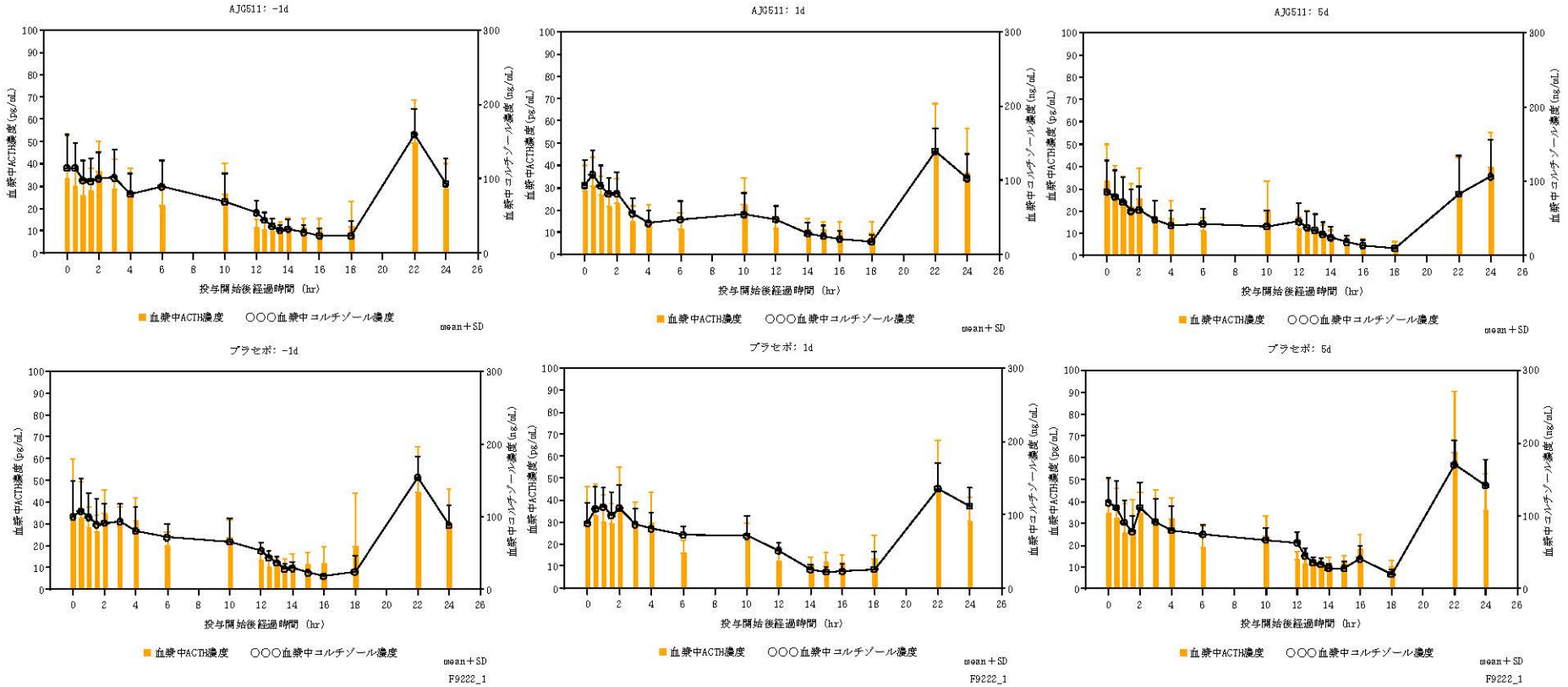


図 2.7.2.2-3　血漿中コルチゾール濃度及び ACTH 濃度の推移

Source：AJG511/CP1 総括報告書（5.3.3.1-1）図 11.4-5

血漿中コルチゾール濃度の平均値の推移を図 2.7.2.2-4 に示した。

AJG511 群の血漿中コルチゾール濃度は、1 日目では午前 8 時（投与開始後 0 時間）の投与後、-1 日目に比して低値を示した。5 日目では 1 回目（午前 8 時：投与開始後 0 時間）、2 回目（午後 8 時：投与開始後 12 時間）の投与後、-1 日目に比し、それぞれ低値を示した。投与開始後 24 時間（翌日の午前 8 時）の血漿中コルチゾール濃度は、1 日目、5 日目はいずれも、-1 日目と同じレベルであった。

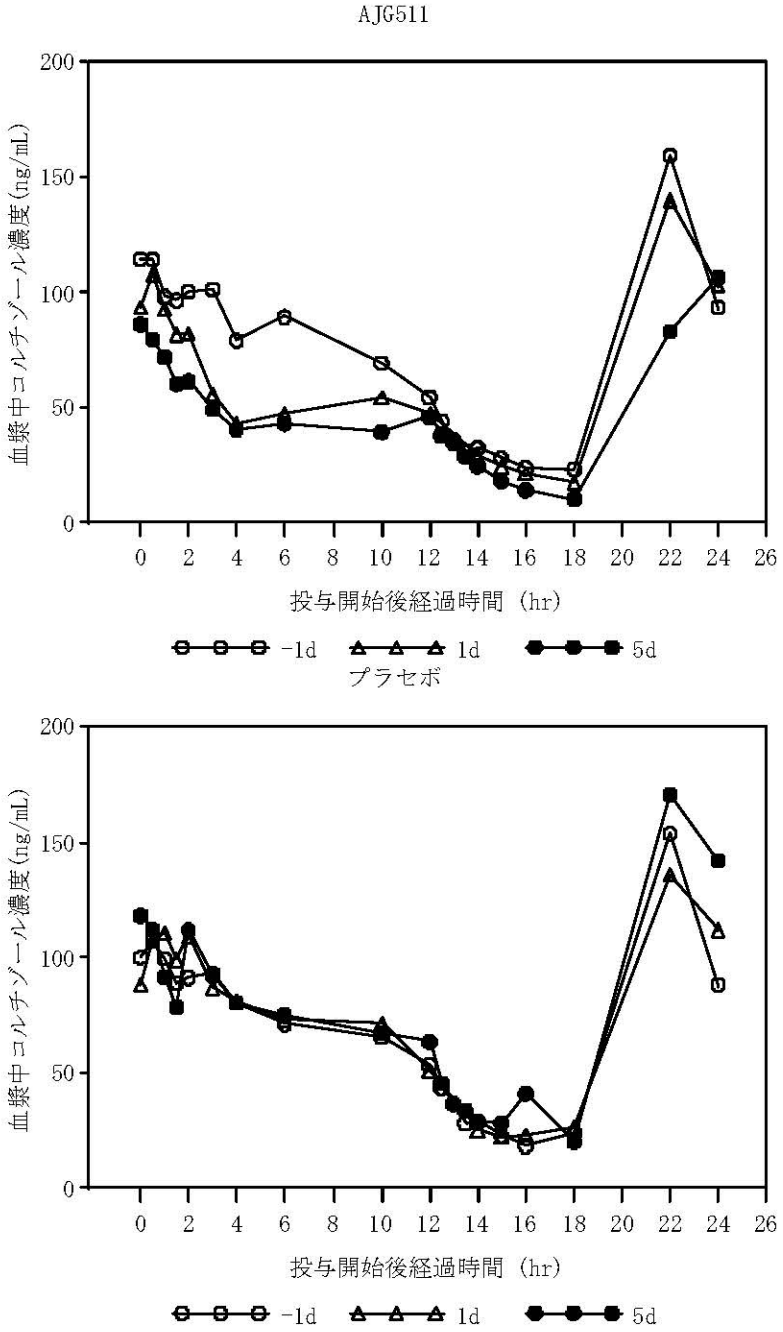


図 2.7.2.2-4　血漿中コルチゾール濃度の平均値の推移

Source：AJG511/CP1 総括報告書（5.3.3.1-1）図 11.4-6

各日の午前 8 時（投与開始後-24、0、24、48、72、96、120 時間）及び午後 8 時（投与開始後-12、12、36、60、84、108 時間）の血漿中コルチゾール濃度の箱ひげ図を図 2.7.2.2-5 に示した。

午前 8 時の経時的変化は、両群とも大きな変動は認められなかった。群間比較では、48 時間（3 日目の投与直前：2 日目に 2 回投与した翌日の投与直前）の時点で、プラセボ群に比し、AJG511 群で若干の低値を示したが、その後低下幅が大きくなることはなく、むしろ小さくなった。

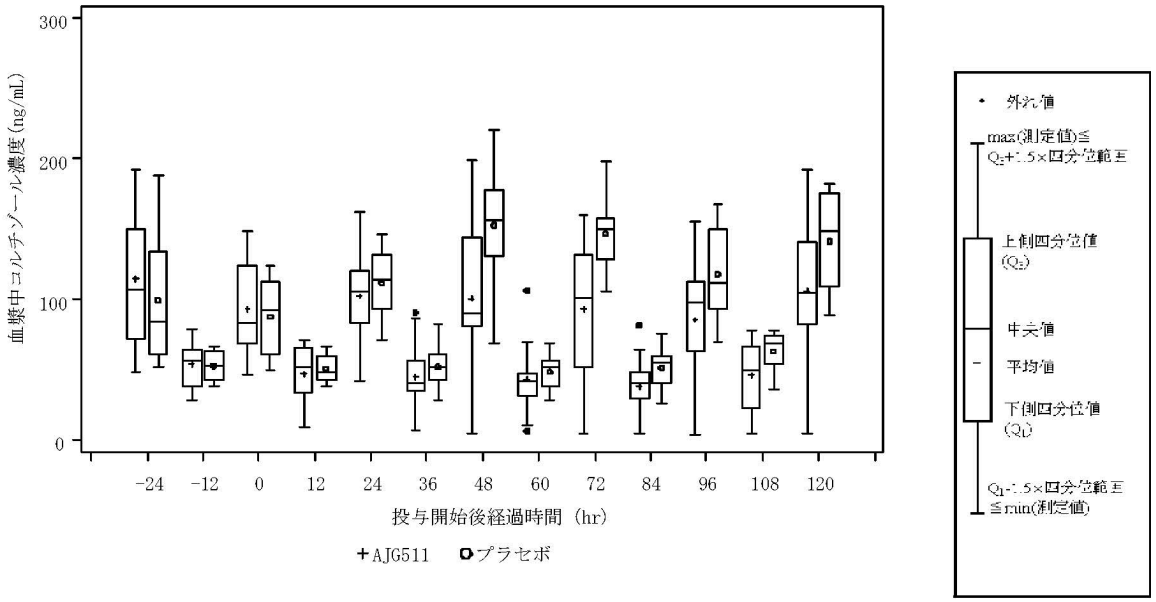


図 2.7.2.2-5　各日午前 8 時及び午後 8 時の血漿中コルチゾール濃度の箱ひげ図

Source：AJG511/CP1 総括報告書（5.3.3.1-1）図 11.4-7

血漿中コルチゾール濃度の AUC を表 2.7.2.2-8 に示した。

血漿中コルチゾール濃度の AUC は、AJG511 群で-1 日目 1772.9±362.2 ng·hr/mL、1 日目 1386.8±291.0 ng·hr/mL、5 日目 1079.6±450.4 ng·hr/mL、プラセボ群で-1 日目 1649.8±229.7 ng·hr/mL、1 日目 1667.3±240.1 ng·hr/mL、5 日目 1854.8±205.3 ng·hr/mL で、AJG511 群で低下した。

表 2.7.2.2-8　血漿中コルチゾール濃度の AUC

		血漿中コルチゾール濃度 AUC (ng·hr/mL)			血漿中コルチゾール濃度 変化量の AUC (ng·hr/mL)	
		-1 日目	1 日目	5 日目	1 日目	5 日目
AJG511	解析対象例数	18	18	18	18	18
	平均値	1772.9	1386.8	1079.6	-413.8	-743.8
	標準偏差	362.2	291.0	450.4	202.9	421.7
	中央値	1704.3	1369.2	1208.5	-433.1	-683.3
	幾何平均値	1739.2	1357.9	900.3		
	90%CI 上限*	1888.2	1481.7	1241.2	-330.6	-570.9
	90%CI 下限*	1602.0	1244.5	653.0	-497.0	-916.7
プラセボ	解析対象例数	8	8	8	8	8
	平均値	1649.8	1667.3	1854.8	-0.4	164.9
	標準偏差	229.7	240.1	205.3	141.9	177.4
	中央値	1657.4	1703.6	1889.8	-35.5	204.1
	幾何平均値	1635.6	1651.1	1844.3		
	90%CI 上限*	1798.3	1828.6	1992.8	94.7	283.7
	90%CI 下限*	1487.6	1490.8	1707.0	-95.5	46.1

*: 変化量の AUC については平均値の 90%信頼区間
Source：AJG511/CP1 総括報告書（5.3.3.1-1）表 11.4-7

尿中コルチゾール排泄量の箱ひげ図を図 2.7.2.2-6 に示した。

尿中コルチゾール排泄量は、プラセボ投与群に比較し、AJG511 投与で増えることはなく、むしろ少なかった。

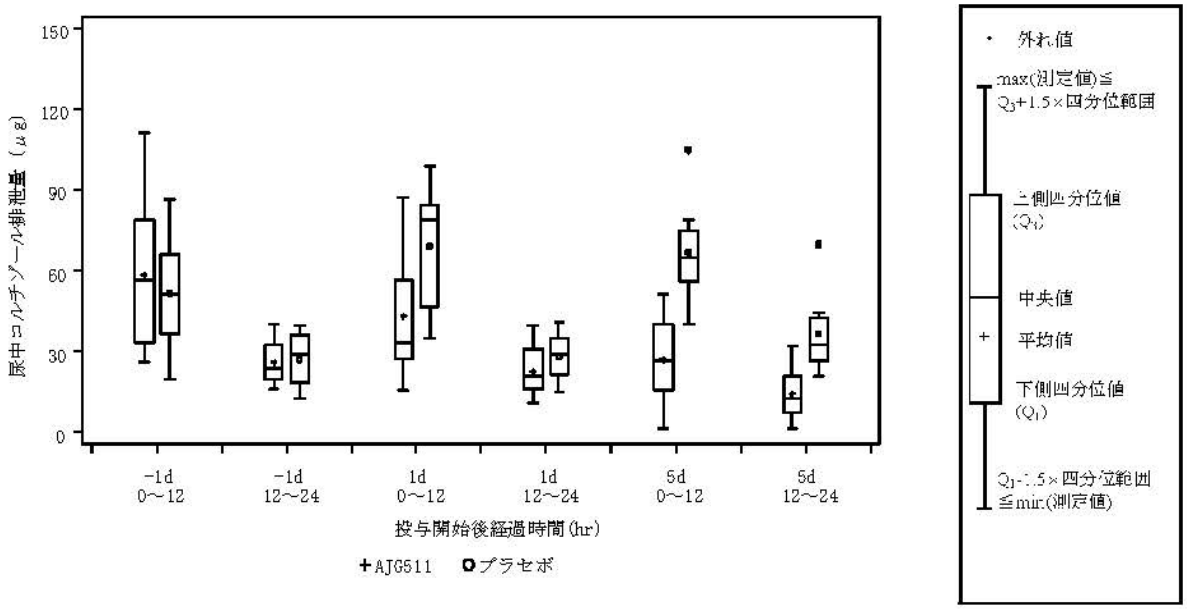


図 2.7.2.2-6　尿中コルチゾール排泄量の箱ひげ図
Source：AJG511/CP1 総括報告書（5.3.3.1-1）図 11.4-8

血漿中コルチゾール濃度及び尿中コルチゾール排泄量の AUC の治験薬間比較を表 2.7.2.2-7 に示した。

ベースライン値（-1 日目）を共変量、投与群を固定効果とした混合効果モデルを用い、投与群間比較を行った結果、プラセボ群と比較したときのAJG511群の逆対数変換後の比の点推定値は、血漿中コルチゾール濃度のAUCで1日目0.781（比の90%信頼区間は0.714～0.854）、5日目0.451（比の90%信頼区間は0.283～0.717）、尿中コルチゾール排泄量のAUCで1日目0.626（比の90%信頼区間は0.544～0.721）、5日目0.302（比の90%信頼区間は0.189～0.480）、午前8時の血漿中コルチゾール濃度で2日目0.857（比の90%信頼区間は0.681～1.078）、6日目0.577（比の90%信頼区間は0.346～0.963）であった。

3） PK/PD

時点ごとの平均血清中ブデソニド濃度をx軸に、-1日目をベースとした1日目（単回投与）及び5日目（反復投与）の顆粒球数及びリンパ球数、血漿中コルチゾール濃度の平均変化量をy軸にした散布図を図 2.7.2.2-7、図 2.7.2.2-8、図 2.7.2.2-9 に示した。

時点ごとの平均血清中ブデソニド濃度と顆粒球数の平均変化量の散布図の結果から、1日目では、血清中ブデソニド濃度上昇に遅れて顆粒球数の増加がみられ、反時計回りのヒステリシスカーブを示した。5日目の反復投与では、反時計回りのヒステリシスカーブは、明確には認められなかった。

平均血清中ブデソニド濃度とリンパ球数の平均変化量の散布図の結果から、1日目では、血清中ブデソニド濃度上昇に遅れて、リンパ球数の減少がみられた。5日目の反復投与では、同様な傾向は認められなかった。上述のリンパ球数のAUCの解析では、プラセボとの比較をしており、その結果変化は認められていない。本解析では、リンパ球数の減少が見られているが、プラセボ群との比較をしていないため、結果に乖離が起こったと考えられた。

平均血清中ブデソニド濃度と血漿中コルチゾール濃度の平均変化量の散布図の結果から、1日目では、血清中ブデソニド濃度上昇に遅れて血漿中コルチゾール濃度の低下がみられた。5日目の反復投与では、同様な傾向は認められなかった。

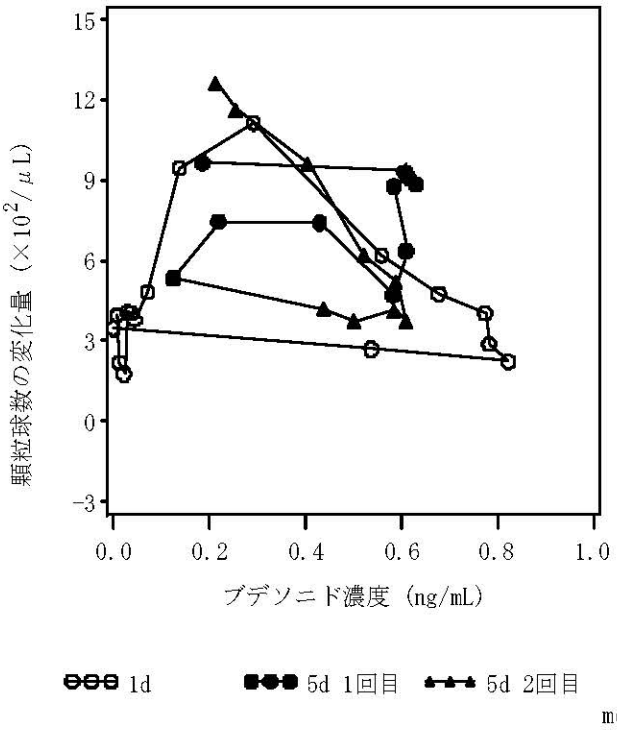


図 2.7.2.2-7　ベースライン（-1d）からの差における平均顆粒球数と
平均血清中ブデソニド濃度の測定時点ごとの分布

Source：AJG511/CP1 総括報告書（5.3.3.1-1）図 14.4-32

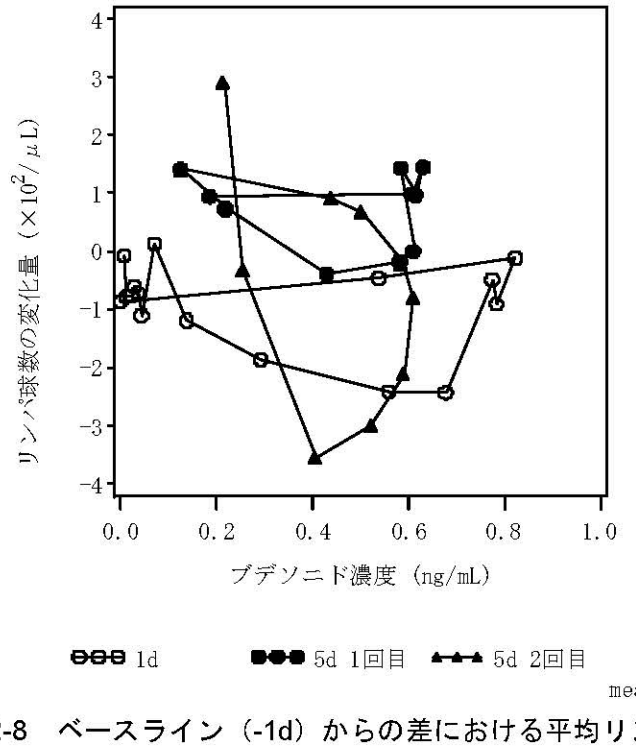


図 2.7.2.2-8　ベースライン（-1d）からの差における平均リンパ球数と
平均血清中ブデソニド濃度の測定時点ごとの分布

Source：AJG511/CP1 総括報告書（5.3.3.1-1）図 14.4-33

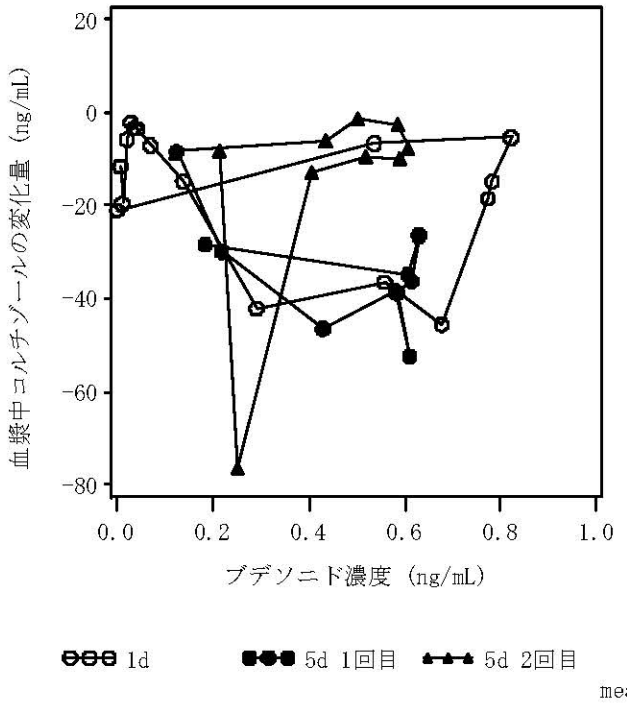


図 2.7.2.2-9　ベースライン（-1d）からの差における平均血漿中コルチゾール濃度と平均血清中ブデソニド濃度の測定時点ごとの分布

Source：AJG511/CP1 総括報告書（5.3.3.1-1）図 14.4-34

（3）　海外第 I 相試験（BUF–7/BIO）

〔添付資料番号：5.3.3.1-2 参照〕

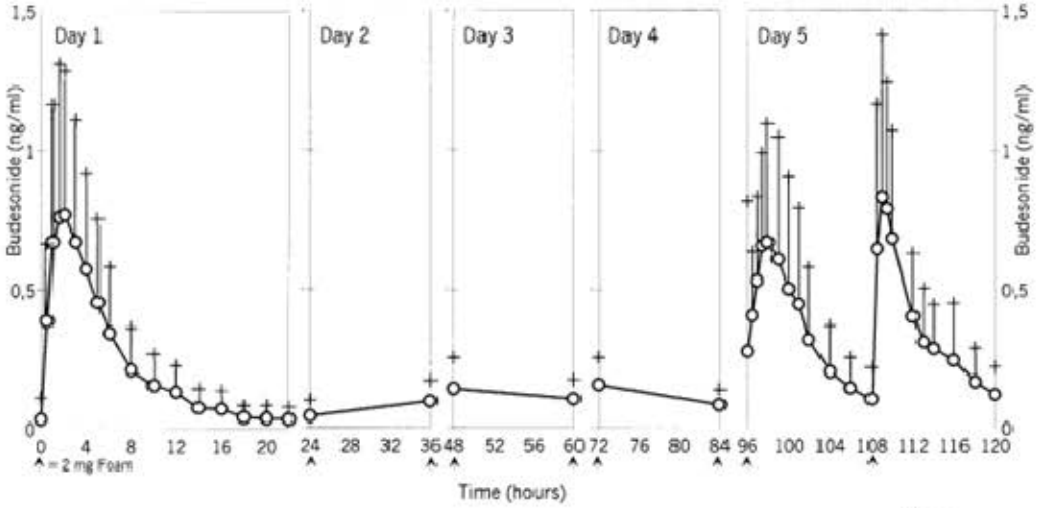
Dr. Falk 社により、ドイツにおいて健康な男性志願者を対象に、ブデノファルクフォーム（ブデソニド 2 mg 注腸フォーム剤）を単回投与及び反復投与した場合の薬物動態を検討するために非盲検単一施設単回投与及び反復投与薬物動態試験が実施された。

1）　薬物動態

ブデノファルクフォームは 1 日目に 1 日 1 回（午前 8 時）、2～5 日目に 1 日 2 回（午前 8 時と午後 8 時）、直腸内投与した。ブデノファルクフォームの単回及び反復直腸内投与時の血清中ブデソニド濃度の推移を図 2.7.2.2-10、ブデソニドの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-9 に示した。5 日目の T_{max} は 5 日目の 1 回目投与と 2 回目投与の T_{max} の平均、C_{max} は 5 日目の 1 回目投与と 2 回目投与の最大濃度の平均、AUC_{ss} は 5 日目の $AUC_{96\text{-}120h}$ の 1/2、Cl/F は AUC_{ss} を用いて算出した。

ブデソニドは短時間で吸収され、T_{max} は単回投与時 2.14±1.28 h（平均値±標準偏差、以下同様）、反復投与時 1.81±0.88 h、C_{max} は単回投与時 0.84±0.55 ng/mL、定常状態では 0.90±0.49 ng/mL であった。T_{max} 及び C_{max} には、1 日目と 5 日目との間に有意差は認められなかった（p=0.172 及び p=0.313）。また、1 日目の AUC_{∞} は 5.36±3.60 ng·h/mL、5 日目の AUC_{ss} は 4.30±2.58 ng·h/mL であり、有意差は認められなかった（p=0.051）。単回投与時の k_e は 0.19±0.07 h^{-1}、$t_{1/2}$ は 4.05±1.28 h、MRT は 6.36±1.73 h であった。Cl/F は、単回投与時及び定常状態において、それぞれ 9.3 L/min

と 10.1 L/min で、有意差は認められなかった（p=0.346）。4 日連続で 1 日 2 回投与したことによる血清中のブデソニド蓄積は認められなかった。



平均値+SD

図 2.7.2.2-10　ブデノファルクフォーム直腸内投与時（1 日目 1 回/日、2～5 日目 2 回/日）の血清中ブデソニド濃度の推移

Source：BUF-7/BIO　Clinical study report（5.3.3.1-2）Figure 2

表 2.7.2.2-9　ブデノファルクフォーム直腸内投与時（1 日目 1 回/日、2～5 日目 2 回/日）のブデソニドの薬物動態パラメータ

パラメータ	1 日目	5 日目	p 値（paired t-test）
T_{max}（h）	2.14±1.28	1.81±0.88	0.172
C_{max}（ng/mL）	0.84±0.55	0.90±0.49	0.313
AUC_{∞}又は AUC_{τ}（ng·h/mL）	5.36±3.60	4.30±2.58	0.051
$t_{1/2}$（h）	4.05±1.28	—	—
Cl/F（L/min）	9.33±8.36	10.10±5.14	0.346
MRT（h）	6.36±1.73	—	—
k_a（h^{-1}）	0.19±0.07	—	—

平均値±SD

Source：BUF-7/BIO　Clinical study report（5.3.3.1-2）Table 1

2）　薬力学

ブデノファルクフォーム直腸内投与時における 24 時間のリンパ球分率及び顆粒球分率の AUC の相対的変化（抑制率）を表 2.7.2.2-10 に示した。

5 日目に観察されたリンパ球分率の減少（15±15%）及び顆粒球分率の増加（20±19%）は、1 日目のリンパ球分率の減少（15±12%）及び顆粒球分率の増加（17±17%）と同様であり、累積作用は認められなかった。

表 2.7.2.2-10　ブデノファルクフォーム直腸内投与時における 24 時間の
リンパ球分率及び顆粒球分率の AUC の相対的変化（抑制率）

パラメータ		平均値±標準偏差（%）
リンパ球分率	1 日目	15±12
	5 日目	15±15
顆粒球分率	1 日目	-17±17
	5 日目	-20±19

Source：BUF-7/BIO　Clinical study report（5.3.3.1-2）Table 2

ブデノファルクフォームを 1 日目に単回、2～5 日目に 1 日 2 回直腸内投与時の 1 日目及び 5 日目の血清コルチゾール濃度の推移を図 2.7.2.2-11、血清コルチゾール濃度及び 24 時間血清コルチゾール値（AUC）を表 2.7.2.2-11 に示した。

5 日目の 24 時間血清コルチゾール値（AUC）は 1151±417 ng·h/mL で、1 日目の 24 時間血清コルチゾール値（AUC）の 1391±425 ng·h/mL に対して約 20%低く、有意差が認められた（p=0.006）。

24 時間血清コルチゾール値は副腎系への影響を評価するための最も感度の高い方法の 1 つであり、一方、午前 8 時の血清コルチゾール濃度はグルココルチコイドの作用をモニターするため従来から用いられてきた。血清コルチゾール濃度はストレス負荷に依存するため、採血直前にカテーテルを挿入した時点に当たる 1 日目（0 時間後）、3 日目（48 時間後）、4 日目（72 時間後）及び 5 日目（96 時間後）の値を用いて評価した。ストレス負荷のない 2 日目と 6 日目のデータを除外した午前 8 時のデータの ANOVA 解析の結果では、経時的血清コルチゾール濃度には有意差が認められなかった（p=0.37）。このように、感度の低い午前 8 時の血清コルチゾール濃度では、有意なコルチゾール抑制は認められなかったが、回帰分析の結果からは、1 日目から 5 日目にかけて、朝の血清コルチゾール濃度がわずかに直線的に低下していることが示された（図 2.7.2.2-12 参照）。

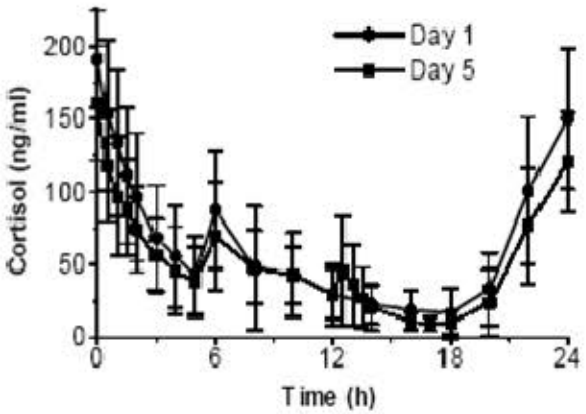


図 2.7.2.2-11　ブデノファルクフォーム直腸内投与時（1 日目 1 回/日、2～5 日目 2 回/日）の
1 日目及び 5 日目の血清コルチゾール濃度の推移

Source：BUF-7/BIO　Clinical study report（5.3.3.1-2）Figure 4

表 2.7.2.2-11　ブデノファルクフォーム直腸内投与時（1 日目 1 回/日、2～5 日目 2 回/日）の血清コルチゾール濃度及び 24 時間血清コルチゾール値（AUC）

血清コルチゾール濃度				24 時間血清コルチゾール値（AUC）		
評価日	時間	平均 (ng/mL)	標準偏差 (ng/mL)	評価日	平均 (ng·h/mL)	標準偏差 (ng·h/mL)
1 日目	午前 8 時	191.2	33.4	1 日目	1391	425
	午後 8 時	29.9	17.1			
2 日目	午前 8 時	149.9	47.9	2 日目	—	—
	午後 8 時	54.8	29.3			
3 日目	午前 8 時	187.2	49.9	3 日目	—	—
	午後 8 時	42.8	26.0			
4 日目	午前 8 時	172.1	53.6	4 日目	—	—
	午後 8 時	45.9	26.2			
5 日目	午前 8 時	161.0	39.7	5 日目	1151	417
	午後 8 時	29.2	21.3			
6 日目	午前 8 時	120.3	34.1	6 日目	—	—

AUC：24 時間コルチゾール濃度時間曲線下面積
Source：BUF-7/BIO　Clinical study report（5.3.3.1-2）Table 3

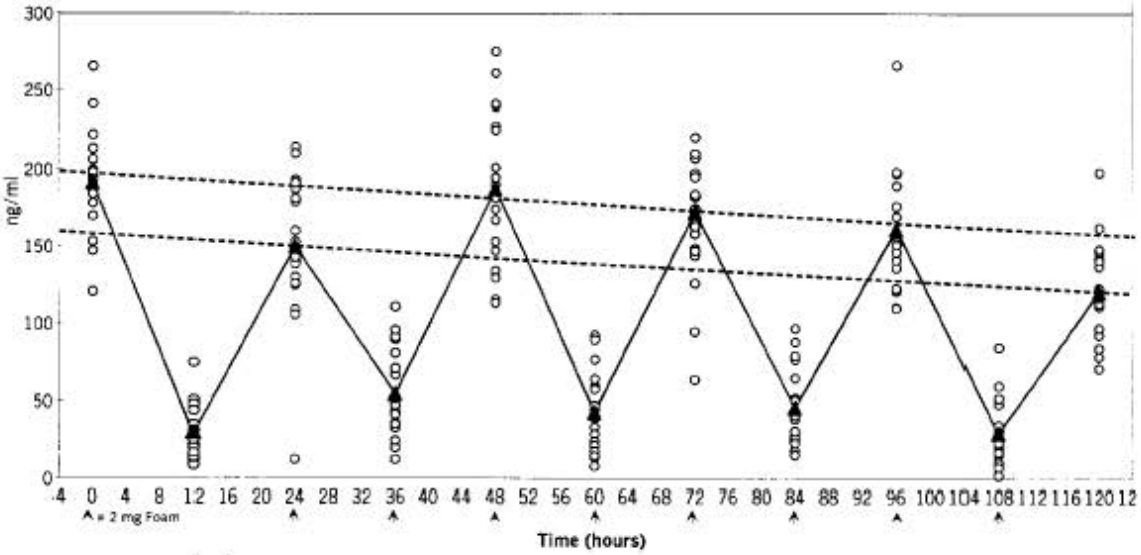


図 2.7.2.2-12　ブデノファルクフォーム直腸内投与時（1 日目 1 回/日、2～5 日目 2 回/日）の血清コルチゾール濃度の回帰直線
Source：BUF-7/BIO　Clinical study report（5.3.3.1-2）Figure 5

(4)　海外第 I 相試験（BUF–4/BIO）

〔添付資料番号：5.3.3.2-1 参照〕

Dr. Falk 社により、オーストリアにおいて軽症から中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に、^{99m}Tc 標識ブデソニドブデノファルクフォームを単回投与した場合の大腸への拡散を評価するために非盲検単回投与薬物動態試験が実施された。

1)　シンチグラフィー

^{99m}Tc 標識ブデソニドブデノファルクフォームを単回直腸内投与後の拡散を図 2.7.2.2-13 に示した。

ブデソニドの最大拡散範囲は 11～40 cm であった。ブデノファルクフォームは、経時的に下行結腸/横行結腸に向かって拡散し、4 時間での平均最大拡散範囲は 25.4±10.3 cm（平均値±標準偏差）に達し、6 時間ではわずかに後退した。たいていの拡散値は 20～40 cm で、12 例全例が S 状結腸内にブデノファルクフォームが拡散した。しかしながら、3 例の拡散値は低値であった（11、12 及び 18 cm）。

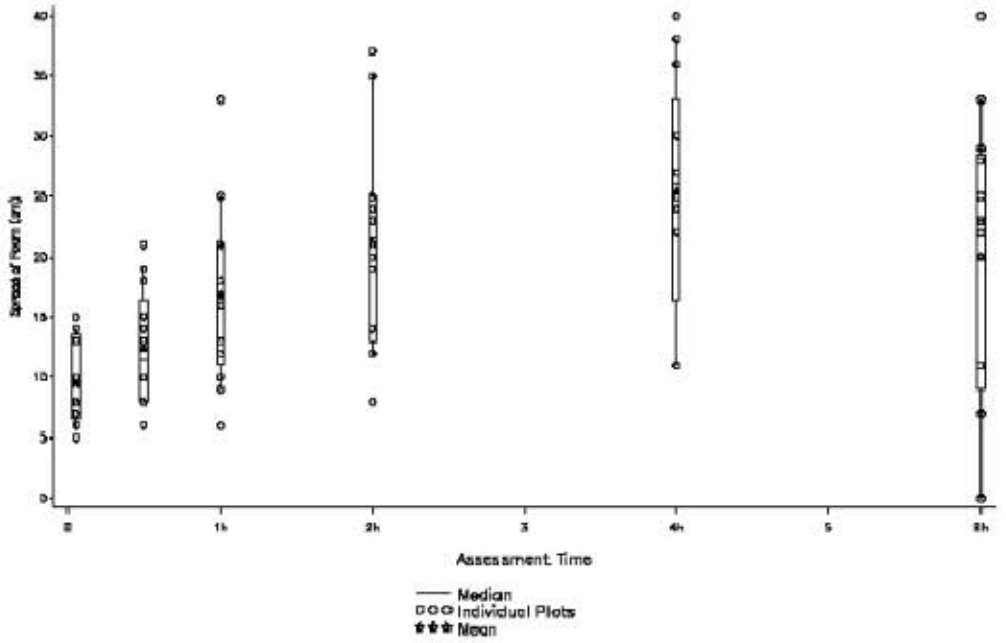


図 2.7.2.2-13 ^{99m}Tc 標識ブデソニドブデノファルクフォーム単回直腸内投与後の拡散
Source：BUF-4/BIO Clinical study report（5.3.3.2-1）Text Figure I

^{99m}Tc 標識ブデソニドブデノファルクフォーム単回直腸内投与後の被験者ごとのブデソニドフォームの拡散を表 2.7.2.2-12 に、大腸各部位の放射能分布を図 2.7.2.2-14 に示した。

直腸の放射能は、最初の 2 時間のうちに急激に低下し、2～6 時間後は緩徐に低下した。ただし、0～100%の大きな個体間変動が認められた。S 状結腸の遠位 2 分の 1 への拡散も迅速（30 分）で、この領域には安定して滞留し、30 分以降、総放射能の 21.0～27.4%を占めた。この S 状結腸の遠位 2 分の 1 には、すべての被験者において ^{99m}Tc 標識ブデソニドブデノファルクフォームが到達した。S 状結腸の近位 2 分の 1 には ^{99m}Tc 標識ブデソニドブデノファルクフォームが拡散し、放射能分布の最大値は 2 時間後であり（総放射能の 13.9%）、以降、4 時間後（12.2%）及び 6 時間後（12.9%）まで、比較的安定的に滞留した。この部位には、12 例中 9 例が到達した。下行結腸の遠位 3 分の 1 に認められた放射能レベルは 0～53%であり、4 時間後は 12.4%、6 時間後は 8.5%であった。この部位には、12 例中 5 例が到達しなかった。下行結腸の中間部 3 分の 1 で放射能が検出されたのは 12 例中 3 例であり、下行結腸の近位 3 分の 1 では 1 例のみであった。横行結腸で放射能が検出された症例はなかった。

表 2.7.2.2-12 ^{99m}Tc 標識ブデソニドブデノファルクフォーム単回直腸内投与後の被験者ごとのブデソニドフォームの拡散

被験者	性別	年齢（歳）	診察	炎症の範囲	最大拡散の長さ及び時間
1	男	28	左側大腸炎	下行結腸の上半分（70cm）	11cm（4h）
2	男	31	左側大腸炎	下行結腸の上半分（60cm）	40cm（4h）
3	男	50	左側大腸炎	下行結腸の上半分（80cm）	12cm（1h）
4	女	45	左側大腸炎	下行結腸の上半分（85cm）	36cm（4h）
5	女	42	左側大腸炎	下行結腸の上半分（50cm）	25cm（4h）
6	男	54	S 状結腸炎	S 状結腸（22cm）	33cm（6h）
7	男	38	左側大腸炎	下行結腸の上半分（90cm）	29cm（6h）
8	男	28	左側大腸炎	下行結腸の上半分（33cm）	30cm（4h）
9	男	31	左側大腸炎	下行結腸の上半分（50cm）	18cm（0.5h）
10	女	58	左側大腸炎	下行結腸の上半分（50cm）	27cm（4h）
11	男	34	左側大腸炎	下行結腸の上半分（炎症範囲の終わりが不明）	23cm（6h）
12	女	56	左側大腸炎	下行結腸の上半分（60cm）	38cm（4h）

Source：BUF-4/BIO Clinical study report（5.3.3.2-1）Text Table IX

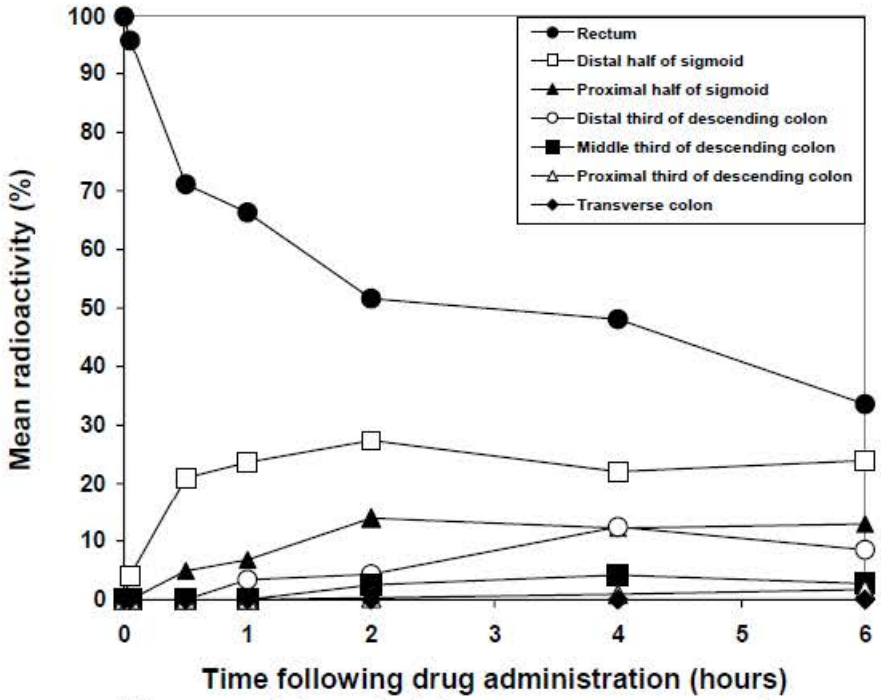


図 2.7.2.2-14 ^{99m}Tc 標識ブデソニドブデノファルクフォーム単回直腸内投与後の大腸各部位の放射能分布

Source：BUF-4/BIO Clinical study report（5.3.3.2-1）Text Figure II

均一性に関しては、なし、均一でない、均一の 3 段階で評価した。腹部部位ごとの放射能の均一性は、2 名の評価者によって評価した。それぞれの評価者の評価結果は、部位に係わらず相違があり、一致したのはまれであった。

コンセンサスデータにおいて、放射能は、横行結腸ではいずれの評価時点でも存在せず、下行結腸の近位 3 分の 1 では 1 例（2 時間及び 4 時間では均一でないに分類されたが、6 時間では均一に分類された）、下行結腸の中間部 3 分の 1 では 3 例（1 例は 4 時間で均一に分類された）、下行結腸の遠位 3 分の 1 では 7 例（2 例はそれぞれ 2 時間又は 4 時間で均一に分類された）が検出された。

S状結腸の近位2分の1では、放射能は9例で検出され、1例で均一であった。S状結腸の遠位2分の1では、放射能は12例で検出され、7例は少なくとも1評価時点で均一であった。

付着性に関しては、なし、悪い、普通、良好の4段階で評価した。腹部部位ごとの放射能の付着性は、2名の評価者によって評価した。それぞれの評価者の評価結果は、部位に係わらず不一致が多かった。

コンセンサスデータにおいて、放射能の付着性は、4時間では良く、6時間では悪くなった。4時間で、S状結腸の遠位2分の1では、4例で良好、4例で普通、3例で悪い、1例でなしであった。S状結腸の近位2分の1では、放射能の付着性は、2例で良好、5例で普通、1例で悪い、4例でなしであった。下行結腸の遠位3分の1では、放射能の付着性は、1例で良好、4例で普通、1例で悪いであった。下行結腸の中間部3分の1では、放射能の付着性が、普通が2例、悪いが1例であった。1例のみ、下行結腸の近位3分の1に放射能が検出され、6時間で付着性は良好であった。

2) 薬物動態

^{99m}Tc標識ブデソニドブデノファルクフォーム単回直腸内投与後の血清ブデソニド濃度の推移を図2.7.2.2-15、薬物動態パラメータを表2.7.2.2-13に示した。

C_{max}は、投与後1.5～6.0 hの間（中央値：3.0 h）で、0.767±0.456 ng/mL（平均値±標準偏差、以下同様）であった。$AUC_{0\text{-}8h}$は3.70±1.89 ng·h/mLであった。10例で他のパラメータを算出した結果、平均終末相のkは0.232 /h（平均値、以下同様）、終末相の$t_{1/2}$は3.66 hであり、$AUC_{0\text{-}24h}$は5.18 ng·h/mLであった。

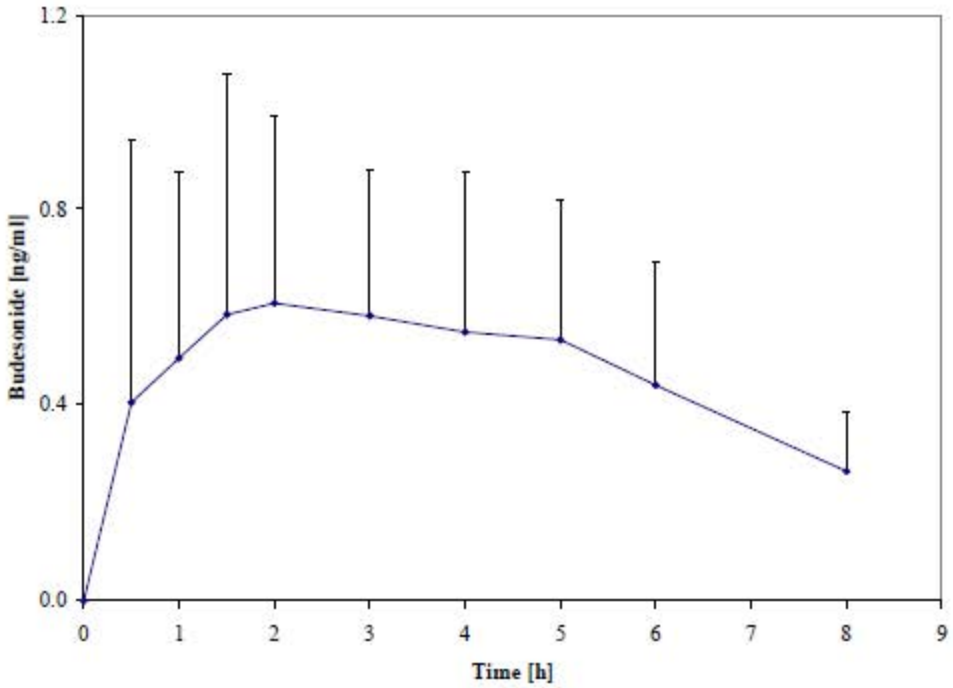


図2.7.2.2-15 ^{99m}Tc標識ブデソニドブデノファルクフォーム単回直腸内投与後の血清ブデソニド濃度の推移

Source：BUF-4/BIO Clinical study report（5.3.3.2-1）Text Figure III

表 2.7.2.2-13 ^{99m}Tc 標識ブデソニドブデノファルクフォーム単回直腸内投与後の薬物動態パラメータ

パラメータ	例数	平均±標準偏差
C_{max}（ng/mL）	12	0.767±0.456
$AUC_{0\text{-}8h}$（ng·h/mL）	12	3.70±1.89
$AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL）	10	5.18±2.42
T_{max}（h）	12	3.08±1.43（3.00）[a)]
k（h^{-1}）	10	0.232±0.103
$t_{1/2}$（h）	10	3.66±1.83

a) 中央値

Source：BUF-4/BIO　Clinical study report（5.3.3.2-1）Text Table X

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

（1）　薬物動態学的パラメータ

1）　日本人と外国人、健康人と潰瘍性大腸炎患者のブデソニドの薬物動態の比較

国内第Ⅰ相試験（AJG511/CP1）、海外第Ⅰ相試験（BUF-7/BIO）及び海外第Ⅰ相試験（BUF-4/BIO）における本剤（ブデソニドとして 2 mg）を直腸内単回投与した時のブデソニドの薬物動態パラメータを表 2.7.2.3-1 に示した。

国内第Ⅰ相試験（AJG511/CP1）、海外第Ⅰ相試験（BUF-7/BIO）、海外第Ⅰ相試験（BUF-4/BIO）の順で、T_{max} は 1.472±0.757 hr（平均値±標準偏差、以下同様）、2.14±1.28 hr、3.08±1.43 hr、C_{max} は 0.908743±0.554142 ng/mL、0.84±0.55 ng/mL、0.767±0.456 ng/mL、$AUC_{0-\infty}$ は 4.930±2.888 ng·hr/mL、5.36±3.60 ng·hr/mL、5.18±2.42 ng·hr/mL、$t_{1/2}$ は 3.996±2.241 hr、4.05±1.28 hr、3.66±1.83 hr であった。

日本人健康成人男性と外国人の健康な男性志願者の比較では、日本人の T_{max} が若干小さい傾向にあったが、C_{max}、$AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$ に大きな違いはなかった。また、外国人の健康な男性志願者と外国人の軽症から中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者の比較では、活動期潰瘍性大腸炎患者の T_{max} が若干大きい傾向にあったが、C_{max}、$AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$ に違いはなかった。

これらのことから、日本人と外国人、健康人と潰瘍性大腸炎患者における本剤直腸内投与時の薬物動態及び曝露量に大きな違いはないものと考えられた。

表 2.7.2.3-1　本剤直腸内単回投与時のブデソニドの薬物動態パラメータ

試験	国内第Ⅰ相試験 （AJG511/CP1）	海外第Ⅰ相試験 （BUF-7/BIO）	海外第Ⅰ相試験 （BUF-4/BIO[a)]）
対象	日本人健康成人男性	健康な男性志願者 （外国人）	軽症から中等症の活動期 潰瘍性大腸炎患者 （外国人）
例数	18	18	12
C_{max}（ng/mL）	0.908743±0.554142	0.84±0.55	0.767±0.456
$AUC_{0-\infty}$（ng·hr/mL）	4.930±2.888	5.36±3.60	5.18±2.42 [b) c)]
T_{max}（hr）	1.472±0.757（1.50）	2.14±1.28	3.08±1.43（3.00）
kel（hr^{-1}）	0.206±0.069	0.19±0.07	0.232±0.103 [b)]
$MRT_{0-\infty}$（hr）	5.266±1.245	6.36±1.73	—
$t_{1/2}$（hr）	3.996±2.241	4.05±1.28	3.66±1.83 [b)]
CL/F（L/min）	8.535±3.969	9.33±8.36	—

平均値±標準偏差（T_{max}：中央値）
a）^{99m}Tc 標識ブデソニド
b）n=10
c）AUC_{0-24}
Source：AJG511/CP1 総括報告書（5.3.3.1-1）表 11.4-1、BUF-7/BIO Clinical study report（5.3.3.1-2）Table 1、BUF-4/BIO Clinical study report（5.3.3.2-1）Text Table X

2）　日本人と外国人における蓄積性の比較

国内第Ⅰ相試験（AJG511/CP1）及び海外第Ⅰ相試験（BUF-7/BIO）における本剤（ブデソニドとして 2 mg）を単回及び反復直腸内投与した時のブデソニドの薬物動態パラメータを表 2.7.2.3-2

に示した。本剤は1日目に1日1回（午前8時）、2～5日目に1日2回（午前8時と午後8時）、直腸内投与した。

国内第I相試験（AJG511/CP1）のT_{max}は単回投与（1日目）1.472±0.757 hr（平均値±標準偏差、以下同様）、反復投与（5日目）1回目投与2.167±1.706 hr、2回目投与2.139±0.997 hr、C_{max}は単回投与（1日目）0.908743±0.554142 ng/mL、反復投与（5日目）1回目投与0.776802±0.525239 ng/mL、2回目投与0.692492±0.372510 ng/mLで大きな違いはなかった。また、$AUC_{0-\infty}$は単回投与（1日目）4.930±2.888 ng·h/mL、反復投与（5日目）1回目投与4.936±2.697 ng·h/mL、2回目投与4.812±2.521 ng·h/mLと同様で、蓄積性をAUCで検討した結果、AJG511の1日2回反復投与において蓄積性は認められなかった。

海外第I相試験（BUF-7/BIO）においては、T_{max}は単回投与時2.14±1.28 hr、反復投与時1.81±0.88 hr、C_{max}は単回投与時0.84±0.55 ng/mL、定常状態では0.90±0.49 ng/mLで、T_{max}及びC_{max}には、1日目と5日目との間に有意差は認められなかった（p=0.172及びp=0.313）。また、1日目のAUC_{∞}は5.36±3.60 ng·h/mL、5日目のAUC_{ss}は4.30±2.58 ng·h/mLで、有意差は認められなかった（p=0.051）。

このように日本人及び外国人に本剤を直腸内に反復投与しても単回投与と比べ、血清中ブデソニドの増加は認めらなかったことから、本剤を反復投与しても蓄積性はないものと考えられた。

表2.7.2.3-2　本剤直腸内投与時（1日目1回/日、2～5日目2回/日）のブデソニドの薬物動態パラメータ

試験	国内第I相試験（AJG511/CP1）			海外第I相試験（BUF-7/BIO）	
対象	日本人健康成人男性			健康な男性志願者（外国人）	
例数	18			18	
	1日目	5日目		1日目	5日目
	単回投与	1回目投与 a)	2回目投与 b)	単回投与	定常状態 c)
C_{max}（ng/mL）	0.908743 ±0.554142	0.776802 ±0.525239	0.692492 ±0.372510	0.84 ±0.55	0.90 ±0.49
$AUC_{0-\infty}$（ng·hr/mL）	4.930±2.888	4.936±2.697	4.812±2.521	5.36±3.60	4.30±2.58
T_{max}（hr）	1.472±0.757（1.50）	2.167±1.706（2.00）	2.139±0.997（2.00）	2.14±1.28	1.81±0.88
kel（hr^{-1}）	0.206±0.069	－	0.116±0.035	0.19±0.07	—
$MRT_{0-\infty}$（hr）	5.266±1.245	－	－	6.36±1.73	—
$t_{1/2}$（hr）	3.996±2.241	－	6.516±2.032	4.05±1.28	—
CL/F（L/min）	8.535±3.969	－	－	9.33±8.36	10.10±5.14

平均値±標準偏差（T_{max}：中央値）
a）C_{max}（0-12h）、AUC_{0-12}、T_{max}（0-12h）
b）C_{max}（12-24h）、AUC_{12-24}、T_{max}（12-24h）、kel（12h-t）、$t_{1/2}$（12h-t）
c）5日目のT_{max}は5日目の1回目投与と2回目投与のT_{max}の平均、C_{max}は5日目の1回目投与と2回目投与の最大濃度の平均、AUC_{ss}は5日目の$AUC_{96-120h}$の1/2、Cl/FはAUC_{ss}を用いて算出
Source：AJG511/CP1総括報告書（5.3.3.1-1）表11.4-1、表11.4-2、BUF-7/BIO Clinical study report（5.3.3.1-2）Table 1

(2) 薬力学

1) 日本人と外国人の顆粒球及びリンパ球の変化の比較

国内第Ⅰ相試験（AJG511/CP1）及び海外第Ⅰ相試験（BUF-7/BIO）における本剤（ブデソニドとして 2 mg）を 1 日目に単回、2～5 日目に 1 日 2 回直腸内投与した時の 1 日目及び 5 日目の顆粒球分率及びリンパ球分率の抑制率を表 2.7.2.3-3 に示した。

海外第Ⅰ相試験（BUF-7/BIO）では、5 日目に観察された変化（顆粒球数の増加：20±19%、リンパ球数の減少：15±15%）は、1 日目の変化（顆粒球数の増加：17±17%、リンパ球数の減少：15±12%）と同様であり、累積作用は認められなかった。

国内第Ⅰ相試験（AJG511/CP1）では、顆粒球分率の抑制率は、1 日目で-2.7±5.0%、5 日目で-5.3±7.7%であった。リンパ球分率の抑制率は、1 日目で 3.8±9.1%、5 日目で 4.0±14.8%であった。

表 2.7.2.3-3 本剤直腸内投与時（1 日目 1 回/日、2～5 日目 2 回/日）の顆粒球分率及びリンパ球分率の抑制率（%）

試験		国内第Ⅰ相試験（AJG511/CP1）	海外第Ⅰ相試験（BUF-7/BIO）
対象		日本人健康成人男性	健康な男性志願者（外国人）
例数		18	18
顆粒球分率	1 日目	-2.7±5.0	-17±17
	5 日目	-5.3±7.7	-20±19
リンパ球分率	1 日目	3.8±9.1	15±12
	5 日目	4.0±14.8	15±15

平均値±標準偏差
Source：AJG511/CP1 総括報告書（追補）（5.3.3.1-1）表 3-1、BUF-7/BIO Clinical study report（5.3.3.1-2）Table 2

国内第Ⅰ相試験（AJG511/CP1）における顆粒球数及びリンパ球数の AUC の治験薬間比較では、プラセボ群と比較したときの本剤群の逆対数変換後の比の点推定値は、顆粒球数の AUC で 1 日目 1.116（比の 90%信頼区間は 1.050～1.186）、5 日目 1.270（比の 90%信頼区間は 1.158～1.393）、リンパ球数の AUC で 1 日目 0.994（比の 90%信頼区間は 0.965～1.024）、5 日目 1.019（比の 90%信頼区間は 0.968～1.073）であった。即ち、本剤直腸内投与時の顆粒球数の AUC は、プラセボに比較し、1 日目は 11.6%、5 日目は 27.0%の増加が認められた。一方、リンパ球数の AUC は、プラセボに比較し変化は認められなかった（表 2.7.2.2-7 参照）。

2) 日本人と外国人の血漿中コルチゾール濃度変化の比較

国内第Ⅰ相試験（AJG511/CP1）及び海外第Ⅰ相試験（BUF-7/BIO）における本剤（ブデソニドとして 2 mg）を 1 日目に単回、2～5 日目に 1 日 2 回直腸内投与した時の 1 日目及び 5 日目のコルチゾール濃度及び 24 時間血漿中コルチゾール濃度 AUC を表 2.7.2.3-4 に示した。

日本人及び外国人ともに、血漿中コルチゾール濃度は、午前 8 時が高く、午後 8 時が低かった。血漿中コルチゾール濃度には日内変動があるため、24 時間血漿中コルチゾール濃度 AUC で比較すると、日本人では 1 日目 1386.8±291.0 ng·h/mL に対し 5 日目 1079.6±450.4 ng·h/mL、外国人では 1 日目 1391±425 ng·h/mL に対し 5 日目 1151±417 ng·h/mL であり、ともに同程度の低下が認められた。

表 2.7.2.3-4　本剤直腸内投与時（1 日目 1 回/日、2～5 日目 2 回/日）の
血漿中コルチゾール濃度及び 24 時間血漿中コルチゾール濃度 AUC

試験		国内第 I 相試験（AJG511/CP1）		海外第 I 相試験（BUF-7/BIO）	
対象		日本人健康成人男性		健康な男性志願者（外国人）	
例数		18		18	
		血漿中コルチゾール濃度（ng/mL）	血漿中コルチゾール濃度 AUC（ng·h/mL）	血清コルチゾール濃度（ng/mL）	血漿中コルチゾール濃度 AUC（ng·h/mL）
評価日	時間	平均±標準偏差	平均±標準偏差	平均±標準偏差	平均±標準偏差
1 日目	午前 8 時	93.4±33.2	1386.8±291.0	191.2±33.4	1391±425
	午後 8 時	47.2±18.8		29.9±17.1	
2 日目	午前 8 時	102.8±32.5	–	149.9±47.9	–
	午後 8 時	45.3±22.8		54.8±29.3	
3 日目	午前 8 時	100.7±53.6		187.2±49.9	
	午後 8 時	43.5±23.1		42.8±26.0	
4 日目	午前 8 時	93.7±48.6		172.1±53.6	
	午後 8 時	38.7±19.6		45.9±26.2	
5 日目	午前 8 時	85.9±43.0	1079.6±450.4	161.0±39.7	1151±417
	午後 8 時	45.9±24.0		29.2±21.3	
6 日目	午前 8 時	106.3±49.6	–	120.3±34.1	–

Source：AJG511/CP1 総括報告書（5.3.3.1-1）表 14.4-30、表 11.4-7、BUF-7/BIO Clinical study report（5.3.3.1-2）Table 3

（3）　薬物動態学的薬物相互作用

ヒト肝ミクロソームでは、ブデソニドは 1130 ng/mL で CYP3A4/5 による代謝を阻害し、IC_{50} は 1130 ng/mL を超えるものと推定された。そのほかの CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2D6 及び CYP2E1）の阻害は認められなかった。また、ブデソニドによる CYP 酵素の時間依存的阻害及び代謝依存的阻害についても、ほとんど又はまったく認められなかった。国内第 I 相試験（AJG511/CP1）において、AJG511（2 mg）をヒトに直腸内投与したときの C_{max} は 0.909 ng/mL（2.11 nmol/L）と非常に低い濃度であることから、ブデソニドが CYP3A4 を阻害することによる薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられる〔添付資料番号 5.3.2.3-1〕。

ブデソニドは CYP3A4 の基質であり、その代謝は CYP3A 阻害剤により阻害される。健康成人に対するブデソニド 3 mg とケトコナゾール 200 mg の併用により、ブデソニドの $AUC_{0\text{-}24h}$ はブデソニド単剤投与時と比較して 6.5 倍上昇したとの報告がある[9]。さらに、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 倍上昇したという報告もある[10]。このように、ブデソニドは CYP3A4 の阻害剤との併用により、臨床上無視できない全身曝露量の上昇が起き得る可能性があると考えられた。しかしながら、AJG511 は直腸内に投与するフォーム剤であることから、ブデソニドは近位大腸と比べて CYP3A4 発現量がはるかに少ない遠位大腸で吸収される[11]。また、直腸内投与されたブデソニドは、遠位大腸で吸収されたあと腸静脈から大静脈に入るため、経口投与されたブデソニドよりも肝初回通過効果を受けにくい可能性が高い。これらのことから、ブデソニドの直腸内投与では、経口投与の場合に比べて CYP3A4 を介した薬物間相互作用が起こりにくいと考えられる。このことは、小腸内に投与されたブデソニドは、併用投与した CYP3A4 阻害剤（ケトコナゾール）によって顕著な代謝阻害を受け、バイオアベイラビリティが約 2 倍に増加

したが、結腸内に投与した場合はケトコナゾールによる影響を受けなかったという Seidegård の報告から支持される[12]。

ヒト培養肝細胞において、ブデソニドによる CYP 分子種の酵素活性及び mRNA 発現の顕著な誘導はみられなかった〔添付資料番号：5.3.2.3-2 参照〕。一方で、ブデソニドはヒト LS180 細胞及びマウス（*in vivo*, 25 mg/kg で 4 日間反復経口投与）において PXR を活性化することが示されたが[5]、これらはいずれも臨床における C_{max}（国内第 I 相試験（AJG511/CP1）で 0.909 ng/mL（2.11 nmol/L））又は投与量（1 回 2 mg を 1 日 2 回、約 0.06 mg/kg/day）と比べて、極めて高濃度又は高投与量での効果であることから、ブデソニドにより臨床的に問題となる酵素誘導が生じる可能性は低いと考えられる。

ブデソニドは *in vitro* で P-gp の弱い基質である可能性が示唆された。また、BCRP に対しては基質ではないことが示された。これらの結果から、ブデソニドは P-gp 又は BCRP を阻害されることにより、臨床上問題となる薬物相互作用を受ける可能性は低いと考えられる。また、ブデソニドは *in vitro* で P-gp 及び BCRP に対する阻害作用を示し、その IC_{50} はそれぞれ 9.78 及び 43.1 μmol/L であった。株細胞を用いた *in vitro* 試験では、ブデソニドは添加濃度 10 μmol/L 以上において PXR を介した P-gp の誘導効果を有する可能性があるとした報告がある[13]。しかしながら、国内第 I 相試験（AJG511/CP1）でヒトに AJG511 を単回投与（2 mg）したときの血漿中ブデソニド濃度の平均 C_{max} 値は 0.909 ng/mL（2.11 nmol/L）であり、この濃度は阻害又は誘導がみられた濃度と比較して極めて低いといえる。トランスポーターの阻害については、より IC_{50} 値が低値であった P-gp に対して、薬物相互作用ガイドライン（最終案）[14]に従って$[I_1]/IC_{50}$（$[I_1]$は総 C_{max}（非結合型薬物と結合型薬物濃度の総和））及び$[I_2]/IC_{50}$（$[I_2]$は阻害薬の投与量/250 mL）を算出したところ、$[I_1]/IC_{50}$ = 0.0002<0.1、$[I_2]/IC_{50}$＝（2 mg/250 mL）/（9.78 μmol/L）=1.9（分子量を 430.53 として算出）<10 であり、いずれも基準を下回った。以上のことから、ブデソニドが P-gp 又は BCRP を阻害又は誘導することにより、臨床上問題となる薬物相互作用を生じる可能性は低いと考えられる。

ブデソニドは *in vitro* で OATP1B1 の基質にならないか、又は弱い基質である可能性が示唆された。また、OATP1B3 に対しては基質ではないことが示された。さらにブデソニドは *in vitro* で OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害しなかった。これらの結果から、ブデソニドは OATP1B1 又は OATP1B3 を介した薬物相互作用を生じる可能性は低いと考えられる。

2.7.2.4　特別な試験

該当する試験は実施していない。

2.7.2.5　付録

表 2.7.2.5-1　薬物動態試験の要約（血漿中ブデソニド濃度）

試験番号	試験デザイン	試験の目的	対象患者	投与被験者数(男/女)	投与期間（投与時期）	投与量	パラメータの平均値±標準偏差（単回投与）							添付資料番号
							C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	kel (hr^{-1})	$MRT_{0-\infty}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/min)	
AJG511/CP1	プラセボ対照無作為化二重盲検	薬物動態試験	日本人健康成人男性	18 [a] (18/0)	1 日間（朝投与）＋4 日間（朝夕投与）	AJG511 単回:2 mg/日 反復:4 mg/日	0.908743 ±0.554142	1.472 ±0.757	4.930 ±2.888	0.206 ±0.069	5.266 ±1.245	3.996 ±2.241	8.535 ±3.969	5.3.3.1-1 評価資料
BUF-7/BIO	非盲検単一施設単回投与及び反復投与	薬物動態試験	健康な男性志願者（外国人）	18 (18/0)	1 日間（朝投与）＋4 日間（朝夕投与）	ブデノファルクフォーム 単回:2 mg/日 反復:4 mg/日	0.84 ±0.55	2.14 ±1.28	5.36 ±3.60	0.19 ±0.07	6.36 ±1.73	4.05 ±1.28	9.33 ±8.36	5.3.3.1-2 参考資料
BUF-4/BIO	非盲検単回投与	薬物動態試験	軽度から中等度の活動期潰瘍性大腸炎患者（外国人）	12 (8/4)	1 日間（単回）（朝食後投与）	ブデノファルクフォーム [b] 単回:2 mg/日	0.767 ±0.456	3.08 ±1.43	5.18 ±2.42 [c]	0.232 ±0.103 [c]	—	3.66 ±1.83 [c]	—	5.3.3.2-1 参考資料

a) AJG511 投与被験者数
b) ^{99m}Tc 標識ブデソニド
c) n=10

目　次

2.7.3　臨床的有効性 3
2.7.3.1　背景及び概観 3
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 6
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 32
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 64
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 70
2.7.3.6　付録 71

略号一覧

略号	内容
ACTH	副腎皮質刺激ホルモン
AJG511	ブデソニド 2 mg 注腸フォーム剤
CAI	臨床活性指数
DAI	疾患活動性指数
eCRF	電子症例報告書
FAS	最大の解析対象集団
FDA	米国食品医薬品局
ITT 集団	全評価対象集団
LOCF	最終観察値をそれ以降の値に外挿する方法
MMDAI	Modified Mayo Disease Activity Index
POC	概念実証
PPS、PP 集団	治験実施計画書に適合した対象集団
R	直腸
S	S 状結腸
^{99m}Tc	99m テクネチウム
ブデソニドフォーム	ブデソニド 2 mg 注腸フォーム剤（Salix Pharmaceuticals Inc.における治験薬の名称）
ブデノファルクフォーム	ブデソニド 2 mg 注腸フォーム剤（Dr. Falk Pharma GmbH における治験薬の名称）