

コレチメント錠 9 mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容に対する責任はフェリング・ファーマ株式会社にあり、当該製品の適正使用以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

フェリング・ファーマ株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

目次

1.5.1	起原又は発見の経緯	4
1.5.1.1	起原.....	4
1.5.1.2	開発の根拠.....	4
1.5.1.2.1	潰瘍性大腸炎.....	4
1.5.1.2.2	潰瘍性大腸炎に対する治療.....	5
1.5.1.2.3	本剤の開発意義・目的.....	5
1.5.1.3	非臨床試験及び臨床試験の実施の経緯.....	6
1.5.1.3.1	非臨床開発の経緯.....	6
1.5.1.3.2	臨床開発の経緯.....	6
1.5.1.4	開発の概略.....	9
1.5.1.4.1	品質の概要.....	9
1.5.1.4.2	非臨床試験の概要.....	9
1.5.1.4.3	臨床試験の概要.....	10
1.5.2	治験相談の経緯	14
1.5.3	本剤の特徴及び有用性	14
1.5.4	予定する効能又は効果、用法及び用量	15
1.5.5	参考文献	15

図の目次

図 1.5-1	開発の経緯図.....	8
---------	-------------	---

略語・用語の定義一覧

略語及び用語	英語での説明又は定義	日本語での説明又は定義
CI	Confidence interval	信頼区間
CIR	Controlled Ileal Release	腸溶性徐放
CIOMS	Council for International Organization of Medical Science	国際医科学機構評議会
CYP3A4	Cytochrome P450 3A4	チトクローム P450 3A4
DEREK	-	in silico毒性予測システム
EP	European Pharmacopoeia	ヨーロッパ薬局方
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
MMX	Multi-Matrix System	マルチマトリックスシステム
MPO	Myeloperoxidase	ミエロペルオキシダーゼ
QOL	Quality of Life	生活の質
SBA	Summary Basis of Approval	承認審査概要（米国）
SIBDQ	Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire	炎症性腸疾患に関する簡易問診票
TNBS	Trinitrobenzene Sulfonic Acid	トリニトロベンゼンスルホン酸
UCDAI	Ulcerative Colitis Disease Activity Index	潰瘍性大腸炎の疾患活動指数
WHO	World Health Organization	世界保健機関
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire	仕事の生産性及び活動障害に関する質問票
5-ASA	5- Aminosalicylic Acid (mesalazine)	5-アミノサリチル酸

薬物動態パラメータ

AUC	Area under the drug (plasma) curve	血漿中薬物濃度時間曲線下面積
AUC _{inf}	Area under the drug (plasma) concentration-time curve (time 0 to infinity)	血漿中薬物濃度時間曲線下面積（0～無限大）
AUC _t	Area under the drug (plasma) concentration-time curve from dosing up to time t, where t is the last time point at which the concentration is above the lower limit of quantification.	薬剤投与から t 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積、t 時間は定量下限値を上回る最終時点
C _{max}	Maximum plasma concentration observed	最高血漿中濃度
MRT	Mean Residence Time	平均滞留時間
T _{max}	Time to maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
t _{1/2}	Terminal elimination half-life	血漿中濃度半減期

1.5.1 起原又は発見の経緯

1.5.1.1 起原

FE 999315（以下、本剤）は、有効成分としてブデソニドを含有し、マルチマトリックスシステム（MMX）と呼ばれる持続放出型薬物送達技術により、標的臓器である大腸に薬剤を送達させるように設計された pH 依存型の徐放性経口製剤である。

ブデソニドは、海外で 1981 年より、国内では 2002 年より、その優れた抗炎症作用から広く医薬品として用いられている副腎皮質ステロイドである。ブデソニドは、肝初回通過効果を強く受けるため、他の副腎皮質ステロイドよりも生物学的利用率が低く、その代謝物の副腎皮質ステロイド活性も弱いことから、全身性の作用が少ないことが知られている(1)。MMX は、持続放出型薬物送達技術であり、潰瘍性大腸炎治療において標的臓器へ薬物を送達させる方法である。MMX により、ブデソニドが標的臓器の大腸へ送達され、その後、緩徐に放出され大腸全体に持続的に分布することから、本剤は、他の経口副腎皮質ステロイドよりも遠位大腸病変の治療に適しており、活動期潰瘍性大腸炎の局所治療が可能な製剤である。

1.5.1.2 開発の根拠

1.5.1.2.1 潰瘍性大腸炎

潰瘍性大腸炎は、大腸に発症する慢性炎症性腸疾患であり、国内の潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針 令和 2 年度 改訂版（令和 3 年 3 月 31 日）(2)によると、「主として粘膜を侵し、しばしばびらんや潰瘍を形成する大腸の原因不明のびまん性非特異性炎症である。」と定義されており、世界保健機関（WHO）の Council for International Organization of Medical Science（CIOMS）国際医学機構評議会で定められた名称と概念は、「主として粘膜と粘膜下層をおかす、大腸、とくに直腸の特発性、非特異性の炎症性疾患。30 歳以下の成人に多いが、小児や 50 歳以上の年齢層にもみられる。原因は不明で、免疫病理学的機序や心理学的要因の関与が考えられている。通常、血性下痢と種々の程度の全身症状を示す。長期にわたり、かつ大腸全体をおかす場合には悪性化の傾向がある。」である。

炎症性腸疾患の患者数は年々増加しており、国内では、潰瘍性大腸炎の患者数は年々 10000～15000 人程度増加しており、2015 年の潰瘍性大腸炎の罹患患者数は約 22 万人である。90%以上が軽症～中等症の患者とされ、患者の発病年齢は比較的若年であり、30～39 歳が最も多く、性差は見られない(3)。

潰瘍性大腸炎の臨床像として、粘血便、下痢、腹痛、軟便を主症状とし、主症状以外にも腸管合併症や腸管外合併症を伴うことがある。多くの場合は、症状の増悪・再燃（活動期）と無症状期間（寛解期）が断続的に繰り返され、生涯続く慢性疾患であることから、患者の生活の質（QOL）に重大な影響を及ぼし、患者にとって負担が大きい疾患である(4)。

1.5.1.2.2 潰瘍性大腸炎に対する治療

現在、潰瘍性大腸炎に対する根治的な薬物療法は存在せず、本疾患の治療では寛解の導入と維持、QOLの改善、合併症の抑制が目的となり(5)(6)、重症度や罹患範囲並びにQOLを考慮し、活動期には寛解導入治療を行い、寛解導入後は、寛解維持治療を行う。治療の中心は内科的治療であり、軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎の寛解導入における薬物療法では、主に重症度と罹患範囲に応じて薬剤を選択する。潰瘍性大腸炎の治療指針(2)によると、軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎の寛解導入における治療では、左側大腸炎型並びに全大腸炎型に対しては、5-アミノサリチル酸(5-ASA)経口剤、5-ASA注腸剤、ステロイド注腸剤、ブデソニド注腸フォーム剤を用い、中等症で炎症反応が強い場合や、これらの製剤により改善が認められない場合は、プレドニゾロンを経口投与すること、直腸部に炎症を有する場合は5-ASA坐剤を使用することが推奨されている。また、直腸炎型に対しては、5-ASA経口剤、5-ASA注腸剤、ステロイド注腸剤、ブデソニド注腸フォーム剤に加え5-ASA坐剤及びステロイド坐剤を用いることが推奨されている。なお、近年、標準治療の5-ASA製剤不耐患者が増加しており、製剤を変更又は追加する場合、主にステロイド剤が使用されることが報告されている(7)。

副腎皮質ステロイド剤は、上述のとおり、潰瘍性大腸炎治療において重要な一翼を担っており、従来の全身性副腎皮質ステロイド剤(プレドニゾン及びプレドニゾロン)は、活動期潰瘍性大腸炎の寛解導入に有効であり、作用の発現は通常5-ASA製剤より早く、軽症～中等症の潰瘍性大腸炎に対し、経口剤又は局所製剤が推奨されている。しかしながら、投与期間が長期になると、副腎抑制、高血圧、耐糖能障害、白内障、骨粗鬆症、骨壊死、精神障害、及び様々なクッシング様症状などの多くの臨床的に重大な全身性の副作用が認められている(8)(9)(10)。

したがって、軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎の治療においては、寛解導入に有効だけではなく、従来の副腎皮質ステロイド剤と比べ、より安全な新規のステロイド治療の治療選択肢が必要であると考えられる。本剤は、局所作用型の副腎皮質ステロイドであるブデソニドを含有するMMX製剤であり、投与期間を通じて十分な量の有効成分を大腸に送達でき、全身性の副作用も軽減できるため、軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者における寛解導入に対する新たな治療選択肢として有用であると考えられる。

1.5.1.2.3 本剤の開発意義・目的

ブデソニドは、従来の副腎皮質ステロイドと同様の効果を示し、強い肝初回通過効果により経口投与後バイオアベイラビリティが低いために、全身性の副作用を軽減できる合成副腎皮質ステロイドである。この特性により、様々な適応症に対し多くの剤形のブデソニド製剤が治療に用いられており、炎症性腸疾患治療においても使用されている。一方、本剤の持続放出型薬物送達技術であるMMXは、主にpH依存性フィルムコーティング及び放出制御ポリマーを含むマルチマトリックス錠で構成されており、pH耐性アクリル共重合体によるフィルムコーティングにより、錠剤がpH7以上の環境に達するまで薬剤の放出を遅延させる。これにより標的臓器である大腸内で腸溶性剤が溶解し、薬剤放出を開始する。さらに、MMXの親水性マトリックスポリマーは、水に触れると膨張して溶出を遅延させる高粘性ゲルを生成し、有効成分を大腸全体に持続的に緩徐に分布させる。このように、本剤はMMXにより大腸に局限した薬理作用を発揮することが可能であり(11)、その通過及び崩壊特性、並びに薬物放出プロファイルから、回腸に局限したクローン病よりも潰瘍性大腸炎の治療に適していると考えられている。

また、本剤は1日1回の経口投与であることから、服薬が簡便であり、患者の服薬コンプライアンスの向上につながる利便性の高い製剤である。

以上より、MMX 製剤技術を用いた本剤は、潰瘍性大腸炎の標的臓器である大腸にのみ有効成分を到達させ分布させることができ、既存の副腎皮質ステロイド剤と比べ全身性の副作用の軽減が期待できること、及び1日1回の経口投与で高いアドヒアランスが期待出来ることから、潰瘍性大腸炎が難治性炎症性腸管障害であり患者の状態や治療への反応性を考慮して治療法を選択する必要があることを考えると、本剤は、日本人の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者の治療上のアンメットメディカルニーズを満たし、医療上のベネフィットをもたらすものと考え、本剤の開発を行うこととした。

1.5.1.3 非臨床試験及び臨床試験の実施の経緯

1.5.1.3.1 非臨床開発の経緯

本剤の有効成分であるブデソニドは、単剤及び他の医薬品との配合剤として臨床使用されており、様々な適応をもつブデソニド製剤の開発過程で広範な非臨床試験が実施されている。したがって、ブデソニドの薬理作用、薬物動態プロファイル及び毒性プロファイルは十分に明らかにされている。本申請の非臨床試験はブデソニドの公表論文の非臨床成績を中心に纏めた。さらに本剤 9 mg 錠とブデソニドの腸溶性徐放 (CIR) 製剤 Entocort 3 mg カプセル (米国製、欧州の参照薬 Entocort CR に相当) の毒性及びトキシコキネティクスを比較するカニクイザル 4 週間経口反復投与毒性試験 [4.2.3.2-1]、並びに不純物 17-カルボキシブデソニドのビーグル犬 90 日間反復投与毒性試験 [4.2.3.7.6-1]、2 つの *in vitro* 遺伝毒性試験 [4.2.3.7.6-3、4.2.3.7.6-4]、及び *in silico* 毒性予測システム (DEREK) 分析を行った [4.2.3.7.6-2]。

1.5.1.3.2 臨床開発の経緯

本剤の開発の経緯図を図 1.5-1 に示す。

「軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎」を適応とした本剤の臨床開発は、海外で先行して進められ、2013 年に米国で初めて承認されて以来、軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎を適応として本剤 9 mg 錠が 2023 年 3 月現在、世界 75 以上の国又は地域で承認されている。

国内では、「軽症から中等症の活動期潰瘍性大腸炎」を予定する効能又は効果として、海外で実施した第 I 相試験 3 試験、第 II 相試験 2 試験、第 III 相試験 4 試験、第 IIIb 相試験 1 試験の結果を踏まえ (1.5.1.4 開発の概略)、日本人及び白人の健康成人を対象とした国内第 I 相試験 1 試験、軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内第 III 相試験 1 試験を実施した。

本製造販売承認申請の臨床データパッケージを [2.5 臨床に関する概括評価] に示した。評価資料は、国内試験 2 試験 (日本人及び白人健康成人男性を対象とした国内第 I 相試験 000232 試験、日本人の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内第 III 相試験 000234 試験) 及び海外試験 2 試験 (軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外第 III 相試験 CB-01-02/01 試験及び CB-01-02/02 試験) の計 4 試験とした。参考資料は、海外試験 9 試験 (外国人の健康成人を対象とした海外第 I 相試験 CRO-PK-06-178 試験、CRO-01-28 試験、CRO-PK-03-105 試験、中等症 (軽症含む) の活動期左側潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外第 II 相試験 CRO-03-53 試験、軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外第 II 相試験 CB-01-02/05 試験、寛解維持期の潰瘍性大腸炎患者を対象とし

た海外第Ⅲ相試験 CB-01-02/04 試験、5-ASA 経口剤が奏効しない軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外第Ⅲb 相試験 C2011-0401 試験、CB-01-02/01 試験の継続試験の海外第Ⅲ相試験 CB-01-02/06 試験、日常診療における軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者に対する有効性を評価した多施設、前向き観察コホート研究 000217 試験) とした。

ブデソニド

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

Date: 28 Apr 2023

; Ver.2.0

Supersedes: 1.0

Page 8 of 16

試験項目	資料番号	
	◎ : 評価資料	
反復投与毒性試験	◎ 4.2.3.2-1	
その他の毒性試験	◎ 4.2.3.7.6-1, 3, 4	
その他の毒性試験	4.2.3.7.6-2	
(日本人対象) Phase I	◎ 5.3.3.1-1	
Phase III	◎ 5.3.5.1-1	
治験相談 (対面助言)		
(海外) Phase III	◎ 5.3.5.1-4	
Phase III	◎ 5.3.5.1-5	
Phase I	5.3.1.1-1	
Phase I	5.3.3.1-2	
Phase I	5.3.3.1-3	
Phase II	5.3.5.1-2	
Phase II	5.3.5.1-3	
Phase III	5.3.5.1-6	
Phase III b	5.3.5.1-7	
非介入試験	5.3.5.4-1	

図 1.5-1 開発の経緯図

1.5.1.4 開発の概略

1.5.1.4.1 品質の概要

製造販売承認申請製剤は海外で市販されている製剤と同一製剤である。本剤は、有効成分として1錠中ブデソニドを9 mg含有する錠剤である。原薬は局外規収載品である。原薬の規格及び試験方法は、局外規及びヨーロッパ薬局方（EP）を踏まえて設定した。また、本剤の規格及び試験方法は、実測値、安定性試験及びロット分析の結果に加え、フェリング社が海外で設定している規格及び試験方法を考慮して設定した。

製剤の安定性は、フェリング社において長期保存試験（25±2°C、60±5%RH）、中間的試験（30±2°C、65±5%RH）、加速試験（40±2°C、75±5%RH）及び光安定性試験を実施して評価した。製剤の有効期間は3年とした。

1.5.1.4.2 非臨床試験の概要

In vitro 薬理試験では、ブデソニドは副腎皮質ステロイド受容体に対して極めて高い親和性を示した。しかし、その代謝物6β-ヒドロキシブデソニド及び16α-ヒドロキシプレドニゾロンははるかに低い効力しか示さなかった。他の副腎皮質ステロイドと同様に、培養細胞からの各種炎症性メディエーター及び炎症誘発性サイトカインの遊離を阻害した。*In vivo* 薬理試験では、クローン病又は潰瘍性大腸炎の動物モデルであるラットオキサゾロン誘発結腸炎、酢酸誘発急性結腸炎、及びトリニトロベンゼンスルホン酸（TNBS）誘発結腸炎では、ブデソニドの経口、皮下、又は直腸内に投与すると組織学的に炎症が抑制され、組織ミエロペルオキシダーゼ（MPO）活性が低下した。一方、胸腺萎縮やTリンパ球減少などの全身作用は弱かった。安全性薬理試験では、中枢神経系、心血管系、及び呼吸器系の機能に影響は認められなかった。

経口投与後、吸収は速いが、化合物は肝で速やかに代謝され、その後不活性化される。カニクイザルに本剤とEntocortカプセルを経口投与した時の血漿中濃度を比較すると、本剤のC_{max}及び曝露はEntocortカプセルより小さく、T_{max}も延長傾向にあった。反復投与による蓄積性は見られなかった。静脈内投与するとブデソニドは組織に広く分布し、副腎のような内分泌器官や生殖器官へ取り込まれ、妊娠動物の胎児や胎盤に放射活性が認められた。ヒト血漿タンパク質結合は88.3%であった。

In vitro 代謝試験から、ブデソニドは肝のチトクロームP450アイソザイム3A（CYP3A）で代謝され、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となった。これらの代謝物はいずれも薬理学的には不活性である。イヌに静脈内又は経口投与すると、放射活性の大部分（約80%）は糞中に排泄され、ブデソニド及び／又は生成された代謝物は主に胆汁中に排泄されることが示唆された。ヒト組換えCYP3A4に対してブデソニドは代謝を阻害しなかった。*In vivo* でのCYP3A誘導の影響は小さいと考えられる。ヒト肝組織ではCYP3Aは誘導されなかった。

単回投与毒性試験では、マウス及びラットのLD₅₀値は、静脈内投与では約100 mg/kg、腹腔内投与では約150～300 mg/kg、皮下投与では約50～100 mg/kg、経口投与では3200 mg/kgより大であった。イヌの皮下投与のLD₅₀値は173 mg/kgであった。これらの用量は、それぞれ予定臨床用量9 mg（体重60 kgで0.15 mg/kg）の333倍以上で、安全域が大きいことが示された。反復投与毒性試験では、ブデソニド投与に関連する毒性は副腎皮質ステロイドの他の薬物から予想される毒性と一致し、本薬に特異的な毒性は認められなかった。高用量のブデソニドを長期間投与した場合、体重減少、副腎抑制を

もたらず。これらの作用は治療を中止すると可逆的であり、ブデソニドの毒性は極めてよく理解されており、管理可能と考えられる。遺伝毒性試験では、ブデソニド遺伝毒性を示さなかった。ブデソニドはマウスを用いた 91 週間の生涯経口投与試験で発がん性を示さなかったと報告されている(12)。しかし、ブデソニドはラット 104 週間飲水投与がん原性試験では雄ラットの原因性肝細胞腫瘍の発生率が高かったと報告されている(12)。雄ラットを用いた追加の 104 週間飲水投与がん原性試験では、肝細胞腺腫及び肝癌の合計発生率が有意に増加した。しかし、臨床経験からは、ブデソニドや他の副腎皮質ステロイドがヒトで原因性肝細胞腫瘍を誘発することは報告されていない。

生殖発生毒性では、胎児の死亡又は異常が増加し、骨格異常が見られた。したがって、ブデソニドは、他の副腎皮質ステロイドと同様に、潜在的な利益が胎児への潜在的リスクを正当化する場合にのみ、妊娠中に使用すべきである。

17-カルボキシブデソニドは分解生成物で、ブデソニドと毒性を比較した。イヌ 90 日間経口反復投与毒性試験で 17-カルボキシブデソニドの毒性を評価したところ、毒性反応は認められなかった。また、細菌を用いる復帰突然変異試験及びヒトリンパ球を用いる染色体異常試験においても、共に陰性であった。

1.5.1.4.3 臨床試験の概要

1.5.1.4.3.1 国内第 I 相試験 (000232 試験：評価資料)

日本人及び白人の健康成人男性を対象に本剤 6、9、15 mg を単回投与した際の薬物動態プロファイル、安全性及び忍容性を評価するため、単施設、無作為化、単盲検、プラセボ対照試験を実施した。その結果、本剤 6、9 及び 15 mg 単回投与後の薬物動態プロファイルは日本人及び白人で類似し、いずれの用量とも忍容性は良好であり、新たに懸念すべき安全性上の問題は認められなかった。

1.5.1.4.3.2 国内第 III 相試験 (000234 試験：評価資料)

日本人の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に本剤 6、9 mg を 8 週間投与した際のアサコール 3600 mg/日に対する非劣性を検証し、有効性及び安全性を評価するため、多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、ダブルダミー、並行群間比較試験を実施した。その結果、独立中央判定委員会の判定による粘膜所見サブスコアを用いた投与後 8 週時の Ulcerative Colitis Disease Activity Index (UCDAI) 総スコアは最大の解析対象集団 (FAS) において 9mg 群及びアサコール群のいずれもベースラインから統計学的に有意に改善したものの、主要評価項目である投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量について、9 mg 群及びアサコール群の投与群間差の 95%CI の上限値は 1.31 で事前に規定した非劣性マージンの 1.3 をわずかに上回り、本剤 9 mg のアサコール 3600 mg に対する非劣性は検証されなかった。一方、Completer (FAS) では、独立中央判定委員会が判定した粘膜所見サブスコアを用いた投与後 8 週時の UCDAI 総スコアのベースラインからの変化量 (調整平均) は、9 mg 群-1.71、アサコール群-1.93、投与群間差及びその 95%信頼区間 (CI) は 0.22 [95%CI (-0.60, 1.04)] であり、95%CI の上限値は事前に規定した非劣性マージンの 1.3 を下回った。また、治験担当医師の判定による粘膜所見サブスコアを用いた場合では、FAS、Completer (FAS) のいずれの集団においても、9 mg 群とアサコール群の変化量の差の 95%CI の上限値は非劣性マージンの 1.3 を下回った。なお、6 mg 群では投与後 8 週時の UCDAI 総スコアは、ベースラインから統計学的に有意な改善は認められず、本剤 9 mg が日本人の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者に対する至適用量であることが示された。副次評価項目である投与後 8 週時に臨床的改善が認められた被験者の割合 (調整

値)は、9 mg 群 32%、アサコール群 31%、内視鏡的改善が認められた被験者の割合は(調整値)は、それぞれ 27%及び 41%であった。また、海外第Ⅲ相試験で得られた 9 mg 群の結果と比べわずかに低かったものの、国内外の試験間において得られた有効性の結果に一定の類似性は確認でき、本剤 9 mg の臨床効果を裏付けるものであった。主要評価項目並びに副次評価項目の結果から、本剤 9 mg の治療効果は、アサコール 3600 mg と臨床的に同程度であることが示唆された。また、本剤の忍容性は良好であり、新たに懸念すべき安全性上の問題は認められず、本剤の安全性プロファイルは、対照薬のアサコールの安全性プロファイルと同様であった。

1.5.1.4.3.3 海外第Ⅲ相試験 (CB-01-02/01 試験：評価資料)

外国人の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に本剤 6、9 mg を 8 週間投与した際の有効性及び安全性を評価するため、プラセボを対照に、アサコール 2400 mg/日を参照薬として、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、ダブルダミー、並行群間比較試験を実施した。その結果、主要評価項目の投与後 8 週時に臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合は、6 mg 群 13.2%、プラセボ群 7.4%であり、両群間に統計学的有意差は認められなかったが、9 mg 群では 17.9%であり、プラセボ群と比べ統計学的に有意に高く (χ^2 検定、 $p=0.0143$)、本剤 9 mg の寛解導入における優れた治療効果が示された。本試験において、本剤 6 mg 及び 9 mg の忍容性は良好であり、本剤投与により血漿中コルチゾール濃度の減少が認められたものの、本剤の用量増加に伴う安全性プロファイルの変化は認められなかった。本試験で発現した有害事象のプロファイルは、既存のブデソニド製剤の既知の安全性プロファイルと一致しており、6 mg 群及び 9 mg 群間においてもおおむね同様であり、さらに、本試験の参照薬であるアサコールの安全性プロファイルとも同様であった。

1.5.1.4.3.4 海外第Ⅲ相試験 (CB-01-02/02 試験：評価資料)

外国人の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に本剤 6、9 mg を 8 週間投与した際の有効性及び安全性を評価するため、プラセボを対照に、Entocort 9 mg/日を参照薬として、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、ダブルダミー、並行群間比較試験を実施した。その結果、主要評価項目の投与後 8 週時に臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合は、6 mg 群 8.3%、プラセボ群 4.5%であり、両群間に統計学的有意差は認められなかったが、9 mg 群では 17.4%であり、プラセボ群と比べ統計学的に有意に高く (χ^2 検定、 $p=0.0047$)、本剤 9 mg の寛解導入における優れた治療効果が示された。本試験において、本剤 6 mg 及び 9 mg の忍容性は良好であり、本剤投与により血漿中コルチゾール濃度の減少が認められたものの、本剤の用量増加に伴う安全性プロファイルの変化は認められなかった。本試験で発現した有害事象のプロファイルは、既存のブデソニド製剤の既知の安全性プロファイルと一致しており、6 mg 群及び 9 mg 群間においてもおおむね同様であり、さらに、本試験の参照薬である Entocort の安全性プロファイルとも同様であった。

1.5.1.4.3.5 海外第Ⅰ相試験 (CRO-PK-06-178 試験：参考資料)

外国人の健康成人を対象に本剤 6 mg 及び 9 mg を単回投与した際のバイオアベイラビリティ及び薬物動態プロファイルの評価するため、Entocort 9 mg/日を対照に、単施設、非盲検、無作為化、3 期クロスオーバー試験を実施した。その結果、本剤 9、6 mg 及び Entocort 単回投与後のブデソニドの消失は一定であり、 $t_{1/2}$ に製剤間の差は認められなかった。一方、本剤の MRT は Entocort よりも長く、本剤及び Entocort の放出／吸収挙動が異なることが示された。本剤 9 mg 及び Entocort の AUC_t についても、両製剤の生物学的同等性は示されず、本剤 9 mg 単回投与後 0～36 時間のバイオアベイラビリティは Entocort より低かった。本剤 9 mg は、Entocort と生物学的同等性は認められず、異なる放出／吸収挙動

を有する新規のブデソニド製剤であることが示された。また、本剤 6 mg 及び 9 mg の忍容性は良好であり、新たに懸念すべき安全性上の問題は認められなかった。本剤及び Entocort の安全性プロファイルも類似していた。

1.5.1.4.3.6 海外第 I 相試験 (CRO-01-28 試験：参考資料)

外国人の健康成人男性を対象に ^{152}Sm -FE 999315 9 mg ($^{153}\text{Sm}_2\text{O}_3$ として 1.118 ± 0.428 MBq) のシンチグラフィ及び薬物動態による消化管内挙動を検討するため、単施設、非盲検、パイロット試験を実施した。その結果、本剤は、局所的な薬理作用を有し、標的臓器を大腸全体として有効成分のブデソニドの放出に適した送達システムであると考えられた。また、本剤の消化管内挙動、崩壊特性並びに薬物動態プロファイルにより、回腸に局限したクローン病より潰瘍性大腸炎の治療に適していることが示唆された。本試験において、 ^{152}Sm -FE 999315 の忍容性は良好であった。

1.5.1.4.3.7 海外第 I 相試験 (CRO-PK-03-105 試験：参考資料)

外国人の健康成人男性を対象に本剤 9 mg 単回投与時の食事の影響、7 日間反復投与時の定常状態の薬物動態、安全性及び忍容性を評価するため、単施設、無作為化、非盲検試験を実施した。その結果、本剤 9 mg の $C_{\max}$ 及び AUC に対する食事の影響は認められず、また、7 日間の反復投与においてブデソニドの蓄積は認められなかった。本試験において、本剤 9 mg の忍容性は良好であり、新たに懸念すべき安全性上の問題は認められなかった。

1.5.1.4.3.8 海外第 II 相試験 (CRO-03-53 試験：参考資料)

外国人の中等症（軽症含む）の活動期左側潰瘍性大腸炎患者を対象に本剤 9 mg を 8 週間投与した際の有効性及び安全性を評価するため多施設共同、パイロット試験を実施した。その結果、本剤 9 mg の 4 週間投与において速やかな臨床的改善及び臨床的寛解が認められ、その臨床効果は 8 週間持続することが示された。本試験において、本剤 9 mg の忍容性は良好であり、新たに懸念すべき安全性上の問題は認められなかった。

1.5.1.4.3.9 海外第 II 相試験 (CB-01-02/05 試験：参考資料)

外国人の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤 9 mg 及び 3 mg を 8 週間投与した際の有効性及び安全性並びに至適用量を検討するため、プラセボを対照に、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、用量設定、パイロット試験を実施した。その結果、主要評価項目の投与後 8 週時に UCDAI 総スコアによる評価での寛解（臨床的・内視鏡的寛解）が認められた被験者の割合は、9 mg 群が最も高く 27.3%であり、3 mg 群及びプラセボ群はいずれも 16.7%であり、9 mg 群において、臨床的及び内視鏡的に優れた臨床効果が認められた。本試験において、本剤 3 mg 及び 9 mg の忍容性は良好であり、新たに懸念すべき安全性上の問題は認められなかった。

1.5.1.4.3.10 海外第 III 相試験 (CB-01-02/06 試験：参考資料)

CB-01-02/01 試験において臨床的・内視鏡的寛解が認められなかったインド人被験者を対象に、本剤 9 mg を更に 8 週間投与した際の有効性及び安全性を評価するため、多施設共同、非盲検試験を実施した。その結果、主要評価項目の投与後 8 週時に臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合は 25.0%であった。先行試験の投与群別で見ると、プラセボ群 33.3%、アサコール群 30.0%、6 mg 群 25.0%、9 mg 群 8.3%であり、先行試験で本剤を投与されなかった被験者に臨床的・内視鏡的寛解が多く認められた。本試験において、本剤 9 mg の 1 日 1 回 8 週間投与の忍容性は良好であり、新たな安全

性上の懸念は認められなかった。また、先行して実施した CB-01-02/01 試験の投与群別の安全性プロファイルにも重要な差は認められず、さらに、先行試験で本剤 9 mg 又は 6 mg を 8 週間投与し、その後、本剤 9 mg を 8 週間追加投与（計 16 週間投与）した場合でも安全性リスクが増加しないことが示唆された。

1.5.1.4.3.11 海外第Ⅲ相試験（CB-01-02/04 試験：参考資料）

CB-01-02/01 試験、CB-01-02/02 試験、CB-01-02/06 試験において臨床的・内視鏡的寛解が認められた寛解維持期の潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤 6 mg を最長 12 ヶ月継続投与した際の安全性及び有効性を評価するため、プラセボを対照に、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験を実施した。その結果、本剤 6 mg を最長 12 ヶ月継続投与した際の忍容性は良好であり、新たな安全性上の懸念は認められなかった。また、試験終了時における臨床的寛解が認められた被験者の割合は、統計学的有意差は認められなかったものの、6 mg 群では 57.7%であり、プラセボ群の 42.9%と比べて高く、先行試験で認められた臨床効果を維持し、また、臨床的再燃までの時間を延長することが示された。

1.5.1.4.3.12 海外第Ⅲb 相試験（C2011-0401 試験：参考資料）

外国人の 5-ASA 経口剤が奏効しない軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に、5-ASA 経口剤の上乗せ治療として本剤 9 mg を 8 週間投与した際の有効性及び安全性を評価するため、プラセボを対照に、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、比較試験を実施した。その結果、主要評価項目の投与後 8 週時に臨床的寛解が認められた被験者の割合は、プラセボ群 25.5%、9 mg 群 28.6%であり、両群間に統計学的な有意差は認められなかった（ χ^2 検定、 $p=0.4877$ ）が、投与後 8 週時に臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合は、プラセボ群 8.5%、9 mg 群 15.6%であり、9 mg 群ではプラセボ群と比べ統計学的に有意に高く（ χ^2 検定、 $p=0.0313$ ）、粘膜所見は正常に改善し（UCDAI の粘膜所見サブスコアが 0）、プラセボ群と比べ統計学的に有意な寛解が認められた。本試験において、本剤 9 mg を 5-ASA 経口剤に上乗せした際の忍容性は良好であり、新たに懸念すべき安全性上の問題は認められなかった。

1.5.1.4.3.13 海外非介入試験（000217 試験：参考資料）

外国人の軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者に対する日常診療における本剤の有効性及び安全性を評価するため非介入試験を実施した。その結果、臨床的改善（partial UCDAI スコアの改善）が認められた被験者の割合は 60.1%（196/326 例）であり、コホート 1（5-ASA 製剤への本剤後期上乗せ治療群）が 64.3%（36/56 例）、コホート 2（5-ASA 製剤への本剤早期上乗せ治療群）が 62.1%（151/243 例）、コホート 3（単剤療法群）が 33.3%（9/27 例）であった。いずれのコホートにおいても、生活の質（QOL）を評価した炎症性腸疾患に関する簡易問診票（SIBDQ）のスコアはベースラインから統計学的に有意に改善し、上乗せ治療群（コホート 1 及び 2）は単剤療法群のコホート 3 と比べ高い改善が認められた。医療経済学的な指標である仕事の生産性及び活動障害に関する質問票（WPAI）スコアにおいては、いずれの治療群もベースラインからの改善傾向が認められ、上乗せ治療群（コホート 1 及び 2）では統計学的に有意であった。また、治療満足度についても単剤療法群と比べ上乗せ治療群で高かった。日常診療における本剤の使用状況については、主に 5-ASA 製剤への上乗せ療法として用いられており、そのうち本試験の半数の被験者は 5-ASA 製剤の用量を変更せず本剤を追加投与していた。本試験において、本剤の忍容性は良好であり、既知の安全性プロファイルと一致していた。

1.5.2 治験相談の経緯

「軽症から中等症の活動期潰瘍性大腸炎」を予定する効能又は効果とした本剤の開発に際し、[REDACTED]について、以下の対面助言を行った。相談内容と機構見解については、[\[2.5 臨床に関する概括評価\]](#)に示す。

- 医薬品[REDACTED]相談[REDACTED]：平成[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日実施（#[REDACTED]、薬機審長発第[REDACTED]号）
- 医薬品[REDACTED]相談[REDACTED]：平成[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日実施（#[REDACTED]、薬機審長発第[REDACTED]号）
- [REDACTED]相談[REDACTED]：令和[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日実施（#[REDACTED]、薬機審長発第[REDACTED]号）

1.5.3 本剤の特徴及び有用性

本剤は、これまでに得られた非臨床並びに臨床試験成績から、以下の特徴及び有用性が示されている。

- 本剤は、持続放出型薬物送達技術である MMX を応用した pH 依存型の徐放性経口剤であり、標的臓器である大腸全体に緩徐に持続的に薬剤を送達することができ、様々な病変領域の潰瘍性大腸炎に対する治療効果が期待できる。
- 本剤は、軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎に対し、5-ASA 製剤と同程度の寛解導入効果が期待される。
- 本剤は、高い抗炎症効果を示す副腎皮質ステロイドであるが、局所薬理作用を有することから、従来の副腎皮質ステロイドと比べ全身作用が少なく、全身性の副作用を軽減でき忍容性は良好である。
- 本剤は、1 日 1 回投与の経口剤であり、既存の潰瘍性大腸炎治療薬と比べ服薬が簡便であることから、服薬アドヒアランスの向上が期待できる。

以上の特徴及び有用性から、本剤は、軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎の寛解導入において標準治療と同程度の臨床効果を有することが示唆され、また、従来の副腎皮質ステロイド剤と比較し全身性作用に基づく副作用を軽減できることから、軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎の寛解導入における新たな治療選択肢として患者並びに医療現場に提供することは意義があると考える。

1.5.4 予定する効能又は効果、用法及び用量

本剤のこれまでに得られた臨床試験成績から、軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者に対する本剤 9 mg の有効性及び安全性が示され、寛解導入における有用性が認められたことから、以下の効能・効果（案）及び用法・用量（案）で医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

【一般名】ブデソニド

【申請区分】医療用医薬品（3）新投与経路医薬品

【効能又は効果】活動期潰瘍性大腸炎（重症を除く）

【用法及び用量】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。

1.5.5 参考文献

- (1) Schwab M, Klotz U. Pharmacokinetic considerations in the treatment of inflammatory bowel disease. Clin Pharmacokinet. 2001;40(10):723-51.
- (2) 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」（久松班）：潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針令和 2 年度 改訂版（令和 3 年 3 月 31 日）：令和 2 年度分担研究報告書.
- (3) 「令和元年度において、厚生労働科学研究費補助（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））を受け、実施した研究の成果」難治性炎症性腸管障害に関する調査研究（鈴木班）：一目でわかる IBD 炎症性腸疾患を診療されている先生方へ 第 3 版（2020 年 3 月）.
- (4) Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, Abreu MT, Marshall JK, Talley NJ, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: Systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2011 Apr; 106(4):590-9.
- (5) Axel Dignass, James O Lindsay, Andreas Sturm, Alastair Windsor, Jean-Frederic Colombel, Mathieu Allez, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. J Crohns Colitis. 2012 Dec;6(10):991-1030.
- (6) Kamm MA, Lichtenstein GR, Sandborn WJ, Schreiber S, Lees K, Barrett K, et al. Randomised trial of once- or twice-daily MMX mesalazine for maintenance of remission in ulcerative colitis. Gut. 2008 Jul; 57(7):893-902.
- (7) Hiraoka S, Fujiwara A, Toyokawa T, Higashi R, Moritou Y, Takagi S, et al. Multicenter survey on mesalamine intolerance in patients with ulcerative colitis. J Gastroenterol Hepatol. 2021;36:137-43.
- (8) Singleton JW, Law DH, Kelley ML Jr, Mekhjian HS, Sturdevant RA. National Cooperative Crohn's Disease Study: Adverse reactions to study drugs. Gastroenterology. 1979 Oct; 77(4 Pt 2):870-82.

- (9) Stein RB, Hanauer SB. Comparative tolerability of treatments for inflammatory bowel disease. Drug Saf. 2000 Nov;23(5):429-48.
- (10) Yang YX, Lichtenstein GR. Corticosteroids in Crohn's disease. Am J Gastroenterol. 2002 Apr;97(4):803-23.
- (11) Brunner M, Ziegler S, Di Stefano AFD, Dehghanyar P, Kletter K, Tschurlovits M, et al. Gastrointestinal transit, release and plasma pharmacokinetics of a new oral budesonide formulation. Br J Clin Pharmacol. 2006 Jan;61(1):31-8.
- (12) Center for Drug Evaluation and Research. NDA 21-324. Summary Basis of Approval of Entocort™ Capsules, Pharmacology Review. 2001.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

目次

1.6.1	外国における承認状況	3
1.6.2	外国の添付文書	4
1.6.2.1	英国添付文書（Summary of Product Characteristics; SmPC）	4
1.6.2.2	英国添付文書（SmPC）和訳	19
1.6.2.3	米国添付文書（参考）	30
1.6.2.4	米国添付文書和訳（参考）	45
1.6.3	企業中核データシート（CCDS）	59

1.6.1 外国における承認状況

本剤は、2013 年 2 月にオランダで初めて承認されて以来、2023 年 3 月現在、イギリス、ドイツ並びにフランスをはじめとする EU 各国、及びカナダ、オーストラリアを含む世界 75 以上の国又は地域で承認されている。主要国での承認状況を下表に示す。

なお、米国では、Santarus Inc.が開発し（商品名：UCERIS®）、本剤と同適応及び用法用量で 2013 年 1 月に承認されている。

表 1.6-1 主要国の承認状況

国名	販売名	承認年月日	製造販売元
イギリス	Cortiment 9 mg, prolonged release tablets	2014 年 11 月 19 日	Ferring Pharmaceuticals Ltd.
ドイツ	Cortiment	2015 年 1 月 13 日	Ferring Pharmaceuticals Ltd.
フランス	Cortiment	2016 年 6 月 23 日	Ferring Pharmaceuticals Ltd.
カナダ	CORTIMENT ^{MMX}	2016 年 6 月 20 日	Ferring Pharmaceuticals Ltd.
オーストラリア	Cortiment	2015 年 8 月 27 日	Ferring Pharmaceuticals Ltd.
米国	UCERIS	2013 年 1 月 14 日	Salix Pharmaceuticals Inc. (Santarus Inc.買収)

1.6.2 外国の添付文書

本剤の代表的な外国添付文書として、欧州の製品情報概要（英国）の原文と和訳を示す。なお、米国での承認医薬品（商品名：UCERIS®）の製造販売元はフェリング社とは異なるものの、参考資料として当該添付文書の原文と和訳も併せて添付した。

また、翻訳にあたり、MedDRA バージョン 23.0 を参照した。

1.6.2.1 英国添付文書（Summary of Product Characteristics; SmPC）

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1 NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Cortiment 9 mg, prolonged release tablets

2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

One tablet contains 9 mg of budesonide.

Excipients with known effect:

Lactose monohydrate 50 mg

Contains lecithin, derived from soya oil.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3 PHARMACEUTICAL FORM

Prolonged release tablet.

White to off-white, round, biconvex, film-coated, gastro-resistant tablet, approximately 9.5 mm diameter, approximately 4.7 mm thickness, debossed on one side with “MX9”.

4 CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Cortiment is indicated in adults for:

- induction of remission in patients with mild to moderate active ulcerative colitis (UC) where 5-ASA treatment is not sufficient.
- induction of remission in patients with active microscopic colitis (MC).

4.2 Posology and method of administration

Posology

Adults

Ulcerative colitis and microscopic colitis:

The recommended daily dose for induction of remission is one 9 mg tablet in the morning, for up to 8 weeks.

When treatment is discontinued, it may be useful to gradually reduce the dose (for more details on treatment discontinuation, see section 4.4).

Paediatric population

The safety and efficacy of Cortiment tablets in children aged 0-18 years have not yet been established. No data are available, therefore the use in paediatric population is not recommended until further data become available.

Elderly

No special dose adjustment is recommended. However, experience of the use of Cortiment in the elderly is limited.

Hepatic and renal impairment population

Cortiment 9 mg was not studied in patients with hepatic and renal impairment, therefore caution should be exercised in the administration and monitoring of the product in these patients.

Method of administration

One tablet of Cortiment 9 mg is taken orally in the morning, with or without food. The tablet should be swallowed with a glass of water and must not be broken, crushed or chewed as the film coating is intended to ensure a prolonged release.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance, soya oil, peanut oil or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Cortiment tablets should be used with caution in patients with infections, hypertension, diabetes mellitus, osteoporosis, peptic ulcer, glaucoma or cataracts or with a family history of diabetes or glaucoma or with any other condition where the use of glucocorticoids may have unwanted effects.

Visual disturbance may be reported with systemic and topical corticosteroid use. If a patient presents with symptoms such as blurred vision or other visual disturbances, the patient should be considered for referral to an ophthalmologist for evaluation of possible causes which may include cataract, glaucoma or rare diseases such as Central serous chorioretinopathy (CSCR) which have been reported after use of systemic and topical corticosteroids.

Reduced liver function may affect the elimination of glucocorticoids including budesonide, causing higher systemic exposure. Be aware of possible systemic side effects. Potential systemic effects include glaucoma.

When treatment is to be discontinued, it may be useful to gradually reduce the dose at the discretion of the treating physician.

Treatment with Cortiment tablets results in lower systemic steroid levels than conventional oral glucocorticoid therapy. Transfer from other steroid therapy may result in symptoms relating to the change in systemic steroid levels. Some patients may feel unwell in a non-specific way during the withdrawal phase, e.g., pain in muscles and joints. A general insufficient corticosteroid effect should be suspected if, in rare cases, symptoms such as tiredness, headache, nausea and vomiting should occur. In these cases, a temporary increase in the dose of systemic corticosteroids is sometimes necessary.

As corticosteroids are known to have immunological effects the co-administration of Cortiment tablets is likely to reduce the immune response to vaccines.

Concomitant administration of ketoconazole or other potent CYP3A4 inhibitors should be avoided. If this is not possible, the period between treatments should be as long as possible and a reduction of the Cortiment dose could also be considered (see also section 4.5). Following significant intake of grapefruit juice (which inhibits CYP3A4 activity predominantly in the intestinal mucosa), the systemic exposure for oral budesonide increased by approximately twofold. As with other drugs primarily being metabolised through CYP3A4, regular ingestion of grapefruit or grapefruit juice simultaneously with budesonide administration should be avoided (other juices such as orange juice or apple juice do not inhibit CYP3A4 activity). See also section 4.5.

Cortiment tablets contain lecithin (soya oil). If a patient is hypersensitive to peanut or soya, this medicine should not be used.

Cortiment tablets contain lactose monohydrate and should not be taken by patients with rare hereditary problems such as galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption.

The following warnings and precautions have been generally identified for corticosteroids:

- Adrenocortical suppression has been observed when patients are transferred from systemic corticosteroid treatment with higher systemic effect.
- Suppression of the inflammatory response and immune system increases the susceptibility to infections.

- Corticosteroids may cause suppression of the HPA axis and reduce the stress response. Where patients are subject to surgery or other stresses, supplementary systemic corticosteroid treatment is recommended.
- Chicken pox and measles may follow a more serious course in patients on oral glucocorticoids. Particular care should be taken to avoid exposure in patients who have not previously had these diseases. If patients are infected or suspected of being infected, consider reduction or discontinuation of glucocorticosteroid treatment at the discretion of the treating physician.
- Systemic effects of steroids may occur, particularly when prescribed at high doses and for prolonged periods. Such effects may include Cushing's syndrome, adrenal suppression, growth retardation, decreased bone mineral density, cataract, glaucoma and very rarely a wide range of psychiatric/behavioural effects (see section 4.8).
- Particular care is required when considering the use of systemic corticosteroids in patients with current or previous history of severe affective disorders in the patient or any first degree relatives. Replacement of high systemic effect corticosteroid treatment sometimes unmasks allergies, e.g. rhinitis and eczema that were previously controlled by the systemic drug.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed.

Budesonide is primarily metabolized by cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). Inhibitors of this enzyme are e.g. ketoconazole, itraconazole, HIV protease inhibitors (including cobicistat-containing products) and grapefruit juice. Co-treatment with CYP3A inhibitors is expected to increase systemic exposure to budesonide several times and the risk of systemic side effects (see section 4.4). The combination should be avoided unless the benefit outweighs the increased risk of systemic corticosteroid side-effects, in which case patients should be monitored for systemic corticosteroid side-effects. If treatments are combined, the period between dosing of the combined treatments should be as long as possible and a reduction of the budesonide dose could also be considered. Budesonide is unlikely to inhibit other drugs metabolized via CYP3A4, since budesonide has low affinity to the enzyme.

Concomitant treatment with CYP3A4 inducers such as carbamazepine may reduce budesonide exposure, which may require a dose increase.

Corticosteroid interactions that may present a significant hazard to selected patients are those with heart glycosides (increased effect due to reduced potassium levels) and diuretics (increased elimination of potassium).

Increased plasma concentrations of and enhanced effects of corticosteroids have been observed in women also treated with oestrogens and contraceptive steroids, but no such effect has been observed with budesonide and concomitant intake of low-dose combination oral contraceptives.

Although not studied, concomitant administration of cholestyramine or antacids may reduce budesonide uptake, in common with other drugs. Therefore these preparations should not be taken simultaneously, but at least two hours apart.

At recommended doses, omeprazole does not affect the pharmacokinetics of oral budesonide, whereas cimetidine has a slight but clinically insignificant effect.

Because adrenal function may be suppressed, an ACTH stimulation test for diagnosing pituitary insufficiency might show false results (low values).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

Data on use of inhaled budesonide in a very large number of exposed pregnancies indicate no adverse effects. Although there are no data of outcomes of pregnancies after oral administration, the bioavailability after oral administration is low. In animal experiments, at high exposures, corticosteroids proved to be harmful (see section 5.3). Cortiment should only be used during pregnancy if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Breast-feeding

Budesonide is excreted in breast milk.

Maintenance treatment with inhaled budesonide (200 or 400 micrograms twice daily) in asthmatic nursing women results in negligible systemic exposure to budesonide in breast-fed infants.

In a pharmacokinetic study the estimated daily infant dose was 0.3% of the daily maternal dose for both dose levels, and the average plasma concentration in infants was estimated to be 1/600th of the concentrations observed in maternal plasma, assuming complete infant oral bioavailability.

Budesonide concentrations in infant plasma samples were all less than the limit of quantification.

Based on data from inhaled budesonide and the fact that budesonide exhibits linear PK properties within the therapeutic dosage intervals after inhaled, oral and rectal administrations, at therapeutic doses of budesonide, exposure to the suckling child is anticipated to be low. These data support continued use of budesonide, oral and rectal administrations, during breast-feeding.

Fertility

There is no data on the effect of Cortiment on fertility in humans. There were no effects on fertility in rats after treatment with budesonide.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects of Cortiment on the ability to drive and use machines have been performed. When driving vehicles or using machines it should be taken into account that occasionally dizziness or tiredness may occur (see section 4.8).

4.8 Undesirable effects

Adverse drug reactions reported in clinical trials with Cortiment are presented in Table 1. Adverse drug reactions reported for the therapeutic class are presented in Table 2. In Phase II and III clinical trials, the incidence of adverse events for Cortiment tablets, at the recommended dose of 9 mg/day, was comparable to placebo. Most adverse events were of mild to moderate intensity and of a non-serious nature.

Adverse reactions reported are listed according to the following frequency: Very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$).

Table 1 Cortiment drug-related adverse reactions reported during clinical trials with more than one case (N=255)

MedDRA System Organ Classification	Preferred Term of Adverse Drug Reaction	
	Common	Uncommon
Infections and infestations		Influenza
Blood and lymphatic system disorders		Leukocytosis
Psychiatric disorders	Insomnia	Mood altered
Nervous system disorders	Headache	Dizziness

Gastrointestinal disorders	Nausea Abdominal pain upper Abdominal distension Abdominal pain Dry mouth Dyspepsia	Flatulence
Skin and subcutaneous tissue disorders	Acne	
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Myalgia	Back pain Muscle spasms
General disorders and administration site conditions	Fatigue	Oedema peripheral
Investigations	Blood cortisol decreased	

Table 2 Events reported for the therapeutic class (intestinal anti-inflammatory agents, corticosteroids acting locally, budesonide)

MedDRA System Organ Classification	Common	Uncommon	Rare	Very Rare
Immune system disorders				Anaphylactic reaction
Endocrine disorders	Cushingoid features			Growth retardation in children*
Metabolism and nutrition disorders	Hypokalemia			
Psychiatric disorders	Behavioural changes such as nervousness, insomnia and mood swings Depression	Psychomotor hyperactivity Anxiety	Aggression	
Nervous system disorders		Tremor		
Eye disorders			Cataract including subcapsular cataract Glaucoma	

MedDRA System Organ Classification	Common	Uncommon	Rare	Very Rare
			Vision, blurred (see also section 4.4)	
Cardiac disorders	Palpitations			
Gastrointestinal disorders	Dyspepsia			
Skin and subcutaneous tissue disorders	Skin reactions (urticaria, exanthema)		Ecchymosis	
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Muscle cramps			
Reproductive system and breast disorders	Menstrual disorders			

* Note that Cortiment is not recommended for use in children (see 4.2)

Most of the adverse events mentioned in this SmPC can also be expected for other treatments with glucocorticoids.

Side effects typical of systemic corticosteroids (e.g. cushingoid features and growth retardation) may occur. These side effects are dependent on dose, treatment time, concomitant and previous corticosteroid intake, and individual sensitivity.

Paediatric population

No data available.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the Yellow Card Scheme, website:

www.mhra.gov.uk/yellowcard.

4.9 Overdose

Due to the low systemic availability of Cortiment tablets, acute overdosage even at very high doses is not expected to lead to an acute clinical crisis. In the event of acute overdosage, no specific antidote is available. Treatment consists of supportive and symptomatic therapy.

5 PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Intestinal anti-inflammatory agents,
Corticosteroids acting locally

ATC code: A07E A06

Mechanism of action

The exact mechanism of action of budesonide in the treatment of UC and MC is not fully understood. In general, budesonide inhibits many inflammatory processes including cytokine production, inflammatory cell activation and expression of adhesion molecules on endothelial and epithelial cells. At doses clinically equivalent to prednisolone, budesonide gives significantly less HPA axis suppression and has a lower impact on inflammatory markers.

Data from clinical pharmacology and pharmacokinetic studies indicate that the mode of action of Cortiment tablets is based on a local action in the gut.

Pharmacodynamic effects

MMX extended release technology is characterised by a multi-matrix structure covered by a gastro-resistant coating that dissolves in intestinal fluids having a pH greater than 7.

When the dosage form is administered, the gastro-protective layer protects the dosage form during transit through the stomach and duodenum up to the lower part of the intestine. When the protective layer is lost, the intestinal fluid then comes into contact with the hydrophilic matrix polymers, which start to swell until a viscous gel matrix is formed. The solvent that penetrates into the gel matrix dissolves the active ingredient from the lipophilic matrices. Budesonide is then released into the intestinal tract at a controlled rate throughout the colon.

Budesonide is a glucocorticoid used in the treatment of inflammatory bowel disease. It has a topical anti-inflammatory activity but does not reduce cortisol levels to the same extent as systemic glucocorticoids.

Clinical efficacy

Ulcerative colitis:

Two randomised, controlled phase III clinical trials including 1022 patients with mild to moderate active UC have been performed in adult patients. Two hundred fifty five (255) patients were treated for 8 weeks with Cortiment 9 mg per day. Patients included were either treatment naïve (42% ITT) or had failed on 5-ASA (58% ITT). Both studies included a reference arm, mesalazine (Asacol) and budesonide (Entocort), respectively to show assay sensitivity. The definition of remission applied in both studies was UCDAI score of ≤ 1 ,

with 0 score for rectal bleeding and stool frequency, normal mucosa (no friability) and ≥ 1 point reduction in endoscopy score.

Effect of Cortiment 9mg tablet on Primary Endpoint:

Study	Cortiment 9 mg Remission (%)	Placebo Remission (%)	P=
Study CB-01-02/01	17.9	7.4	0.0143
Study CB-01-02/02	17.4	4.5	0.0047

Statistical difference versus placebo was reached for Cortiment 9 mg for both studies and the difference versus placebo was 10.4% and 12.9% respectively.

5-ASA is the Standard of Care for treatment of mild to moderate disease. Results of a head to head comparison with Cortiment and 5-ASA were not available. Therefore, the place in the therapeutic work-up remains to be established. Some patients may benefit from treatment initially with Cortiment.

Evidence for the indication microscopic colitis (collagenous colitis and lymphocytic colitis) is presented below. This evidence comes from studies on budesonide product Entocort. The systemic availability of this product is similar to that of budesonide product Cortiment (see section 5.2).

Collagenous colitis:

Two randomised, double-blind, placebo-controlled induction studies of six and eight weeks duration investigated the clinical and histological effects of budesonide 9 mg/day in the treatment of collagenous colitis. In the first study, 23 patients were randomised to budesonide 9 mg/day and 22 patients to placebo for 6 weeks. The rate of clinical remission was significantly higher ($p < 0.001$) in the budesonide group than in the placebo group 86.9% vs. 13.6%. Histologic improvement was observed in 14 patients of the budesonide group (60.9%) and in one patient of the placebo group (4.5%; $p < 0.001$). In the second study, 10 patients were randomised to budesonide for 8 weeks (9 mg/day 4 weeks, 6 mg/day 2 weeks, and 3 mg/day 2 weeks) and ten to placebo. All 10 patients receiving budesonide had a clinical response compared with two in the placebo group ($p < 0.001$).

Two open-label studies (run-in phase of randomised, double-blind, placebo-controlled maintenance studies) investigated the efficacy of budesonide 9 mg/day during 6 weeks. In the first study, 46 patients (96%) achieved clinical remission within 2–30 (mean 6.4) days, with marked improvements in stool consistency. In the second study, of the 42 patients who commenced the study, 34 patients (81%) were in clinical remission (mean stool frequency of three or fewer per day) at week 6.

Lymphocytic colitis:

Evidence for this indication is limited. One randomised, double-blind placebo-controlled study was carried out in 15 lymphocytic colitis patients. Eleven subjects were treated with budesonide 9 mg/day and four patients received placebo for 8 weeks. A clinical response (defined as at least 50% improvement in the frequency of bowel movements) was seen in 25% of the placebo group vs. 91% in the budesonide group ($p=0.03$).

Paediatric Population

Cortiment was not studied in the paediatric population.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

After oral dosing of plain micronised compound, absorption seems to be complete. A large proportion of the unformulated drug is absorbed from the ileum and ascending colon.

Systemic availability of Budesonide following a single administration of Cortiment tablets in healthy volunteers was compared to that of Entocort and the result was similar, about 10%, due to first pass metabolism in the liver. Maximum plasma concentrations of budesonide are approximately 1.3-1.8 ng/ml at 13-14 hours post administration. Concomitant administration of Cortiment tablets with food had no clinically relevant effect on absorption. It has been shown that there is no potential for drug accumulation on repeated dosing.

Distribution

Budesonide has a high volume of distribution (about 3 L/kg). Plasma protein binding averages 85–90%.

Biotransformation

Budesonide undergoes extensive biotransformation in the liver to metabolites of low glucocorticoid activity. The glucocorticoid activity of the major metabolites, 6 β -hydroxybudesonide and 16 α -hydroxy-prednisolone, is less than 1% of that of budesonide. The metabolism of budesonide is primarily mediated by CYP3A, a subfamily of cytochrome P450.

Elimination

Elimination of budesonide is rate limited by absorption. Budesonide has a high systemic clearance (about 1.2 L/min).

Paediatric Population

No data or experience is available with respect to the pharmacokinetics of Cortiment tablets in the paediatric population.

5.3 Preclinical safety data

A preclinical toxicology and toxicokinetic bridging study, comparing Cortiment tablets with an existing prolonged release budesonide formulation (Entocort® EC 3 mg capsules, AstraZeneca) in cynomolgous monkeys has confirmed that Cortiment tablets result in a delayed peak exposure and reduced total exposure compared to the existing formulation of budesonide, while maintaining a superimposable toxicological profile.

Preclinical data have shown that budesonide produces effects less severe or similar to other glucocorticoids, such as weight increase, atrophy of the adrenal glands and thymus and effects on the leucocyte count. As with other glucocorticosteroids, and dependent on the dose and duration and the diseases concerned, these steroid effects may also be relevant in man.

Budesonide had no effect on fertility in rats. In pregnant rats and rabbits, budesonide, like other glucocorticosteroids, has been shown to cause foetal death and abnormalities of foetal development (smaller litter size, intrauterine foetal growth retardation and skeletal abnormalities). Some glucocorticoids have been reported to produce cleft palate in animals. The relevance of these findings to man has not been established (see also section 4.6).

Budesonide had no mutagenic effects in a number of in vitro and in vivo tests. A slightly increased number of basophilic hepatic foci were observed in chronic rat studies with budesonide, and in carcinogenicity studies an increased incidence of primary hepatocellular neoplasms, astrocytomas (in male rats) and mammary tumours (in female rats) were observed. These tumours are probably due to the specific steroid receptor action, increased metabolic burden and anabolic effects on the liver, effects which are also known from rat studies with other glucocorticosteroids and therefore represent a class effect in this species.

6 PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet Core

Stearic Acid (E570)
Lecithin (soya) (E322)
Microcrystalline cellulose (E460)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Lactose Monohydrate
Silica, Colloidal Hydrated (E551)
Magnesium Stearate (E470b)

Tablet Film-coating

Methacrylic acid – methyl methacrylate copolymer (1:1)
Methacrylic acid – methyl methacrylate copolymer (1:2)
Talc (E553b)

Titanium Dioxide (E171)
Triethyl citrate

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years

6.4 Special precautions for storage

Store below 30°C.

6.5 Nature and contents of container

The tablets are packaged in polyamide/ aluminium/ PVC foil blister packs with aluminium push through foil, contained in a cardboard carton.

Packs contain 10, 20, 30, 50, 60 or 80 tablets. Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7 MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Ferring Pharmaceuticals Ltd
Drayton Hall
Church Road
West Drayton
UB7 7PS

8 MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

PL 03194/0113

**9 DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE
AUTHORISATION**

November 2014

10 DATE OF REVISION OF THE TEXT

November 2020

1.6.2.2 英国添付文書 (SmPC) 和訳

1. 医薬品の名称

Cortiment 9 mg 徐放錠

2. 成分・含量

本剤 1 錠中にブデソニド 9 mg を含有する。

影響が明らかにされている添加物：

乳糖水和物 50 mg

大豆レシチン含有する。

全添加剤の一覧については 6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

徐放錠

直径約 9.5 mm、厚さ約 4.7 mm、白色～微黄白色の両凸円形の腸溶性フィルムコーティング錠であり、片面に MX9 の印がある。

4. 臨床的特徴

4.1 効能・効果

- 5-アミノサリチル酸 (5-SAS) 療法が効果不十分な成人における軽度～中等度の活動期潰瘍性大腸炎 (UC) の寛解導入
- 成人における活動期顕微鏡的大腸炎 (MC) の寛解導入

4.2 用法・用量

用量

成人

潰瘍性大腸炎及び顕微鏡的大腸炎：

寛解導入にはブデソニドとして 9 mg を 1 日 1 回朝、8 週間まで投与することが推奨される。

投与を中止する場合は、漸減が有用であると考えられる（投与の中止に関する詳細は 4.4 項を参照）。

小児集団

0～18 歳の小児における本剤の安全性及び有効性は確立していない。小児集団に関する本剤のデータは得られていないため、さらなるデータが得られるまで小児における使用は推奨されない。

高齢者

特に用量調節を行うことは推奨されない。ただし、高齢者における本剤の使用経験は限られている。

肝機能障害及び腎機能障害のある患者

本剤は肝機能障害及び腎機能障害のある患者に関する検討を行っていないため、本剤の投与及びモニタリングを慎重に行うこと。

投与方法

本剤 1錠を食前・食後に関わらず朝服用する。コップ 1 杯の水で錠剤を丸ごと飲みこむこと。有効成分が確実に持続放出するようにフィルムコーティングを施しているため、錠剤を割ったり、つぶしたり、噛んだりしないこと。

4.3 禁忌

本剤の有効成分、大豆油、ピーナッツ油又は 6.1 項に示す添加剤に対し過敏症のある患者

4.4 特別な警告及び使用上の注意

感染症、高血圧、糖尿病、骨粗鬆症、消化性潰瘍、緑内障又は白内障の患者ないしは糖尿病又は緑内障の家族歴のある患者、若しくは糖質コルチコイドが好ましくない作用を発現する可能性のある状態の患者には慎重に投与すること。

全身性及び局所性のコルチコステロイドを使用した場合、視覚障害が生じるおそれがある。霧視などの視覚障害の症状が現れた場合、全身性及び局所性のコルチコステロイドの使用後に報告されている白内障、緑内障又は中心性漿液性網脈絡膜症（CSCR：central serous chorioretinopathy）のような希少疾患など、考えられる原因を評価するため、眼科医への紹介を検討すること。

肝機能低下は、ブデソニドなどの糖質コルチコイドの排泄に影響し、全身曝露が増加する。全身性副作用が発現する可能性があることに注意すること。可能性のある全身性副作用には緑内障が含まれる。

投与を中止する場合、担当医の判断に従い、漸減することが有用と考えられる。

本剤の投与下では、従来の経口糖質コルチコイド療法に比べて全身のステロイド濃度が低下する。他のステロイド療法から本剤に切り替えた場合、ステロイドの全身濃度の変動に関連した症状が発現するおそれがある。本剤を減量する過程で、筋肉痛や関節痛など非特異的な不調を感じることもある。まれではあるが、疲労、頭痛、悪心及び嘔吐等の症状が発現した場合、コルチコステロイドの作用が全体的に不十分な可能性がある。このような場合、全身性コルチコステロイドの増量が一時的に必要なことがある。

コルチコステロイドに免疫抑制作用があることは知られており、ワクチンに対する免疫反応が本剤の併用により減弱する可能性がある。

ケトコナゾールなどの強力な CYP3A4 阻害剤を併用しないこと。やむを得ない場合は、投与間隔をできる限り長くとる必要があり、本剤の減量も視野に入れるとよい（4.5 項参照）。グレープフルーツジュース（主に腸粘膜における CYP3A4 活性を阻害）を多量摂取した後に、経口投与したブデソニドの全身曝露量が約 2 倍に増大した。主に CYP3A4 を介して代謝される他剤の場合と同様に、ブデソニドの投与時にはグレープフルーツやグレープフルーツジュースの日常的な摂取は避けること（オレンジジュースやリンゴジュースなどは CYP3A4 活性を阻害しない）（4.5 項参照）。

本剤は大豆レシチン（大豆油）を含有している。ピーナッツや大豆に対し過敏症の患者には、本剤を使用しないこと。

本剤は乳糖水和物を含有しているため、ガラクトース不耐症、Lapp ラクターゼ欠乏症又はグルコース・ガラクトース吸収不良症などの遺伝性希少疾患を有する患者は服用してはならない。

コルチコステロイドの「警告」や「使用上の注意」には、一般的に以下の記載がある。

- ・全身作用の強い全身性コルチコステロイド治療から切り替える場合、副腎抑制の発現が報告されている。
- ・炎症反応や免疫系が抑制されることにより、感染症にかかりやすくなる。
- ・コルチコステロイドの投与により、ストレスに対する視床下部－下垂体－副腎（HPA）系の反応が減弱することがある。手術やその他のストレス状況下にある場合は、全身性コルチコステロイドの補充が推奨される。
- ・経口糖質コルチコイドを投与している患者では、水痘や麻疹が悪化することがある。これら疾患の罹患歴がない患者では、これらウイルスへの曝露を避けるよう特に注意すること。感染している場合や感染が疑われる場合、担当医の判断に従い、糖質コルチコステロイドの減量や中止を考慮する。
- ・特に長期にわたり高用量で投与する場合、ステロイド剤の全身への影響が生じることがある。その中には、クッシング症候群、副腎抑制、成長遅延、骨密度減少、白内障、緑内障や極めてまれであるが精神や行動に対する広範な影響などが挙げられる（4.8 項参照）。
- ・患者又は患者の一親等の親族が重度の感情障害を罹患している場合やその既往歴がある場合、全身性コルチコステロイドの使用を考えているならば特に注意が必要である。全身作用の強いコルチコステロイドから切り替えることにより、これまでコントロールされていた鼻炎や湿疹などのアレルギー症状が顕在化することがある。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

本剤では相互作用に関する検討は行われていない。

ブデソニドは主としてチトクロム P450 3A4（CYP3A4）を介して代謝される。CYP3A4 はケトコナゾール、イトラコナゾール、HIV プロテアーゼ阻害剤（コビシスタット含有製品を含む）及びグレープフルーツジュースなどにより阻害される。CYP3A4 阻害剤との併用により、本剤の全身曝露量が数倍上昇し、全身性副作用のリスクが高まる（4.4 項参照）。CYP3A4 阻害剤と本剤の併用は、ベネフィットがコルチコステロイドによる全身性副作用の増加リスクを上回る場合に限ることとし、併用する場合には、コルチコステロイドによる全身性副作用の有無を観察すること。併用する場合は、併用薬との投与間隔を可能な限り長くあけ、ブデソニドの減量も考慮すること。ブデソニドは CYP3A4 への親和性が低いため、CYP3A4 を介して代謝される他剤を阻害することはないと考えられる。

カルバマゼピンなどの CYP3A4 誘導剤との併用により、ブデソニドの曝露が低下し、増量が必要になる可能性がある。

強心配糖体（カリウム濃度の低下による作用増強）及び利尿剤（カリウム排泄の亢進）の投与患者には、コルチコステロイドの相互作用が重大な危険を及ぼすことがある。

エストロゲン又は避妊ステロイド剤を服用している女性でも、コルチコステロイドの血漿中濃度上昇や作用増強が認められているが、ブデソニドと低用量配合経口避妊薬との併用ではそのような作用は認められていない。

コレステラミン及び制酸薬との併用は検討されていないものの、他剤と同様にブデソニドの取り込みを抑制すると考えられる。そのため、これらの製剤を同時に投与せず、投与間隔を 2 時間以上あけて投与すること。

推奨用量では、オメプラゾールはブデソニド経口剤の薬物動態に影響を及ぼすことはないが、シメチジンは臨床的に意義がないもののわずかに影響が認められた。

ブデソニドの投与により副腎機能が抑制される可能性があるため、下垂体機能低下症の診断のための副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）刺激試験で正しい結果が得られないことがある（低値を示す）。

4.6 受胎能、妊娠及び授乳

妊婦

ブデソニド吸入薬を使用した極めて多数の妊婦に関するデータでは、副作用は示されなかった。妊婦におけるブデソニド経口剤服用後の転帰に関するデータは示されていないが、服用後のバイオアベイラビリティは低い。コルチコステロイドは高濃度では有害であることが動物実験で示されている（5.3 項参照）。妊婦には、母体における有益性が胎児に対する危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤を投与すること。

授乳婦

ブデソニドは乳汁中に移行する。

喘息を有する授乳婦における吸入ブデソニド（200 又は 400 µg を 1 日 2 回投与）による維持療法において、乳児のブデソニドの全身曝露は無視できる程度である。

薬物動態試験では、乳児の推定 1 日用量は、前述の 2 用量とともに母体の 1 日用量の 0.3% であり、乳児における経口バイオアベイラビリティが 100% と仮定した場合、乳児の平均血漿中濃度は母体の血漿中濃度の 1/600 と推定された。

乳児の血漿中ブデソニド濃度は全て定量下限未満であった。

ブデソニド吸入薬から得られたデータ及び治療用量範囲内ではブデソニド吸入後の PK は線形性を示す事実から、治療用量を経口及び直腸投与した場合の乳児における曝露は低いと考えられる。これらのデータは、授乳中のブデソニドの経口及び直腸投与の継続使用を支持するものである。

受胎能

ヒトの受胎能に及ぼす本剤の影響に関するデータは存在しない。ラットを用いた試験では、ブデソニド投与後に受胎能への影響は認められなかった。

4.7 自動車運転及び機械操作に対する影響

本剤では、車の運転及び機械操作能力に対する影響を検討した試験は実施していない。車の運転や機械の操作を行う場合、浮動性めまい又は疲労が起こる場合があることを考慮すること（4.8 項参照）。

4.8 好ましくない作用

本剤の臨床試験で認められた副作用を表 1 に、薬効分類別に認められた副作用を表 2 に示した。第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では、推奨用量 9 mg/日 で本剤を投与した場合、副作用の発現率はプラセボ群と同程度であった。有害事象の大半は、重症度が軽度から中等度であり、非重篤であった。

本剤の臨床試験で認められた副作用を以下の発現頻度に基づき示す（極めて高頻度：1/10 以上、高頻度：1/100 以上 1/10 未満、低頻度：1/1000 以上 1/100 未満、まれ：1/10000 以上 1/1000 未満、極めてまれ：1/10000 未満）。

表 1 臨床試験において報告された本剤による 2 症例以上に発現した副作用（N=255）

器官別大分類	基本語（PT）	
	高頻度	低頻度
感染症および寄生虫症		インフルエンザ
血液およびリンパ系障害		白血球増加症
精神障害	不眠症	気分変化
神経系障害	頭痛	浮動性めまい
胃腸障害	悪心、上腹部痛、腹部膨満、腹痛、口内乾燥、消化不良	鼓腸
皮膚および皮下組織障害	ざ瘡	
筋骨格系および結合組織障害	筋肉痛	背部痛、筋痙縮
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	末梢性浮腫
臨床検査	血中コルチゾール減少	

表 2 薬効分類別（抗炎症性腸疾患剤、局所作用糖質コルチコイド、ブデソニド）に認められた有害事象

器官別大分類	高頻度	低頻度	まれ	極めてまれ
免疫系障害				アナフィラキシー反応
内分泌障害	クッシング様症状			小児における成長遅延*
代謝および栄養障害	低カリウム血症			

器官別大分類	高頻度	低頻度	まれ	極めてまれ
精神障害	神経過敏 不眠症及び気分動 揺などの行動変化 うつ病	精神運動亢進 不安	攻撃性	
神経系障害		振戦		
眼障害			嚢下白内障を含む 白内障 緑内障 霧視（4.4 項も参 照）	
心臓障害	動悸			
胃腸障害	消化不良			
皮膚および皮下組 織障害	皮膚反応（蕁麻 疹、発疹）		斑状出血	
筋骨格系および結 合組織障害	筋痙攣			
生殖系および乳房 障害	月経障害			

*本剤は小児における使用を推奨していない（4.2 項参照）。

本 SmPC に記載されている有害事象の多くは、他の糖質コルチコイドの投与時にも予測される事象である。

全身性コルチコステロイドによる典型的な好ましくない作用（例えば、クッシング様症状及び成長遅延）が発現するおそれがある。これらの作用は投与量、投与期間、コルチコステロイドの併用や投与歴及び個々の患者の感受性により異なる。

小児集団

小児集団に関するデータは得られていない。

副作用が疑われる事象の報告

本剤承認後に副作用が疑われる事象を報告することは重要である。これにより、本剤のベネフィット／リスクバランスを継続的にモニタリングすることが可能になる。医療従事者には、イエローカード副作用報告システム（Yellow Card Scheme）を通じて、副作用が疑われる事象を全て報告することが求められる。

ウェブサイト：www.mhra.gov.uk/yellowcard

4.9 過量投与

本剤のバイオアベイラビリティは低いため、極めて高用量であっても急激な過量投与により直ちに臨床的に危機的狀態に陥るとは考えられない。急激に過量投与した場合に、特定の解毒剤はなく、治療は支持療法や対症療法となる。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類：腸内抗炎症薬剤、局所作用コルチコステロイド

ATC コード：A07EA06

作用機序

潰瘍性大腸炎（UC）及び顕微鏡的大腸炎（MC）の治療におけるブデソニドの正確な作用機序は十分には解明されていない。一般的に、ブデソニドは、サイトカインの産生、炎症細胞の活性化並びに内皮細胞及び上皮細胞における接着分子の発現など多くの炎症プロセスを抑制する。プレドニゾロンと臨床的同等性を保証する用量では、プレドニゾロンに比して、ブデソニドは視床下部－下垂体－副腎（HPA）系に対する抑制の程度や炎症マーカーに対する影響が有意に小さかった。

臨床薬理試験及び臨床薬物動態試験において得られたデータから、本剤の作用機序は腸における局所作用に基づくものであることを示している。

薬力学的作用

マルチマトリックス（MMX）徐放化技術により胃耐性コーティングを施したマルチマトリックス構造は、pH が7より高い腸液で溶解する。

本錠剤を投与した場合、胃から十二指腸を通して腸の下部まで送られていく間は、この胃耐性コーティングにより錠剤が保護される。腸下部で胃耐性コーティングが溶けると、親水性マトリックスポリマーが腸液と接触し、膨張を開始し、粘度の高いゲルマトリックスを形成する。ゲルマトリックスを通過できる溶質は親油性マトリックスから有効成分を溶出する。ブデソニドは大腸から腸管に速度を制御されながら放出される。

ブデソニドは炎症性腸疾患の治療に使用される糖質コルチコイドである。ブデソニド抗炎症活性は局所的であるが、全身性糖質コルチコイドを投与した場合よりコルチゾール値は低下しない。

臨床的有効性

潰瘍性大腸炎（UC）：

軽度から中等度の活動期 UC 成人患者 1022 例を対象に、2 件の無作為比較第Ⅲ相試験を実施した。本剤 9 mg/日を 8 週間、255 例に投与した。対象患者は 5-アミノサリチル酸（5-ASA）製剤に関して、未治療患者（ITT 解析対象集団の 42%）又は治療失敗患者（ITT 解析対象集団の 58%）であった。両試験では、分析感度をみるため、実対照群としてそれぞれ、メサラジン（アサコール）とブデソニド（Entocort）を使用した。2 つの試験において、寛解の定義は、UCDAI スコア 1 以下、直腸出血スコア 0、排便回数スコア 0、正常粘膜（脆弱性を認めない）であること及び内視鏡スコア 1 以上の減少とした。

主要評価項目に対する本剤の影響

試験	本剤投与群の寛解率 (%)	プラセボ投与群の寛解率 (%)	P 値
CB-01-02/01 試験	17.9	7.4	0.0143
CB-01-02/02 試験	17.4	4.5	0.0047

本剤は 2 つの試験においてプラセボに対しそれぞれ、10.4%及び 12.9%の有意差を示した。

5-ASA は軽度から中等度の UC に対する標準治療である。本剤と 5-ASA を比較した試験の結果は得られていないため、治療方針として本剤の選択肢はいまだ設けられていない。しかしながら、患者によって本剤が初期治療として有効となる可能性もある。

顕微鏡的大腸炎（膠原線維性大腸炎、リンパ球性大腸炎）の適応症のエビデンスを以下に示す。このエビデンスは、ブデソニド製剤 Entocort に関する研究によるものである。本剤のバイオアベイラビリティは、ブデソニド製剤 Cortiment と同様である（5.2 項参照）。

膠原線維性大腸炎：

2 件の無作為化二重盲検プラセボ対照寛解導入試験で、6 週間及び 8 週間における膠原線維性大腸炎に対するブデソニド 9 mg/日の臨床効果及び組織学的効果が検討された。1 つ目の試験では、被験者 23 例をブデソニド 9 mg/日に、22 例をプラセボに無作為に割付け、6 週間投与した。臨床的寛解率は、ブデソニド群 86.9%に対してプラセボ群 13.6%と有意に高かった ($p<0.001$)。組織学的改善は、ブデソニド群 14 例 (60.9%)、プラセボ群 1 例 (4.5%、 $p<0.001$) で認められた。2 つ目の試験では、被験者 10 例がブデソニド 8 週間 (9 mg/日 4 週間、6 mg/日 2 週間、3 mg/日 2 週間) に、10 例がプラセボに無作為に割り付けられた。ブデソニドを投与された全 10 例が臨床効果を示したのに対し、プラセボ群では 2 例だった ($p<0.001$)。

2 件の非盲検試験（無作為化二重盲検プラセボ対照維持療法試験の導入段階）により、ブデソニド 9 mg/日の 6 週間投与の有効性が検討された。1 つ目の試験では、被験者 46 例 (96%) が 2~30 日（平均 6.4 日）以内に臨床的寛解を達成し、便の硬さが著しく改善された。2 つ目の試験では、試験を開始した被験者 42 例のうち、34 例 (81%) が 6 週目に臨床的寛解（排便回数が 1 日平均 3 回以下）を達成した。

リンパ球性大腸炎：

この適応症に関するエビデンスは限られている。15 例のリンパ球性大腸炎患者を対象とした 1 件の無作為化二重盲検プラセボ対照試験が実施された。被験者 11 例にブデソニド 9 mg/日、被験者 4 例にプラセボが 8 週間投与された。臨床効果（排便回数において 50%以上の改善と定義）は、プラセボ群 25%に対し、ブデソニド群 91%に認められた ($p=0.03$)。

小児集団

小児集団に関する検討は行っていない。

5.2 薬物動態学的特性

吸収

剤皮を施していない微粉碎した化合物を経口投与すると、完全に吸収されるようにみえる。製剤化していない薬物の大部分は回腸及び上行結腸から吸収される。

健康成人における本剤の単回投与後のバイオアベイラビリティは、肝初回通過効果のため約 10%となり、これは Entocort と同程度であった。本剤は投与 13～14 時間後に最高血漿中濃度である約 1.3～1.8 ng/ml を示した。本剤を食後に投与することにより、吸収に対し臨床的に問題のある作用は生じなかった。また、反復投与後に薬物が蓄積する可能性はないことが示されている。

分布

ブデソニドの分布容積は大きい（約 3 L/kg）。血漿タンパク結合率は平均で 85～90%である。

生体内変化

ブデソニドは大半が肝臓で生体内変化を受け、糖質コルチコイド活性の低い代謝物に変化する。主要代謝物である 6β-ヒドロキシブデソニド及び 16α-ヒドロキシプレドニゾロンの糖質コルチコイド活性はブデソニドの 1%未満である。ブデソニドは主にチトクロム P450 の分子種の 1 つである CYP3A を介して代謝される。

排泄

ブデソニドの吸収が排泄の律速となる。ブデソニドの全身クリアランスは大きい（約 1.2 L/分）。

小児集団

小児集団における本剤の薬物動態に関するデータ及び使用経験はない。

5.3 非臨床安全性データ

カニクイザルを用いた本剤と既存の徐放性ブデソニド製剤（Entocort® EC 3 mg カプセル、アストラゼネカ社）を比較した、非臨床ブリッジング試験における毒性データ及びトキシコキネティクスデータでは、既存製剤より本剤の最大曝露時間は遅延し総曝露量も少なかったが、両剤の毒性プロファイルは重複していることが確認された。

非臨床データにおいて、ブデソニドには体重増加、副腎及び胸腺の萎縮、白血球数に及ぼす影響などが観察され、これらの影響は他の糖質コルチコイドより軽度か同等であることが示された。他の糖質コルチコイドと同様に、これらのステロイドの影響は、投与量、投与期間及び関連疾患により異なり、ヒトにも関連すると思われる。

ブデソニドはラットの受胎能に影響を及ぼさなかった。妊娠ラット及び妊娠ウサギでは、他の糖質コルチコイドと同様に、ブデソニドは胎仔死亡や胎仔発達異常（同腹児数の減少、子宮内胎仔発育遅延及び骨格異常）を起こしていることが認められた。一部の糖質コルチコイドの動物実験において、口蓋裂の報告がある。これらの所見がヒトに関連するかは確認できていない（4.6 項参照）。

複数の *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験において、ブデソニドの変異原性作用は認められていない。ラットを用いたブデソニドの慢性毒性試験では肝臓の好塩基球性病巣のわずかな増加が、がん原性試験では原発性肝細胞がん、星細胞腫（雄ラット）及び乳腺腫瘍（雌ラット）の発生率の増加が観察されている。これらの腫瘍はおそらく、ラットを用いた他の糖質コルチコイドの試験でも報告されている特定のステロイド受容体の作用、肝臓における代謝負担の増大及び同化作用によるものと考えられることから、薬効群に共通する影響である。

6. 製剤学的特性

6.1 添加剤一覧

素錠部

ステアリン酸 (E570)
大豆レシチン (E322)
結晶セルロース (E460)
ヒドロキシプロピルセルロース (E463)
乳糖水和物
軽質無水ケイ酸 (E551)
ステアリン酸マグネシウム (E470b)

フィルムコーティング部

メタクリル酸コポリマーL (1:1)
メタクリル酸コポリマーS (1:2)
タルク (E553b)
二酸化チタン (E171)
クエン酸トリエチル

6.2 配合禁忌

該当せず。

6.3 有効期間

3 年

6.4 保管上の特別な注意

30°C以下で保管。

6.5 容器の性質及び内容

ポリアミド／アルミニウム／ポリ塩化ビニルホイルのブリスターパックで包装されており、ホイルの上から薬剤ごとアルミホイルを押し出す。紙箱に収められている。

1 箱あたり 10 錠、20 錠、30 錠、50 錠又は 80 錠入りがある。包装単位によって市販しない場合もある。

6.6 廃棄及びその他の取扱い上の特別な注意

未使用の本製品又は廃棄物は全て、各国の規制要件に従い廃棄すること。

7. 製造販売業者

Ferring Pharmaceuticals Ltd
Drayton Hall
Church Road
West Drayton
UB7 7PS

8. 製造販売承認番号

PL 03194/0113

9. 初回承認日／承認更新日

2014 年 11 月

10. 本文書の改訂年月

2020 年 11 月

1.6.2.3 米国添付文書（参考）

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use UCERIS safely and effectively. See full prescribing information for UCERIS.

UCERIS® (budesonide) extended-release tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 1997

INDICATIONS AND USAGE

UCERIS (budesonide) is a glucocorticosteroid indicated for the induction of remission in patients with active, mild to moderate ulcerative colitis. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

The recommended dosage for the induction of remission in adult patients with active, mild to moderate ulcerative colitis is one 9 mg tablet to be taken once daily in the morning with or without food for up to 8 weeks. (2.1)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Extended-release tablets: 9 mg (3)

CONTRAINDICATIONS

Known hypersensitivity to budesonide or any of the ingredients in UCERIS tablets (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Hypercorticism and adrenal suppression:** Since UCERIS is a glucocorticosteroid, follow general warnings concerning glucocorticoids. (5.1)
- Transferring patients from systemic glucocorticoids:** Risk of impaired adrenal function when transferring from glucocorticoid treatment with higher systemic effects to glucocorticoid treatment with lower systemic

effects, such as UCERIS. Taper patients slowly from systemic corticosteroids if transferring to UCERIS. (5.2)

- Immunosuppression:** Potential worsening of infections (e.g., existing tuberculosis, fungal, bacterial, viral, or parasitic infection; or ocular herpes simplex). Use with caution in patients with these infections. More serious or even fatal course of chickenpox or measles can occur in susceptible patients. (5.3)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (incidence $\geq 2\%$) are headache, nausea, decreased blood cortisol, upper abdominal pain, fatigue, flatulence, abdominal distension, acne, urinary tract infection, arthralgia, and constipation. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Salix Pharmaceuticals at 1-800-321-4576 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

Avoid cytochrome P450 3A4 inhibitors (e.g., ketoconazole, grapefruit juice). May cause increased systemic corticosteroid effects. (2.2, 7, 12.3)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Pregnancy:** Based on animal data, may cause fetal harm. (8.1)
- Hepatic Impairment:** Monitor patients for signs and/or symptoms of hypercorticism. (5.4, 8.6)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 04/2020

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Mild to Moderate Ulcerative Colitis
- 2.2 CYP3A4 Inhibitors

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Hypercorticism and Adrenal Axis Suppression
- 5.2 Transferring Patients from Systemic Glucocorticosteroid Therapy
- 5.3 Immunosuppression
- 5.4 Increased Systemic Glucocorticoid Susceptibility
- 5.5 Other Glucocorticosteroid Effects

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Interaction with CYP3A4 Inhibitors
- 7.2 Inhibitors of Gastric Acid Secretion

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Hepatic Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

15 REFERENCES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

UCERIS[®] extended-release tablets are indicated for the induction of remission in patients with active, mild to moderate ulcerative colitis.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Mild to Moderate Ulcerative Colitis

The recommended dosage for the induction of remission in adult patients with active, mild to moderate ulcerative colitis is 9 mg taken orally once daily in the morning with or without food for up to 8 weeks. UCERIS should be swallowed whole and not chewed, crushed or broken.

2.2 CYP3A4 Inhibitors

If concomitant administration with ketoconazole, or any other CYP3A4 inhibitor, is indicated, patients should be closely monitored for increased signs and/or symptoms of hypercorticism. Avoid grapefruit juice, which is known to inhibit CYP3A4, when taking UCERIS. In these cases, discontinuation of UCERIS or the CYP3A4 inhibitor should be considered [see *Drug Interactions* ([7](#)) and *Clinical Pharmacology* ([12.3](#))].

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

White, round, biconvex extended-release tablets debossed with “MX9”. Each extended-release tablet contains 9 mg budesonide.

4 CONTRAINDICATIONS

UCERIS is contraindicated in patients with hypersensitivity to budesonide or any of the ingredients of UCERIS. Anaphylactic reactions have occurred with other budesonide formulations [see *Adverse Reactions* ([6.2](#))].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypercorticism and Adrenal Axis Suppression

When glucocorticosteroids are used chronically, systemic effects such as hypercorticism and adrenal suppression may occur. Glucocorticosteroids can reduce the response of the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis to stress. In situations where patients are subject to surgery or other stress situations, supplementation with a systemic glucocorticosteroid is recommended. Since UCERIS is a glucocorticosteroid, general warnings concerning glucocorticoids should be followed.

5.2 Transferring Patients from Systemic Glucocorticosteroid Therapy

Care is needed in patients who are transferred from glucocorticosteroid treatment with higher systemic effects to glucocorticosteroids with lower systemic effects, such as UCERIS, since symptoms attributed to withdrawal of steroid therapy, including those of acute adrenal suppression or benign intracranial hypertension, may develop. Adrenocortical function monitoring may be required in these patients, and the dose of glucocorticosteroid treatment with high systemic effects should be reduced cautiously.

5.3 Immunosuppression

Patients who are on drugs that suppress the immune system are more susceptible to infection than healthy individuals. Chickenpox and measles, for example, can have a more serious or even fatal course in susceptible patients or patients on immunosuppressant doses of glucocorticosteroids. In patients who have not had these diseases, particular care should be taken to avoid exposure.

How the dose, route, and duration of glucocorticosteroid administration affect the risk of developing a disseminated infection is not known. The contribution of the underlying disease and/or prior glucocorticosteroid treatment to the risk is also not known. If exposed, therapy with varicella zoster immune globulin (VZIG) or pooled intravenous immunoglobulin (IVIG), as appropriate, may be indicated. If exposed to measles, prophylaxis with pooled intramuscular immunoglobulin (IG) may be indicated. (See prescribing information for VZIG and IG.) If chickenpox develops, treatment with antiviral agents may be considered.

Glucocorticosteroids should be used with caution, if at all, in patients with active or quiescent tuberculosis infection, untreated fungal, bacterial, systemic viral or parasitic infections.

Replacement of systemic glucocorticosteroids with UCERIS tablets may unmask allergies (e.g., rhinitis and eczema), which were previously controlled by the systemic drug.

5.4 Increased Systemic Glucocorticoid Susceptibility

Reduced liver function affects the elimination of glucocorticosteroids, and increased systemic availability of oral budesonide has been demonstrated in patients with liver cirrhosis [see *Use in Specific Populations* ([8.6](#))].

5.5 Other Glucocorticosteroid Effects

Caution should be taken in patients with hypertension, diabetes mellitus, osteoporosis, peptic ulcer, glaucoma or cataracts, or with a family history of diabetes or glaucoma, or with any other condition where glucocorticosteroids may have unwanted effects.

6 ADVERSE REACTIONS

Systemic glucocorticosteroid use may result in the following:

- Hypercorticism and Adrenal Suppression [see *Warnings and Precautions* ([5.1](#))]
- Symptoms of steroid withdrawal in those patients transferring from Systemic Glucocorticosteroid Therapy [see *Warnings and Precautions* ([5.2](#))]
- Immunosuppression [see *Warnings and Precautions* ([5.3](#))]
- Increased Systemic Glucocorticoid Susceptibility [see *Warnings and Precautions* ([5.4](#))]
- Other Glucocorticosteroid Effects [see *Warnings and Precautions* ([5.5](#))]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety of UCERIS has been evaluated in controlled and open-label clinical trials which enrolled a combined total of 1,105 patients with ulcerative colitis.

In two 8-week, placebo-controlled studies in patients with active disease (Study 1 and Study 2), a total of 255 patients received UCERIS 9 mg, 254 patients received UCERIS 6 mg, and 258 patients received placebo. They ranged in age from 18-77 years (mean=43), 56% were male, and 75% were Caucasian. The most common adverse reactions were headache, nausea, decreased blood cortisol, upper abdominal pain, fatigue, flatulence, abdominal distension, acne, urinary tract infection, arthralgia, and constipation. The adverse reactions occurring in 2% or more of patients on therapy with UCERIS 9 mg are summarized in Table 1.

Table 1. Summary of Adverse Reactions in Two Placebo-Controlled Trials Experienced by at Least 2% of the UCERIS 9 mg Group (Studies 1 and 2)

	UCERIS 9 mg (N=255) n (%)	UCERIS 6 mg (N=254) n (%)	Placebo (N=258) n (%)
Headache	29 (11.4)	37 (14.6)	27 (10.5)
Nausea	13 (5.1)	12 (4.7)	11 (4.3)
Decreased blood cortisol	11 (4.3)	6 (2.4)	1 (0.4)
Upper abdominal pain	10 (3.9)	8 (3.1)	5 (1.9)
Fatigue	8 (3.1)	5 (2.0)	5 (1.9)
Flatulence	6 (2.4)	8 (3.1)	5 (1.9)
Abdominal distension	6 (2.4)	4 (1.6)	2 (0.8)
Acne	6 (2.4)	2 (0.8)	5 (1.9)
Urinary tract infection	5 (2.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
Arthralgia	5 (2.0)	5 (2.0)	4 (1.6)
Constipation	5 (2.0)	1 (0.4)	2 (0.8)

Of UCERIS 9 mg patients, a total of 15% discontinued treatment due to any adverse event (including adverse reactions) compared with 17% in the placebo group.

Table 2 summarizes the percentages of patients reporting glucocorticoid-related effects in the 2 placebo-controlled studies.

Table 2. Summary of Glucocorticoid-Related Effects in Two Placebo-Controlled Trials (Studies 1 and 2)

	UCERIS 9 mg (N=255) n (%)	UCERIS 6 mg (N=254) n (%)	Placebo (N=258) n (%)
Overall	26 (10.2)	19 (7.5)	27 (10.5)
Mood changes	9 (3.5)	10 (3.9)	11 (4.3)
Sleep changes	7 (2.7)	10 (3.9)	12 (4.7)
Insomnia	6 (2.4)	6 (2.4)	8 (3.1)
Acne	6 (2.4)	2 (0.8)	5 (1.9)
Moon face	3 (1.2)	3 (1.2)	4 (1.6)
Fluid retention	2 (0.8)	3 (1.2)	3 (1.2)
Hirsutism	1 (0.4)	0	0
Striae rubrae	0	0	2 (0.8)
Flushing	0	1 (0.4)	3 (1.2)

No clinically significant differences were observed with respect to the overall percentages of patients with any glucocorticoid-related effects between UCERIS and placebo after 8 weeks of induction therapy.

Study 3 was an open-label study evaluating UCERIS 9 mg once daily for 8 weeks in 60 patients who had previously completed an 8-week induction study (Study 1) but had not achieved remission. Among patients who took UCERIS 9 mg up to 16 weeks cumulatively across Study 1 and Study 3 combined, similar rates of adverse reactions and glucocorticoid-related effects were seen compared to those who took UCERIS 9 mg for 8 weeks in Study 1.

In Study 4, the safety of long-term treatment with UCERIS 6 mg was evaluated in a placebo-controlled 12-month maintenance study of 123 patients. Patients who had previously completed 8 weeks of therapy in any induction study (Study 1, 2, or 3) and were in remission were randomized to UCERIS 6 mg or placebo once daily for 12 months. In

patients who took UCERIS 6 mg for up to 12 months, similar rates of adverse reactions were seen between placebo and UCERIS 6 mg. After up to 12 months of study treatment, 77% (27/35) of the patients in the UCERIS 6 mg and 74% (29/39) of the patients in the placebo treatment groups had normal bone density scans.

In Study 4, the glucocorticoid-related effects were similar in patients with up to 12 months of therapy with UCERIS 6 mg and placebo (Table 3).

Table 3. Summary of Glucocorticoid-Related Effects Over 12-Month Treatment (Study 4)

	UCERIS 6 mg (N=62) n (%)	Placebo (N=61) n (%)
Overall	9 (14.5)	7 (11.5)
Insomnia	4 (6.5)	4 (6.6)
Mood changes	4 (6.5)	2 (3.3)
Moon face	3 (4.8)	3 (4.9)
Sleep changes	3 (4.8)	3 (4.9)
Acne	3 (4.8)	0
Hirsutism	3 (4.8)	0
Flushing	1 (1.6)	1 (1.6)
Fluid retention	1 (1.6)	1 (1.6)

6.2 Postmarketing Experience

In addition to adverse events reported from clinical trials, the following adverse reactions have been identified during post-approval use of oral budesonide. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure. These events have been chosen for inclusion due to either their seriousness, frequency of reporting or causal connection to UCERIS, or a combination of these factors.

Gastrointestinal Disorders: diarrhea, rectal bleeding

General Disorders and Administrative Site Conditions: peripheral edema

Immune System Disorders: anaphylactic reactions

Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders: muscle cramps/spasms

Nervous System Disorders: benign intracranial hypertension, dizziness

Psychiatric Disorders: mood swings

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: rash

Vascular Disorders: increased blood pressure

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Interaction with CYP3A4 Inhibitors

Concomitant oral administration of ketoconazole (a known inhibitor of CYP3A4 activity in the liver and in the intestinal mucosa) caused an eight-fold increase of the systemic exposure to oral budesonide. If treatment with inhibitors of CYP3A4 activity (such as ketoconazole, itraconazole, ritonavir, indinavir, saquinavir, erythromycin) is indicated, discontinuation of UCERIS should be considered. After extensive intake of grapefruit juice (which inhibits CYP3A4 activity predominantly in the intestinal mucosa), the systemic exposure for oral budesonide increased about two times. Ingestion of grapefruit or grapefruit juice should be avoided in connection with UCERIS administration [see Dosage and Administration (2) and Clinical Pharmacology (12.3)].

7.2 Inhibitors of Gastric Acid Secretion

Since the dissolution of the coating of UCERIS is pH dependent, the release properties and uptake of the compound may be altered when UCERIS is used after treatment with gastric acid reducing agents (e.g., proton pump inhibitors (PPIs), H₂ blockers and antacids).

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Limited published studies report on the use of budesonide in pregnant women; however, the data are insufficient to inform a drug-associated risk for major birth defects and miscarriage. There are clinical considerations (*see Clinical Considerations*). In animal reproduction studies with pregnant rats and rabbits, subcutaneous administration of budesonide during organogenesis at doses 0.5 times and 0.05 times, respectively, the maximum recommended human dose, resulted in increased fetal loss, decreased pup weights, and skeletal abnormalities. Maternal toxicity was observed in both rats and rabbits at these dose levels (*see Data*). Based on animal data, advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage of the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4%, and 15% to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk

Published data suggest that increased disease activity is associated with the risk of developing adverse pregnancy outcomes in women with ulcerative colitis. Adverse pregnancy outcomes include preterm delivery (before 37 weeks of gestation), low birth weight (less than 2500 g) infants, and small for gestational age at birth.

Fetal/Neonatal Adverse Reactions

Hypoadrenalism may occur in infants born of mothers receiving corticosteroids during pregnancy. Infants should be carefully observed for signs of hypoadrenalism, such as poor feeding, irritability, weakness, and vomiting, and managed accordingly [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

Data

Animal Data

Budesonide was teratogenic and embryolethal in rabbits and rats. In an embryo-fetal development study in pregnant rats dosed subcutaneously with budesonide during the period of organogenesis from gestation days 6-15 there were effects on fetal development and survival at subcutaneous doses up to approximately 500 mcg/kg in rats (approximately 0.5 times the maximum recommended human dose on a body surface area basis). In an embryo-fetal development study in pregnant rabbits dosed during the period of organogenesis from gestation days 6-18, there was an increase in maternal abortion, and effects on fetal development and reduction in litter weights at subcutaneous doses up to approximately 25 mcg/kg in rabbits (approximately 0.05 times the maximum recommended human dose on a body surface area basis). Maternal toxicity, including reduction in body weight gain, was observed at subcutaneous doses of 5 mcg/kg in rabbits (approximately 0.01 times the maximum recommended human dose on a body surface area basis) and 500 mcg/kg in rats (approximately 0.5 times the maximum recommended human dose on a body surface area basis).

In a peri- and post-natal development study, rats dosed subcutaneously with budesonide during the period of Day 15 post coitum to Day 21 postpartum, budesonide had no effects on delivery but did have an effect on growth and development of

offspring. In addition, offspring survival was reduced, and surviving offspring had decreased mean body weights at birth and during lactation at exposures 0.02 times the MRHD (on a mg/m² basis at maternal subcutaneous doses of 20 mcg/kg/day and higher). These findings occurred in the presence of maternal toxicity.

8.2 Lactation

Risk Summary

Lactation studies have not been conducted with UCERIS or other oral budesonide products and no information is available on the effects of budesonide on the breastfed infant or the effects of the drug on milk production. One published study reports that budesonide is present in human milk following maternal inhalation of budesonide (*see Data*). The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for UCERIS and any potential adverse effects on the breastfed infant from UCERIS, or from the underlying maternal condition.

Data

One published study reports that budesonide is present in human milk following maternal inhalation of budesonide which resulted in infant doses approximately 0.3% to 1% of the maternal weight-adjusted dosage and a milk/plasma ratio ranging between 0.4 and 0.5. Budesonide plasma concentrations were not detected, and no adverse events were noted in the breastfed infants following maternal use of inhaled budesonide. The recommended daily dose of UCERIS is higher (9 mg daily) compared with inhaled budesonide (up to 800 mcg daily) given to mothers in the above described study.

The maximum budesonide plasma concentration following a 9 mg daily dose (in both single- and repeated-dose pharmacokinetic studies) of oral budesonide is approximately 5 to 10 nmol/L which is up to 10 times higher than the 1 to 2 nmol/L for a 800 mcg daily dose of inhaled budesonide at steady state in the above inhalation study. Assuming the coefficient of extrapolation between the inhaled and oral doses is constant across all dose levels, at therapeutic doses of UCERIS, budesonide exposure to the nursing child may be up to 10 times higher than that by budesonide inhalation.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of UCERIS in pediatric patients have not been established. Glucocorticosteroids, such as UCERIS, may cause a reduction of growth velocity in pediatric patients.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of UCERIS did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects. Other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients. In general, UCERIS should be used cautiously in elderly patients due to the potential for decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy.

8.6 Hepatic Impairment

Patients with moderate to severe liver disease should be monitored for increased signs and/or symptoms of hypercorticism. Discontinuing the use of UCERIS tablets should be considered in these patients [*see Warnings and Precautions (5.4)*].

10 OVERDOSAGE

Reports of acute toxicity and/or death following overdosage of glucocorticosteroids are rare. Treatment consists of immediate gastric lavage or emesis followed by supportive and symptomatic therapy.

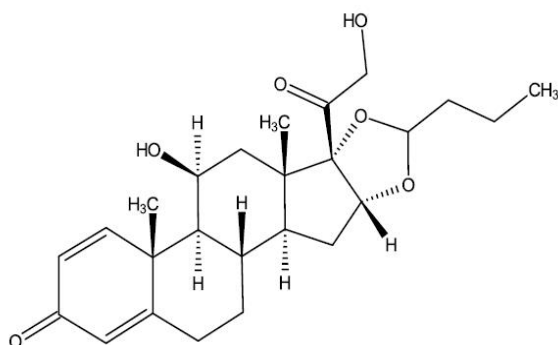
If glucocorticosteroids are used at excessive doses for prolonged periods, systemic glucocorticosteroid effects, such as hypercorticism and adrenal suppression may occur. For chronic overdosage in the face of severe disease requiring continuous steroid therapy, the dosage may be reduced temporarily.

Single oral budesonide doses of 200 and 400 mg/kg were lethal in female and male mice, respectively. The signs of acute toxicity were decreased motor activity, piloerection and generalized edema.

11 DESCRIPTION

UCERIS® (budesonide) extended-release tablets, for oral administration, contain budesonide, a synthetic corticosteroid, as the active ingredient. Budesonide is designated chemically as (RS)-11 β , 16 α , 17,21 tetrahydroxypregna-1,4-diene-3,20-dione cyclic 16,17-acetal with butyraldehyde.

Budesonide is provided as a mixture of two epimers (22R and 22S). The empirical formula of budesonide is C₂₅H₃₄O₆ and its molecular weight is 430.5. Its structural formula is:



Budesonide is a white to off-white, tasteless, odorless powder that is practically insoluble in water, sparingly soluble in alcohol, and freely soluble in chloroform.

UCERIS, a delayed and extended-release tablet, is coated with a polymer film, which breaks down at or above pH 7. The tablet core contains budesonide with polymers that provide for extended release of budesonide.

Each tablet contains the following inactive ingredients: stearic acid, lecithin, microcrystalline cellulose, hydroxypropyl cellulose, lactose, silicon dioxide, magnesium stearate, methacrylic acid copolymer types A and B, talc, triethyl citrate, and titanium dioxide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Budesonide has a high topical glucocorticosteroid (GCS) activity and substantial first-pass elimination. The formulation contains budesonide in an extended-release tablet core. The tablet core is enteric coated to protect dissolution in gastric juice which delays budesonide release until exposure to a pH ≥ 7 in the small intestine. Upon disintegration of the coating, the core matrix provides extended release of budesonide in a time dependent manner.

12.2 Pharmacodynamics

Budesonide has a high glucocorticoid effect and a weak mineralocorticoid effect, and the affinity of budesonide to GCS receptors, which reflects the intrinsic potency of the drug, is about 200-fold that of cortisol and 15-fold that of prednisolone.

Treatment with systemically active GCS, including UCERIS, is associated with a suppression of endogenous cortisol concentrations and an impairment of the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis function. Markers, indirect and direct, of this are cortisol levels in plasma or urine and response to ACTH stimulation.

In a study assessing the response to ACTH stimulation test in patients treated with UCERIS 9 mg once daily, the proportion of patients with abnormal response was 47% at 4 weeks and 79% at 8 weeks.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

Following single oral administration of UCERIS 9 mg in healthy subjects, peak plasma concentration ($C_{\max}$) was 1.35 ± 0.96 ng/mL, the time to peak concentration ($T_{\max}$) on average was 13.3 ± 5.9 hours, although it varied across different individual patients, and the area under the plasma concentration time curve (AUC) was approximately 16.43 ± 10.52 ng·hr/mL. The pharmacokinetic parameters of UCERIS 9 mg have a high degree of variability among subjects. There was no accumulation of budesonide with respect to both AUC and $C_{\max}$ following 7 days of UCERIS 9 mg once daily dosing.

Food Effect

A food-effect study involving administration of UCERIS to healthy volunteers under fasting conditions and with a high-fat meal indicated that the $C_{\max}$ was decreased by 27% while there was no significant decrease in AUC. Additionally, a mean delay in absorption lag time of 2.4 hours was observed under fed conditions.

Distribution

The mean volume of distribution (V_{ss}) of budesonide varies between 2.2 and 3.9 L/kg in healthy subjects and in patients. Plasma protein binding is estimated to be 85 to 90% in the concentration range 1 to 230 nmol/L, independent of gender. The erythrocyte/plasma partition ratio at clinically relevant concentrations is about 0.8.

Elimination

Metabolism

Following absorption, budesonide is subject to high first-pass metabolism (80-90%). *In vitro* experiments in human liver microsomes demonstrate that budesonide is rapidly and extensively biotransformed, mainly by CYP3A4, to its 2 major metabolites, 6 β -hydroxy budesonide and 16 α -hydroxy prednisolone. The glucocorticoid activity of these metabolites is negligible ($<1/100$) in relation to that of the parent compound.

In vivo investigations with intravenous doses in healthy subjects are in agreement with the *in vitro* findings and demonstrate that budesonide has a high plasma clearance, 0.9-1.8 L/min. These high plasma clearance values approach the estimated liver blood flow, and, accordingly, suggest that budesonide is a high hepatic clearance drug.

The plasma elimination half-life, $t_{1/2}$, after administration of intravenous doses ranges between 2 and 3.6 hours.

Excretion

Budesonide is excreted in urine and feces in the form of metabolites. After oral as well as intravenous administration of micronized [^3H]-budesonide, approximately 60% of the recovered radioactivity is found in urine. The major metabolites, including 6 β -hydroxy budesonide and 16 α -hydroxy prednisolone, are mainly renally excreted, intact or in conjugated forms. No unchanged budesonide is detected in urine.

Specific Populations

Patients with Renal Impairment

The pharmacokinetics of budesonide in patients with renal impairment have not been studied. Intact budesonide is not renally excreted, but metabolites are to a large extent, and might therefore reach higher levels in patients with impaired renal function. However, these metabolites have negligible corticosteroid activity as compared with budesonide ($<1/100$).

Patients with Hepatic Impairment

In patients with liver cirrhosis, systemic availability of orally administered budesonide correlates with disease severity and is, on average, 2.5-fold higher compared with healthy controls. Patients with mild liver disease are minimally affected. Patients with severe liver dysfunction were not studied. Absorption parameters were not altered, and for the intravenous dose, no significant differences in CL or V_{ss} were observed.

Drug Interaction Studies

Budesonide is metabolized via CYP3A4. Potent inhibitors of CYP3A4 can increase the plasma levels of budesonide several-fold. Co-administration of ketoconazole results in an eight-fold increase in AUC of budesonide, compared to budesonide alone. Grapefruit juice, an inhibitor of gut mucosal CYP3A, approximately doubles the systemic exposure of oral budesonide. Conversely, induction of CYP3A4 can result in the lowering of budesonide plasma levels [see *Dosage and Administration* (2) and *Drug Interactions* (7)].

Oral contraceptives containing ethinyl estradiol, which are also metabolized by CYP3A4, do not affect the pharmacokinetics of budesonide. Budesonide does not affect the plasma levels of oral contraceptives (i.e., ethinyl estradiol).

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity

Carcinogenicity studies with budesonide were conducted in rats and mice. In a two-year study in Sprague-Dawley rats, budesonide caused a statistically significant increase in the incidence of gliomas in male rats at an oral dose of 50 mcg/kg (approximately 0.05 times the maximum recommended human dose on a body surface area basis). In addition, there were increased incidences of primary hepatocellular tumors in male rats at 25 mcg/kg (approximately 0.023 times the maximum recommended human dose on a body surface area basis) and above. No tumorigenicity was seen in female rats at oral doses up to 50 mcg/kg (approximately 0.05 times the maximum recommended human dose on a body surface area basis). In an additional two-year study in male Sprague-Dawley rats, budesonide caused no gliomas at an oral dose of 50 mcg/kg (approximately 0.05 times the maximum recommended human dose on a body surface area basis). However, it caused a statistically significant increase in the incidence of hepatocellular tumors at an oral dose of 50 mcg/kg (approximately 0.05 times the maximum recommended human dose on a body surface area basis). The concurrent reference glucocorticosteroids (prednisolone and triamcinolone acetonide) showed similar findings. In a 91-week study in mice, budesonide caused no treatment-related carcinogenicity at oral doses up to 200 mcg/kg (approximately 0.1 times the maximum recommended human dose on a body surface area basis).

Mutagenesis

Budesonide was not genotoxic in the Ames test, the mouse lymphoma cell forward gene mutation (TK^{+/−}) test, the human lymphocyte chromosome aberration test, the *Drosophila melanogaster* sex-linked recessive lethality test, the rat hepatocyte unscheduled DNA synthesis (UDS) test and the mouse micronucleus test.

Impairment of Fertility

In rats, budesonide had no effect on fertility at subcutaneous doses up to 80 mcg/kg (approximately 0.07 times the maximum recommended human dose on a body surface area basis). However, it caused a decrease in prenatal viability and viability in pups at birth and during lactation, along with a decrease in maternal body weight gain, at subcutaneous doses of 20 mcg/kg (approximately 0.02 times the maximum recommended human dose on a body surface area basis) and above. No such effects were noted at 5 mcg/kg (approximately 0.005 times the maximum recommended human dose on a body surface area basis).

14 CLINICAL STUDIES

Induction of Remission in Active, Mild to Moderate Ulcerative Colitis

Two similarly designed, randomized, double-blind, placebo-controlled studies were conducted in a total of 970 adult patients with active, mild to moderate ulcerative colitis (UC) which was defined as an Ulcerative Colitis Disease Activity Index (UCDAI of ≥ 4 and ≤ 10). Eight hundred ninety-nine of these patients had histology consistent with active UC; this was considered the primary analysis population. UCDAI is a four-component scale (total score of 0 to 12) that

encompasses the clinical assessments of stool frequency, rectal bleeding, mucosal appearance and physician's rating of disease activity (score of 0 to 3 for each of the components).

The baseline median UCDAI score in both studies was 7.

In Study 1, 56% of patients were male, and the median age was 42 years. In Study 2, 57% of patients were male, and the median age was 44 years. In Study 1, 50% of patients were Caucasian, 7% were African American, and 34% were Asian. In Study 2, more than 99% were Caucasian.

Both studies compared UCERIS 9 mg and 6 mg with placebo and included an active reference arm (a mesalamine 2.4 g in Study 1 and a budesonide* 9 mg not approved for the treatment of UC in Study 2). The primary endpoint was induction of remission after 8 weeks of treatment. Remission was defined as a UCDAI score of ≤ 1 , with subscores of 0 for rectal bleeding, stool frequency, and mucosal appearance and with a ≥ 1 point reduction in an endoscopy-only score.² In both studies, UCERIS 9 mg extended-release tablets demonstrated superiority to placebo in inducing remission (Table 4).

Table 4. Induction of Remission in Studies 1 and 2

Treatment Group	Study 1 n/N (%)	Study 2 n/N (%)
UCERIS 9 mg	22/123 (17.9)	19/109 (17.4)
UCERIS 6 mg	16/121 (13.2)	9/109 (8.3)
Reference arm*	15/124 (12.1)	13/103 (12.6)
Placebo	9/121 (7.4)	4/89 (4.5)
Treatment difference between UCERIS 9 mg and placebo (95% CI) [†]	10.4% (2.2%, 18.7%)	12.9% (4.6%, 21.3%)

Remission is defined as a UCDAI score of ≤ 1 , with subscores of 0 for rectal bleeding, stool frequency, and mucosal appearance and with a ≥ 1 point reduction in an endoscopy-only score.²

The primary analysis population included only patients that had histology consistent with active UC.

CI=Confidence Interval

*The reference arm in Study 1 is a delayed release mesalamine 2.4 g; the reference arm in Study 2 is a budesonide 9 mg not approved for the treatment of UC.

[†]p<0.025 for UCERIS 9 mg vs. placebo in both Studies 1 and 2 based on the Chi-square test (alpha=0.025)

15 REFERENCES

1. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ*. 1989;298:82-6.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

UCERIS® (budesonide) extended-release tablets 9 mg are white, round, biconvex tablets and debossed with "MX9". They are supplied as follows:

NDC 68012-309-30 Bottles of 30 tablets

Store at 25°C to 25°C (68° to 77°F); excursions permitted to 15° to 30°C (59° to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

Keep container tightly closed. Protect from light and moisture.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Patients being treated with UCERIS extended-release tablets should receive the following information and instructions. This information is intended to aid the patient in the safe and effective use of UCERIS.

Hypercorticism and Adrenal Suppression

Patients should be advised that UCERIS extended-release tablets may cause systemic glucocorticosteroid effects of hypercorticism and adrenal suppression. Patients should taper slowly from systemic corticosteroids if transferring to UCERIS extended-release tablets [see *Warnings and Precautions* (5.1) and (5.2)].

Immunosuppression

Patients who are on immunosuppressant doses of glucocorticosteroids should be warned to avoid exposure to chickenpox or measles and, if exposed, to consult their physician immediately. If exposure to such a person occurs, and the patient has not had chickenpox or been properly vaccinated, a physician should be consulted immediately. Patients should be informed of potential worsening of existing tuberculosis, fungal, bacterial, viral, or parasitic infections, or ocular herpes simplex [see *Warnings and Precautions* (5.3)].

How to Take UCERIS Extended-Release Tablets

UCERIS extended-release tablets should be swallowed whole with water and NOT CHEWED, CRUSHED, OR BROKEN. Patients should be advised to avoid the consumption of grapefruit juice for the duration of their UCERIS therapy [see *Dosage and Administration* (2)].

Pregnancy

Advise female patients that UCERIS may cause fetal harm and to inform their healthcare provider with a known or suspected pregnancy [see *Use in Specific Populations* (8.1)].

Distributed by: Salix Pharmaceuticals, a division of Bausch Health US, LLC
Bridgewater, NJ 08807 USA

By:
Cosmo S.p.A.
Milan, 20020 Italy

By license of Cosmo Technologies Ltd., Dublin, Ireland

U.S. Patent Numbers: 7,410,651; 7,431,943; 8,293,273; 8,784,888; 8,895,064; 9,132,093; 9,192,581; 9,320,716; 9,532,954; 9,592,203 and RE43799

UCERIS is a trademark of Salix Pharmaceuticals, Inc. or its affiliates.

© 2020 Salix Pharmaceuticals, Inc. or its affiliates

Patient Information UCERIS (u SAIR us) (budesonide) extended release tablets
What are UCERIS extended release tablets? - UCERIS extended release tablets are a prescription corticosteroid medicine used to help get active mild to moderate ulcerative colitis (UC) under control (induce remission). - It is not known if UCERIS extended release tablets are safe and effective in children.
Who should not take UCERIS extended release tablets? Do not take UCERIS extended release tablets if: you are allergic to budesonide or any of the ingredients in UCERIS extended release tablets. See the end of this leaflet for a complete list of ingredients in UCERIS extended release tablets.
What should I tell my healthcare provider before taking UCERIS extended release tablets? Before you take UCERIS extended release tablets tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you: - have liver problems. - are planning to have surgery. - have chickenpox or measles or have recently been near anyone with chickenpox or measles. - have an infection. - have or had a family history of diabetes, cataracts or glaucoma. - have or had tuberculosis. - have high blood pressure (hypertension). - have decreased bone mineral density (osteoporosis). - have stomach ulcers. - are pregnant or plan to become pregnant. UCERIS extended release tablets may harm your unborn baby. Tell your healthcare provider if you are pregnant or think you are pregnant. - are breastfeeding or plan to breastfeed. UCERIS extended release tablets can pass into your breast milk and may harm your baby. You and your healthcare provider should decide if you will take UCERIS extended release tablets or breastfeed. You should not do both. Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. UCERIS extended release tablets and other medicines may affect each other causing side effects. Especially tell your healthcare provider if you take another medicine that contains corticosteroids for other conditions, such as allergies or asthma. Know the medicines you take. Keep a list of them to show your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.
How should I take UCERIS extended release tablets? - Take UCERIS extended release tablets exactly as your healthcare provider tells you to take them. - Take UCERIS extended release tablets 1 time each day in the morning with or without food. - Take UCERIS extended release tablets whole with water. Do not chew, crush, or break UCERIS extended release tablets before swallowing. - If you take too much of UCERIS extended release tablets, call your healthcare provider right away or go to the nearest hospital emergency room.
What should I avoid while taking UCERIS extended release tablets? Do not eat grapefruit or drink grapefruit juice while taking UCERIS extended release tablets. Eating grapefruit or drinking grapefruit juice can increase the level of UCERIS extended release tablets in your blood.
What are the possible side effects of UCERIS extended release tablets? UCERIS extended release tablets may cause serious side effects, including: Effects of having too much corticosteroid medicine in your blood (hypercorticism). Long-time use of UCERIS extended release tablets can cause you to have too much glucocorticosteroid medicine in your blood. Tell your healthcare provider if you have any of the following signs and symptoms of hypercorticism: - acne - bruise easily - rounding of your face (moon face) - ankle swelling - thicker or more hair on your body and face - a fatty pad or hump between your shoulders (buffalo hump) - pink or purple stretch marks on the skin of your abdomen, thighs, breasts and arms Adrenal suppression. When UCERIS extended release tablets are taken for a long period of time (chronic use), the adrenal glands do not make enough steroid hormones (adrenal suppression).

Tell your healthcare provider if you are under stress or have any symptoms of adrenal suppression during treatment with UCERIS extended release tablets including:

- o tiredness
- o weakness
- o nausea
- o vomiting
- o low blood pressure

• **Immune system effects and a higher chance of infections.**

UCERIS extended release tablets weaken your immune system. Taking medicines that weaken your immune system makes you more likely to get infections. Avoid contact with people who have contagious diseases such as chickenpox or measles, while taking UCERIS extended release tablets.

Tell your healthcare provider about any signs or symptoms of infection during treatment with UCERIS extended release tablets, including:

- o fever
- o pain
- o aches
- o chills
- o feeling tired
- o nausea and vomiting

- **Worsening of allergies.** If you take certain other corticosteroid medicines to treat allergies, switching to UCERIS extended release tablets may cause your allergies to come back. These allergies may include eczema (a skin disease) or rhinitis (inflammation inside your nose). Tell your healthcare provider if any of your allergies become worse while taking UCERIS extended release tablets.

The most common side effects of UCERIS extended release tablets include:

- headache
- nausea
- decreased blood cortisol levels
- stomach-area pain
- tiredness
- stomach or intestinal gas
- bloating
- acne
- urinary tract infection
- joint pain
- constipation

Tell your healthcare provider if you have any side effect that bothers you or that does not go away.

These are not all the possible side effects of UCERIS extended release tablets. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store UCERIS extended release tablets?

- Store UCERIS extended release tablets at room temperature, between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- Keep the bottle tightly closed to protect UCERIS extended release tablets from light and moisture.

Keep UCERIS extended release tablets and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of UCERIS extended release tablets.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use UCERIS extended release tablets for a condition for which it was not prescribed. Do not give UCERIS extended release tablets to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them.

You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about UCERIS extended release tablets that is written for health professionals.

For more information go to www.UCERIS.com or call 1-800-321-4576.

What are the ingredients in UCERIS extended release tablets?

Active Ingredient: budesonide

Inactive ingredients: stearic acid, lecithin, microcrystalline cellulose, hydroxypropyl cellulose, lactose, silicon dioxide, magnesium stearate, methacrylic acid copolymer types A and B, talc, triethyl citrate, and titanium dioxide.

Distributed by:

Salix Pharmaceuticals, a division of Bausch Health US, LLC Bridgewater, NJ 08807 USA

By:

Cosmo S.p.A. Milan, 20020 Italy

By license of Cosmo Technologies Ltd., Dublin, Ireland

U.S. Patent Numbers: 7,410,651; 7,431,943; 8,293,273; 8,784,888; 8,895,064; 9,132,093; 9,192,581; 9,320,716; 9,532,954; 9,592,203 and RE43799

UCERIS is a trademark of Salix Pharmaceuticals, Inc. or its affiliates.

© 2020 Salix Pharmaceuticals, Inc. or its affiliates

9464202 70013428

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Revised: 04/2020

1.6.2.4 米国添付文書和訳（参考）

添付文書の重要事項

以下の重要事項には、本剤を安全かつ有効に使用するために必要な情報が全て含まれているわけではない。本剤の添付文書全文を参照すること。

UCERIS®（ブデソニド）徐放錠

米国での初回承認：1997 年

----- 効能・効果 -----

本剤は、軽度～中等度の活動期潰瘍性大腸炎患者における寛解導入を適応とする糖質コルチコステロイド剤である（第 1 項）。

----- 用法・用量 -----

軽度～中等度の活動期潰瘍性大腸炎の成人患者における寛解導入には、推奨用量として 9 mg を 1 日 1 回朝、8 週間まで食前又は食後に服用する（第 2.1 項）。

----- 剤形及び含量 -----

徐放錠：9 mg（第 3 項）

----- 禁忌 -----

ブデソニド又は本剤の成分に対し過敏症のある患者（第 4 項）

----- 警告及び使用上の注意 -----

- 副腎皮質機能亢進及び副腎抑制：本剤は糖質コルチコステロイドであるため、糖質コルチコイドに関する一般的な警告に従うこと（第 5.1 項）。
- 全身性糖質コルチコイドから切り替える患者：全身への影響が大きい糖質コルチコイド治療から本剤などの全身作用の弱い糖質コルチコイド治療に切り替える場合の副腎機能障害のリスクがある。本剤に切り替える場合、全身性コルチコステロイドからゆっくりと漸減する（第 5.2 項）。
- 免疫抑制：感染症の悪化の可能性（例：既存の結核、真菌、細菌、ウイルス、寄生虫感染症、又は単純ヘルペス眼炎）。これらの感染症の罹患患者には注意して使用すること。感染しやすい患者では、水痘又は麻疹がより重症化若しくは致命的な経過が発生する可能性がある（第 5.3 項）。

----- 副作用 -----

最も多く見られた副作用（発現率 2%以上）は、頭痛、悪心、血中コルチゾール減少、上腹部痛、疲労、鼓腸、腹部膨満、さ瘡、尿路感染、関節痛及び便秘である（第 6.1 項）。

疑われた副作用の報告に際しては、Salix Pharmaceuticals（電話番号 1-800-321-4576）又は FDA（電話番号 1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch）まで連絡すること。

----- 薬物相互作用 -----

CYP3A4 阻害剤（例：ケトコナゾール、グレープフルーツジュースなど）の併用を避けること。コルチコステロイドの全身性の影響が増強されるおそれがある（第 2.2、7、12.3 項）。

----- 特殊な集団における使用 -----

- 妊婦：動物データに基づくと、胎児に有害な影響を及ぼすおそれがある（第 8.1 項）。
- 肝機能障害：副腎皮質機能亢進症の徴候及び／又は症状の有無を観察すること（第 5.4、8.6 項）。

2020 年 4 月改訂

添付文書全文

1 効能・効果

軽度～中等度の活動期潰瘍性大腸炎患者における寛解導入。

2 用法・用量

2.1 軽度～中等度の潰瘍性大腸炎

推奨される用法・用量：軽度～中等度の活動期潰瘍性大腸炎の成人患者における寛解導入には、9 mg を 1 日 1 回朝、8 週間まで食前又は食後に経口投与する。本剤は丸ごと飲み込み、噛んだり、つぶしたり、割ったりしないこと。

2.2 CYP3A4 阻害剤

ケトコナゾールなどの CYP3A4 阻害剤を併用する場合、副腎皮質機能亢進症の徴候や症状の進行を十分に観察すること。グレープフルーツジュースは CYP3A4 を阻害することが知られており、本剤服用時には摂取しないこと。副腎皮質機能亢進症の徴候や症状の進行を認めた場合、本剤や CYP3A4 阻害剤の投与中止を考慮すること。[薬物相互作用（第 7 項）及び臨床薬理（第 12.3 項）参照]

3 組成・性状

白色円形の両凸型で“MX9”をデボス加工した徐放錠である。徐放錠 1 錠中ブデソニド 9 mg を含有する。

4 禁忌

ブデソニド又は本剤の成分に対し過敏症のある患者は禁忌である。他のブデソニド製剤の投与でアナフィラキシー反応が発現している。[副作用（第 6.2 項）参照]

5 警告及び使用上の注意

5.1 副腎皮質機能亢進及び副腎抑制

糖質コルチコステロイドの慢性的な使用では、副腎皮質機能亢進や副腎系の抑制などの全身作用が発現する可能性がある。糖質コルチコステロイドは、ストレスに対する視床下部－下垂体－副腎

（HPA：hypothalamic-pituitary-adrenal）系の反応を抑制するおそれがある。手術又はその他のストレス状態にある患者に対しては、全身性糖質コルチコステロイドの補充が望ましい。本剤は糖質コルチコステロイドであるため、糖質コルチコイドに関する一般的な警告に従うこと。

5.2 全身性糖質コルチコステロイド療法からの切り替え

全身への影響が大きい糖質コルチコステロイドによる治療から、本剤のような全身への影響が少ない糖質コルチコステロイドに切り替える患者は、ステロイド治療の離脱症状（急性副腎抑制又は良性頭蓋内圧亢進の症状を含む）を発現することがあるので、注意が必要である。このような患者では副腎皮質機能のモニタリングが必要となることがあり、全身への影響が大きい糖質コルチコステロイドの減量は慎重に行うこと。

5.3 免疫抑制

免疫系を抑制する薬剤を使用している患者は、健康な人に比べて感染症にかかりやすい。例えば水痘や麻疹は、このような感染しやすい患者又は免疫抑制作用が発現する量の糖質コルチコステロイドを投与されている患者ではより重篤な又は致死的な経過をたどることもある。これら疾患の罹患歴がない患者では、これらウイルスへの曝露を避けるよう特に注意が必要である。

糖質コルチコステロイドの投与量、投与経路及び投与期間が播種性感染症の罹患リスクにどのように影響するかは不明である。また、基礎疾患及び／又は糖質コルチコステロイドの前治療がこのリスクに及ぼす影響も明らかでない。曝露した場合は、必要に応じて水痘带状疱疹免疫グロブリン製剤

（VZIG：varicella zoster immune globulin）又は静注用免疫グロブリン製剤（IVIG：pooled intravenous immunoglobulin）による治療が適応となることがある。麻疹ウイルスに曝露した場合、筋注用免疫グロブリン製剤（IG：pooled intramuscular immunoglobulin）による予防が適応となることがある（VZIG及びIGの添付文書を参照）。水痘を発症した場合には、抗ウイルス薬による治療を考慮すること。

活動期又は静止期の結核感染、未治療の真菌感染、細菌感染、全身性ウイルス感染又は寄生虫感染の患者に糖質コルチコステロイドを使用する必要がある場合には、慎重に投与すること。

全身性糖質コルチコステロイドから本剤に切り替えることにより、これまで全身性の薬剤によりコントロールされていたアレルギー（例：鼻炎及び湿疹）が顕在化することがある。

5.4 全身性糖質コルチコステロイドに対する感受性の増大

肝機能の低下は、糖質コルチコステロイドの消失に影響を及ぼす。肝硬変患者では経口投与したブデソニドの全身バイオアベイラビリティが増加することが明らかにされている〔特定の背景を有する集団における使用（第8.6項）参照〕。

5.5 糖質コルチコステロイドに関するその他の影響

高血圧、糖尿病、骨粗鬆症、消化性潰瘍、緑内障又は白内障の患者、糖尿病又は緑内障の家族歴のある患者、若しくは糖質コルチコステロイドが望ましくない影響を及ぼす可能性のあるその他の疾患のある患者は、注意を払うこと。

6 副作用

全身性糖質コルチコステロイドを使用すると以下のような症状が認められることがある：

- ・ 副腎皮質機能亢進及び副腎抑制 [警告及び使用上の注意 (第5.1項) 参照]
- ・ 糖質コルチコステロイドの全身療法から切り替えた患者におけるステロイド離脱症状 [警告及び使用上の注意 (第5.2項) 参照]
- ・ 免疫抑制 [警告及び使用上の注意 (第5.3項) 参照]
- ・ 全身性糖質コルチコステロイドに対する感受性の増大 [警告及び使用上の注意 (第5.4項) 参照]
- ・ 糖質コルチコステロイドによるその他の影響 [警告及び使用上の注意 (第5.5項) 参照]

6.1 臨床試験成績

臨床試験は様々な条件下で実施されているため、臨床試験で認められた副作用発現率を他剤の臨床試験の副作用発現率と直接比較することはできない。また、その発現率は実際の医療現場での発現率を反映するものではない可能性がある。

本剤の安全性評価は、比較対照試験及び非盲検試験における潰瘍性大腸炎患者計 1105 例を対象に行われた。

活動期潰瘍性大腸炎患者を対象にした 2 件のプラセボ対照試験（試験 1 及び試験 2）では、本剤 9 mg を 255 例に、本剤 6 mg を 254 例に、プラセボを 258 例に 8 週間投与した。年齢は 18～77 歳（平均 43 歳）、男性 56%、白人 75%であった。主な副作用は頭痛、悪心、血中コルチゾール減少、上腹部痛、疲労、鼓腸、腹部膨満、ざ瘡、尿路感染、関節痛及び便秘であった。本剤 9 mg 投与群の 2%以上に発現した副作用を表 1 に示す。

表 1 2 件のプラセボ対照試験における本剤 9 mg 投与群の 2%以上に認められた副作用の概要（試験 1 及び 2）

	本剤 9 mg (N=255) n (%)	本剤 6 mg (N=254) n (%)	プラセボ (N=258) n (%)
頭痛	29 (11.4)	37 (14.6)	27 (10.5)
悪心	13 (5.1)	12 (4.7)	11 (4.3)
血中コルチゾール減少	11 (4.3)	6 (2.4)	1 (0.4)
上腹部痛	10 (3.9)	8 (3.1)	5 (1.9)
疲労	8 (3.1)	5 (2.0)	5 (1.9)
鼓腸	6 (2.4)	8 (3.1)	5 (1.9)
腹部膨満	6 (2.4)	4 (1.6)	2 (0.8)
ざ瘡	6 (2.4)	2 (0.8)	5 (1.9)
尿路感染	5 (2.0)	1 (0.4)	1 (0.4)
関節痛	5 (2.0)	5 (2.0)	4 (1.6)
便秘	5 (2.0)	1 (0.4)	2 (0.8)

有害事象（副作用を含む）の発現により投与を中止した割合は、プラセボ群で 17%であるのに対し、本剤 9 mg 投与群で 15%であった。

2 件のプラセボ対照試験において、糖質コルチコステロイドによる影響を報告した被験者の割合を表 2 に示す。

表 2 2 件のプラセボ対照試験（試験 1 及び 2）における糖質コルチコステロイドによる影響の概要

	本剤 9 mg (N=255) n (%)	本剤 6 mg (N=254) n (%)	プラセボ (N=258) n (%)
すべての副作用	26 (10.2)	19 (7.5)	27 (10.5)
気分変化	9 (3.5)	10 (3.9)	11 (4.3)
睡眠の変化	7 (2.7)	10 (3.9)	12 (4.7)
不眠症	6 (2.4)	6 (2.4)	8 (3.1)
ざ瘡	6 (2.4)	2 (0.8)	5 (1.9)
満月用顔貌	3 (1.2)	3 (1.2)	4 (1.6)
体液貯留	2 (0.8)	3 (1.2)	3 (1.2)
男性型多毛症	1 (0.4)	0	0
淡紅色皮膚線条	0	0	2 (0.8)
潮紅	0	1 (0.4)	3 (1.2)

8 週間の寛解導入により、糖質コルチコステロイドによるいずれかの有害事象を報告した患者全体の割合について、本剤とプラセボの間で臨床的な有意差は認められなかった。

試験 3 は本剤 9 mg を 1 日 1 回 8 週間投与する非盲検試験であり、8 週間の寛解導入試験（試験 1）を完了したが寛解に至らなかった 60 例を対象に評価した。試験 1 及び試験 3 を合計して 16 週間まで本剤を投与された患者において、副作用と糖質コルチコイド関連事象の発現率は、試験 1 で 8 週間本剤を投与された患者と同程度であった。

試験 4 では、123 例を対象に本剤 6 mg を 12 ヶ月間維持投与したプラセボ対照試験において、本剤 6 mg の長期投与の安全性を評価した。8 週間の寛解導入試験（試験 1、2 又は 3）のいずれかを完了した後寛解状態にある患者を対象に、本剤 6 mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与する群に無作為に割付け、12 ヶ月間投与した。本剤 6 mg を 12 ヶ月間まで服用した患者において、本剤 6 mg とプラセボの副作用の発現率は同程度であった。最長 12 ヶ月間の投与期間経過後における骨密度の正常症例は、本剤 6 mg 投与群では 77% (27/35)、プラセボ投与群では 74% (29/39) であった。

試験 4 では、本剤 6 mg 及びプラセボを 12 ヶ月間まで投与した場合、糖質コルチコステロイド関連事象の発現率は同程度であった（表 3）。

表3 12ヵ月間投与における糖質コルチコステロイド関連事象の概要（試験4）

	本剤 6 mg (N=62) n (%)	プラセボ (N=61) n (%)
すべての糖質コルチコステロイド関連事象	9 (14.5)	7 (11.5)
不眠症	4 (6.5)	4 (6.6)
気分変化	4 (6.5)	2 (3.3)
満月用顔貌	3 (4.8)	3 (4.9)
睡眠の変化	3 (4.8)	3 (4.9)
ざ瘡	3 (4.8)	0
男性型多毛症	3 (4.8)	0
潮紅	1 (1.6)	1 (1.6)
体液貯留	1 (1.6)	1 (1.6)

6.2 市販後調査使用経験

本剤の臨床試験で報告された有害事象に加え、経ロブデソニド製剤の市販後の使用経験において、以下の副作用が特定されている。これらの副作用は、症例数が不明な集団から自発的に報告されたものであるため、その発現頻度を確実に推定したり薬物投与との因果関係を確定することは必ずしも可能ではない。これらの有害事象は重症度、報告頻度、本剤との因果関係又はこれらの因子の組み合わせのいずれかに基づき選択された。

胃腸障害：下痢、血便

一般・全身障害および投与部位の状態：末梢性浮腫

免疫系障害：アナフィラキシー反応

筋骨格系および結合組織障害：筋痙攣／筋痙縮

神経系障害：良性頭蓋内圧亢進症、浮動性めまい

精神障害：気分動揺

皮膚および皮下組織障害：発疹

血管障害：血圧上昇

7 薬物相互作用

7.1 CYP3A4 阻害剤

ケトコナゾール経口剤（肝臓及び腸管粘膜における既知の CYP3A4 活性阻害剤）との併用により、経ロブデソニド剤の全身曝露が 8 倍上昇する。CYP3A4 活性阻害剤（ケトコナゾール、イトラコナゾール、リトナビル、インジナビル、サキナビル、エリスロマイシンなど）が適応となる場合、本剤の投与中止を考慮すること。グレープフルーツジュース（腸管粘膜において主に CYP3A4 活性を阻害する）を多量摂取すると、経ロブデソニド剤の全身曝露が約 2 倍上昇する。本剤の投与にあたり、グレープフルーツやグレープフルーツジュースの摂取は避けること [用法・用量（第2項）及び薬物動態（第12.3項）参照]。

7.2 胃酸分泌抑制剤

本剤のコーティングは pH 依存性に溶解するため、本剤を胃酸分泌抑制薬（例えば、プロトンポンプ阻害剤（PPI）、H₂ ブロッカー及び制酸薬など）の投与後に使用した場合、本剤の放出特性と取り込み量は変わることがある。

8 特定の背景を有する集団における使用

8.1 妊婦

リスクの要約

妊娠中の女性でのブデソニドの使用に関する研究報告は限られており、得られたデータから、重大な先天性欠損や自然流産の薬剤に関連したリスクは明確ではない（「臨床的考慮事項」参照）。妊娠ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験では、器官形成期に体表面積に基づいたヒトにおける最大推奨用量のそれぞれ 0.5 倍及び 0.05 倍のブデソニド皮下投与により、胎仔死亡率の上昇、仔動物の体重減少及び骨格異常が認められた。これらの用量でラット及びウサギいずれにおいても母体毒性が観察された（データの項参照）。動物データに基づき、妊娠中の女性には胎児への潜在的リスクを説明すること。

使用された集団の重大な先天性欠損及び自然流産に関する推定背景リスクは不明である。全ての妊娠には、先天性欠損、妊娠損失、その他の有害転帰の背景リスクがある。米国における一般集団での臨床的に確認された重大な先天性欠損及び自然流産の推定背景リスクは、それぞれ 2～4% 及び 15～20% である。

臨床的考察

疾患関連の母体及び／又は胚・胎児へのリスク

公表されたデータによると、潰瘍性大腸炎の女性において、疾患活動の増加は有害な妊娠転帰の発生リスクと関連することが示唆されている。有害な妊娠転帰には、早期産（妊娠 37 週未満）、低出生体重児（2500 g 未満）、出生時低体重児が含まれる。

胎児／新生児への副作用

妊娠期間中にコルチコステロイドを服用した母体から出生した新生児で副腎機能低下症がみられることがある。新生児は、哺乳不良、易刺激性、脱力、嘔吐などの副腎機能低下症の徴候について注意深く観察し、適宜対応すること [警告及び使用上の注意（第 5.1 項）参照]。

データ

動物データ

ブデソニドは、ウサギ及びラットにおいて催奇形性及び胎児致死作用を示した。妊娠 6～15 日目の器官形成期にブデソニドを皮下投与した妊娠ラットでの胚・胎児発生試験において、ブデソニドを最高約 500 µg/kg（体表面積に基づいたヒトにおける最大推奨用量の約 0.5 倍）皮下投与したとき、胎仔の発育と生命への影響が認められた。妊娠 6～18 日目の器官形成期にブデソニドを投与した妊娠ウサギでの胚・胎児発生試験において、ブデソニドを最高約 25 µg/kg（体表面積に基づいたヒトにおける最

大推奨用量の約 0.05 倍) 皮下投与したとき、母体流産の増加、胎仔の発育及び同胎仔の体重低下が認められた。ブデソニド 5 µg/kg (体表面積に基づいたヒトにおける最大推奨用量の約 0.01 倍) をウサギに皮下投与したとき、及び 500 µg/kg (体表面積に基づいたヒトにおける最大推奨用量の約 0.5 倍) をラットに皮下投与したとき、体重増加抑制を含む母体毒性が観察された。

周産期の発生試験では、交尾後 15 日目から分娩後 21 日目の期間にブデソニドをラットに皮下投与したところ、分娩への影響はみられなかったが、胎仔の成長及び発育への影響がみられた。また、胎仔の生存の低下がみられ、生存仔では、ヒトにおける最大推奨用量の 0.02 倍の曝露 (母体への 20 µg/kg/日以上) の皮下投与量の体表面積に基づく倍率) で、出生時及び哺育期の平均体重の減少がみられた。これらの所見は、母体毒性発現下で発生した。

8.2 授乳婦

リスクの要約

本剤又は他の経口ブデソニド製剤を用いた授乳に関する試験は実施されておらず、母乳中の薬剤の乳児への影響及び薬剤の乳汁分泌への影響に関する情報は得られていない。母親がブデソニドを吸入したときにブデソニドが乳汁中に移行したとの報告がある (データの項参照)。母親の本剤投与の必要性及び授乳や母親の基礎疾患による児への潜在的な有害な影響とともに、授乳による児の発達及び健康上のベネフィットを考慮すること。

データ

母親がブデソニドを吸入したときに乳汁中にブデソニドが移行したとの報告がある。この濃度は母体への体重換算用量の約 0.3~1% で、乳汁/血漿比 0.4~0.5 にあたる用量を乳児が摂取することとなる。授乳婦へのブデソニド吸入剤投与により、乳児のブデソニド血漿中濃度は検出されず、有害事象も報告されなかった。なお、本剤の推奨 1 日用量 (9 mg) は、上記の試験で母体に用いられた吸入ブデソニド (1 日最大 800 µg) よりも高用量である。

ブデソニド 9 mg/日を経口投与した時の最大血漿中濃度 (単回及び反復投与時の薬物動態試験における) は約 5~10 nmol/L であり、これは前述のブデソニド 800 µg/日の吸入試験における定常状態の血漿中濃度 1~2 nmol/L より最大 10 倍高い。本剤の治療域の全ての用量で、吸入量と経口摂取量の外挿係数が一定であると仮定すると、本剤の治療用量における乳児のブデソニド曝露量は、吸入剤による曝露よりも最大 10 倍高い可能性がある。

8.4 小児

小児患者における本剤の安全性と有効性は確立していない。本剤などの糖質コルチコステロイドは小児の成長速度を抑制する可能性がある。

8.5 高齢者

本剤の臨床試験では、非高齢者と高齢者での反応性の違いを検討するに足る、65 歳以上の被験者は組み入れられていなかった。報告されている他の臨床経験においても、高齢者と非高齢者の反応性の差異は特定されていない。一般的に、高齢者では肝機能、腎機能又は心機能の低下、併存疾患又は他剤との併用の可能性があるため、慎重に投与すること。

8.6 肝機能障害患者

中等度～重度の肝機能障害患者において、副腎皮質機能亢進症の徴候や症状の増強を観察し、本剤の投与の中止を考慮すること〔警告及び使用上の注意（第5.4項）参照〕。

10 過量投与

糖質コルチコステロイドの過量投与に伴う急性毒性又は死亡の報告はまれである。直ちに胃洗浄又は催吐を行い、続いて支持療法及び対症療法を行うこと。

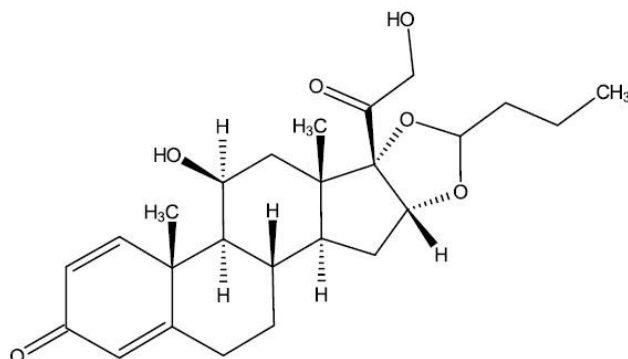
糖質コルチコステロイドを大量に長期間使用した場合、副腎皮質機能亢進及び副腎抑制などの全身性糖質コルチコステロイドの作用が発現する可能性がある。ステロイドの持続療法を要する重度の疾患に対する慢性的な過量投与の場合には、一時的に減量してもよい。

単回経口投与による致死量は、雌マウスで 200 mg/kg、雄マウスで 400 mg/kg であった。急性毒性の徴候は、自発運動量の低下、立毛及び全身性浮腫であった。

11 組成・性状

UCERIS®（ブデソニド）徐放錠は経口投与剤であり、有効成分として合成コルチコステロイドであるブデソニドを含有する。ブデソニドはブチルアルデヒドを含み、化学名(RS)-11β, 16α, 17,21 tetrahydroxypregna-1,4-diene-3,20-dione cyclic 16,17-acetal である。

また、ブデソニドは2種類のエピマー（22R 及び 22S）の混合物である。化学式は C₂₅H₃₄O₆、分子量は 430.5 である。構造式は下記のとおりである。



ブデソニドは白色～微黄白色の無味無臭の粉末であり、水にほとんど溶けず、アルコールにやや溶けにくく、クロロホルムに溶けやすい。

UCERIS は、ポリマーフィルムコーティングを施された徐放錠であり、pH が 7 以上に高くなるとフィルムコーティングは溶解する。素錠部ではブデソニドが薬物放出を制御するポリマーと混合されている。

1 錠中に次の添加剤が含有されている：ステアリン酸、大豆レシチン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、乳糖、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、メタクリル酸コポリマーL、メタクリル酸コポリマーS、タルク、クエン酸トリエチル及び二酸化チタン

12 薬効薬理

12.1 作用機序

ブデソニドは強力な局所性糖質コルチコステロイド（GCS : glucocorticosteroid）活性を有し、初回通過効果を大きく受ける。本製剤は徐放性の素錠部にブデソニドを含有する。素錠部は腸溶性コーティングが施されており、腸溶性コーティングがブデソニドの胃液への溶出を防ぎ、小腸で pH が 7 以上になりはじめてブデソニドが徐放される。腸溶性コーティングの崩壊により、素錠部のマトリックスが時間依存的に薬物放出を制御する。

12.2 薬力学

ブデソニドは強力な糖質コルチコイド作用を有するが鉱質コルチコイド作用は弱く、ブデソニドの GCS 受容体への親和性は本剤の力価の絶対量を反映しており、コルチゾールの約 200 倍、プレドニゾロンの 15 倍になる。

本剤などの全身性 GCS の投与により、内因性コルチゾール濃度が低下し、視床下部－下垂体－副腎（HPA）系機能が損なわれる。間接的には血漿中又は尿中のコルチゾール濃度、直接的には副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）分泌刺激に対する反応性により、この状態を知ることができる。

本剤 9 mg を 1 日 1 回投与される患者を対象に、ACTH 分泌刺激に対する反応性を評価する試験では、異常な反応を示す患者の割合は、4 週目で 47%、8 週目で 79%であった。

12.3 薬物動態

吸収

健康成人に本剤 9 mg を単回経口投与すると、最高血漿中濃度（ C_{max} ） 1.35 ± 0.96 ng/mL、最高血中濃度到達時間（ t_{max} ）は平均 13.3 ± 5.9 時間であったが、個人差があり、薬物血中濃度－時間曲線下面積（AUC）は約 16.43 ± 10.52 ng·hr/mL であった。本剤 9 mg の薬物動態パラメータは被験者間のばらつきが大きい。本剤 9 mg の 1 日 1 回 7 日間投与による AUC 及び C_{max} に関して、ブデソニドの蓄積性は認められなかった。

食事の影響

健康成人を対象に、空腹時及び高脂肪食摂取後に本剤を投与した場合の食事の影響に関する試験において、 C_{max} は 27%低下したが、AUC の有意な低下は認められなかった。さらに、高脂肪食摂取による吸収のラグタイムは平均 2.4 時間であった。

分布

健康成人及び患者におけるブデソニドの平均分布容積（ V_{ss} ）は 2.2～3.9 L/kg の間で変動する。血漿中蛋白結合率は性別に関係なく、ブデソニド濃度 1～230 nmol/L の範囲内で 85～90%と推定される。赤血球／血漿分配比は臨床で使用される濃度で約 0.8 である。

消失

代謝

ブデソニドの吸収後に受ける肝初回通過代謝は大きい（80～90%）。ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験では、ブデソニドは主に CYP3A4 により速やかに広範な生体内変化を受け、2 つの主な代謝

物である 6β-ヒドロキシブデソニド及び 16α-ヒドロキシプレドニゾロンに変換される。これらの代謝物の糖質コルチコイド活性は、未変化体の活性に対して無視できる程度（1/100 未満）である

健康成人を対象に行ったブデソニド静注による *in vivo* 試験の所見は *in vitro* 試験の結果と一致しており、ブデソニドの血漿クリアランスは 0.9～1.8 L/分と大きいことが実証されている。以上より、血漿クリアランス値の大きさに基づき肝血流を推定すると、ブデソニドの肝クリアランスは大きいことが示唆される。

ブデソニド静注後の血漿中濃度消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は 2～3.6 時間である。

排泄

ブデソニドは代謝物として尿中及び便中に排泄される。部粉碎した [3H] -ブデソニドを経口投与すると静脈内投与の場合と同様に、回収放射能の約 60%が尿中に認められた。6β-ヒドロキシブデソニド及び 16α-ヒドロキシプレドニゾロンなどの主代謝物は、主に腎臓から遊離型又は抱合型として排泄される。ただし、ブデソニドの未変化体は尿中に検出されていない。

特定の背景を有する患者

腎機能障害のある患者

腎機能障害のある患者におけるブデソニドの薬物動態は検討されていない。腎臓から、ブデソニドの未変化体は排泄されないが、代謝物の大部分は排泄されるため、腎機能障害のある患者のブデソニド代謝物の濃度は健康成人より高くなることがある。ただし、これらの代謝物のコルチコステロイド活性は未変化体と比して無視できる程度である（1/100 未満）。

肝機能障害のある患者

肝硬変患者において、ブデソニド経口投与剤のバイオアベイラビリティは疾患の重症度と相関し、平均で健常対照者の 2.5 倍高い。軽度の肝疾患患者ではその影響はわずかである。重度の肝機能障害患者に関する検討は行っていない。吸収パラメータに変動はないが、静脈内投与の場合、CL 及び V_{ss} に有意差はなかった。

薬物相互作用

ブデソニドは CYP3A4B を介して代謝される。CYP3A4 に対する強力な阻害剤により、ブデソニドの血漿中濃度が数倍上昇することがある。ケトコナゾールを併用した場合、ブデソニドを単剤投与した場合より、ブデソニドの AUC は 8 倍上昇する。グレープフルーツジュースは腸管粘膜の CYP3A を阻害し、経口ブデソニド剤の全身曝露量を 2 倍上昇させる。逆に、CYP3A4 を誘導すると、血漿中ブデソニド濃度は低下する。〔用法・用量（第 2 項）及び薬物相互作用（第 7 項）参照〕

エチニルエストラジオールを含有する経口避妊薬も CYP3A4 で代謝され、ブデソニドの薬物動態に影響を及ぼさない。また、ブデソニドは経口避妊薬（例：エチニルエストラジオール）の血漿中濃度に影響を及ぼさない。

13 非臨床毒性試験

13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害

がん原性

ラット及びマウスを用いたブデソニドのがん原性試験が実施された。Sprague-Dawley ラットを用いた 2 年間がん原性試験において、ブデソニド 50 µg/kg（体表面積換算でヒトにおける最大推奨用量の約 0.05 倍）の経口投与により、雄ラットにおける神経膠腫の発現率が統計学的に有意に上昇した。さらに、25 µg/kg（体表面積換算でヒトにおける最大推奨用量の約 0.023 倍）以上の投与では、雄ラットにおける原発性肝細胞腫瘍の発現率が上昇した。雌ラットでは、50 µg/kg（体表面積換算でヒトにおける最大推奨用量の約 0.05 倍）までの経口投与において腫瘍原性はみられなかった。Sprague-Dawley 雄ラットを用いた 2 年間がん原性追加試験において、ブデソニド 50 µg/kg（体表面積換算でヒトにおける最大推奨用量の約 0.05 倍）の経口投与により、神経膠腫の発現は認められなかったが、肝細胞腫瘍の発現率は統計学的に有意に上昇した。実対照薬として用いた糖質コルチコステロイド（プレドニゾン及びトリアムシノロンアセトニド）においても同様の所見が認められた。91 週間マウスがん原性試験では、ブデソニド 200 µg/kg（体表面積換算でヒトにおける最大推奨用量の約 0.1 倍）までの経口投与において、投与に関連したがん原性は生じなかった。

変異原性

Ames 試験、マウスリンフォーマ前進突然変異試験（TK^{+/−}）、ヒトリンパ細胞を用いた染色体異常試験、ショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験、マウス肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験（UDS）及びマウス小核試験において、ブデソニドは遺伝毒性を示さなかった。

受胎能障害

ラットでは、80 µg/kg（体表面積換算でヒトにおける最大推奨用量の約 0.07 倍）までの皮下投与において受胎能に影響を及ぼさなかった。しかし、20 µg/kg（体表面積換算でヒトにおける最大推奨用量の約 0.02 倍）以上の皮下投与では、胎仔生存率並びに仔の出生時及び授乳期間中の生存率の低下に加え、母動物の体重増加抑制が認められた。5 µg/kg（体表面積換算でヒトにおける最大推奨用量の約 0.005 倍）における皮下投与ではこのような影響は認められなかった。

14 臨床試験

軽度～中等度の活動期潰瘍性大腸炎の寛解導入

軽度～中等度の活動期潰瘍性大腸炎〔潰瘍性大腸炎における活動性評価指標（UCDAI）4 以上 10 以下〕成人患者 970 例を対象に、無作為化二重盲検プラセボ対照試験が類似したデザインで 2 件実施された。このうち 899 例の病理組織学的所見が活動型潰瘍性大腸炎と一致し、これらの患者を主要な解析対象集団とみなした。UCDAI は 4 つの項目〔排便回数、血便、粘膜所見及び医師による全般的評価（各項目につき 0～3 で評価）〕に対する臨床的評価の合計スコア（0～12）である。

両試験におけるベースラインの UCDAI スコアは中央値で 7 であった。

試験 1 では、男性 56%、年齢中央値 42 歳であり、試験 2 では、男性 57%、年齢中央値 44 歳であった。試験 1 では、患者の 50%が白人、7%がアフリカ系米国人、34%がアジア系であった。試験 2 では、白人の占める割合は 99%を超えていた。

両試験では本剤 9 mg 及び 6 mg をプラセボと比較し、実対照群を設けた（試験 1：メサラミン 2.4 g、試験 2：UC 治療では未承認のブデソニド*9 mg）。主要評価項目は投与 8 週間後の寛解導入とした。寛解の定義は、UCDAI スコア 1 以下、かつ血便スコア 0、排便回数 0、粘膜所見スコアが 0 並びに 1 以上の減少とした[†]。両試験では、本剤 9 mg の投与により、寛解導入においてプラセボに対し優越性を示した（表 4）。

表 4 試験 1 及び 2 における寛解導入

投与群	試験 1 n/N (%)	試験 2 n/N (%)
本剤 9 mg	22/123 (17.9)	19/109 (17.4)
本剤 6 mg	16/121 (13.2)	9/109 (8.3)
実対照群*	15/124 (12.1)	13/103 (12.6)
プラセボ	9/121 (7.4)	4/89 (4.5)
本剤 9 mg とプラセボとの治療差 (95%CI) [†]	10.4% (2.2%、18.7%)	12.9% (4.6%、21.3%)

寛解の定義は、UCDAI スコア 1 以下かつ血便スコア 0、排便回数 0、粘膜所見スコアが 0 ならびに 1 以上の減少とした[†]。

主要な解析対象集団では活動期潰瘍性大腸炎と一致する病理組織像を示した患者のみを対象とした。

CI=信頼区間

* 試験 1 の実対照群で投与した薬剤は試験 1 ではメサラミン徐放錠 2.4 g、試験 2 では UC 治療に対し未承認のブデソニド 9 mg である。

† 試験 1 及び試験 2 において、本剤 9 mg とプラセボとの比較に対しカイ 2 乗検定 ($\alpha=0.025$) により $p<0.025$

15 主要文献

1. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. BMJ. 1989; 298: 82-6.

16 包装／保管及び取り扱い

本剤は、白色円形の両凸型で“MX9”をデボス加工した徐放錠である。包装単位は以下の通りである。

NDC 68012-309-30 30 錠／瓶

20～25℃で保管（68～77°F）で保存すること；15～30℃（59～86°F）は許容範囲内である。[USP の「室温管理（Controlled Room Temperature）」参照]

気密容器で保存、遮光、防湿

17 患者カウンセリング情報

患者に FDA で承認された患者向け医薬品ガイド（患者向け情報）を読むよう指導すること。

本剤で治療中の患者に以下の情報を提供し指導すること。この情報は本剤を安全かつ有効に使用することを目的としている。

副腎皮質機能亢進症及び副腎抑制

本剤の投与により、糖質コルチコステロイド剤の全身作用である副腎皮質機能亢進症及び副腎抑制が生じる可能性があることを、患者に説明すること。本剤に切り替える場合には全身投与のコルチコステロイドをゆっくり漸減すること。〔警告及び使用上の注意（第 5.1 項及び第 5.2 項）参照〕

免疫抑制

免疫抑制用量の糖質コルチコステロイドを投与している場合、水痘又は麻疹への曝露を避けるよう患者に警告し、曝露した場合、患者は速やかに担当医に相談する。水痘の感染歴がなく適切な予防接種を受けていない場合はその旨を速やかに医師に報告すること。既存の結核、真菌、細菌、ウイルス又は寄生虫による感染症若しくは眼の単純ヘルペスが悪化する可能性があることを患者に説明すること。〔警告及び使用上の注意（第 5.3 項）参照〕

本剤の投与方法

本剤を嚥んだり、つぶしたり、割ったりせず、水で丸ごと飲みこむこと。本剤の投与期間中はグレープフルーツジュースの摂取を控えるよう患者に指導すること。〔用法・用量（第 2 項）参照〕

妊婦

本剤は胎児に有害な影響を及ぼすおそれがあるため、妊娠が判明した場合又は妊娠が疑われる場合は医師に連絡するよう女性患者に説明すること。〔特定の背景を有する集団における使用（第 8.1 項）参照〕。

販売元：

Salix Pharmaceuticals, a division of Bausch Health US, LLC
Bridgewater, NJ 08807 USA

製造元：

Cosmo S.p.A.
Milan, 20020 Italy

ライセンス提携：Cosmo Technologies Ltd., Dublin, Ireland

米国特許番号：7,410,651; 7,431,943; 8,293,273; 8,784,888; 8,895,064; 9,132,093; 9,192,581; 9,320,716; 9,532,954; 9,592,203 及び RE43799

Uceris は Salix Pharmaceuticals, Inc. 又はその関連会社の登録商標である。

© 2020 Salix Pharmaceuticals, Inc. or its affiliates

1.6.3 企業中核データシート (CCDS)

本剤の企業中核データシート (Company Core Data Sheet; CCDS) を添付する。

Company Core Data Sheet

CORTIMENT

Prolonged release tablet 9 mg

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2ページ～18ページ目は新薬承認情報提供時に削除とした

1.7 同種同効品一覧表

目次

1.7.1	同種同効品	3
-------	-------------	---

1.7.1 同種同効品

本剤の予定する効能又は効果は、「軽症から中等症の活動期潰瘍性大腸炎」であり、本剤の有効成分であるブデソニドを含有するブデソニド製剤、第Ⅲ相比較試験の対照薬としたアサコール®錠を含む5-アミノサリチル酸（5-ASA）経口製剤、及びステロイド経口剤を本剤の同種同効品として選択し、表 1.7-1 及び表 1.7-2 に示した。

表 1.7- 1 同種同効品一覧表 (1)

販売名	コレチメント錠 9 mg	アサコール錠 400 mg	リアルダ錠 1200 mg	ペンタサ錠 250 mg ペンタサ錠 500 mg ペンタサ顆粒 94%	サラゾピリン錠 500 mg
一般名	ブデソニド	メサラジン	メサラジン	メサラジン	サラゾスルファピリジン
会社名	フェリング・ファーマ株式会社	ゼリア新薬工業株式会社	持田製薬株式会社	杏林製薬株式会社	ファイザー株式会社
効能又は効果	活動期潰瘍性大腸炎 (重症を除く)	潰瘍性大腸炎 (重症を除く)	潰瘍性大腸炎 (重症を除く)	潰瘍性大腸炎 (重症を除く)、クローン病	潰瘍性大腸炎、限局性腸炎、非特異性大腸炎
添付文書改訂日	—	2020 年 12 月改訂 (第 1 版)	2020 年 10 月改訂 (第 2 版)	2020 年 2 月改訂 (第 1 版)	2022 年 12 月改訂 (第 1 版)

表 1.7- 2 同種同効品一覧表 (2)

販売名	レクタブル 2 mg 注腸フォーム 14 回	ゼンタコートカプセル 3 mg	プレドニン錠 5 mg
一般名	ブデソニド	ブデソニド	プレドニゾロン [日局]
会社名	EA ファーマ株式会社	ゼリア新薬工業株式会社	シオノギファーマ株式会社
効能又は効果	潰瘍性大腸炎（重症を除く）	軽症から中等症の活動期クローン病	○内科・小児科領域 …中略… (10) 消化器疾患：限局性腸炎、潰瘍性大腸炎 …中略…
添付文書改訂日	2021 年 3 月改訂（第 1 版）	2020 年 8 月改訂（第 1 版）	2022 年 7 月改訂（第 2 版）

貯 法：室温保存

有効期間：4年

潰瘍性大腸炎治療剤

メサラジン錠

処方箋医薬品^{注)}

アサコール[®]錠400mg
ASACOL[®] tablets 400mg

承認番号

22100AMX02265000

販売開始

2009年12月

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 サリチル酸塩類に対し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。〕
- 2.3 重篤な腎障害のある患者 [9.2.1 参照]
- 2.4 重篤な肝障害のある患者 [9.3.1 参照]

3. 組成・性状**3.1 組成**

販 売 名	アサコール錠400mg
有 効 成 分	1錠中日局メサラジン400mg
添 加 剤	乳糖水和物、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポビドン、メタクリル酸ポリマーS、クエン酸トリエチル、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、マクロゴール6000EP

3.2 製剤の性状

販 売 名	アサコール錠400mg	
色・剤形	帯赤褐色～褐色のpH依存放出性フィルムコーティング錠	
外 形		側面
大きさ(mm)	14.7 (長径)、5.9 (短径)	
厚さ(mm)	6.5	
質量 (mg)	547.9	
識別コード	ZP65 (PTPに記載)	

4. 効能又は効果

潰瘍性大腸炎（重症を除く）

6. 用法及び用量

通常、成人にはメサラジンとして1日2,400mgを3回に分けて食後経口投与するが、寛解期には、必要に応じて1日1回2,400mg食後経口投与とすることができる。活動期には、1日3,600mgを3回に分けて食後経口投与する。
 なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 1日3,600mgを、8週間を超えて投与した際の有効性は確立していないため、漫然と投与せず、患者の病態を十分観察し、重症度、病変の広がり等に応じて適宜減量を考慮すること。
- 7.2 本剤をメサラジン注腸剤と併用する場合には、メサラジンとしての総投与量が増加することを考慮し、特に肝又は腎機能の低下している患者並びに高齢者等への投与に際しては適宜減量するなど、十分に注意すること。併用時に異常が認められた場合には、減量又は中止するなどの適切な処置を行うこと。[9.2.2、9.3.2、9.8 参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 ネフローゼ症候群、間質性腎炎^{1),2)}が報告されているため、投与中は腎機能を検査するなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.5 参照]
- 8.2 肝炎^{3),4)}、肝機能障害、黄疸が報告されているため、投与中はAST、ALT等の肝機能をモニターするなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6 参照]

- 8.3 再生不良性貧血⁵⁾、汎血球減少症、無顆粒球症等が報告されているため、投与中は血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.1 参照]
- 8.4 睪炎が報告されているため、投与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すること。[11.1.4 参照]
- 8.5 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、減量又は投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意**9.1 合併症・既往歴等のある患者****9.1.1 サラゾスルファピリジンに対し過敏症の既往歴のある患者**

本剤を投与する場合には、慎重に投与すること⁶⁾。腹部の痙攣、腹痛、発熱、重症な頭痛又は発疹のような急性の過敏症の症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

9.2 腎機能障害患者**9.2.1 重篤な腎障害のある患者**

投与しないこと。腎障害がさらに悪化するおそれがある。[2.3 参照]

9.2.2 腎機能の低下している患者（重篤な腎障害のある患者を除く）

排泄が遅延し、副作用があらわれるおそれがある。[7.2 参照]

9.3 肝機能障害患者**9.3.1 重篤な肝障害のある患者**

投与しないこと。肝障害がさらに悪化するおそれがある。[2.4 参照]

9.3.2 肝機能の低下している患者（重篤な肝障害のある患者を除く）

代謝が遅延し、副作用があらわれるおそれがある。[7.2 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物試験において、メサラジンによる催奇形性は認められていない。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の必要性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト乳汁中へ移行することが報告されている^{7)~9)}。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

十分観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能（腎機能、肝機能等）が低下している。[7.2 参照]

10. 相互作用

10.2 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
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 ¹⁰⁾ 。	メサラジンがチオプリンメ チルトランスフェラーゼ活 性を抑制するなど、これら 薬剤の代謝を阻害するとの 報告がある ^{11), 12)} 。

11. 副作用

次の副作用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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 再生不良性貧血、汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症（いずれも頻度不明）
[8.3 参照]

11.1.2 心筋炎、心膜炎、胸膜炎（いずれも頻度不明）
胸部痛、心電図異常、胸水等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¹³⁾。

11.1.3 間質性肺疾患（0.1%）
間質性肺疾患（間質性肺炎、好酸球性肺炎等）があらわれることがあるので、呼吸困難、胸痛、咳嗽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^{14), 15)}。

11.1.4 膵炎（頻度不明）
急性膵炎があらわれることがある。[8.4 参照]

11.1.5 間質性腎炎、ネフローゼ症候群、腎不全（いずれも頻度不明）
[8.1 参照]

11.1.6 肝炎、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）
肝炎^{注1)}、AST、ALT、 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。[8.2 参照]
注1) 海外における情報を参考とした。

11.2 その他の副作用

	1%以上	0.1～1%未満	頻度不明
過敏症		発疹、蕁麻疹、そう痒	
血液	好酸球増加	白血球減少、単球増加	貧血
消化器		腹痛、下痢、腹部膨満、悪心、消化不良、鼓腸、血中アミラーゼ増加	嘔吐、リバーゼ増加、血便、下血
肝臓	ビリルビン増加	AST増加、ALT増加、 γ -GTP増加、ALP増加、LDH増加	
腎臓	尿中NAG増加	BUN増加	血中クレアチニン増加、クレアチニンクリアランス減少 ^{注2)}
その他	CRP増加	頭痛、めまい、関節痛、錯感覚（しびれ等）	発熱、耳鳴、筋肉痛、体重減少 ^{注2)} 、脱毛症、ループス様症候群、赤血球沈降速度増加 ^{注2)}

注2) 海外における情報を参考とした。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.2 薬剤投与時の注意

本剤は放出調節剤であることより、かまずに服用すること。また、乳鉢による粉碎は避けること。

14.3 薬剤投与後の注意

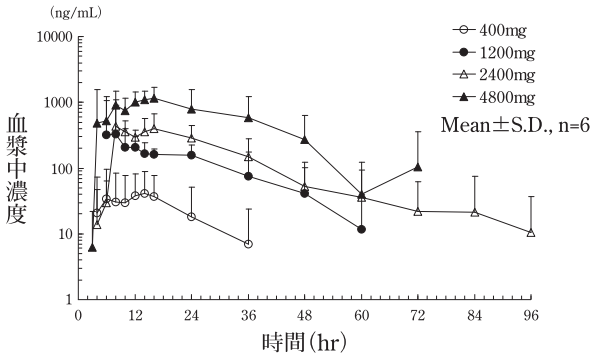
便中に錠剤がみられる場合がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性に本剤を空腹時単回経口投与した際の血漿中未変化体濃度の推移及び薬物動態学的パラメータ¹⁶⁾



投与量 (mg)	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)
400	14.7±9.0	58.8±68.4	14.3±11.6
1,200	12.3±6.3	550.6±636.0	33.9±28.5
2,400	14.0±5.9	719.6±566.1	24.7±21.6
4,800	18.0±11.0	1723.6±625.6	9.1±8.2

(Mean±S.D., n=6)

注) 単回投与の承認最大用量は、寛解期における1回2,400mgである。

16.1.2 反復投与

健康成人男性（6例）に本剤（メサラジンとして1回1,200mg、1日3回）を7日間反復経口投与したときの血漿中未変化体の濃度推移は2日目より定常状態に達し、単回投与時と比較し大きな変動はないものと考えられた¹⁶⁾。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男性（6例）に本剤2,400mgを単回経口投与した際の絶食時投与と食後投与による未変化体の薬物速度論的パラメータを比較したところ、食後経口投与時の薬物速度論的パラメータは、絶食時経口投与におけるパラメータと統計学的有意な差はみられなかった¹⁶⁾。

16.3 分布

16.3.1 組織移行

イヌ（6例）に本剤400mgを経口投与し、投与22時間後に小腸・大腸における粘膜内濃度を測定した。その結果、投与22時間後の粘膜内濃度は大腸が最も高く、小腸上部・下部の約10倍を示した¹⁷⁾。

16.5 排泄

健康成人男性に本剤を単回経口投与（メサラジンとして400mg、1,200mg、2,400mg、4,800mg）したときの投与後96時間までの各投与量に対する未変化体の尿中排泄率は0.3～1.2%、アセチル体の尿中排泄率は17.1～23.6%であった。また、メサラジンとして2,400mg及び4,800mgを単回経口投与したときの投与後96時間までの未変化体の糞中排泄率は40.1及び31.7%であった。また、アセチル体の糞中排泄率は5.9及び2.1%であった。また、本剤の尿中排泄及び糞中排泄に食事及び反復投与の影響はみられなかった¹⁶⁾。

注) 単回投与の承認最大用量は、寛解期における1回2,400mgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

国内で活動期又は寛解期の潰瘍性大腸炎患者を対象に実施した二重盲検群間比較試験の結果、本剤の1日3回投与の潰瘍性大腸炎に対する有効性が認められた^{18), 19)}。

(1) 活動期の潰瘍性大腸炎患者に対する効果

活動期の潰瘍性大腸炎患者に対する効果

投与期間	投与群 (mg/日) 1日3回	UC-DAISコアの 減少度 ^{注1)} (活動指数) [95%信頼区間]	寛解率 ^{注2)} (%)	有効率 ^{注3)} (%)
8週間	2,400	1.5 (n=58) [0.7-2.3]	30.3 (20/66)	45.5 (30/66)
	3,600	2.9 (n=62) [2.3-3.5]	45.3 (29/64)	64.1 (41/64)

活動期の潰瘍性大腸炎患者に対する効果（重症度別）

投与期間	重症度 (UC-DAISコア)	投与群 (mg/日) 1日3回	UC-DAISコアの減少度 ^{注1)} (活動指数)
8週間	3以上 5以下	2,400	1.7 (n=23)
		3,600	1.8 (n=27)
	6以上 8以下	2,400	1.3 (n=35)
		3,600	3.7 (n=35)

活動期の潰瘍性大腸炎患者に対する効果（病変の広がり別）

投与期間	病変の広がり	投与群 (mg/日) 1日3回	UC-DAISコアの減少度 ^{注1)} (活動指数)
8週間	直腸炎型	2,400	1.8 (n=22)
		3,600	1.7 (n=23)
	その他	2,400	1.3 (n=36)
		3,600	3.6 (n=39)

注1) UC-DAISコア：排便回数、血便、大腸内視鏡検査による粘膜所見、医師の全般的評価の4項目を点数化した合計点
減少度=(投与前のUC-DAISコア)-(最終判定時のUC-DAISコア)

注2) 寛解率：最終判定時におけるUC-DAISコアが2以下、かつ血便スコアが0になった症例を寛解として算出した。

注3) 有効率：寛解に至らなかった症例のうちUC-DAISコアの減少度が2以上であった症例を改善として、寛解例と改善例を有効として算出した。

副作用の発現頻度は、2,400mg群で40.9% (27/66例)、3,600mg群で48.4% (31/64例)であった。主な副作用は、2,400mg群で尿中NAG増加13.6% (9/66例)、CRP増加、好酸球数増加 各9.1% (6/66例)、3,600mg群で尿中NAG増加12.5% (8/64例)、血中ビリルビン増加、CRP増加 各7.8% (5/64例)であった。

(2) 寛解期の潰瘍性大腸炎患者に対する効果

寛解期の潰瘍性大腸炎患者に対する効果

投与期間	投与群 (mg/日) 1日3回	血便の非発現率 (%) [95%信頼区間]	非再燃率 ^{注4)} (%)
48週間	2,400	76.9 (50/65) [64.9-86.4]	80.0 (52/65)

注4) 非再燃率：血便スコア1以上、かつUC-DAISコアが3以上になった症例を再燃と定義し、再燃とならなかった症例数の割合として算出した。

副作用の発現頻度は、44.6% (29/65例)であった。主な副作用は、尿中NAG増加、抱合ビリルビン増加、血中ビリルビン増加、好酸球数増加 各9.2% (6/65例)であった。

17. 1.2 用法追加試験（1日1回投与と1日3回投与との比較）

寛解期潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤2,400mg/日を48週間反復投与した際の寛解維持作用について、非再燃率を主要評価項目として1日1回投与の1日3回投与に対する非劣性を検証した。その結果、主要解析で非劣性が検証された²⁰⁾。

用法	症例数	非再燃率 ^{注5)} (%) [95%信頼区間]	群間差 ^{注6)} (%) [95%信頼区間]
1日1回	301	88.4 [84.3-91.7]	-1.3 [-6.2-3.7]
1日3回	299 ^{注7)}	89.6 [85.7-92.8]	

注5) 非再燃率：血便スコア1以上、かつUC-DAISコアが3以上になった症例を再燃と定義し、再燃とならなかった症例数の割合として算出した。

注6) 1日1回投与群-1日3回投与群 [95%信頼区間]、非劣性の限界値：-10%

注7) 最終判定時の再燃の有無が欠測となった2例を除外した。

副作用の発現頻度は、1日1回群で4.3% (13/302例)、1日3回群5.3% (16/301例)であった。主な副作用は、1日1回群で尿中NAG増加1.7% (5/302例)、1日3回群で尿中NAG増加1.7% (5/301例)、腹部膨満1.0% (3/301例)であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

過酸化水素消去作用、一重項酸素消去作用、1,1-ジフェニル-2-ピクリルヒドラジルラジカル還元能、脂質過酸化抑制作用及びロイコトリエンB4産生抑制作用を有した (*in vitro*)^{21), 22)}。

18.2 実験的大腸炎モデルにおける効果

3%デキストラン硫酸ナトリウムで誘発された大腸炎モデルにおいて、メサラジン100mg/kgの経口投与により、血便の改善、赤血球数及びヘマトクリット値の増加及び白血球数の減少が認められた²³⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：メサラジン (JAN)、Mesalazine (JAN, INN)

化学名：5-Amino-2-hydroxybenzoic acid

分子式：C₇H₇NO₃

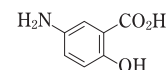
分子量：153.14

性状：白色、淡灰色又は帯赤白色の結晶又は結晶性の粉末である。

水に極めて溶けにくく、エタノール (99.5) にほとんど溶けない。

希塩酸に溶ける。

化学構造式：



融点：280℃ (分解)

20. 取扱い上の注意

20.1 ビロー包装開封後は湿気を避けて保存すること。

20.2 吸湿により溶出性に影響を及ぼすことがあるため、服用直前にPTPシートから錠剤を取り出すこと。

20.3 分包した場合には、湿気を避けて保存すること。なお、自動分包機内での保存は避けること。

20.4 自動分包機内での落下により、錠剤に亀裂が入る可能性があるため、取扱いには注意すること。

22. 包装

PTP包装 100錠 (10錠×10)、500錠 (10錠×10×5)

23. 主要文献

- World MJ et al. : Nephrol. Dial. Transplant. 1996 ; 11 : 614-621
- Gisbert JP et al. : Inflamm. Bowel Dis. 2007 ; 13 (5) : 629-638
- Deltenre P et al. : Gut. 1999 ; 44 : 886-888
- Braun M et al. : Am. J. Gastroenterol. 1999 ; 94 : 1973-1974

- 5) Laidlaw ST et al. : Lancet. 1994 ; 343 : 981-982
- 6) Turunen U et al. : Scand. J. Gastroenterol. 1987 ; 22(7) : 798-802
- 7) Klotz U et al. : Lancet. 1993 ; 342 : 618-619
- 8) Christensen LA et al. : Acta Obstet. Gynecol. Scand. 1994 ; 73 : 399-402
- 9) Jenss H et al. : Am. J. Gastroenterol. 1990 ; 85 : 331
- 10) Nanne KH de Boer et al. : Am. J. Gastroenterol. 2007 ; 102 : 2747-2753
- 11) Szumlanski CL et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1995 ; 39 : 456-459
- 12) Dewit O et al. : Aliment. Pharmacol. Ther. 2002 ; 16 : 79-85
- 13) Agnholt J et al. : Lancet. 1989 ; 333 (8647) : 1135
- 14) Foster RA et al. : Inflamm. Bowel Dis. 2003 ; 9 (5) : 308-315
- 15) Nanayakkara PW et al. : Eur. J. Intern. Med. 2004 ; 15 (7) : 470-472
- 16) Hiroaki Ito et al. : Adv. Ther. 2009 ; 26 (8) : 749-761
- 17) Hirayama M et al. : Mol Pharm. 2011 ; 8 (4) : 1083-1089
- 18) Hiroaki Ito et al. : Inflamm. Bowel Dis. 2010 ; 16 (9) : 1567-1574
- 19) Hiroaki Ito et al. : Inflamm. Bowel Dis. 2010 ; 16 (9) : 1575-1582
- 20) Yasuo Suzuki et al. : Inflamm. Bowel Dis. 2017 ; 23 (5) : 822-832
- 21) 社内資料：メサラジンの活性酸素・フリーラジカルに対する作用（承認年月日：2009年10月16日、CTD 2.6.2.2）
- 22) 社内資料：メサラジンのラット多形核白血球からのロイコトリエンB₄産生抑制作用（承認年月日：2009年10月16日、CTD 2.6.2.2）
- 23) Hori Y et al. : Jpn. J. Pharmacol., 2001 ; 85 : 155-160

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ゼリア新薬工業株式会社 お客様相談室
〒103-8351 東京都中央区日本橋小舟町10-11
TEL (03) 3661-0277 FAX (03) 3663-2352
受付時間 9:00～17:50（土日祝日・弊社休業日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ゼリア新薬工業株式会社
東京都中央区日本橋小舟町10-11

N9S

*2020年10月改訂（第2版）
2019年11月改訂（第1版）

貯 法：冷所保存
有効期間：3年

処方箋医薬品^注

最新の添付文書を参照すること

潰瘍性大腸炎治療剤

メサラジン

リアルダ錠1200mg

LIALDA® Tablets 1200mg

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

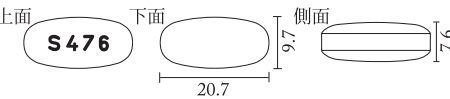
- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 サリチル酸塩類に対し過敏症の既往歴のある患者〔交叉アレルギーを発現するおそれがある。〕
- 2.3 重篤な腎障害のある患者 [9.2.1 参照]
- 2.4 重篤な肝障害のある患者 [9.3.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分	1錠中 日局 メサラジン 1200mg
添加剤	カルメロースナトリウム、カルナウバロウ、ステアリン酸、含水二酸化ケイ素、デンプングリコール酸ナトリウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、メタクリル酸コポリマーL、メタクリル酸コポリマーS、クエン酸トリエチル、酸化チタン、三酸化鉄、マクロゴール6000

3.2 製剤の性状

性状	赤褐色で楕円形のフィルムコーティング錠
外形（mm）	
重量（mg）	1385
識別コード	S476

4. 効能又は効果

潰瘍性大腸炎（重症を除く）

6. 用法及び用量

通常、成人にはメサラジンとして1日1回2,400mgを食後経口投与する。活動期は、通常、成人にはメサラジンとして1日1回4,800mgを食後経口投与するが、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 1日4,800mgを投与する場合は、投与開始8週間を目安に有効性を評価し、漫然と継続しないこと。
- 7.2 本剤をメサラジン注腸剤又は坐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、減量又は中止するなどの適切な処置を行うこと。[9.2.2、9.3.2、9.8 参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 間質性腎炎、ネフローゼ症候群、腎不全が報告されているため、投与中は腎機能を検査するなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.5 参照]
- 8.2 肝機能障害、肝炎、黄疸が報告されているため、投与中はAST、ALT等の肝機能をモニターするなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6 参照]
- 8.3 再生不良性貧血、汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少症、好中球減少症、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すること。[11.1.1 参照]

8.4 肺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すること。[11.1.4 参照]

8.5 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、減量又は投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 サラゾスルファピリジンに対し過敏症の既往歴のある患者
腹部の痙攣、腹痛、発熱、重症な頭痛又は発疹のような急性の過敏症の症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者
投与しないこと。腎障害がさらに悪化するおそれがある。[2.3 参照]

9.2.2 腎機能の低下している患者（重篤な腎障害のある患者を除く）

排泄が遅延し、副作用があらわれるおそれがある。中等度から重度の腎障害患者は臨床試験では除外されている。[7.2 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者
投与しないこと。肝障害がさらに悪化するおそれがある。[2.4 参照]

9.3.2 肝機能の低下している患者（重篤な肝障害のある患者を除く）

代謝が遅延し、副作用があらわれるおそれがある。中等度から重度の肝障害患者は臨床試験では除外されている。[7.2 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。なお、動物試験において、メサラジンによる催奇形性は認められていない。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。メサラジンでヒト乳汁中へ移行することが報告されている¹⁻³⁾。また、乳児に下痢が起きることが報告されている^{4,5)}。

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

十分観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能（腎機能、肝機能等）が低下している。[7.2 参照]

10. 相互作用

10.2 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
アザチオプリン メルカプトプリン水和物	骨髄抑制があらわれるおそれがある。	メサラジンが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。

11. 副作用

次の副作用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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 再生不良性貧血、汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症（いずれも頻度不明）

[8.3 参照]

11.1.2 心膜炎（0.1～1%未満）、心筋炎（頻度不明）、胸膜炎（頻度不明）

胸部痛、心電図異常、胸水等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。

11.1.3 間質性肺疾患（間質性肺炎、器質性肺炎、胞隔炎、好酸球性肺炎等）（0.1～1%未満）

呼吸困難、胸痛、咳嗽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。

11.1.4 膵炎（頻度不明）

[8.4 参照]

11.1.5 間質性腎炎、ネフローゼ症候群、腎不全（いずれも頻度不明）

[8.1 参照]

11.1.6 肝機能障害、肝炎、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、肝炎、黄疸があらわれることがある。[8.2 参照]

11.2 その他の副作用

	1%以上	0.1～1%未満	頻度不明
過敏症		そう痒症、発疹、アレルギー反応	蕁麻疹、顔面浮腫、血管浮腫
血液		貧血、好酸球数増加	
消化器	潰瘍性大腸炎の悪化、アミラーゼ増加	腹部膨満、腹痛、下痢、血便排泄	大腸炎、消化不良、鼓腸、悪心、嘔吐
肝臓	ビリルビン増加	Al-P増加、ALT増加、AST増加、 γ -GTP増加	
腎臓・泌尿器	尿中N-アセチル- β -D-グルコサミニダーゼ（NAG）増加	尿中蛋白陽性、尿中血陽性	クレアチニン増加
その他		頭痛、発熱、脱毛症、浮動性めまい、傾眠、筋肉痛、CRP増加	無力症、疲労、関節痛、背部痛、頻脈、ざ瘡、ループス様症候群

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 吸湿により溶出性に影響を及ぼすことがあるため、本剤をPTPシートから取り出し一包化調剤することは避けること。

14.1.2 乳鉢による粉砕は行わないこと。

14.2 薬剤交付時の注意

14.2.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.2.2 服用直前にPTPシートから錠剤を取り出させること。

14.3 薬剤投与時の注意

本剤は放出制御製剤であることより、かまずに服用すること。

14.4 薬剤投与後の注意

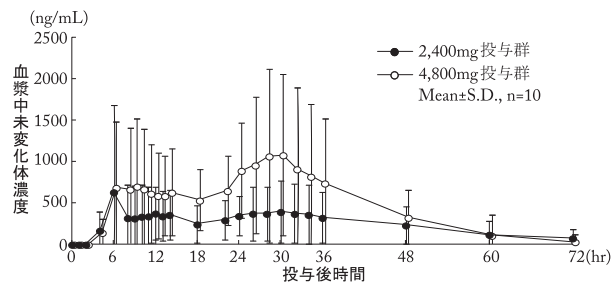
便中に錠剤が認められることがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人に本剤を絶食単回経口投与（メサラジンとして2,400mg、4,800mg）したときの血漿中未変化体濃度の推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった⁶⁾。



薬物動態パラメータ

	投与量 (mg)	C _{max} (ng/mL) 注1)	t _{max} (hr) 注2)	t _{1/2} (hr)
未変化体 (メサラジン)	2,400	900±922	25.0 (6.00-34.0)	10.5±6.95 ^{注3)}
	4,800	1591±932	26.0 (6.00-34.0)	6.55±1.76 ^{注4)}
アセチル体 (代謝物)	2,400	1398±765	25.0 (6.00-36.0)	7.62±3.92 ^{注5)}
	4,800	2548±1192	26.0 (6.00-34.0)	5.74±4.09 ^{注5)}

注1) Mean±S.D.,n=10

注2) Median (Min-Max), n=10

注3) Mean±S.D.,n=4

注4) Mean±S.D.,n=3

注5) Mean±S.D.,n=6

16.1.2 反復投与

本剤を1日1回7日間反復経口投与（メサラジンとして2,400mg、4,800mg）したときの血漿中未変化体濃度は、いずれの用量ともに反復経口投与後48時間で定常状態に達した。反復経口投与の最終回投与時の血漿中未変化体濃度の推移は、見かけ上t_{lag}が消失したが単回経口投与時と類似していた⁶⁾。

16.2 吸収

16.2.1 単回投与

健康成人に本剤を絶食単回経口投与（メサラジンとして2,400mg、4,800mg）したとき、未変化体とアセチル体の尿中排泄量の合計から計算したメサラジンの吸収率は22.7%、17.1%であった⁶⁾。

16.2.2 反復投与

健康成人に本剤を1日1回7日間反復経口投与（メサラジンとして2,400mg、4,800mg）したとき、未変化体とアセチル体の尿中排泄量の合計から計算したメサラジンの吸収率は22.6%、15.1%で、絶食単回経口投与と同程度であった⁶⁾。

16.2.3 食事の影響

健康成人に本剤を単回経口投与（メサラジンとして2,400mg、4,800mg）したときの血漿中未変化体及びアセチル体の濃度推移、尿中排泄率及び吸収率に、食事による著しい影響は認められなかった⁶⁾。

16.3 分布

16.3.1 分布容積

健康成人に本剤を絶食単回経口投与（メサラジンとして2,400mg、4,800mg）したときのみかけの分布容積（V_z/F）は、1,735L、1,072Lであった⁶⁾。

16.3.2 血漿蛋白結合率

メサラジンのヒト血漿蛋白結合率は42.9%、アセチル体のヒト血漿蛋白結合率は78.2%あるいは83%であった^{7,8)}（*in vitro*、外国人データ）。

16.4 代謝

メサラジンは、主に消化管粘膜のN-アセチルトランスフェラーゼ（NAT）によりアセチル体（N-アセチルメサラジン）に速やかに代謝される^{9,10)}。なお、ヒトにおいて、メサラジンは大部分がNAT1によりアセチル化されることから、CYPを介した他の薬物との相互作用が生じる可能性は低いと考えられた^{11,12)}。

16.5 排泄

16.5.1 単回投与

健康成人に本剤を絶食単回経口投与（メサラジンとして2,400mg、4,800mg）したとき、投与後72時間までの未変化体の尿中排泄率は投与量の0.753%、1.14%、アセチル体の尿中排泄率は22.0%、15.9%であった⁶⁾。

16.5.2 反復投与

健康成人に本剤を1日1回7日間反復経口投与（メサラジンとして2,400mg、4,800mg）したとき、絶食時と食後で合計排泄量は同程度であった⁶⁾。

16.7 薬物相互作用

一般的な4種の抗菌剤（アモキシシリン、シプロフロキサシン、メトロニダゾール、スルファメトキサゾール）の薬物動態に対する本剤の影響を検討した結果、薬物相互作用は認められなかった¹³⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相臨床試験（活動期の潰瘍性大腸炎患者）

軽症～中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者を対象として、本剤1日1回4錠（メサラジンとして4,800mg）、pH依存型メサラジン放出調節剤1日3回9錠（メサラジンとして3,600mg）を投与した二重盲検群間比較試験（投与期間8週間）において、本剤の活動期の潰瘍性大腸炎に対する有用性が認められた。

副作用発現頻度は、本剤投与群で26.4%（37/140例）であった。主な副作用は、尿中NAG増加及び血中ビリルビン増加各5.0%（7/140例）、アミラーゼ増加2.1%（3/140例）であった¹⁴⁾。

活動期の潰瘍性大腸炎患者に対する効果（投与期間：8週間）

投与群	UC-DAIスコア ^{注1)} の変化量		寛解率 ^{注2)}	
	平均値 [95%信頼区間]	メサラジン群 との差 [95%信頼区間]	寛解率 (%) [95%信頼区間]	メサラジン群 との差 [95%信頼区間]
本剤 (1日1回製剤) 4,800mg/日	-2.6 [-3.0～-2.1] (134例)	-0.7 [-1.3～-0.1]	43.4 [34.9～52.1] (59/136例)	12.8 [1.4～24.3]
メサラジン (1日3回製剤) 3,600mg/日	-1.8 [-2.3～-1.4] (129例)	—	30.5 [22.8～39.2] (40/131例)	—

注1) 排便回数、血便、直腸からS状結腸までの内視鏡検査による粘膜所見、医師による全般的評価の4つの評価項目をそれぞれ0～3の4段階でスコア化し、合計したスコア（スコアの範囲：0～12）。

注2) 投与期終了時のUC-DAIスコアが2以下かつ血便スコアが0の症例を寛解と定義し、寛解となった症例数の割合として算出した。

17.1.2 国内第Ⅲ相臨床試験（寛解期の潰瘍性大腸炎患者）

寛解期の潰瘍性大腸炎患者を対象として、本剤1日1回2錠（メサラジンとして2,400mg）、時間依存型メサラジン放出調節剤1日3回9錠（メサラジンとして2,250mg）を投与した二重盲検群間比較試験（投与期間48週間）において、本剤の寛解期の潰瘍性大腸炎に対する有用性が認められた。

副作用発現頻度は、本剤投与群で17.0%（17/100例）であった。主な副作用は、潰瘍性大腸炎4.0%（4/100例）、尿中NAG増加及び腹部膨満各2.0%（2/100例）であった¹⁵⁾。

寛解期の潰瘍性大腸炎患者に対する効果（投与期間：48週間）

投与群	血便の非発現率		再燃率 ^{注3)}	
	非発現率 (%) [95%信頼区間]	メサラジン群 との差 [95%信頼区間]	再燃率 (%) [95%信頼区間]	メサラジン群 との差 [95%信頼区間]
本剤 (1日1回製剤) 2,400mg/日	84.8 [76.2～91.3] (84/99例)	6.8 [-3.9～17.6]	13.1 [7.2～21.4] (13/99例)	-4.9 [-14.9～5.2]
メサラジン (1日3回製剤) 2,250mg/日	78.0 [68.6～85.7] (78/100例)	—	18.0 [11.0～26.9] (18/100例)	—

注3) 血便スコアが1以上、かつUC-DAIスコアが3以上になった症例を再燃と定義し、再燃となった症例数の割合として算出した。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

メサラジンは、活性酸素種産生の抑制¹⁶⁻²⁰⁾、活性酸素種による組織/細胞傷害の抑制²¹⁻²³⁾、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体γ（PPAR-γ）活性化²⁴⁾、核内因子κB（NF-κB）活性化の抑制²⁵⁻²⁷⁾、アラキドン酸代謝物産生の抑制^{28,29)} 及びホスホリパーゼD活性化³⁰⁾ を示し、これらの作用機序により有効性を示すと考えられている。

18.2 潰瘍性大腸炎モデルに対する有効性

メサラジンは、カラゲニン誘発潰瘍性大腸炎モデル（モルモット）³¹⁾、酢酸誘発潰瘍性大腸炎モデル（ラット）³²⁾ 及び2,4,6-トリニトロベンゼンスルホン酸誘発潰瘍性大腸炎モデル（ラット）³³⁾ において潰瘍発生率あるいは損傷スコアを低下させる。

19. 有効成分に関する理化学的知見

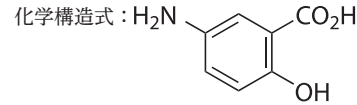
一般的名称：メサラジン（Mesalazine）

化 学 名：5-Amino-2-hydroxybenzoic acid

分 子 式：C₇H₇NO₃

分 子 量：153.14

性 状：白色、淡灰色又は帯赤白色の結晶又は結晶性の粉末である。水に極めて溶けにくく、エタノール（99.5）にほとんど溶けない。希塩酸に溶ける。



21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

*22. 包装

PTP：56錠（8錠×7）、224錠（8錠×28）

23. 主要文献

- 1) Jenss, H. et al. : Am. J. Gastroenterol. 1990 ; 85 (3) : 331
- 2) Christensen, L. A. et al. : Acta Obstet. Gynecol. Scand. 1994 ; 73 (5) : 399-402
- 3) Klotz, U. et al. : Lancet. 1993 ; 342 (8871) : 618-619
- 4) Nelis, G. F. : Lancet. 1989 ; 1 (8634) : 383
- 5) Ito, S. et al. : Am. J. Obstet. Gynecol. 1993 ; 168 (5) : 1393-1399
- 6) 持田製薬社内資料：国内第Ⅰ相試験－健康成人における単回及び反復投与試験－（2016年9月28日承認、CTD 2.7.6.5）
- 7) Klotz, U. et al. : Arzneimittelforschung. 1985 ; 35 (3) : 636-639
- 8) Rasmussen, S. N. et al. : Gastroenterology. 1982 ; 83 (5) : 1062-1070
- 9) Haagen Nielsen, O. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1983 ; 16 (6) : 738-740
- 10) De Vos, M. : Clin. Pharmacokinet. 2000 ; 39 (2) : 85-97
- 11) Ricart, E. et al. : Am. J. Gastroenterol. 2002 ; 97 (7) : 1763-1768
- 12) Cantilena, L. R. et al. : J. Clin. Pharmacol. 2004 ; 44 (12) : 1405-1411
- 13) Pierce, D. et al. : Drug Des. Devel. Ther. 2014 ; 8 : 529-543
- 14) 持田製薬社内資料：国内第Ⅲ相試験－メサラジンを対照とした軽症～中等症の活動期の潰瘍性大腸炎における有効性及び安全性の検討－（2016年9月28日承認、CTD 2.7.6.18）
- 15) 持田製薬社内資料：国内第Ⅲ相試験－メサラジンを対照とした寛解期の潰瘍性大腸炎における有効性及び安全性の検討－（2016年9月28日承認、CTD 2.7.6.17）
- 16) Simmonds, N. J. et al. : Aliment. Pharmacol. Ther. 1999 ; 13 (3) : 363-372
- 17) Valentine, J. F. : Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2001 ; 281 (4) : G1044-G1050
- 18) Kennedy, M. et al. : Int. J. Mol. Med. 1999 ; 4 (4) : 437-443
- 19) Cavicchi, M. et al. : Gastroenterology. 2000 ; 118 (4) : A804
- 20) Horváth, K. et al. : Eur. J. Pharmacol. 2008 ; 581 (3) : 315-323
- 21) Sandoval, M. et al. : Gastroenterology. 1997 ; 113 (5) : 1480-1488
- 22) McKenzie, S. M. et al. : Gut. 1999 ; 44 (2) : 180-185
- 23) Lutz, J. et al. : Adv. Exp. Med. Biol. 1994 ; 361 : 327-332
- 24) Rousseaux, C. et al. : J. Exp. Med. 2005 ; 201 (8) : 1205-1215
- 25) Kaiser, G. C. et al. : Gastroenterology. 1999 ; 116 (3) : 602-609
- 26) Yan, F. et al. : J. Biol. Chem. 1999 ; 274 (51) : 36631-36636
- 27) Bantel, H. et al. : Am. J. Gastroenterol. 2000 ; 95 (12) : 3452-3457
- 28) Schmidt, C. et al. : Curr. Med. Res. Opin. 1996 ; 13 (7) : 417-425

- 29) Zijlstra, F. J. et al. : Agents Actions. 1993 ; 38 Spec No : C122-C124
30) Gómez-Muñoz, A. et al. : Biochim. Biophys. Acta. 2001 ; 1533 (2) : 110-118
31) Goto, M. et al. : J. Pharm. Pharmacol. 2001 ; 53 (12) : 1711-1720
32) Rodrigues, L. V. et al. : Phytother. Res. 2002 ; 16 (3) : 267-272
33) Tozaki, H. et al. : J. Pharm. Pharmacol. 1999 ; 51 (10) : 1107-1112

24. 文献請求先及び問い合わせ先

持田製薬株式会社 くすり相談窓口
東京都新宿区四谷1丁目7番地 〒160-8515
TEL 03-5229-3906 0120-189-522
FAX 03-5229-3955

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



持田製薬株式会社

MOCHIDA 東京都新宿区四谷1丁目7番地

26.2 提携先



nograPharma

貯 法：室温保存

有効期間：3年

潰瘍性大腸炎・クローン病治療剤

処方箋医薬品^注)

日本薬局方 メサラジン徐放錠

ペンタサ[®]錠250mgペンタサ[®]錠500mgPENTASA[®] Tablets 250mg, 500mg

	錠250mg	錠500mg
承認番号	22100AMX01137000	22100AMX01802000
販売開始	1996年7月	2008年10月

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 重篤な腎障害のある患者 [9.2.1参照]
- 2.2 重篤な肝障害のある患者 [9.3.1参照]
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 [8.1参照]
- 2.4 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。]

3. 組成・性状**3.1 組成**

販売名	ペンタサ錠250mg	ペンタサ錠500mg
有効成分	1錠中 日局 メサラジン250mg	1錠中 日局 メサラジン500mg
添加剤	ポビドン、エチルセルロース、タルク、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、含水二酸化ケイ素	

3.2 製剤の性状

販売名	ペンタサ錠250mg	ペンタサ錠500mg
色調・剤形	灰白色～淡灰黄色の斑点入りの白色～淡黄色の素錠で、割線を有する。	
外形	 直径：9.5mm 厚さ：4.6mm 質量：約375mg	 長径：17.0mm 短径：7.2mm 厚さ：5.1mm 質量：約750mg
識別コード	KP-007	KP-011

4. 効能又は効果

潰瘍性大腸炎（重症を除く）、クローン病

6. 用法及び用量**〈潰瘍性大腸炎〉**

通常、成人にはメサラジンとして1日1,500mgを3回に分けて食後経口投与するが、寛解期には、必要に応じて1日1回の投与とすることができる。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日2,250mgを上限とする。

ただし、活動期には、必要に応じて1日4,000mgを2回に分けて投与することができる。

通常、小児にはメサラジンとして1日30～60mg/kgを3回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日2,250mgを上限とする。

〈クローン病〉

通常、成人にはメサラジンとして1日1,500mg～3,000mgを3回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。

通常、小児にはメサラジンとして1日40～60mg/kgを3回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 1日4,000mgへの増量は、再燃寛解型で中等症の潰瘍性大腸炎患者（直腸炎型を除く）に対して行うよう考慮すること。 [17.1.2参照]

- 7.2 1日4,000mgを、8週間を超えて投与した際の有効性は確立していないため、患者の病態を十分観察し、漫然と1日4,000mgの投与を継続しないこと。
- 7.3 本剤をメサラジン注腸剤又は坐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。 [9.2.2、9.3.2、9.8参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 メサラジンにより過敏症状（発熱¹⁾、腹痛²⁾～⁶⁾、下痢²⁾、⁴⁾、好酸球増多⁷⁾等）が発現することがあり、また、潰瘍性大腸炎・クローン病が悪化⁸⁾、⁹⁾することがあるため、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 [2.3参照]
- 8.2 間質性腎炎¹⁰⁾～¹²⁾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。 [9.2.2、11.1.3参照]
- 8.3 再生不良性貧血¹³⁾、汎血球減少¹⁴⁾、無顆粒球症、血小板減少症¹⁵⁾～²⁰⁾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こと。 [11.1.4参照]
- 8.4 肝炎²¹⁾～²³⁾、肝機能障害、黄疸が報告されているため、投与中はAST、ALT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。 [9.3.2、11.1.5参照]
- 8.5 肺炎²⁴⁾、²⁵⁾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こと。 [11.1.6参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意**9.1 合併症・既往歴等のある患者****9.1.1 サラゾスルファピリジンに対する過敏症のある患者**

本剤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%）¹⁾、²⁾、⁵⁾、²⁶⁾、外国において43例中2例（4.7%）²⁷⁾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。

9.2 腎機能障害患者**9.2.1 重篤な腎障害のある患者**

投与しないこと。腎障害がさらに悪化するおそれがある。 [2.1参照]

9.2.2 腎機能の低下している患者（重篤な腎障害のある患者を除く）

排泄が遅延し副作用があらわれるおそれがある。 [7.3、8.2参照]

9.3 肝機能障害患者**9.3.1 重篤な肝障害のある患者**

投与しないこと。肝障害がさらに悪化するおそれがある。 [2.2参照]

9.3.2 肝機能の低下している患者（重篤な肝障害のある患者を除く）

代謝が遅延し副作用があらわれるおそれがある。 [7.3、8.4参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。海外において新生児に血液疾患（白血球減少症、血小板減少症、貧血）が起きることが報告されている。なお、メサラジンの動物実験（ラット）では催奇形性は認められていない²⁸⁾。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中へ移行することが報告されている（外国人データ）^{29）、30）}。また、国内及び海外において乳児に下痢が起きることが報告されている。

9.7 小児等

専門医の管理下で安全性と治療の有益性を考慮した上で本剤を使用すること。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

低用量（例えば750mg/日）から投与を開始するなど慎重に投与すること。一般に生理機能（腎機能、肝機能等）が低下している。[7.3参照]

10. 相互作用

10.2 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
利尿剤 フロセミド スピロラクトン トリクロルメチアジド等 ステロイド剤 プレドニゾロン ベタメタゾン デキサメタゾン等	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（300mg/kg）により、尿量及びこれらイオンの排泄増加がみられる ^{31）} 。
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 ^{32）} 。	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 ^{33）、34）} 。

11. 副作用

次の副作用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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患（頻度不明）

間質性肺疾患（好酸球性肺炎^{35）}、肺炎^{36）、37）}、肺臓炎^{38）}、間質性肺炎^{39）}等^{40）～42）}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。

11.1.2 心筋炎^{43）～45）}（0.1%未満）^注、心膜炎^{44）、46）～48）}（頻度不明）、胸膜炎^{47）、48）}（頻度不明）

胸水、胸痛、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。

11.1.3 間質性腎炎、ネフローゼ症候群^{49）}、腎機能低下、急性腎障害（いずれも頻度不明）

[8.2参照]

11.1.4 再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症（いずれも頻度不明）、血小板減少症（0.1%未満）^注

[8.3参照]

11.1.5 肝炎（0.1%未満）^注、肝機能障害（頻度不明）、黄疸（0.1%未満）^注

肝炎、AST、ALT、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。[8.4参照]

11.1.6 膵炎（0.1%未満）^注

[8.5参照]

11.2 その他の副作用

	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
皮膚		発疹、そう痒感、丘疹	紅斑、蕁麻疹	脱毛 ^{50）}
消化器	下痢	腹痛、血便、下血、アミラーゼ上昇、嘔気、腹部膨満感、食欲不振、便秘、口内炎	粘液便、嘔吐	
肝臓	AST・ALT・γ-GTP・ALP・ビリルビンの上昇等の肝機能異常			

	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
腎臓		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	尿着色	
血液		白血球減少、好酸球增多 ^{7）} 、貧血		
その他		発熱、頭痛、関節痛、全身倦怠感	浮腫、筋肉痛、CK上昇	むくみ、末梢神経障害 ^{51）} 、めまい、胸部痛、頸部痛、ループス様症候群 ^{52）、53）}

注）副作用の発現頻度は、国内の臨床試験及び製造販売後調査の結果を合わせて算出した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう患者に指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.2 薬剤投与時の注意

本剤は二分割して服用可能であるが、放出調節製剤であることより、かまわずに服用すること。また、乳鉢による混合粉碎は避けること。

14.3 薬剤投与後の注意

本剤のコーティング剤のエチルセルロースは水に不溶のため、糞便中に白いものがみられることがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 ペンタサ錠及びメサラジン原薬の単回経口投与

健康成人にメサラジンとして1,000mg（ペンタサ錠250mg 4錠）又はメサラジン原薬1,000mgを空腹時に単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度推移は図1、薬物動態パラメータは表1のとおりであった^{54）}。

図1 ペンタサ錠又はメサラジン原薬1,000mgを空腹時に単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度

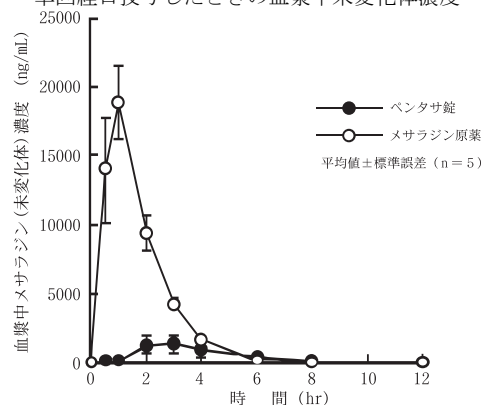


表1 ペンタサ錠又はメサラジン原薬1,000mgを空腹時に単回経口投与したときの未変化体の薬物動態パラメータ

	ペンタサ錠(n=5)	メサラジン原薬(n=5)
C _{max} (ng/mL)	1,448.6±586.4	20,733.7±2,744
T _{max} (hr)	2.3±0.5	0.8±0.1
T _{1/2} (hr)	6.4±0.7	4.5±0.4

平均値±標準誤差

16.1.2 ペンタサ錠1回1,000mg、1日3回7日間反復経口投与

健康成人にメサラジンとして1,000mg（ペンタサ錠250mg 4錠）を1日3回、7日間反復経口投与したとき血漿中の未変化体及び代謝物であるN-アセチルメサラジン（アセチル体）濃度はともに4日間以内に定常状態に達し、体内蓄積傾向は認められなかった^{55）}。

16.1.3 ペンタサ錠1回2,000mg、1日2回6日間反復経口投与

健康成人にメサラジンとして2,000mg（ペンタサ錠250mg 8錠）を1日2回、6日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータは表2のとおりであった。

また、血漿中の未変化体及びアセチル体濃度はともに4日間以内に定常状態に達し、体内蓄積傾向は認められなかった⁵⁶⁾。

表2 ペンタサ錠1回2,000mgを1日2回6日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

	未変化体		アセチル体	
測定時期	1日目 (n=6)	6日目 (n=6)	1日目 (n=6)	6日目 (n=6)
C _{max} (ng/mL)	7,189.5 ±5,093.1	7,242.0 ±3,334.5	7,676.0 ±4,671.4	7,385.3 ±3,142.5
T _{max} (hr)	2.8±0.8	3.0±0.9	3.0±0.9	2.8±0.8
T _{1/2} (hr)	6.0±3.8	5.3±1.4	7.9±2.7	5.8±1.4
AUC (ng・hr/mL)	23,065.7 ±12,961.4 ^{#1}	30,563.7 ±10,722.4 ^{#2}	44,063.7 ±18,400.0 ^{#1}	56,552.5 ±14,999.3 ^{#2}

平均値±標準偏差

#1: AUC₀₋₂₄ #2: AUC₀₋₇₂

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人にメサラジンとして1,000mg（ペンタサ錠250mg 4錠）を食後単回経口投与したとき、空腹時に比べ未変化体及びアセチル体の血漿中濃度推移が低下する傾向を示したが、投与後96時間までの尿中及び糞中への排泄率に差はなかった⁵⁴⁾。

16.3 分布

蛋白結合率はメサラジンで約70%、アセチル体で約88%であった（*in vitro*）。

16.4 代謝

メサラジンは全身に分布するN-アセチルトランスフェラーゼによって生体内でアセチル体に代謝される。

16.5 排泄

健康成人にメサラジンとして1,000mg（ペンタサ錠250mg 4錠）を食後単回経口投与したとき、96時間後の尿中排泄率は、28.4%（アセチル体として27.7%）であり、糞中排泄率は50.0%（アセチル体として23.5%）であった⁵⁴⁾。

健康成人にメサラジンとして2,000mg（ペンタサ錠250mg 8錠）を1日2回、6日間反復経口投与したとき、尿中排泄は投与開始後4日間以内に定常状態に達し、体内蓄積傾向は認められず、144時間後までの累積尿中排泄率は34.7%（アセチル体として25.6%）であった⁵⁶⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内比較試験を含む臨床試験

国内の医療機関で実施された二重盲検群間比較試験を含む臨床試験で、本剤の効果が判定された189例の試験結果の概要は表1のとおりである^{1) ~5)、26)}。

表1 臨床試験結果

疾患	ステージ	投与量 [#] (mg/日)	投与期間	中等度以上の改善率 又は有効率
潰瘍性大腸炎	活動期	750～ 2,250	4週間	改善率：70.3% (78/111)
	寛解期	750～ 2,250	12ヵ月	有効率：91.9% (34/37)
クローン病	活動期	1,500～ 3,000	4週間以上 12週間	改善率：54.8% (17/31)
	寛解期	1,500～ 3,000	12ヵ月	有効率：90.0% (9/10)

#：投与方法は1日3回投与

潰瘍性大腸炎に対しては、二重盲検群間比較試験において本剤の有効性が認められた。

17.1.2 国内第Ⅲ相用量比較試験（1日4,000mg投与と2,250mg投与との比較）

再燃寛解型で中等症（UC-DAIスコア[#] 6以上8以下）の潰瘍性大腸炎患者（直腸炎型を除く）123例を対象として、本剤を1日3回2,250mg又は1日2回4,000mgを8週間反復投与し、UC-DAIスコアの改善度について1日4,000mg投与の1日2,250mg投与に対する優越性を検証する無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。その結果、UC-DAIスコアの投与前後の改善度において、1日4,000mg投与の1日2,250mg投与に対する優越性が検証された（表2）。

副作用発現頻度は2,250mg投与群で25.4%（16/63例）、4,000mg投与群で21.7%（13/60例）であった。主な副作用は、2,250mg投与群では尿中β-NアセチルDグルコサミニダーゼ（NAG）増加6.6%（4/61例）、血小板数増加4.9%（3/61例）、好酸球百分率増加4.8%（3/63例）、胃不快感及びAST増加3.2%（2/63例）、4,000mg投与群では尿中NAG増加10.0%（6/60例）、血中ビリルビン増加5.0%（3/60例）、リンパ球百分率減少3.3%（2/60例）であった。[7.1参照]

#：排便回数、血便、内視鏡検査による粘膜所見、医師による全般的評価の各項目を0～3の4段階でスコア付けし、合計したスコア（0～12）。

表2 用量比較試験におけるUC-DAIスコアの改善度

投与群	投与開始日 ^{#3}	投与8週後又は中止時 ^{#3}	投与前後の変化 ^{#4}	投与前後の変化における群間差 ^{#4}
2,250mg (n=59) ^{#1}	7.0±0.8	6.1±3.6	-0.8 [-1.8～0.1]	-2.2* [-3.4～-1.0]
4,000mg (n=59) ^{#2}	7.0±0.8	4.0±2.9	-3.0 [-3.8～-2.3]	

#1：投与方法は1日3回投与 #2：投与方法は1日2回投与

#3：平均値±標準偏差 #4：平均値、[95%信頼区間]

※：t検定 t=-3.705, P<0.001

17.1.3 国内第Ⅲ相用法比較試験（1日1回投与と1日3回投与との比較）

寛解期潰瘍性大腸炎患者301例を対象として本剤を1日1回（1回1,500mg又は2,250mg）又は1日3回（1回500mg又は750mg）を52週間反復投与し、寛解維持率について1日1回投与の1日3回投与に対する非劣性を検証する無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。その結果、UC-DAIスコアで評価した寛解維持率において、1日1回投与の1日3回投与に対する非劣性が検証された（表3）。

副作用発現頻度は1日1回投与群で5.9%（9/152例）、1日3回投与群で4.0%（6/149例）であった。主な副作用は、1日3回投与群の胃炎1.3%（2/149例）であった。

表3 寛解維持率

投与群	被験者数	寛解維持した被験者数 ^{#1}	寛解維持率（%） ^{#2}	群間差（%） ^{#3}
1日1回	141	112	79.4	7.8 [-2.2～17.8]
1日3回	141	101	71.6	

#1：投与52週後又は中止時までには再燃しなかった被験者数

#2：寛解維持率（%）=（寛解維持した被験者数÷被験者数）×100

#3：1日1回投与群－1日3回投与群 [95%信頼区間]、非劣性マージン：-10%

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤の主な作用機序として炎症性細胞から放出される活性酸素を消去し、炎症の進展と組織の障害を抑制すること、及びロイコトリエンB₄（LTB₄）の生合成を抑制し、炎症性細胞の組織への浸潤を抑制することが考えられる。

また、その他の作用機序として、肥満細胞からのヒスタミン遊離抑制作用、血小板活性化因子（PAF）の生合成抑制作用、インターロイキン-1β（IL-1β）の産生抑制作用が一部関与している可能性が推察される。

18.2 活性酸素に対する作用

In vitro においてフリーラジカル（DPPH[•]）還元作用、過酸化水素消去作用、次亜塩素酸イオン消去作用、過酸化脂質抑制作用（*in vitro*、*in vivo*）が認められた⁵⁷⁾。

18.3 LTB₄に対する作用

ラット好中球でのLTB₄生合成を抑制した（*in vitro*）⁵⁷⁾。

18.4 動物モデルに対する障害抑制効果

18.4.1 潰瘍性大腸炎類似モデル

(1) ラット酢酸誘発モデルにおいてメサラジン顆粒50、100mg/kgの経口投与で有意な障害抑制効果が認められた⁵⁸⁾。

(2) ウサギスー分解カラゲニン誘発モデルにおいてメサラジン顆粒150mg/kgの経口投与で有意な障害抑制効果が認められた⁵⁹⁾。

18.4.2 クローン病類似モデル

ラットTNB誘発モデルにおいてメサラジン顆粒50mg/kgの経口投与で有意な障害抑制効果が認められた⁵⁸⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：メサラジン (Mesalazine) [JAN]

化学名：5-Amino-2-hydroxybenzoic acid

分子式：C₇H₇NO₃

分子量：153.14

融点：270～275℃（分解）

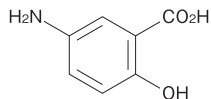
性状：本品は白色、淡灰色又は帯赤白色の結晶又は結晶性の粉末である。

本品は水に極めて溶けにくく、エタノール（99.5）にほとんど溶けない。

本品は希塩酸に溶ける。

分配係数：0.03（pH3～9、水 - オクタノール系）

化学構造式：



20. 取扱い上の注意

本剤は保存中わずかに着色することがあるが効力に変化はない。

22. 包装

〈ペンタサ錠250mg〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10、乾燥剤入り]

500錠 [10錠 (PTP) ×50、乾燥剤入り]

〈ペンタサ錠500mg〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10、乾燥剤入り]

500錠 [10錠 (PTP) ×50、乾燥剤入り]

23. 主要文献

- 棟方昭博, 他. :薬理と治療. 1994 ;22(Suppl.10) :S2585-S2605
- 棟方昭博, 他. :薬理と治療. 1994 ;22(Suppl.10) :S2509-S2530
- 棟方昭博, 他. :薬理と治療. 1994 ;22(Suppl.10) :S2531-S2554
- 棟方昭博, 他. :薬理と治療. 1994 ;22(Suppl.10) :S2555-S2583
- 棟方昭博, 他. :薬理と治療. 1994 ;22(Suppl.10) :S2607-S2624
- Miner, P. et al. :Dig. Dis. Sci. 1995 ;40(2) :296-304
- Morice, A.H. et al. :Lancet. 1997 ;350 :1105
- Kapur, K.C. et al. :Gut. 1995 ;37 :838-839
- 竹下宗範, 他. :第74回日本消化器病学会九州支部例会抄録. 1999 ;74 :65
- Mehta, R.P. :CMAJ. 1990 ;143(10) :1031-1032
- Witte, T. et al. :Nephron. 1994 ;67 :481-482
- Smilde, T.J. et al. :Ned. Tijdschr. Geneesk. 1994 ;138(51) :2557-2561
- Otsubo, H. et al. :Int. J. Hematol. 1998 ;68 :445-448
- Kotanagi, H. et al. :J. Gastroenterol. 1998 ;33 :571-574
- Casellas, F. et al. :J. Clin. Gastroenterol. 1996 ;22(2) :160-161
- Daneshmend, T.K. :Lancet. 1991 ;337 :1297-1298
- Jick, H. et al. :Pharmacotherapy. 1995 ;15(2) :176-181
- Committee on Safety of Medicines :Current Problems in Pharmacovigilance. 1995 ;21 :5-6
- Bodin, F. et al. :Therapie. 1991 ;46 :341
- Wyatt, S. et al. :Lancet. 1993 ;341 :1476
- Hautekeete, M.L. et al. :Gastroenterology. 1992 ;103 :1925-1927
- Stoschus, B. et al. :J. Hepatol. 1997 ;26 :425-428
- Deltenre, P. et al. :Gut. 1999 ;44 :886-888
- Besseau, M. et al. :Gastroenterol. Clin. Biol. 1991 ;15 :174-175
- Sachedina, B. et al. :Ann. Intern. Med. 1989 ;110(6) :490-492
- 棟方昭博, 他. :薬理と治療. 1994 ;22(Suppl.10) :S2625-S2638
- Mulder, C.J.J. et al. :Ann. Intern. Med. 1988 ;106(6) :911-912
- 太田隆雄, 他. :応用薬理. 1994 ;47(6) :513-522

- Christensen, L.A. et al. :Acta. Obstet. Gynecol. Scand. 1994 ;74 :399-402
- Jenss, H. et al. :Am. J. Gastroenterol. 1990 ;85 :331
- 田中和彦, 他. :応用薬理. 1994 ;48(4) :225-238
- de Boer, N.K.H. et al. :Am. J. Gastroenterol. 2007 ;102 :2747-2753
- Szumanski, C.L. et al. :Br. J. Clin. Pharmacol. 1995 ;39 :456-459
- Dewit, O. et al. :Aliment. Pharmacol. Ther. 2002 ;16 :79-85
- Honeybourne, D. :BMJ. 1994 ;308 :533-534
- Welte, T. et al. :Lancet. 1991 ;338 :1273
- Lagler, U. et al. :Schweiz. Med. Wochenschr. 1992 ;122 :1332-1334
- Bitton, A. et al. :Am. J. Gastroenterol. 1996 ;91 :1039-1040
- Declerck, D. et al. :Rev. Mal. Respir. 1994 ;11 :292-293
- Muzzi, A. et al. :Chest. 1995 ;108(4) :1181
- Reinoso, M.A. et al. :Chest. 1992 ;101(5) :1469-1471
- le, Gros, V. et al. :BMJ. 1991 ;302 :970
- Kristensen, K.S. et al. :Lancet. 1990 ;335 :605
- Agnholt, J. et al. :Lancet. 1989 ;1 :1135
- 増谷学, 他. :日本消化器病学会雑誌. 1999 ;96(5) :524-529
- Heresbach, D. et al. :Gastroenterol. Clin. Biol. 1994 ;18 :782-785
- Gujral, N. et al. :Dig. Dis. Sci. 1996 ;41(3) :624-626
- Iaquinto, G. et al. :Ital. J. Gastroenterol. 1994 ;26 :145-147
- Skhiri, H. et al. :Nephron. 1998 ;79 :236
- Netzer, P. :Schweiz. Med. Wochenschr. 1995 ;125 :2438-2442
- Woodward, D.K. :BMJ. 1989 ;299 :1224
- Dent, M.T. :BMJ. 1992 ;305 :159
- Timsit, M.A. et al. :Rev. Rhum. Engl. Ed. 1997 ;64(10) :586-588
- 檜垣晴夫, 他. :薬理と治療. 1994 ;22(Suppl.10) :S2467-S2495
- 檜垣晴夫, 他. :薬理と治療. 1994 ;22(Suppl.10) :S2497-S2507
- 社内資料 :国内第Ⅰ相反復投与試験 一用法・用量追加時一
- 中丸幸一, 他. :日本薬理学雑誌. 1994 ;104 :447-457
- 中丸幸一, 他. :日本薬理学雑誌. 1994 ;104 :303-311
- Kitano, A. et al. :Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 1996 ;23 :305-309

24. 文献請求先及び問い合わせ先

杏林製薬株式会社 くすり情報センター

〒101-8311 東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地

電話 0120-409341

受付時間 9:00～17:30（土・日・祝日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

杏林製薬株式会社

東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地

杏林製薬株式会社

東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地

貯 法：室温保存

有効期間：3年

潰瘍性大腸炎・クローン病治療剤

処方箋医薬品^{注)}

メサラジン顆粒

ペンタサ[®]顆粒94%

PENTASA[®] Granules 94%

承認番号	22700AMX00780000
販売開始	2015年12月

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 重篤な腎障害のある患者 [9.2.1参照]
- 2.2 重篤な肝障害のある患者 [9.3.1参照]
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 [8.1参照]
- 2.4 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。]

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分	1,060mg中 日局 メサラジン1,000mg
添加剤	ポビドン、エチルセルロース

3.2 製剤の性状

剤形	円柱状の顆粒剤
色調	灰白色～淡灰黄褐色
識別コード	KP-012（包装）

4. 効能又は効果

潰瘍性大腸炎（重症を除く）、クローン病

6. 用法及び用量

〈潰瘍性大腸炎〉

通常、成人にはメサラジンとして1日1,500mgを3回に分けて食後経口投与するが、寛解期には、必要に応じて1日1回の投与とすることができる。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日2,250mgを上限とする。

ただし、活動期には、必要に応じて1日4,000mgを2回に分けて投与することができる。

通常、小児にはメサラジンとして1日30～60mg/kgを3回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日2,250mgを上限とする。

〈クローン病〉

通常、成人にはメサラジンとして1日1,500mg～3,000mgを3回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。

通常、小児にはメサラジンとして1日40～60mg/kgを3回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 1日4,000mgへの増量は、再燃寛解型で中等症の潰瘍性大腸炎患者（直腸炎型を除く）に対して行うよう考慮すること。 [17.1.2参照]
- 7.2 1日4,000mgを、8週間を超えて投与した際の有効性は確立していないため、患者の病態を十分観察し、漫然と1日4,000mgの投与を継続しないこと。
- 7.3 本剤をメサラジン注腸剤又は坐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、減量又は投与を中止する等の適切な処置を行うこと。 [9.2.2、9.3.2、9.8参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 メサラジンにより過敏症状（発熱¹⁾、腹痛²⁾～⁶⁾、下痢²⁾、⁴⁾、好酸球増多⁷⁾等）が発現することがあり、また、潰瘍性大腸炎・クローン病が悪化⁸⁾、⁹⁾することがあるため、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 [2.3参照]

- 8.2 間質性腎炎¹⁰⁾～¹²⁾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。 [9.2.2、11.1.3参照]
- 8.3 再生不良性貧血¹³⁾、汎血球減少¹⁴⁾、無顆粒球症、血小板減少症¹⁵⁾～²⁰⁾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こと。 [11.1.4参照]
- 8.4 肝炎²¹⁾～²³⁾、肝機能障害、黄疸が報告されているため、投与中はAST、ALT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。 [9.3.2、11.1.5参照]
- 8.5 肺炎²⁴⁾、²⁵⁾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こと。 [11.1.6参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 サラゾスルファピリジンに対する過敏症のある患者

ペンタサ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%）¹⁾、²⁾、⁵⁾、²⁶⁾、外国において43例中2例（4.7%）²⁷⁾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。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

投与しないこと。腎障害がさらに悪化するおそれがある。 [2.1参照]

9.2.2 腎機能の低下している患者（重篤な腎障害のある患者を除く）

排泄が遅延し副作用があらわれるおそれがある。 [7.3、8.2参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

投与しないこと。肝障害がさらに悪化するおそれがある。 [2.2参照]

9.3.2 肝機能の低下している患者（重篤な肝障害のある患者を除く）

代謝が遅延し副作用があらわれるおそれがある。 [7.3、8.4参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。海外において新生児に血液疾患（白血球減少症、血小板減少症、貧血）が起きることが報告されている。なお、メサラジンの動物実験（ラット）では催奇形性は認められていない²⁸⁾。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中へ移行することが報告されている（外国人データ）²⁹⁾、³⁰⁾。また、国内及び海外において乳児に下痢が起きることが報告されている。

9.7 小児等

専門医の管理下で安全性と治療の有益性を考慮した上で本剤を使用すること。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

低用量（例えば750mg/日）から投与を開始するなど慎重に投与すること。一般に生理機能（腎機能、肝機能等）が低下している。 [7.3参照]

10. 相互作用

10.2 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
利尿剤 フロセミド スピロノラクトン トリクロルメチアジド等 ステロイド剤 プレドニゾロン ベタメタゾン デキサメタゾン等	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（300mg/kg）により、尿量及びこれらイオンの排泄増加がみられる ³¹⁾ 。
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 ³²⁾ 。	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 ^{33)、34)} 。

11. 副作用

次の副作用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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患（頻度不明）

間質性肺疾患（好酸球性肺炎³⁵⁾、肺炎^{36)、37)}、肺臓炎³⁸⁾、間質性肺炎³⁹⁾等^{40)～42)}）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。

11.1.2 心筋炎^{43)～45)}（0.1%未満）^注、心膜炎^{44)、46)～48)}（頻度不明）、胸膜炎^{47)、48)}（頻度不明）

胸水、胸痛、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。

11.1.3 間質性腎炎、ネフローゼ症候群⁴⁹⁾、腎機能低下、急性腎障害（いずれも頻度不明）

[8.2参照]

11.1.4 再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症（いずれも頻度不明）、血小板減少症（0.1%未満）^注

[8.3参照]

11.1.5 肝炎（0.1%未満）^注、肝機能障害（頻度不明）、黄疸（0.1%未満）^注

肝炎、AST、ALT、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。[8.4参照]

11.1.6 膵炎（0.1%未満）^注

[8.5参照]

11.2 その他の副作用

	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
皮膚		発疹、そう痒感、丘疹	紅斑、蕁麻疹	脱毛 ⁵⁰⁾
消化器	下痢	腹痛、血便、下血、アミラーゼ上昇、嘔気、腹部膨満感、食欲不振、便秘、口内炎	粘液便、嘔吐	
肝臓	AST・ALT・γ-GTP・Al-P・ビリルビンの上昇等の肝機能異常			
腎臓		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	尿着色	

	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
血液		白血球減少、好酸球增多 ⁷⁾ 、貧血		
その他		発熱、頭痛、関節痛、全身倦怠感	浮腫、筋肉痛、CK上昇	むくみ、末梢神経障害 ⁵¹⁾ 、めまい、胸部痛、頸部痛、ループス様症候群 ^{52)、53)}

^注) 錠剤による発現頻度。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

本剤は放出調節剤であることより、かまずに服用すること。また、乳鉢による混合粉碎は避けること。

14.2 薬剤投与後の注意

本剤のコーティング剤のエチルセルロースは水に不溶のため、糞便中に白いものがみられることがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人にペンタサ顆粒94%又はペンタサ錠250mg（両剤共メサラジンとして1,000mg）を空腹時に単回経口投与したとき、血漿中未変化体の濃度推移は図1、薬物動態パラメータは表1のとおりであった⁵⁴⁾。

図1 ペンタサ顆粒94%又はペンタサ錠250mg（両剤共メサラジンとして1,000mg）を空腹時に単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度

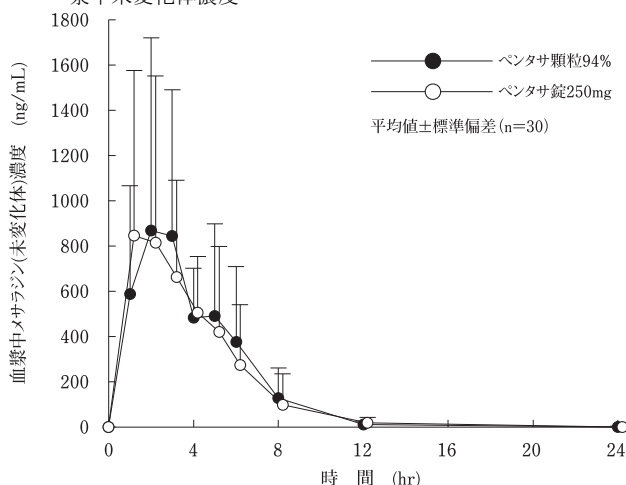


表1 ペンタサ顆粒94%又はペンタサ錠250mg（両剤共メサラジンとして1,000mg）を空腹時に単回経口投与したときの未変化体の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _t (ng・hr/mL)
ペンタサ顆粒 94%	1,333.2 ±815.7	2.6 ±1.5	2.0 ±1.4	4,316.6 ±1,913.4
ペンタサ錠 250mg	1,341.0 ±767.8	2.2 ±1.3	2.0 ±1.6	4,113.9 ±1,964.8

平均値±標準偏差 n=30

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人にメサラジンとして1,000mg（ペンタサ錠250mg 4錠）を食後単回経口投与したとき、空腹時に比べ未変化体及び代謝物であるN-アセチルメサラジン（アセチル体）の血漿中濃度推移が低下する傾向を示したが、投与後96時間までの尿中及び糞中への排泄率に差はなかった⁵⁵⁾。

16.3 分布

蛋白結合率はメサラジンで約70%、アセチル体で約88%であった（*in vitro*）。

16.4 代謝

メサラジンは全身に分布するN-アセチルトランスフェラーゼによって生体内でアセチル体代謝される。

16.5 排泄

健康成人にメサラジンとして1,000mg（ペンタサ錠250mg 4錠）を食後単回経口投与したとき、96時間後の尿中排泄率は、28.4%（アセチル体として27.7%）であり、糞中排泄率は50.0%（アセチル体として23.5%）であった⁵⁵⁾。

健康成人にメサラジンとして2,000mg（ペンタサ錠250mg 8錠）を1日2回、6日間反復経口投与したとき、尿中排泄は投与開始後4日間以内に定常状態に達し、体内蓄積傾向は認められず、144時間後までの累積尿中排泄率は34.7%（アセチル体として25.6%）であった⁵⁶⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

ペンタサ錠の成績を以下に示す。

17.1.1 国内比較試験を含む臨床試験

国内の医療機関で実施された二重盲検群間比較試験を含む臨床試験で、ペンタサ錠の効果が判定された189例の試験結果の概要は表1のとおりである^{1)～5)}、²⁶⁾。

表1 臨床試験結果

疾患	ステージ	投与量# (mg/日)	投与期間	中等度以上の改善率 又は有効率
潰瘍性大腸炎	活動期	750～ 2,250	4週間	改善率：70.3% (78/111)
	寛解期	750～ 2,250	12ヵ月	有効率：91.9% (34/37)
クローン病	活動期	1,500～ 3,000	4週間以上 12週間	改善率：54.8% (17/31)
	寛解期	1,500～ 3,000	12ヵ月	有効率：90.0% (9/10)

#：投与方法はペンタサ錠を1日3回投与

潰瘍性大腸炎に対しては、二重盲検群間比較試験においてペンタサ錠の有用性が認められた。

17.1.2 国内第Ⅲ相用量比較試験（1日4,000mg投与と2,250mg投与との比較）

再燃寛解型で中等症（UC-DAIスコア#6以上8以下）の潰瘍性大腸炎患者（直腸炎型を除く）123例を対象として、ペンタサ錠を1日3回2,250mg又は1日2回4,000mgを8週間反復投与し、UC-DAIスコアの改善について1日4,000mg投与の1日2,250mg投与に対する優越性を検証する無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。その結果、UC-DAIスコアの投与前後の改善度において、1日4,000mg投与の1日2,250mg投与に対する優越性が検証された（表2）。

副作用発現頻度は2,250mg投与群で25.4%（16/63例）、4,000mg投与群で21.7%（13/60例）であった。主な副作用は、2,250mg投与群では尿中β-NアセチルDグルコサミニダーゼ（NAG）増加6.6%（4/61例）、血小板数増加4.9%（3/61例）、好酸球百分率増加4.8%（3/63例）、胃不快感及びAST増加3.2%（2/63例）、4,000mg投与群では尿中NAG増加10.0%（6/60例）、血中ビリルビン増加5.0%（3/60例）、リンパ球百分率減少3.3%（2/60例）であった。[7.1参照]

#：排便回数、血便、内視鏡検査による粘膜所見、医師による全般的評価の各項目を0～3の4段階でスコア付けし、合計したスコア（0～12）。

表2 用量比較試験におけるUC-DAIスコアの改善度

投与群	投与 開始日#3	投与8週後 又は中止時#3	投与前後の 変化#4	投与前後の 変化における 群間差#4
2,250mg (n=59)#1	7.0±0.8	6.1±3.6	-0.8 [-1.8～0.1]	-2.2* [-3.4～-1.0]
4,000mg (n=59)#2	7.0±0.8	4.0±2.9	-3.0 [-3.8～-2.3]	

#1：投与方法はペンタサ錠を1日3回投与

#2：投与方法はペンタサ錠を1日2回投与

#3：平均値±標準偏差 #4：平均値、[95%信頼区間]

※：t検定 t=-3.705, P<0.001

17.1.3 国内第Ⅲ相用法比較試験（1日1回投与と1日3回投与との比較）

寛解期潰瘍性大腸炎患者301例を対象としてペンタサ錠を1日1回（1回1,500mg又は2,250mg）又は1日3回（1回500mg又は750mg）を52週間反復投与し、寛解維持率について1日1回投与の1日3回投与に対する非劣性を検証する無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。その結果、UC-DAIスコアで評価した寛解維持率において、1日1回投与の1日3回投与に対する非劣性が検証された（表3）。

副作用発現頻度は1日1回投与群で5.9%（9/152例）、1日3回投与群で4.0%（6/149例）であった。主な副作用は、1日3回投与群の胃炎1.3%（2/149例）であった。

表3 寛解維持率

投与群	被験者数	寛解維持した 被験者数#1	寛解維持率 (%)#2	群間差(%)#3
1日1回	141	112	79.4	7.8 [-2.2～17.8]
1日3回	141	101	71.6	

#1：投与52週後又は中止時までには再燃しなかった被験者数

#2：寛解維持率（%）=（寛解維持した被験者数÷被験者数）×100

#3：1日1回投与群－1日3回投与群 [95%信頼区間]、非劣性マージン：-10%

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤の主な作用機序として炎症性細胞から放出される活性酸素を消去し、炎症の進展と組織の障害を抑制すること、及びロイコトリエンB₄（LTB₄）の生合成を抑制し、炎症性細胞の組織への浸潤を抑制することが考えられる。

また、その他の作用機序として、肥満細胞からのヒスタミン遊離抑制作用、血小板活性化因子（PAF）の生合成抑制作用、インターロイキン-1β（IL-1β）の産生抑制作用が一部関与している可能性が推察される。

18.2 活性酸素に対する作用

*In vitro*においてフリーラジカル（DPPH）還元作用、過酸化水素消去作用、次亜塩素酸イオン消去作用、過酸化脂質抑制作用（*in vitro*, *in vivo*）が認められた⁵⁷⁾。

18.3 LTB₄に対する作用

ラット好中球でのLTB₄生合成を抑制した（*in vitro*）⁵⁷⁾。

18.4 動物モデルに対する障害抑制効果

18.4.1 潰瘍性大腸炎類似モデル

(1) ラット酢酸誘発モデルにおいてメサラジン顆粒50、100mg/kgの経口投与で有意な障害抑制効果が認められた⁵⁸⁾。

(2) ウサギγ-分解カラゲニン誘発モデルにおいてメサラジン顆粒150mg/kgの経口投与で有意な障害抑制効果が認められた⁵⁹⁾。

18.4.2 クローン病類似モデル

ラットTNB誘発モデルにおいてメサラジン顆粒50mg/kgの経口投与で有意な障害抑制効果が認められた⁵⁸⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：メサラジン（Mesalazine）[JAN]

化学名：5-Amino-2-hydroxybenzoic acid

分子式：C₇H₇NO₃

分子量：153.14

融点：270～275℃（分解）

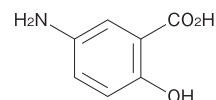
性状：本品は白色、淡灰色又は帯赤白色の結晶又は結晶性の粉末である。

本品は水に極めて溶けにくく、エタノール（99.5）にほとんど溶けない。

本品は希塩酸に溶ける。

分配係数：0.03（pH3～9、水-オクタノール系）

化学構造式：



20. 取扱い上の注意

本剤は保存中わずかに着色することがあるが効力に変化はない。

22. 包装

250mg分包：0.265g×100包 [10包×10]

500mg分包：0.53g ×100包 [10包×10]

1,000mg分包：1.06g ×100包 [10包×10]

2,000mg分包：2.12g ×100包 [10包×10]

23. 主要文献

- 1) 棟方昭博, 他. :薬理と治療. 1994 ;22(Suppl.10) :S2585-S2605
- 2) 棟方昭博, 他. :薬理と治療. 1994 ;22(Suppl.10) :S2509-S2530
- 3) 棟方昭博, 他. :薬理と治療. 1994 ;22(Suppl.10) :S2531-S2554
- 4) 棟方昭博, 他. :薬理と治療. 1994 ;22(Suppl.10) :S2555-S2583
- 5) 棟方昭博, 他. :薬理と治療. 1994 ;22(Suppl.10) :S2607-S2624
- 6) Miner, P. et al. :Dig. Dis. Sci. 1995 ;40(2) :296-304
- 7) Morice, A.H. et al. :Lancet. 1997 ;350 :1105
- 8) Kapur, K.C. et al. :Gut. 1995 ;37 :838-839
- 9) 竹下宗範, 他. :第74回日本消化器病学会九州支部例会抄録. 1999 ;74 :65
- 10) Mehta, R.P. :CMAJ. 1990 ;143(10) :1031-1032
- 11) Witte, T. et al. :Nephron. 1994 ;67 :481-482
- 12) Smilde, T.J. et al. :Ned. Tijdschr. Geneesk. 1994 ;138 (51) :2557-2561
- 13) Otsubo, H. et al. :Int. J. Hematol. 1998 ;68 :445-448
- 14) Kotanagi, H. et al. :J. Gastroenterol. 1998 ;33 :571-574
- 15) Casellas, F. et al. :J. Clin. Gastroenterol. 1996 ;22(2) :160-161
- 16) Daneshmend, T.K. :Lancet. 1991 ;337 :1297-1298
- 17) Jick, H. et al. :Pharmacotherapy. 1995 ;15(2) :176-181
- 18) Committee on Safety of Medicines :Current Problems in Pharmacovigilance. 1995 ;21 :5-6
- 19) Bodin, F. et al. :Therapie. 1991 ;46 :341
- 20) Wyatt, S. et al. :Lancet. 1993 ;341 :1476
- 21) Hautekeete, M.L. et al. :Gastroenterology. 1992 ;103 :1925-1927
- 22) Stoschus, B. et al. :J. Hepatol. 1997 ;26 :425-428
- 23) Deltenre, P. et al. :Gut. 1999 ;44 :886-888
- 24) Besseau, M. et al. :Gastroenterol. Clin. Biol. 1991 ;15 :174-175
- 25) Sachedina, B. et al. :Ann. Intern. Med. 1989 ;110(6) :490-492
- 26) 棟方昭博, 他. :薬理と治療. 1994 ;22(Suppl.10):S2625-S2638
- 27) Mulder, C.J.J. et al. :Ann. Intern. Med. 1988 ;106(6) :911-912
- 28) 太田隆雄, 他. :応用薬理. 1994 ;47(6) :513-522
- 29) Christensen, L.A. et al. :Acta. Obstet. Gynecol. Scand. 1994 ;74 :399-402
- 30) Jenss, H. et al. :Am. J. Gastroenterol. 1990 ;85 :331
- 31) 田中和彦, 他. :応用薬理. 1994 ;48(4) :225-238
- 32) de Boer, N.K.H. et al. :Am. J. Gastroenterol. 2007 ;102 :2747-2753
- 33) Szumlanski, C.L. et al. :Br. J. Clin. Pharmacol. 1995 ;39 :456-459
- 34) Dewit, O. et al. :Aliment. Pharmacol. Ther. 2002 ;16 :79-85
- 35) Honeybourne, D. :BMJ. 1994 ;308 :533-534
- 36) Welte, T. et al. :Lancet. 1991 ;338 :1273
- 37) Lagler, U. et al. :Schweiz. Med. Wochenschr. 1992 ;122 :1332-1334
- 38) Bitton, A. et al. :Am. J. Gastroenterol. 1996 ;91 :1039-1040
- 39) Declerck, D. et al. :Rev. Mal. Respir. 1994 ;11 :292-293
- 40) Muzzi, A. et al. :Chest. 1995 ;108(4) :1181
- 41) Reinoso, M.A. et al. :Chest. 1992 ;101(5) :1469-1471
- 42) le, Gros, V. et al. :BMJ. 1991 ;302 :970

- 43) Kristensen, K.S. et al. :Lancet. 1990 ;335 :605
- 44) Agnholt, J. et al. :Lancet. 1989 ;1 :1135
- 45) 増谷学, 他. :日本消化器病学会雑誌. 1999 ;96(5) :524-529
- 46) Heresbach, D. et al. :Gastroenterol. Clin. Biol. 1994 ;18 :782-785
- 47) Gujral, N. et al. :Dig. Dis. Sci. 1996 ;41(3) :624-626
- 48) Iaquinto, G. et al. :Ital. J. Gastroenterol. 1994 ;26 :145-147
- 49) Skhiri, H. et al. :Nephron. 1998 ;79 :236
- 50) Netzer, P. :Schweiz. Med. Wochenschr. 1995 ;125 :2438-2442
- 51) Woodward, D.K. :BMJ. 1989 ;299 :1224
- 52) Dent, M.T. :BMJ. 1992 ;305 :159
- 53) Timsit, M.A. et al. :Rev. Rhum. Engl. Ed. 1997 ;64(10) :586-588
- 54) 社内資料 :ペンタサ顆粒94%の体内動態
- 55) 檜垣晴夫, 他. :薬理と治療. 1994 ;22(Suppl.10) :S2467-S2495
- 56) 社内資料 :国内第Ⅰ相反復投与試験 一用法・用量追加時一
- 57) 中丸幸一, 他. :日本薬理学雑誌. 1994 ;104 :447-457
- 58) 中丸幸一, 他. :日本薬理学雑誌. 1994 ;104 :303-311
- 59) Kitano, A. et al. :Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 1996 ;23 :305-309

24. 文献請求先及び問い合わせ先

杏林製薬株式会社 くすり情報センター

〒101 - 8311 東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地

電話 0120-409341

受付時間 9:00～17:30 (土・日・祝日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

杏林製薬株式会社

東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地

杏林製薬株式会社

東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地

貯 法：室温保存

有効期間：5年

処方箋医薬品^{注)}潰瘍性大腸炎治療剤
サラゾスルファピリジン錠サラゾピリン[®]錠 500mgSalazopyrin[®] Tablets 500mg

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22000AMX02021
販売開始	1969年9月

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 サルファ剤又はサリチル酸製剤に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 低出生体重児又は新生児 [9. 7. 1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	サラゾピリン錠500mg
有効成分	1錠中 日局 サラゾスルファピリジン 500mg
添加剤	軽質無水ケイ酸 ステアリン酸マグネシウム トウモロコシデンプン ポビドン

3.2 製剤の性状

外形			識別コード	色調等
上面	下面	側面		
			KPh 101	黄色～黄褐色 だ円形の素錠 割線入り
直径 17.7×7.5mm	厚さ 5.7mm	重量 640mg		

4. 効能又は効果

- 潰瘍性大腸炎
- 限局性腸炎
- 非特異性大腸炎

6. 用法及び用量

通常1日4～8錠（2～4g）を4～6回に分服する。

症状により初回毎日16錠（8g）を用いても差しつかえない。

この場合3週間を過ぎれば次第に減量し、1日3～4錠（1.5～2g）を用いる。

ステロイド療法を長期間継続した症例については、サラゾピリン4錠（2g）を併用しながら、徐々にステロイドを減量することが必要である。

7. 用法及び用量に関連する注意

本剤の投与により、軽度の悪心が発現した場合には、半量に減じ、高度の悪心が発現した場合には、2～3日投与を中止後、次第に増量して元の量に戻すこと。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与開始前には、必ず血液学的検査（白血球分画を含む血液像）、肝機能検査及び腎機能検査を実施すること。投与中は、AST、ALTの著しい上昇等を伴う肝炎、肝機能障害、黄疸があらわれることがあり、肝不全、劇症肝炎に至るおそれがあるので、臨床症状を十分観察するとともに、定期的に（原則として、投与開始後最初の3ヵ月間は2週間に1回、次の3ヵ月間は4週間に1回、その後は3ヵ月ごとに1回）、血液学的検査及び肝機能検査を行うこと。また、急性腎障害、ネフローゼ症候群、間質性腎炎があらわれることがあるので、腎機能検査についても定期的に行うこと。[9. 1. 1、9. 2、9. 3、11. 1. 1、11. 1. 3、11. 1. 5、11. 1. 11参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 血液障害のある患者

[8. 1参照]

9.1.2 気管支喘息のある患者

急性発作が起こるおそれがある。

9.1.3 急性間歇性ポルフィリン症の患者

急性発作が起こるおそれがある。

9.1.4 グルコース-6-リン酸脱水素酵素（G-6-PD）欠乏患者

溶血が起こるおそれがある。

9.1.5 他の薬物に対し過敏症の既往歴のある患者

9.2 腎機能障害患者

[8. 1参照]

9.3 肝機能障害患者

[8. 1参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。本剤の動物実験では催奇形作用は認められていないが、他のサルファ剤（スルファメトピラジン等）では催奇形作用が認められている。また、本剤の代謝物の胎盤通過により新生児に高ビリルビン血症を起こすことがある。

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。母乳中に移行し、乳児に血便又は血性下痢があらわれたとの報告がある。

9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児又は新生児

投与しないこと。高ビリルビン血症を起こすことがある。[2. 2参照]

9.7.2 乳児、幼児又は小児

臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 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
スルホンアミド系経口糖尿病用剤 グリベンクラミド等 スルホニルウレア系経口糖尿病用剤 グリクラジド グリメビリド	低血糖を発症するおそれがあるので、これらの薬剤の用量を調節するなど注意すること。	代謝抑制又は蛋白結合の置換により、作用が増強される。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリンカリウム	併用薬の血中濃度が上昇し、プロトロンビン時間が延長するおそれがあるので、これらの薬剤の用量を調節するなど注意すること。	併用薬の代謝が抑制される。
薬酸	薬酸の吸収が低下し、大赤血球症、汎血球減少を来す薬酸欠乏症を起こすおそれがあるので、薬酸欠乏症が疑われる場合は、薬酸を補給すること。	機序不明
ジゴキシン	ジゴキシンの吸収が低下するおそれがある。	機序不明
アザチオプリン メルカプトプリン	白血球減少等の骨髄抑制があらわれるおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素であるチオプリンメチルトランスフェラーゼを阻害するとの報告がある。

11. 副作用

次の副作用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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 再生不良性貧血（頻度不明）、汎血球減少症（頻度不明）、無顆粒球症（頻度不明）、血小板減少（頻度不明）、貧血（溶血性貧血、巨赤芽球性貧血（葉酸欠乏）等）（頻度不明）、播種性血管内凝固症候群（DIC）（頻度不明）

[8.1参照]

11.1.2 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）、紅皮症型薬疹（頻度不明）

11.1.3 過敏症症候群（頻度不明）、伝染性単核球症様症状（頻度不明）

初期症状として発疹、発熱、感冒様症状がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害、肝腫、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う重篤な過敏症状が遅発性に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。

なお、これらの症状は、薬剤を中止しても再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。[8.1参照]

11.1.4 間質性肺炎（頻度不明）、薬剤性肺炎（頻度不明）、PIE症候群（頻度不明）、線維性肺炎（頻度不明）

発熱、咳嗽、喀痰、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には投与を中止し、速やかに胸部X線検査、血液検査等を実施し、適切な処置を行うこと。

11.1.5 急性腎障害（頻度不明）、ネフローゼ症候群（頻度不明）、間質性腎炎（頻度不明）

[8.1参照]

11.1.6 消化性潰瘍（出血、穿孔を伴うことがある）（頻度不明）、S状結腸穿孔（頻度不明）

11.1.7 脳症（頻度不明）

意識障害、痙攣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。

11.1.8 無菌性髄膜（脳）炎（頻度不明）

頸部（項部）硬直、発熱、頭痛、悪心、嘔吐あるいは意識混濁等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投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.9 心膜炎（頻度不明）、胸膜炎（頻度不明）

呼吸困難、胸痛、胸水等があらわれた場合には投与を中止し、速やかに心電図検査、胸部X線検査等を実施し、適切な処置を行うこと。

11.1.10 SLE様症状（頻度不明）

11.1.11 劇症肝炎（頻度不明）、肝炎（頻度不明）、肝機能障害（頻度不明）、黄疸（頻度不明）

AST、ALTの著しい上昇等を伴う肝炎、肝機能障害、黄疸があらわれることがある。また、肝不全、劇症肝炎に至るおそれがある。[8.1参照]

11.1.12 ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）

発疹、血圧低下、呼吸困難等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	頻度不明
血液	顆粒球減少、白血球減少、異型リンパ球出現、免疫グロブリン減少、好酸球増多
肝臓	AST・ALTの上昇
腎臓	尿路結石、腫脹、浮腫、糖尿、蛋白尿、BUN上昇、血尿
皮膚	脱毛
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、腹部膨満感、口内炎、口唇炎、舌炎、腹痛、胃不快感、胸やけ、脾炎、口渇、便秘、下痢、口腔咽頭痛
過敏症	発疹、そう痒感、光線過敏症、血清病、紅斑、顔面潮紅、蕁麻疹
精神神経系	頭痛、末梢神経炎、うとうと状態、めまい、耳鳴、抑うつ
その他	精子数及び精子運動性の可逆的な減少 ^{a)} 、倦怠感、胸痛、筋肉痛、関節痛、心悸亢進、発熱、味覚異常、嗅覚異常

a：2～3カ月の休薬により回復するとの報告がある。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤投与中の患者において、ALT、AST、CK-MB、GLDH、血中アンモニア、血中チロキシン及び血中グルコース等の測定値がみかけ上増加又は減少することがあるため、これらの検査結果の解釈は慎重に行うこと。サラゾスルファピリジン並びに代謝物5-アミノサリチル酸及びスルファピリジンは、NAD（H）又はNADP（H）を使用した340nm付近の紫外線吸光度測定に干渉する可能性があり、検査方法により検査結果に及ぼす影響が異なることが報告されている。

13. 過量投与

13.1 症状

悪心・嘔吐、胃腸障害、腹痛、精神神経系症状（傾眠、痙攣等）

13.2 処置

症状に応じて、催吐、胃洗浄、瀉下、尿のアルカリ化、強制利尿（腎機能が正常な場合）、血液透析等を行う。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤の成分により皮膚、爪及び尿・汗等の体液が黄色～黄赤色に着色することがある。また、ソフトコンタクトレンズが着色することがある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

動物実験（ラット）で甲状腺腫及び甲状腺機能異常を起こすことが報告されている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

ラットにカルボキシル¹⁴C-サラゾスルファピリジンを経口投与して血中濃度を調べた。

経口投与後7時間経って最高血中濃度を示し、以後漸減した¹⁾。

16.3 分布

ラットにカルボキシル¹⁴C-サラゾスルファピリジンを経口投与して分布を調べた。

回腸、結腸、直腸に多く分布がみられ、次いで肝に比較的多い分布がみられた。腎にも少量の分布がみられたが、肺、脾、心筋、膵、脳その他の臓器にはほとんど認められなかった¹⁾。

16.4 代謝

ラットにカルボキシル¹⁴C-サラゾスルファピリジンを経口投与して代謝を調べた¹⁾。

薄層クロマトグラフィーによる検索の結果、サラゾスルファピリジンの主代謝産物は、サリチル酸部分に由来するアセチルアミノサリチル酸と、スルファピリジン部分に由来するアセチル・スルファピリジン・グルクロナイド及びスルファピリジン・グルクロナイドであった。

16.5 排泄

ラットにカルボキシル¹⁴C-サラゾスルファピリジンを経口投与して排泄を調べた。

尿中へは全投与量の10%前後が排泄され、残余は糞中に排泄された。胆汁排泄量はわずかであった。なお尿での主代謝産物は5-アセチルアミノサリチル酸が90%を占めた¹⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内群間比較試験

全国11施設で潰瘍性大腸炎と診断された患者56例を対象にした群間比較試験を実施した。本剤を1日6錠、3回に分服し4週間投与後^(注)臨床症状、内視鏡所見を総合判定した結果、効果判定の対象となった16例中、有効13例（有効率81%）で、対照薬剤サラゾピリン坐剤等とほぼ同等の効果を示した。本剤の副作用調査の対象となった17例において、副作用は認められなかった²⁾。

注：本剤の承認された用法及び用量は、「通常1日4～8錠（2～4g）を4～6回に分服する。症状により初回毎日16錠（8g）を用いても差つかえない。この場合3週間を過ぎれば次第に減量し、1日3～4錠（1.5～2g）を用いる。ステロイド療法を長期間継続した症例については、サラゾピリン4錠（2g）を併用しながら、徐々にステロイドを減量することが必要である。」である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

潰瘍性大腸炎はその病因がいまだに不明で、サラゾピリンの作用機序についても明快な結論は得られていない。

18.2 抗炎症作用

投与されたサラゾスルファピリジンの約3分の1は小腸でそのままの形で吸収されるが、大部分は大腸に運ばれ、そこで腸内細菌の作用をうけて5-アミノサリチル酸とスルファピリジンに分解・吸収される。その治療活性部分は5-アミノサリチル酸であることが明らかにされている。5-アミノサリチル酸は組織学的に変化の認められる粘膜上皮下の結合組織に対して特異な親和力を示し、この5-アミノサリチル酸の抗炎症作用により効果をあらわすのであろうと推定されている^{3～10)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：サラゾスルファピリジン（Salazosulfapyridine）

化学名：2-Hydroxy-5-[4-(pyridin-2-ylsulfamoyl)phenylazo]benzoic acid

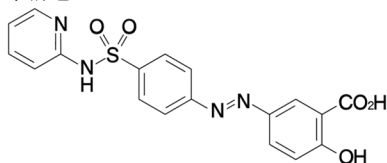
分子式：C₁₈H₁₄N₄O₅S

分子量：398.39

性状：黄色～黄褐色の微細な粉末で、におい及び味はない。

ピリジンにやや溶けにくく、エタノール（95）に溶けにくく、水、クロロホルム又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。水酸化ナトリウム試液に溶ける。

化学構造式：



融点：240～249℃（分解）

22. 包装

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

500錠 [10錠 (PTP) ×50]

23. 主要文献

- 1) 小野 泰蔵ほか：基礎と臨床. 1983；17（8）：2553-2567
- 2) 松永 藤雄ほか：基礎と臨床. 1980；14（9）：2486-2496
- 3) 吉田 豊ほか：日本臨床. 1977；35（5）：1872-1876
- 4) Schroder H, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1972；13（4）：539-551
- 5) Campbell D E S. : Z Gastroenterol. 1981；19（Suppl.）：15-20
- 6) Azad Khan A K, et al. : Lancet. 1977；310（8044）：892-895
- 7) Van Hees P A M, et al. : Lancet. 1978；311（8058）：277
- 8) Helander S. : Acta Physiol Scand. 1945；10（Suppl. 29）：11-16
- 9) Hanngren A, et al. : Acta Med Scand. 1963；173（fasc. 1）：61-72
- 10) Hanngren A, et al. : Acta Med Scand. 1963；173（fasc. 4）：391-399

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

貯法：室温保存
有効期間：24ヵ月

潰瘍性大腸炎治療剤
処方箋医薬品^(注)

ブデソニド注腸フォーム剤

レクタブル[®]2mg 注腸フォーム14回

RECTABUL[®]2mg rectal foam

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22900AMX00982
販売開始	2017年12月

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- *2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- *2.2 デスモプレシン酢酸塩水和物（男性における夜間多尿による夜間頻尿）を投与中の患者 [10.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	レクタブル [®] 2mg注腸フォーム14回
有効成分	1プッシュ中ブデソニド2mg
添加剤	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

3.2 製剤の性状

販売名	レクタブル [®] 2mg注腸フォーム14回
剤形	注腸フォーム剤
1容器のプッシュ回数	14回
色・性状	白色のクリーム状の泡沫である。

4. 効能又は効果

潰瘍性大腸炎（重症を除く）

5. 効能又は効果に関連する注意

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。 [16.8.2 参照]

6. 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2mg）、1日2回直腸内に噴射する。

7. 用法及び用量に関連する注意

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。 [17.1.1 参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 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。

8.1.1 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。

8.1.2 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。

- ・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。
- ・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。
- ・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ため留意すること。

8.1.3 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症の患者

症状が増悪するおそれがある。

9.1.2 B型肝炎ウイルスキャリアの患者

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。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。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。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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^{1), 2)}。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。乳汁中へ移行すると報告がある³⁾。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下している。

10. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される^{4), 5)}。 [16.4 参照]

*10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デスモプレシン 酢酸塩水和物 (ミニリンメル ト) (男性におけ る夜間多尿によ る夜間頻尿) [2.2 参照]	低ナトリウム血症が発 現するおそれがある。	機序不明。

10.2 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 コピシス タット等 [16.7 参照]	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。

11. 副作用

次の副作用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。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症				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、AST、 γ -GTP、ALP増加)		
精神神経系			頭痛、不眠症、めまい	嗅覚錯乱、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(41.1%)、血中コルチコトリピン減少(35.4%)	血中トリグリセリド増加、LDH増加、CK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

13. 過量投与

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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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®2mg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。

14.2 薬剤投与時の注意

本剤は、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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 直腸内単回投与

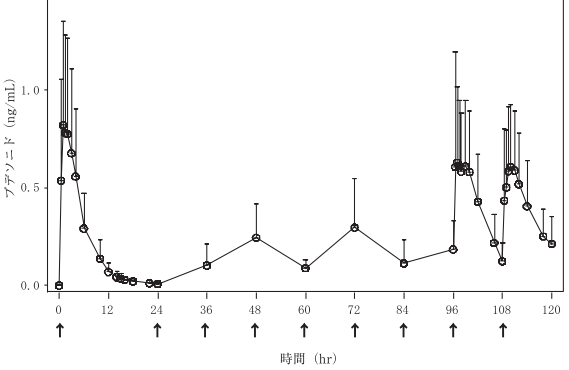
日本人健康成人男性に本剤（ブデソニドとして2mg）を単回直腸内投与した時、血清中ブデソニド濃度は投与後約1時間半で最高濃度（ $0.909 \pm 0.554 \text{ ng/mL}$ ）に達し、半減期は約4時間であった⁶⁾。静脈内投与時のクリアランス値（外国人データ）⁷⁾を参考に算出した本剤の単回投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、16%と推定された。

C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)	Vd/F (L)	CL/F (L/min)
0.909 ±0.554	1.472 ±0.757 (1.50)	4.930 ±2.888	3.996 ±2.241	2912.128 ±1793.759	8.535 ±3.969

n=18、平均値±標準偏差（T_{max}：中央値）

16.1.2 直腸内反復投与

日本人健康成人男性に本剤（ブデソニドとして2mg）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。



16.3 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⁾。

16.4 代謝

日本人健康成人男性に本剤（ブデソニドとして2mg）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16 α -ヒドロキシブレドニゾロン及び6 β -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CYP3A4が関与する^{4)、5)}。[10. 参照]

16.7 薬物相互作用

外国人の健康成人に対するブデソニドカプセル剤（経口）3mgとケトコナゾール200mgの併用により、ブデソニドのAUC₀₋₂₄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 μ gとイトラコナゾール（経口）200mgの併用により、ブデソニドのAUC_{0-∞}はブデソニド単剤投与時と比較して4.2倍上昇した⁹⁾。[10.2 参照]

16.8 その他

16.8.1 薬力学

本剤の投与により、血漿コルチゾール濃度は減少したが、投与中止により回復した¹⁰⁾。

血漿コルチゾール ($\mu\text{g/dL}$) 平均±標準偏差 [95%信頼区間]	本剤	投与前	6週投与時	後観察※
		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]
平均±標準偏差 [95%信頼区間]	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。

16.8.2 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±10.3cm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⁾。[5. 参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 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2mg）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
粘膜治癒率（%）※2	32.8	3.2	[4.50, 114.38]
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

副作用発現率は17.2%（11/64例）で、主な副作用は高血圧4.7%（3/64例）であった。

（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。副作用発現率は15.0%（3/20例）で、発現した副作用は痔核、血中LDH増加及び血中尿酸増加であった。[7. 参照]

18. 薬効薬理

18.1 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⁾。

18.2 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⁾。

18.3 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⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

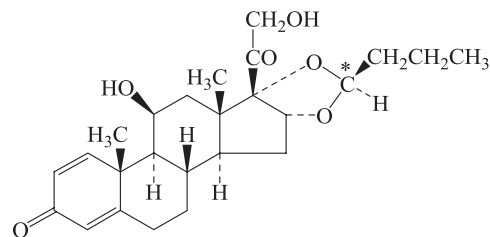
一般的名称：ブデソニド（Budesonide）[JAN]

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

分子式：C₂₅H₃₄O₆

分子量：430.53

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。

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）

20. 取扱い上の注意

20.1 保管、使用及び廃棄に関する注意

20.1.1 保管時には、正立状態で保管すること。

20.1.2 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。

- ・炎や火気の近くで使用しないこと。
- ・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。
- ・アルミ容器は火中に投入しないこと。

20.1.3 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。

20.1.4 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。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

30.8g/缶×4本

23. 主要文献

- 1) 辻野 勲 他：基礎と臨床, 1985；19：153-178
- 2) Kihlström L, et al. : Arzneimittelforschung, 1987；37：43-46
- 3) Fält A., et al. : J Allergy Clin Immunol, 2007；120：798-802
- 4) Jönsson G., et al. : Drug Metab Dispos, 1995；23：137-142
- 5) Lu C., et al. : Drug Metab Dispos, 2008；36：1255-1260
- 6) EAファーマ株式会社：社内資料（第Ⅰ相試験結果）（2017年9月27日承認、申請資料概要2.7.6.1）
- 7) Ryrfeldt Å., et al. : Eur J Respir Dis, 1982；122（Suppl）：86-95
- 8) Seidegård J. : Clin Pharmacol Ther, 2000；68：13-17
- 9) Raaska K., et al. : Clin Pharmacol Ther, 2002；72：362-369
- 10) EAファーマ株式会社：社内資料（第Ⅲ相試験結果）（2017年9月27日承認、申請資料概要2.7.6.6）
- 11) Brunner M., et al. : Aliment Pharmacol Ther, 2005；22：463-470
- 12) Hochhaus G., et al. : In : Möllmann HW, May B (eds) . Glucocorticoid Therapy in Chronic Inflammatory Bowel Disease-From Basic Principles to Rational Therapy, 1993；61-79
- 13) Zareie M., et al. : J Pharmacol Exp Ther, 1999；289：1245-1249
- 14) Fabia R., et al. : Aliment Pharmacol Ther, 1994；8：433-441
- 15) 広井 純 他：日薬理誌, 1985；86：219-231

24. 文献請求先及び問い合わせ先

EAファーマ株式会社

くすり相談室

〒104-0042東京都中央区入船二丁目1番1号

☎ 0120-917-719

26. 製造販売業者等

26.1 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

貯 法：室温保存

有効期間：3年

クローン病治療剤
ブデソニド腸溶性顆粒充填カプセル処方箋医薬品^注ゼンタコート[®]カプセル3mgZentacort[®] Capsules 3mg

承認番号 22800AMX00688000

販売開始 2016年11月

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

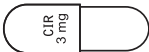
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 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。〕

3. 組成・性状**3.1 組成**

販 売 名	ゼンタコートカプセル 3mg
有 効 成 分	1カプセル中ブデソニド 3mg
添 加 剤	クエン酸アセチルトリブチル、エチルセルロース水分散液、メタクリル酸コポリマーLD、ジメチルポリシロキサン・二酸化ケイ素混合物、ポリソルベート80、白糖・デンプン球状顆粒、タルク、クエン酸トリエチル

3.2 製剤の性状

販 売 名	ゼンタコートカプセル 3mg
剤 形	白色～微黄白色の腸溶性徐放顆粒を充填したカプセル剤
色 調 (カプセル)	うすい灰色（ボディ） くすんだ黄赤（キャップ）
外 形	
号 数	1号カプセル
質 量	約0.43g
識別コード	CIR3mg

4. 効能又は効果

軽症から中等症の活動期クローン病

6. 用法及び用量

通常、成人にはブデソニドとして9mgを1日1回朝経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 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。[8.2、17.1.1 参照]
- 7.2 本剤を中止する場合は、用量を徐々に減量すること。[8.2、17.1.1 参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。[17.1.1 参照]
- 8.2 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。[7.1、7.2 参照]
- 8.3 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ため、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。
- 8.4 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。

- 8.5 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。
- 8.6 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。
- 8.7 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意**9.1 合併症・既往歴等のある患者**

- 9.1.1 結核性疾患の患者
症状が増悪するおそれがある。
- 9.1.2 感染症の患者
症状が増悪するおそれがある。
- 9.1.3 高血圧症の患者
症状が増悪するおそれがある。
- 9.1.4 糖尿病の患者
症状が増悪するおそれがある。
- 9.1.5 骨粗鬆症の患者
症状が増悪するおそれがある。
- 9.1.6 消化性潰瘍の患者
症状が増悪するおそれがある。
- 9.1.7 緑内障の患者
症状が増悪するおそれがある。
- 9.1.8 後嚢白内障の患者
症状が増悪するおそれがある。
- 9.1.9 B型肝炎ウイルスキャリアの患者

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。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。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。

9.3 肝機能障害患者**9.3.1 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。[16.6.1 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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）で催奇形作用が報告されている¹⁾。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の必要性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。母乳中へ移行するとの報告がある²⁾。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

本剤は、主として代謝酵素CYP3A4で代謝される。[16.4 参照]

10.2 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 イトラコナゾール等 [16.7 参照]	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との、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 [16.7 参照]	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。

11. 副作用

次の副作用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。

11.2 その他の副作用

	1～10%未満	0.1～1%未満	頻度不明
皮膚	発疹、尋麻疹 ^{注1)}		
内分泌系	クッシング様症状（ざ瘡、満月様顔貌等）、月経異常 ^{注1)}		
精神神経系	神経過敏 ^{注1)} 、不眠 ^{注1)} 、気分動揺 ^{注1)}	振戦 ^{注1)}	
眼	霧視 ^{注1)}		
循環器	動悸 ^{注1)}		
消化器	便秘、消化不良		
筋・骨格系	筋痙攣 ^{注1)}		
肝臓	肝機能異常		
その他	低カリウム血症 ^{注1)}		アナフィラキシー ^{注2)}

注1) 海外臨床試験で認められた副作用

注2) 海外製造販売後情報で認められた副作用

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

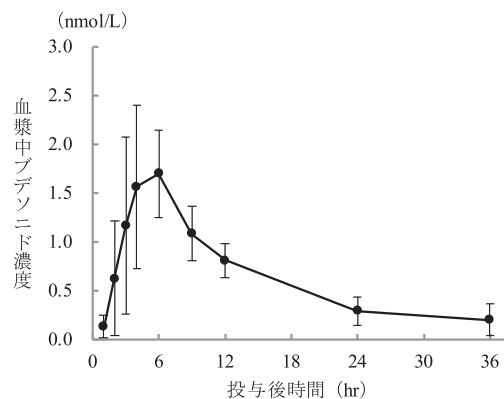
16.1.1 単回投与

日本人健康成人男性に本剤9mgを単回経口投与したとき、血漿中ブデソニド濃度は投与後6時間で最高濃度1.86±0.68nmol/Lに達した後、9.8±4.1時間の消失半減期で消失した³⁾。

単回経口投与時の薬物動態パラメータ

Cmax (nmol/L)	Tmax (hr)	AUC (nmol・hr/L)	t _{1/2} (hr)
1.86±0.68	6.0	25.1±9.5	9.8±4.1

(平均値±標準偏差、但しTmaxは中央値、n=13)



本剤9mg 単回経口投与時の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差、n=13）

16.1.2 反復投与

日本人健康成人男性に本剤9mgを1日1回、5日間反復経口投与したとき、血漿中ブデソニド濃度は2～3日以内に定常状態に達した³⁾。

反復経口投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (nmol/L)	Tmax (hr)	AUC (nmol・hr/L)	t _{1/2} (hr)
投与初日	2.39±1.94	6.0	30.4±21.5	11.7±8.2
投与5日	2.71±1.83	4.0	26.0±14.5	7.5±2.9

(平均値±標準偏差、但しTmaxは中央値、n=7)

16.1.3 活動期クローン病患者

日本人活動期クローン病患者の血漿中濃度を母集団薬物動態解析により評価した。患者における全身曝露量は初回投与時には健康成人よりも高値にあったが、本剤の反復投与による治療に伴い低下がみられた⁴⁾。

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

単回経口投与後のバイオアベイラビリティは約10～20%であった^{5),6)} (外国人データ)。

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

ヒト血漿蛋白質との結合率は、1～100nmol/Lの濃度範囲で約90%であった⁷⁾ (In vitro)。

16.4 代謝

ブデソニドの肝初回通過効果は大きく、糖質コルチコイド活性の低い代謝物に代謝される。主代謝物である6β-ヒドロキシブデソニド及び16α-ヒドロキシプレドニゾロンの糖質コルチコイド活性はブデソニドの1%以下である⁸⁾。ブデソニドは主としてチトクロームP450の分子種であるCYP3A4によって代謝される⁹⁾。[10. 参照]

16.5 排泄

健康成人男性に³H標識ブデソニド100μgを静脈内投与したとき、96時間までに投与量の57%が尿中に、34%が糞中に排泄された¹⁰⁾ (外国人データ)。

注) 本剤の承認用量は、1回9mgである。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

軽度～中等度の肝硬変を有する外国人男女8名に微細化ブデソニド4mgを単回経口投与したとき、バイオアベイラビリティ及びCmaxは健康成人のそれぞれ2.5倍及び約3倍であった¹¹⁾ (外国人データ)。[9.3.1 参照]

注) 本剤の承認用量は、1回9mgである。

肝硬変患者の薬物動態パラメータ

	健康成人 (n=8)	肝硬変患者 (n=8)
バイオアベイラビリティ (%)	7.4±2.4	18.6±11.2
Cmax (nmol/L)	1.7±0.3	5.1±3.4

(平均値±標準偏差)

16.7 薬物相互作用

健康成人に本剤3mgとケトコナゾール200mgを併用経口投与したとき、ブデソニドの平均AUCはブデソニドを単独投与したときに比べて約7倍に上昇した^{6), 12)}。グレープフルーツジュースの摂取により、健康成人に本剤3mgを投与したときの全身曝露量は本剤を単独投与したときに比べ、約2倍に上昇した⁶⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

注) 本剤の承認用量は、1回9mgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

主要病変が回腸から回盲部及び上行結腸又はそのいずれかに存在する軽症から中等症の国内の活動期クローン病患者を対象に、本剤1日1回9mgまたはメサラジン1gを1日3回、8週間投与する二重盲検比較試験を実施した(本剤群では投与中止にあたり1週目に6mgに減量し、2週目に投与中止された)。主要評価項目である寛解率(クローン病活動性指数[CDAIスコア]が150以下の患者の割合)について、本剤群のメサラジン群に対する非劣性(非劣性マージン:-10%、検出力:90%)が検証された¹³⁾。

投与8週後の寛解率

	本剤群	メサラジン群
症例数	56	56
寛解例(%)	17 (30.4)	14 (25.0)
群間差	5.4	
群間差の90%信頼区間	-8.49, 18.94	
p値 ¹³⁾	0.526	

注) カイ二乗検定

副作用の発現頻度は、16.1% (9/56例)であった。副作用の内訳は、便秘、湿疹様皮膚炎、アトピー性皮膚炎、糖尿病、消化不良、肝機能検査異常、頻尿、発疹、嘔吐、各1.8% (1/56例)であった。[7.1、7.2、8.1 参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ブデソニドは強力な合成副腎皮質ステロイドであり、抗アレルギー作用及び抗炎症作用を示す。各種炎症性メディエータ及びサイトカインの産生及び遊離(*in vitro*)¹⁴⁾、好酸球数増加(イヌ、ラット)^{15), 16)}、血管透過性亢進(ハムスター)¹⁷⁾並びに炎症性浮腫形成(ラット)¹⁸⁾などの抑制が知られている。

18.2 局所性腸炎抑制作用

18.2.1 オオアルブミン感作腸炎モデルラットにおいて、ブデソニドは経口投与あるいは局所適用でプレドニゾロンより腸粘膜に対する高い作用選択性を示し、全身性糖質コルチコイド作用は弱いがプレドニゾロンと同等の局所抗炎症作用を示した¹⁹⁾。

18.2.2 局所適用したブデソニドはプレドニゾロンに比べて腸粘膜系組織への取り込みが高く、貯留時間も長いことが、また、粘膜組織中のブデソニドの一部は脂肪酸エステル化していることが確認された(ラット)²⁰⁾。組織細胞内でリパーゼの作用により、不活性なエステル体から活性のあるブデソニドが徐々に遊離されると考えられる(*in vitro*)²¹⁾。

18.3 全身への影響

18.3.1 日本人健康成人男性を対象とした臨床薬理試験において、本剤は血漿中及び尿中コルチゾール値を抑制する傾向を示したが、単回及び反復投与(3mg、9mg、15mgの単回、並びに9mg及び15mgの1日1回5日間反復)24時間後の朝の血漿中コルチゾール値は基準値範囲内であった³⁾。また、日本人活動期クローン病患者を対象とした臨床試験において、本剤9mgの8週間投与は朝の平均血漿中コルチゾール値を抑制する傾向を示したが、投与終了2週間後には投与前値に回復していた⁴⁾。

18.3.2 外国人健康成人を対象とした臨床薬理試験において、本剤投与群(3mg、9mg、15mgの1日1回5日間反復)の投与24時間後の朝の血漿中コルチゾール値並びに投与後24時間までの血漿中コルチゾール値に及ぼす影響は、プレドニゾロン20mg投与より弱かった²²⁾。また、外国人活動期クローン病患者におけるACTH試験の結果、本剤9mgを1日1回8週間投与したときの副腎機能に及ぼす影響はプレドニゾロン40mgに比べて有意に小さいことが示された^{23), 24)}。

18.3.3 外国人クローン病患者に本剤(最高用量9mg/日)又はプレドニゾロン(最高用量40mg/日)を疾患の活動度に応じた用量で最長2年間投与したとき、ステロイドによる治療歴のない患者群では、本剤による骨塩量減少はプレドニゾロンに比べて有意に小さかった²⁵⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: ブデソニド (Budesonide) (JAN)

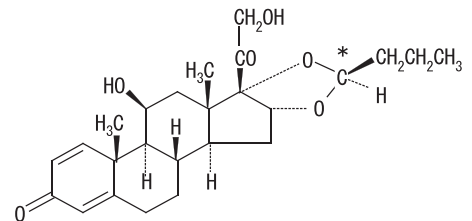
化学名: (+)-[(*RS*)-16 α ,17 α -butyridenedioxy-11 β ,21-dihydroxy-1,4-pregnadiene-3,20-dione]

分子式: C₂₅H₃₄O₆

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。

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。

融点: 約240℃ (分解)

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

100カプセル [10カプセル (PTP) × 10]

23. 主要文献

- 1) 辻野ほか: 基礎と臨床. 1985; 19 (10): 5093-5118
- 2) Fält A., et al.: J Allergy Clin Immunol. 2007; 120 (4): 798-802
- 3) 社内資料: 日本人健康成人男性における薬物動態 (承認年月日: 2016年9月28日、CTD 2.7.6.2)
- 4) Y Suzuki., et al.: Journal of Crohn's and Colitis. 2013; 7: 239-247
- 5) Edsbäcker, S., et al.: Aliment. Pharmacol. Ther. 2003; 17: 525-536
- 6) Edsbäcker, S., et al.: Clin. Pharmacokinet. 2004; 43: 803-821
- 7) 社内資料: 血漿蛋白結合, 1995
- 8) Dahlberg, E., et al.: Mol. Pharmacol. 1984; 25: 70-78
- 9) Jönsson, G., et al.: Drug Metab. Dispos. 1995; 23 (1): 137-142
- 10) 社内資料: ヒトにおける代謝排泄, 1984
- 11) 社内資料: 肝機能低下患者におけるブデソニドの薬物動態および全身作用, 1993
- 12) Seidegård, J.: Clin. Pharmacol. Ther. 2000; 68 (1): 13-17
- 13) T Yokoyama., et al.: Inflammatory Intestinal Disease. 2018; 2 (3): 154-162
- 14) Linden, M., et al.: Pulm. Pharmacol. 1994; 7: 43-47

- 15) Woolley, M.J., et al. : J. Appl. Physiol. 1994 : 77 (3) : 1303-1308
- 16) 社内資料：呼吸困難症SD系ラットにおける卵白アルブミン誘発気道/肺過敏反応及び炎症細胞に対する作用
- 17) Svensjö, E., et al. : Prog. Resp. Res. 1985 : 19 : 173-180
- 18) Brattsand, R., et al. : Amsterdam, Excerpta Medica. Proceeding from a Symposium in Basel. 1984 : 145-155
- 19) Gustafsson, B., et al. : Scand. J. Gastroenterol. 2001 : 36 (10) : 1062-1066
- 20) Miller-Larsson, A., et al. : Aliment. Pharmacol. Ther. 2001 : 15 (12) : 2019-2025
- 21) Wieslander E., et al. : Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 1998 : 19 : 477-484
- 22) Edsbäcker, S., et al. : Aliment. Pharmacol. Ther. 1999 : 13 : 219-224
- 23) Rutgeerts, P., et al. : N. Engl. J. Med. 1994 : 331 (13) : 842-845
- 24) Campieri, M., et al. : Gut. 1997 : 41 : 209-214
- 25) Schoon, E.J., et al. : Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2005 : 3 : 113-121

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ゼリア新薬工業株式会社 お客様相談室
〒103-8351 東京都中央区日本橋小舟町10-11
TEL (03) 3661-0277 FAX (03) 3663-2352
受付時間 9:00～17:50 (土日祝日・弊社休業日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ゼリア新薬工業株式会社
東京都中央区日本橋小舟町10-11

貯 法：室温保存
有効期間：5年

合成副腎皮質ホルモン剤
日本薬局方 プレドニゾロン錠

処方箋医薬品^{注)}

プレドニン錠5mg
PREDONINE® Tablets

承認番号 16000AMZ01740000
販売開始 1956年3月



注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される患者についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 デスモプレシン酢酸塩水和物（男性における夜間多尿による夜間頻尿）を投与中の患者 [10.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	プレドニン錠 5mg
有効成分	1錠中 プレドニゾロン 5mg
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、黄色三酸化鉄、三酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	プレドニン錠 5mg		
性状・剤形	うすいだいだい色の素錠である。		
外形			
	表面	裏面	側面
大きさ	直径 約 5.0mm 厚さ 約 2.3mm		
質量	約 0.05g		
識別コード	① 341 : 5		

4. 効能・効果

○ 内科・小児科領域

- (1) 内分泌疾患：慢性副腎皮質機能不全（原発性、続発性、下垂体性、医原性）、急性副腎皮質機能不全（副腎クリーゼ）、副腎性器症候群、亜急性甲状腺炎、甲状腺中毒症〔甲状腺（中毒性）クリーゼ〕、甲状腺疾患に伴う悪性眼球突出症、ACTH単独欠損症
- (2) リウマチ疾患：関節リウマチ、若年性関節リウマチ（スチル病を含む）、リウマチ熱（リウマチ性心炎を含む）、リウマチ性多発筋痛
- (3) 膠原病：エリテマトーデス（全身性及び慢性円板状）、全身性血管炎（高動脈炎、結節性多発動脈炎、顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症を含む）、多発性筋炎（皮膚筋炎）、強皮症
- (4) 川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合）
- (5) 腎疾患：ネフローゼ及びネフローゼ症候群
- (6) 心疾患：うっ血性心不全
- (7) アレルギー性疾患：気管支喘息、喘息性気管支炎（小児喘息性気管支炎を含む）、薬剤その他の化学物質によるアレルギー・中毒（薬疹、中毒疹を含む）、血清病

ギー・中毒（薬疹、中毒疹を含む）、血清病

(8) 重症感染症：重症感染症（化学療法と併用する）

(9) 血液疾患：溶血性貧血（免疫性又は免疫性機序の疑われるもの）、白血病（急性白血病、慢性骨髄性白血病の急性転化、慢性リンパ性白血病）（皮膚白血病を含む）、顆粒球減少症（本態性、続発性）、紫斑病（血小板減少性及び血小板非減少性）、再生不良性貧血、凝固因子の障害による出血性素因

(10) 消化器疾患：限局性腸炎、潰瘍性大腸炎

(11) 重症消耗性疾患：重症消耗性疾患の全身状態の改善（癌末期、スブルーを含む）

(12) 肝疾患：劇症肝炎（臨牀的に重症とみなされるものを含む）、胆汁うっ滞型急性肝炎、慢性肝炎（活動型、急性再燃型、胆汁うっ滞型）（但し、一般的治療に反応せず肝機能の著しい異常が持続する難治性のものに限る）、肝硬変（活動型、難治性腹水を伴うもの、胆汁うっ滞を伴うもの）

(13) 肺疾患：サルコイドーシス（但し、両側肺門リンパ節腫脹のみの場合を除く）、びまん性間質性肺炎（肺線維症）（放射線肺臓炎を含む）

(14) 結核性疾患（抗結核剤と併用する）

肺結核（粟粒結核、重症結核に限る）、結核性髄膜炎、結核性胸膜炎、結核性腹膜炎、結核性心臓炎

(15) 神経疾患：脳脊髄炎（脳炎、脊髄炎を含む）（但し、一次性脳炎の場合は頭蓋内圧亢進症状がみられ、かつ他剤で効果が不十分なときに短期間用いること）、末梢神経炎（ギランバレー症候群を含む）、筋強直症、重症筋無力症、多発性硬化症（視束脊髄炎を含む）、小舞蹈病、顔面神経麻痺、脊髄蜘蛛膜炎、デュシェンヌ型筋ジストロフィー

(16) 悪性腫瘍：悪性リンパ腫及び類似疾患（近縁疾患）、多発性骨髄腫、好酸性肉芽腫、乳癌の再発転移

(17) その他の内科的疾患：特発性低血糖症、原因不明の発熱

○ 外科領域

副腎摘除、臓器・組織移植、侵襲後肺水腫、副腎皮質機能不全患者に対する外科的侵襲、蛇毒・昆虫毒（重症の虫さされを含む）

○ 整形外科領域

強直性脊椎炎（リウマチ性脊椎炎）

○ 産婦人科領域

卵管整形術後の癒着防止、副腎皮質機能障害による排卵障害

○ 泌尿器科領域

前立腺癌（他の療法が無効な場合）、陰茎硬結

○ 皮膚科領域

△印の付されている効能・効果に対しては、外用剤を用いても効果が不十分な場合あるいは十分な効果を期待し得ないと推定される場合にのみ用いること

△湿疹・皮膚炎群（急性湿疹、亜急性湿疹、慢性湿疹、接触皮膚炎、貨幣状湿疹、自家感作性皮膚炎、アトピー皮膚炎、乳・幼・小児湿疹、ピダール苔癬、その他の神経皮膚炎、脂漏性皮膚炎、進行性指掌角皮症、その他の手指の皮膚炎、陰部あるいは肛門湿疹、耳介及び外耳道の湿疹・皮膚炎、鼻前庭及び鼻翼周囲の湿疹・皮膚炎など）（但し、重症例以外は極力投与しないこと）、△痒疹群（小児ストロフルス、蕁麻疹様苔癬、固定蕁麻疹を含む）

(但し、重症例に限る。また、固定蕁麻疹は局注が望ましい)、蕁麻疹(慢性例を除く)(重症例に限る)、△乾癬及び類症〔尋常性乾癬(重症例)、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、稽留性肢端皮膚炎、疱疹状膿疱症、ライター症候群〕、△掌蹠膿疱症(重症例に限る)、△毛孔性紅色皰糠疹(重症例に限る)、△扁平苔癬(重症例に限る)、成年性浮腫性硬化症、紅斑症(△多形滲出性紅斑、結節性紅斑)(但し、多形滲出性紅斑の場合は重症例に限る)、IgA血管炎(重症例に限る)、ウェーバークリスチャン病、粘膜皮膚眼症候群〔開口部びらん性外皮症、スチブンス・ジョンソン病、皮膚口内炎、フックス症候群、ベーチェット病(眼症状のない場合)、リップシュッツ急性陰門潰瘍〕、レイノー病、△円形脱毛症(悪性型に限る)、天疱瘡群〔尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、Senear-Usher症候群、増殖性天疱瘡〕、デューリング疱疹状皮膚炎(類天疱瘡、妊娠性疱疹を含む)、先天性表皮水疱症、帯状疱疹(重症例に限る)、△紅皮症(ヘブラ紅色皰糠疹を含む)、顔面播種状粟粒性狼瘡(重症例に限る)、アレルギー性血管炎及びその類症(急性痘瘡様苔癬状皰糠疹を含む)、潰瘍性慢性膿皮症、新生児スクレレーマ

○ 眼科領域

内眼・視神経・眼窩・眼筋の炎症性疾患の対症療法(ブドウ膜炎、網脈絡膜炎、網膜血管炎、視神経炎、眼窩炎性偽腫瘍、眼窩漏斗尖端部症候群、眼筋麻痺)、外眼部及び前眼部の炎症性疾患の対症療法で点眼が不適当又は不十分な場合(眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、強膜炎、虹彩毛様体炎)、眼科領域の術後炎症

○ 耳鼻咽喉科領域

急性・慢性中耳炎、滲出性中耳炎・耳管狭窄症、メニエル病及びメニエル症候群、急性感音性難聴、血管運動(神経)性鼻炎、アレルギー性鼻炎、花粉症(枯草熱)、副鼻腔炎・鼻茸、進行性壊疽性鼻炎、喉頭炎・喉頭浮腫、食道の炎症(腐蝕性食道炎、直達鏡使用後)及び食道拡張術後、耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法、難治性口内炎及び舌炎(局所療法で治癒しないもの)、嗅覚障害、急性・慢性(反復性)唾液腺炎

6. 用法・用量

通常、成人にはプレドニゾロンとして1日5～60mgを1～4回に分割経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、悪性リンパ腫に用いる場合、抗悪性腫瘍剤との併用において、1日量として100mg/m²(体表面積)まで投与できる。

川崎病の急性期に用いる場合、通常、プレドニゾロンとして1日2mg/kg(最大60mg)を3回に分割経口投与する。

7. 用法・用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤の投与量、投与スケジュール、漸減中止方法等については、関連学会のガイドライン等、最鼻咽の情報を参考に投与すること。

〈川崎病の急性期〉

7.2 有熱期間は注射剤で治療し、解熱後に本剤に切り替えること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 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。

8.1.1 投与に際しては、特に適応、症状を考慮し、他の治療法によって十分に治療効果が期待できる場合には、本剤を投与しないこと。また、局所的投与で十分な場合には、局所療法を行うこと。

8.1.2 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。

8.1.3 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。[11.1.1参照]

・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。

・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。

・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ため留意すること。

8.1.4 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。

8.2 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。[11.1.1参照]

8.3 連用により眼圧上昇、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。[9.1.1、11.1.7参照]

〈強皮症〉

8.4 強皮症患者における強皮症腎クリーゼの発現率は、副腎皮質ホルモン剤投与患者で高いとの報告がある。本剤を強皮症患者に投与する場合は、血圧及び腎機能を慎重にモニターし、強皮症腎クリーゼの徴候や症状の出現に注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 以下の患者には治療上やむを得ないと判断される場合を除き投与しないこと。

(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。[11.1.1参照]

(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)が障害されるおそれがある。[11.1.3参照]

(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。[11.1.5参照]

(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。[11.1.1参照]

(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。[11.1.1参照]

(6) 後嚢白内障の患者

症状が増悪することがある。[8.3、11.1.7参照]

(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。[8.3、11.1.7参照]

(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。[11.1.8

参照]

(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。[11. 1. 9 参照]

9. 1. 2 感染症の患者（有効な抗菌剤の存在しない感染症、全身の真菌を除く）

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。
[11. 1. 1 参照]

9. 1. 3 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。
[11. 1. 2 参照]

9. 1. 4 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。
[11. 1. 6 参照]

9. 1. 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。

9. 1. 6 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。

9. 1. 7 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. 1. 8 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。

9. 1. 9 B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者

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。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。[11. 1. 1 参照]

9. 2 腎機能障害患者

9. 2. 1 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。[16. 1. 1 参照]

9. 3 肝機能障害患者

9. 3. 1 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。
[16. 1. 1 参照]

9. 5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物試験（ラット¹⁾、マウス²⁾、ウサギ³⁾、ハムスター⁴⁾）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。

9. 6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。母乳中へ移行することがある。

9. 7 小児等

9. 7. 1 観察を十分に行うこと。発育抑制があらわれることがある。

9. 7. 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。

9. 8 高齢者

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、後囊白内障、緑内障等の副作用があらわれやすい。[16. 1. 2 参照]

10. 相互作用

本剤は、主に CYP3A4 で代謝される。

10. 1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デスモプレシン酢酸塩水和物 ミニリンメルト（男性における夜間多尿による夜間頻尿） [2. 2 参照]	低ナトリウム血症が発現するおそれがある。	機序は不明である。

* 10. 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
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 CYP 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、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。
糖尿病用薬 ビッグアナイド系薬剤 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4 阻害剤 GLP-1 受容体作動薬 SGLT2 阻害剤 インスリン製剤等	糖尿病用薬、インスリン製剤等の効果を減弱させることが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は肝臓での糖新生を促進し、末梢組織での糖利用を抑制する。
利尿剤（カリウム保持性利尿剤を除く） フロセミド、アセタゾラミド、トリクロルメチアジド等	低カリウム血症があらわれることがあるので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用がある。
活性型ビタミン D ₃ 製剤 アルファカルシドール等	高カルシウム尿症、尿路結石があらわれることがあるので、併用する場合には、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。また、用量に注意すること。	機序は不明である。本剤は尿細管でのカルシウムの再吸収阻害、骨吸収促進等により、また、活性型ビタミン D ₃ 製剤は腸管からのカルシウム吸収促進により尿中へのカルシウムの排泄を増加させる。
シクロスポリン	他の副腎皮質ホルモン剤の大量投与で、シクロスポリ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た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 バ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。	機序は不明である。
* キノロン系抗菌剤 レボフロキサシン水和物、メシル酸ガレノキサシン水和物等	腱障害のリスクを増加させるとの報告がある。これらの薬剤との併用は、治療上の有益性が危険性を上回る場合のみとすること。	機序は不明である。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異

プレドニン錠（4）

常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 誘発感染症、感染症の増悪（頻度不明）

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。
[8.1.3、8.2、9.1.1、9.1.2、9.1.9 参照]

11.1.2 続発性副腎皮質機能不全、糖尿病（頻度不明）

[9.1.3 参照]

11.1.3 消化管潰瘍、消化管穿孔、消化管出血（頻度不明）

[9.1.1 参照]

11.1.4 膵炎（頻度不明）

11.1.5 精神変調、うつ状態、痙攣（頻度不明）

[9.1.1 参照]

11.1.6 骨粗鬆症、大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性壊死、ミオパチー（頻度不明）

[9.1.4 参照]

11.1.7 緑内障、後嚢白内障、中心性漿液性網脈絡膜症、多発性後極部網膜色素上皮症（頻度不明）

連用により眼圧上昇、緑内障、後嚢白内障（症状：眼のかすみ）、中心性漿液性網脈絡膜症・多発性後極部網膜色素上皮症（症状：視力の低下、ものがゆがんで見えたり小さく見えたり、視野の中心がゆがんで見えにくくなる。中心性漿液性網脈絡膜症では限局性の網膜剥離がみられ、進行すると広範な網膜剥離を生じる多発性後極部網膜色素上皮症となる。）を来すことがある。[8.3、9.1.1 参照]

11.1.8 血栓症（頻度不明）

[9.1.1 参照]

11.1.9 心筋梗塞、脳梗塞、動脈瘤（頻度不明）

長期投与を行う場合には、観察を十分に行うこと。[9.1.1 参照]

11.1.10 硬膜外脂肪腫（頻度不明）

11.1.11 腱断裂（頻度不明）

アキレス腱等の腱断裂があらわれることがある。

**11.2 その他の副作用

種類\頻度	頻度不明
過敏症	発疹
内分泌系	月経異常、クッシング症候群様症状
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、腸管囊胞様気腫症
**循環器	血圧上昇、徐脈
呼吸器	縦隔気腫
精神神経系	多幸症、不眠、頭痛、めまい、易刺激性
筋・骨格	筋肉痛、関節痛
脂質・蛋白質代謝	満月様顔貌、野牛肩、空素負平衡、脂肪肝
体液・電解質	浮腫、低カリウム性アルカローシス
眼	網膜障害、眼球突出
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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 プレドニゾロン静脈内投与

健康成人、慢性肝疾患患者及び慢性腎不全患者に、プレドニゾロン1mgをエタノール0.25mLで溶解し、生理食塩液30mLを加えて単回静注したときのプレドニゾロンの薬物動態パラメータを表16-1に示す⁵⁾。[9.2.1、9.3.1 参照]

表 16-1 プレドニゾロン薬物動態パラメータ

対象	例数	T _{1/2} (hr)	MCR ^{注1} (L/day・m ²)
健康成人	16	2.5±0.7	75±25
慢性肝疾患患者	20	3.0±0.7	61±14
慢性腎不全患者	16	3.7±1.2 ^{注2}	47±22 ^{注2}

注1：metabolic clearance rate
注2：健康成人と有意差あり p<0.01 (t検定)
(測定法：RIA) (平均値±標準偏差)

16.1.2 プレドニゾン経口投与

健康成人と高齢者にプレドニゾン※0.8mg/kgを単回経口投与したときのプレドニゾロンの薬物動態パラメータを表16-2に示す⁶⁾ (外国人データ)。[9.8 参照]

※：プレドニゾンは主として肝で急速にプレドニゾロンに変換され活性型となる。

表 16-2 プレドニゾロン薬物動態パラメータ

対象	例数	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	CL(mL/min・kg)
健康成人	19	0.648±0.115	1.283±0.700	2.74±0.39
高齢者	12	0.735±0.089 ^注	1.100±0.800	2.04±0.28 ^注

注：健康成人と有意差あり p<0.01 (t検定)
(測定法：HPLC) (平均値±標準偏差)

16.3 分布

血漿蛋白結合率：90～95%

16.4 代謝

16.4.1 代謝物

- (1) 健康成人3例に¹⁴C-標識プレドニゾロン30mgを経口投与したとき、尿中に排泄された総放射活性の33～42%が未変化体、12～29%が6β-水酸化体であった⁷⁾。
- (2) 強皮症患者1例に¹⁴C-標識プレドニゾロン4mgを経口投与したとき、尿中に未変化体、プレドニゾン、20-ジヒドロ体、6β-水酸化体、6β-水酸化-20-ジヒドロ体の存在が確認された⁸⁾ (外国人データ)。

16.4.2 代謝酵素

プレドニゾロンの一部はC-6位が代謝され6β-水酸化体になる。その主な代謝酵素はCYP3A4である^{9)、10)}。

16.4.3 初回通過効果

慢性肝疾患患者及び肝結紮患者のC_{max}及びT_{max}は健康成人と有意な変化を認めなかった。プレドニゾロン内服時の初回通過効果は臨床上で重要ではないことが示唆された¹¹⁾ (外国人データ)。

16.5 排泄

健康成人3例に¹⁴C-標識プレドニゾロン30mgを経口投与したとき、7日間で総放射活性の42～75%が尿中に排泄された⁷⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ステロイドは細胞質に存在する熱ショック蛋白質、抑制蛋白質と複合体を形成したステロイド受容体に結合後核内に移行し、ステロイド反応性の遺伝子を活性化させ、その薬理作用を発揮すると考えられている。また、血管内皮細胞やリンパ球等の細胞膜の障害を抑制するような膜の安定性に関与する作用や、フォスホオリパーゼA₂と呼ばれる細胞膜リン脂質からロイコトリエンやプロスタグランジンなど種々の炎症惹起物質を誘導する重要な酵素の機能を抑える作用も知られている。

炎症制御機序としては、単量体のステロイドとその受容体が複合体を形成することで、NFκBやAP-1と呼ばれるサイトカイン産生の誘導や細胞接着分子の発現等を調節している細胞内転写因子

の機能を抑制し、2 量体の受容体と結合した場合は、リポコルチン等の誘導を介すると考えられている¹²⁾。一方、免疫抑制機序は多彩である。リンパ組織から T リンパ球の遊出を抑制すると共に、その増殖や活性化に係る IL-2 の産生を抑制し、更にアポトーシスを促進すること等により血中 T リンパ球数を低下させ細胞性免疫を障害する。また、好中球の遊走能及び食食能を障害すると共に、マクロファージの食食・殺菌能障害、TNF- α 、IL-1 などの炎症性サイトカイン産生抑制及びリンパ球への抗原提示能障害により液性及び細胞性免疫に影響する。更に、血中 B リンパ球数を低下させ、長期間使用時には免疫グロブリン産生量を低下させる。これら以外にも、好酸球や好塩基球、肥満細胞等にも影響する¹³⁾。

18.2 薬理作用

プレドニゾロンは合成糖質副腎皮質ホルモンで、抗炎症作用、抗アレルギー作用、免疫抑制作用のほか、広範囲にわたる代謝作用を有する。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般の名称：プレドニゾロン

(Prednisolone) (JAN) [日局]

化学名：11 β , 17, 21-Trihydroxypregna-1, 4-diene-3, 20-dione

分子式：C₂₁H₂₈O₅

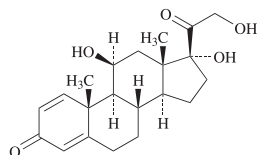
分子量：360.44

性状：白色の結晶性の粉末である。

メタノール又はエタノール (95) にやや溶けやすく、酢酸エチルに溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

結晶多形が認められる。

化学構造式：



融点：約 235℃ (分解)

分配係数：35.48 [pH7、1-オクタノール/緩衝液]

20. 取扱い上の注意

本剤の錠剤表面に斑点が認められることがあるが、これは使用色素によるものである。

22. 包装

500 錠 [瓶、バラ]

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]

500 錠 [10 錠 (PTP) ×50]

23. 主要文献

[文献請求番号]

- 1) Momma, K. et al.: Pediatr Res. 1981;15:19-21 [198101672]
- 2) Pinsky, L. et al.: Science. 1965;147:402-403 [200401965]
- 3) Walker, B. E.: Proc Soc Exp Biol Med. 1967;125:1281-1284 [196700167]
- 4) Shah, R. M. et al.: J Embryol Exp Morph. 1976;36:101-108 [200401966]
- 5) Kawai, S. et al.: J Clin Endocrinol Metab. 1985;60:848-854 [198503953]
- 6) Stuck, A. E. et al.: Clin Pharmacol Ther. 1988;43:354-362 [198802202]
- 7) 中川卓雄: J Kyoto Pref Univ Med. 1972;81:145-159 [197200400]
- 8) Vermeulen, A.: J Endocrinol. 1959;18:278-291 [195900090]
- 9) 千葉寛: 治療. 1994;76:2214-2220 [199401231]
- 10) 宮崎達男: ステロイドホルモン (清水直容編). 東京: 中外医学社; 1988. p48-54
- 11) Bergrem, H. et al.: Scand J Gastroenterol. 1983;18:273-276

[198302390]

12) 片山一朗: アレルギー. 2006;55:1279-1283 [201900450]

13) 藤井毅: 一冊でわかるステロイド診療ガイド (田中廣壽ら編). 東京: 文光堂; 2015. p160-164 [201900451]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター

〒541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

電話 0120-956-734

FAX 06-6202-1541

<https://www.shionogi.co.jp/med/>

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

シオノギファーマ株式会社

大阪府摂津市三島 2 丁目 5 番 1 号

26.2 販売元

塩野義製薬株式会社

大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

1.8 添付文書（案）

目次

1.8.1	添付文書（案）	3
1.8.2	効能・効果及びその設定根拠	8
1.8.3	用法・用量及びその設定根拠	9
1.8.4	使用上の注意（案）及びその設定根拠	10
1.8.4.1	禁忌（次の患者には投与しないこと）	10
1.8.4.2	重要な基本的注意	11
1.8.4.3	特定の背景を有する患者に関する注意	12
1.8.4.4	相互作用	14
1.8.4.5	副作用	15
1.8.4.6	適用上の注意	16
1.8.5	参考文献	16

1.8.1 添付文書（案）

2023 年 5 月作成 (Ver. 1)

貯 法：室温保存
有効期間：3 年

潰瘍性大腸炎治療剤

ブデソニド腸溶性徐放錠

コレチメント®錠 9mg

処方箋医薬品^注

CORTIMENT® Tablets 9mg

日本標準商品分類番号

872399

承認番号

販売開始

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

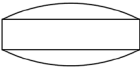
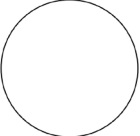
- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 デスモプレシン酢酸塩水和物（男性における夜間多尿による夜間頻尿）を投与中の患者 [10.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	コレチメント錠 9mg
有効成分	1 錠中 ブデソニド 9mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、大豆レシチン、ヒドロキシプロピルセルロース、含水二酸化ケイ素、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、メタクリル酸コポリマー L、メタクリル酸コポリマー S、タルク、酸化チタン、クエン酸トリエチル

3.2 製剤の性状

色・剤形	白色～微黄白色のフィルムコーティング錠		
外形	表面	側面	裏面
			
大きさ	直径	9.5mm	
	厚さ	4.7mm	

4. 効能又は効果

活動期潰瘍性大腸炎（重症を除く）

5. 効能又は効果に関連する注意

「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、メサラジン 3,600mg を対照とした国内臨床試験で非劣性が検証されていないことを十分に理解した上で、本剤投与の適否を判断すること。[17.1.1、17.1.2 参照]

6. 用法及び用量

通常、成人にはブデソニドとして 9mg を 1 日 1 回朝経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

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。[8.1.1 参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 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、消化性潰瘍、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。

- 8.1.1 本剤を長期間投与した場合に、全身性の副作用があらわれる可能性があるため、漫然と投与しないこと。[7. 参照]
- 8.1.2 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。
- 8.1.3 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ため留意すること。
- 8.1.4 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。
- 8.2 本剤中止時又は全身作用の強いステロイド剤から本剤に変更する場合、血中のステロイド濃度の変化に伴い筋肉痛、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。
- 8.3 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症の患者

症状が増悪するおそれがある。

9.1.2 B 型肝炎ウイルスキャリアの患者

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。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。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。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度以上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。肝機能障害患者を対象とした本剤の臨床試験は実施していない。[16.6.1 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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^{1), 2)}。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤は乳汁中へ移行するとの報告がある³⁾。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

本剤は、主として代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。[16.4 参照]

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デスモプレシン酢酸塩水和物（ミニリンメルト）（男性における夜間多尿による夜間頻尿） [2.2 参照]	低ナトリウム血症が発現するおそれがある。	機序不明。

10.2 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、コビススタット等）	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、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、グレープフルーツに含まれる成分が、CYP3A4 を抑制するためと考えられる。

11. 副作用

次の副作用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。

11.2 その他の副作用

	2～5%未満	2%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症		乳房膿瘍、感染性腸炎、乳腺炎、口腔ヘルペス	インフルエンザ
血液及びリンパ系障害			白血球増加症
免疫性障害			アナフィラキシー反応

内分泌障害			クッシング様症状、小児の成長遅延
代謝及び栄養障害			低カリウム血症
精神障害		不眠症、睡眠障害	気分変化、神経過敏、気分動揺、うつ病、精神運動亢進、不安、攻撃性
神経系障害			頭痛、浮動性めまい、振戦
眼障害			白内障、緑内障、霧視
心臓障害			動悸
胃腸障害	潰瘍性大腸炎増悪	腹部膨満、口唇炎	悪心、上腹部痛、腹痛、口内乾燥、消化不良、鼓腸
皮膚及び皮下組織障害		ざ瘡、湿疹	蕁麻疹、発疹、斑状出血
筋骨格系及び結合組織障害			筋肉痛、背部痛、筋痙攣
腎及び尿路障害		蛋白尿	
生殖系及び乳房障害		月経障害	
一般・全身障害及び投与部位の状態		末梢性浮腫	疲労
臨床検査		白血球数増加、尿中白血球陽性	血中コレステロール減少

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

本剤を分割したり、乳鉢による粉砕は行わないこと。

14.2 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.3 薬剤投与時の注意

本剤は放出制御製剤であることより、かまずに服用すること。

14.4 薬剤投与後の注意

便中に錠剤が認められることがある。

16. 薬物動態

16.1 血漿中濃度

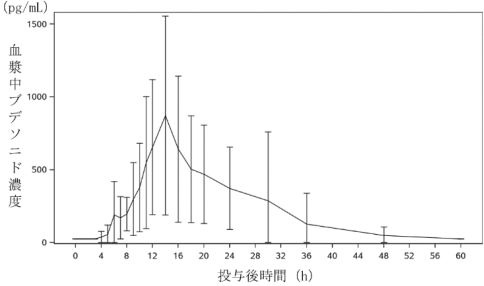
16.1.1 単回経口投与時の血漿中濃度

日本人健康成人男性に本剤 9mg を単回経口投与したとき、血漿中ブデソニド濃度は投与後 14.8 時間で最高濃度 1110.5±628.7pg/mL に達し、5.5±1.3 時間の消失半減期で消失した⁴⁾。

単回経口投与時の薬物動態パラメータ

C _{max} (pg/mL)	T _{max} (h)	AUC _∞ (h・pg/mL)	t _{1/2} (h)
1110.5±628.7	14.8±5.9 (14.0)	12203.8±7777.1	5.5±1.3

n=12、平均値±標準偏差 (T_{max}：中央値)



16.1.2 反復経口投与時の血漿中濃度

健康成人男性に本剤 9mg を 1 日 1 回、7 日間反復経口投与した際の定常時の血漿中ブデソニド濃度は投与後 11 時間で最高濃度 891.3±394.1pg/mL に達し、反復投与に伴う蓄積性は認められなかった⁵⁾ (外国人データ)。

反復経口投与時の薬物動態パラメータ

C _{max} (pg/mL)	T _{max} (h)	AUC _∞ (h·pg/mL)
891.3±394.1	11±4.9 (12)	9295.2±3694.2

n=12、平均値±標準偏差 (T_{max}：中央値)

16.2 吸収

単回経口投与後のバイオアベイラビリティは約 10～20%であった^{6), 7)} (外国人データ)。

16.3 分布

ブデソニドの分布容積は大きく (約 3～4L/kg)、ヒト血漿における蛋白結合率は 85～90%であった⁷⁾。

16.4 代謝

ブデソニドは肝初回通過効果を大きく受け (～90%)、糖質コルチコイド活性の低い代謝物となる。主な代謝物である 6β-ヒドロキシブデソニド及び 16α-ヒドロキシプレドニゾロンの糖質コルチコイド活性は未変化体の 1%未満である⁸⁾。

ブデソニドは主にチトクローム P450 の CYP3A4 により代謝される⁹⁾。[10. 参照]

16.5 排泄

健康成人男性に³H 標識ブデソニドを静脈内投与^{注1)}したとき、投与量の 60%が尿中に排泄され、尿中に未変化体ブデソニドは認められなかった¹⁰⁾ (外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者における薬物動態

軽度から中等度の肝硬変患者男女 8 名に微細化ブデソニド 4mg^{注1)}を単回経口投与した際の全身バイオアベイラビリティは、健康成人と比較して、軽度肝硬変患者では同程度、中等度肝硬変患者では 3.5 倍高かった⁷⁾ (外国人データ)。[9.3 参照]

16.7 薬物相互作用

健康成人にブデソニド 3mg (カプセル製剤)^{注1)}とケトコナゾール 200mg を併用経口投与したとき、ブデソニドの平均 AUC はブデソニド単剤投与時と比較して 6.5 倍に上昇した^{7), 11)} (外国人データ)。

グレープフルーツジュース摂取時に、健康成人にブデソニド 3mg (カプセル製剤)^{注1)}を投与したときの全身曝露量は、単独投与したときに比べ約 2 倍に上昇した⁷⁾ (外国人データ)。

注 1) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはブデソニドとして 9mg を 1 日 1 回朝経口投与する。」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

軽症から中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者^{注2)}を対象に無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。本剤 9mg 又はメサラジン 3,600mg を 8 週間経口投与した。主要評価項目である UCDAI スコアの変化量について、本剤群と対照群とされたメサラジン群との差の 95%信頼区間上限値が 1.3 を下回ることが非劣性を示すための基準とされた。メサラジン群における UCDAI スコアの変化量が想定よりも小さかったため、非劣性に関する検証を行うことができなかった

¹²⁾。

投与群	UCDAI スコア ^{a)} の変化量	
	平均値 [95%信頼区間]	メサラジン群との差 [95%信頼区間]
本剤 9mg/日 91 例	-0.87 [-1.42 ; -0.31]	0.53 [-0.26 ; 1.31]
メサラジン 3,600mg/日 90 例	-1.39 [-1.95 ; -0.84]	---

a) 排便回数、血便、内視鏡検査による粘膜所見、医師による全般的評価の 4 つの評価項目をそれぞれ 0～3 の 4 段階でスコア化し、合計したスコア (スコアの範囲：0～12)。

本剤 9mg 群の安全性評価対象例 92 例中 12 例 (13.0%) 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、潰瘍性大腸炎 (原疾患の悪化) 2 例 (2.2%) であった¹²⁾。[5. 参照]

17.1.2 海外第Ⅲ相試験

軽症から中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者^{注2)}を対象に無作為化二重盲検並行群間比較試験を 2 試験実施した。本剤 9mg 又はプラセボを 8 週間経口投与した。両試験ともに主要評価項目である臨床的・内視鏡的寛解率において、本剤 9mg 群はプラセボ群に対し統計学的な有意差を認めた¹³⁾。¹⁴⁾

試験 I

投与群	臨床的・内視鏡的寛解 ^{a)} に至った患者数	臨床的・内視鏡的寛解率 ^{b)} [95%信頼区間]	p 値 ^{c)}
本剤 9mg/日 123 例	22 例	17.9% [11.1 ; 24.7]	0.0143
プラセボ 121 例	9 例	7.4% [2.8 ; 12.1]	---

試験 II

投与群	臨床的・内視鏡的寛解 ^{a)} に至った患者数	臨床的・内視鏡的寛解率 ^{b)} [95%信頼区間]	p 値 ^{c)}
本剤 9mg/日 109 例	19 例	17.4% [10.3 ; 24.6]	0.0047
プラセボ 89 例	4 例	4.5% [0.2 ; 8.8]	---

a) UCDAI スコアが 1 以下、血便、排便回数、粘膜所見サブスコアが 0 かつ内視鏡評価スコアが 1 以上改善を「臨床的・内視鏡的寛解」と定義した。

b) 臨床的・内視鏡的寛解率 (%) = (臨床的・内視鏡的寛解に至った被験者数÷総被験者数) ×100

c) 両側有意水準 2.5%

試験 I において、本剤 9mg 群の安全性評価対象例 127 例中 36 例 (28.3%) 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、潰瘍性大腸炎 (原疾患の悪化) 7 例 (5.5%)、頭痛 4 例 (3.1%)、血中コルチゾール減少 4 例 (3.1%) であった¹³⁾。

試験 II において、本剤 9mg 群の安全性評価対象例 128 例中 33 例 (25.8%) 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、潰瘍性大腸炎 (原疾患の悪化) 7 例 (5.5%)、頭痛 7 例 (5.5%)、血中コルチゾール減少 6 例 (4.7%) であった¹⁴⁾。[5. 参照]

注 2) 病変が直腸のみに限局している患者は除外された。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ブデソニドは、強力な合成副腎皮質ホルモンであり、抗アレルギー作用及び抗炎症作用を示す。各種メディエータ及びサイトカインの産生及び遊離¹⁵⁾ (*in vitro*)、好酸球増加 (イヌ、ラット)¹⁶⁾、血管透過性亢進 (ハムスター)¹⁷⁾並びに炎症性浮腫形成 (ラット)¹⁸⁾などの抑制が知られている。

18.2 抗炎症作用

ラット 2, 4, 6-トリニトロベンゼンスルホン酸 (TNBS) 誘発急性大腸炎に対して、再発誘発後ブデソニド (150 μ g) を3回直腸内投与したところ、結腸損傷の減少が認められた。胸腺のT細胞数は減少させなかった¹⁸⁾。ハムスターTNBS 誘発回腸炎に対して、回腸持続放出ブデソニド (200 μ g/kg/day) を経口投与したところ炎症の軽減が認められた。抗炎症作用は局所的であり全身的でないことが示された¹⁹⁾。

19. 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：16 α , 17-[(1RS)-Butylidenebis(oxy)]-11 β , 21-dihydroxypregna-1, 4-diene-3, 20-dione

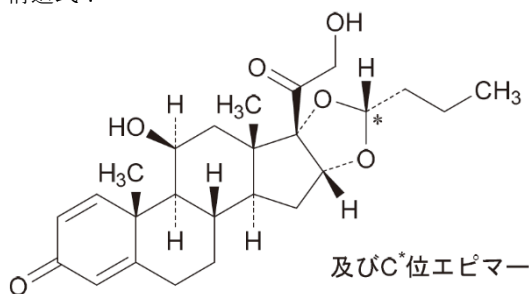
分子式：C₂₅H₃₄O₆

分子量：430.53

融点：約 240℃ (分解)

性状：ブデソニドは白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノールにやや溶けやすく、アセトニトリル又はエタノール (99.5) にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



22. 包装

50錠 [10錠 (PTP) ×5]

23. 主要文献

- 1) 辻野勲 他. 基礎と臨床. 1985; 19(10), 5093-5118.
- 2) Kihlström I, et al. Arzneimittelforschung. 1987; 37: 43-46.
- 3) Fält A, et al. J Allergy Clin Immunol. 2007; 120(4): 798-802.
- 4) 社内資料：国内第I相試験 (20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.2)
- 5) 社内資料：海外第I相試験 (20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.4)
- 6) Edsbäcker S, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2003; 17(4): 525-536.
- 7) Edsbäcker S, et al. Clin Pharmacokinet. 2004; 43(12): 803-821.
- 8) Dahlberg E, et al. Mol Pharmacol. 1984; 25(1):70-78.
- 9) Jönsson G, et al. Drug Metab Dispos. 1995; 23(1): 137-142.
- 10) Szeftler SJ. J Allergy Clin Immunol. 1999; 104(4 Pt 2): 175-183.
- 11) Seidegård J. Clin Pharmacol Ther. 2000; 68(1): 13-17.

- 12) 社内資料：国内第III相試験 (20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.5)
- 13) 社内資料：海外第III相試験 (20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.8)
- 14) 社内資料：海外第III相試験 (20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.9)
- 15) Linden M, et al. Pulm Pharmacol. 1994; 7(1): 43-47.
- 16) Woolley MJ, et al. J Appl Physiol. 1994; 77(3): 1303-1308.
- 17) Svensjö E, et al. Prog Resp Res. 1985; 19: 173-180.
- 18) Palmen MJHJ, et al. Digestive Diseases and Sciences. 1998; 43: 2518-2525.
- 19) Boyd AJ, et al. Scand J Gastroenterol. 1995; 30(10): 974-981.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

持田製薬株式会社 くすり相談窓口
東京都新宿区四谷1丁目7番地 〒160-8515
TEL 03-5229-3906 0120-189-522
Fax 03-5229-3955

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元 (輸入)



フェリング・ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門二丁目3番17号

26.2 販売元



持田製薬株式会社
東京都新宿区四谷1丁目7番地

1.8.2 効能・効果及びその設定根拠

1.8.2.1 効能又は効果（案）

活動期潰瘍性大腸炎（重症を除く）

1.8.2.2 効能又は効果（案）の設定根拠

本剤は経口副腎皮質ステロイド製剤であり、潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針（令和2年度改訂版）において、経口副腎皮質ステロイド製剤は軽症もしくは中等症潰瘍性大腸炎においてメサラジン製剤で改善が認められない場合や中等症潰瘍性大腸炎で炎症反応が強い場合に寛解導入を目的として使用することが推奨されている。

国内で実施した 000234 試験及び海外で実施した CB-01-02/01 試験及び CB-01-02/02 試験では、経口副腎皮質ステロイド製剤の使用が想定される患者と同じ、軽症から中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者が組み入れられた。

000234 試験では、16 歳から 75 歳の軽症から中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に、主要有効性評価項目の独立中央判定委員会が判定した粘膜所見サブスコアを用いた投与後 8 週時の Ulcerative Colitis Disease Activity Index (UCDAI) 総スコアのベースラインからの変化量について、LOCF を適用し FAS を対象に実施した主解析では本剤 9 mg の 5-ASA 製剤（アサコール 3600 mg）に対する非劣性は、非劣性マージンの 1.3 をわずかに上回り、検証されなかったものの、Completer (FAS) を対象とした感度分析の結果、並びに治験担当医師の判定による粘膜所見サブスコアを用いた解析結果〔FAS 及び Completer (FAS)〕、さらには他の副次評価項目による結果から、日本人の軽症から中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者に対して本剤 9 mg はアサコール 3600 mg と同程度の治療効果を示すと考えられた。また、海外で実施された CB-01-02/01 試験及び CB-01-02/02 試験では 18 歳から 75 歳の軽症から中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に、主要有効性評価項目の臨床的・内視鏡的寛解率において、本剤 9 mg（1 日 1 回投与）のプラセボ（1 日 1 回投与）に対する優越性が検証された。

本剤がステロイド剤であり効果や安全性に関するエビデンスは蓄積されていること、海外 75 カ国以上で本剤が潰瘍性大腸炎の治療として広く使用されている実績があること、さらに民族的要因の評価においても潰瘍性大腸炎患者における民族的な差異はないと考えられることから、本剤 9 mg は日本人の軽症から中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者の寛解導入に対し有効であると判断した。また、国内で実施した臨床試験の結果から、本剤 9 mg は日本人においても忍容性は高く、安全性上の問題はないと考えた。

これらのことから、本剤は、日本人の軽症から中等症の潰瘍性大腸炎患者において寛解導入効果を有すると考え、本剤の効能・効果を「活動期潰瘍性大腸炎（重症を除く）」とした。

1.8.2.3 効能又は効果に関連する注意（案）

「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、メサラジン 3,600 mg を対照とした国内臨床試験で非劣性が検証されていないことを十分に理解した上で、本剤投与の適否を判断すること。

1.8.2.4 効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠

国内第Ⅲ相試験結果に基づき設定した。

1.8.3 用法・用量及びその設定根拠

1.8.3.1 用法及び用量（案）

通常、成人にはブデソニドとして 9 mg を 1 日 1 回朝経口投与する。

1.8.3.2 用法及び用量（案）の設定根拠

国内外の臨床試験をもとに本剤の用法・用量を設定した。

海外第Ⅱ相試験（CRO-03-53 試験）において、軽症から中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者に対し、本剤 9 mg を用いたパイロット試験を実施した結果、本剤 9 mg の 4 週間投与において速やかな臨床的改善及び臨床的寛解が認められ、その臨床効果は 8 週間持続することが示され、本剤 9 mg は潰瘍性大腸炎患者に対し有効かつ安全に投与できると考えられた。CRO-03-53 試験の結果を踏まえ、海外第Ⅲ相試験（CB-01-02/01 試験並びに CB-01-02/02 試験）では、本剤の低用量 6 mg を加え、本剤 6 mg 及び 9 mg の外国人の軽症から中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者における有効性及び安全性を検証した。

CB-01-02/01 及び CB-01-02/02 試験では、本剤 9 mg 及び 6 mg を 1 日 1 回 8 週間投与した際の有効性及び安全性について、いずれもプラセボを対照に、アサコール 2400 mg/日及び Entocort 9 mg/日をそれぞれ参照薬として検討した。主要評価項目である投与後 8 週時に臨床的・内視鏡的寛解が認められた被験者の割合において、6 mg 群とプラセボ群間に統計学的有意差は認められなかったが、本剤 9 mg のプラセボに対する優越性が検証され、これら 2 試験において一貫して本剤 9 mg の優れた寛解導入効果が示された。

また、本剤 3 mg 及び 9 mg を用いて至適用量を確認するためのパイロット試験として実施した海外第Ⅱ相試験（CB-01-02/05 試験）においても本剤 9 mg が至適用量であることが確認された。

上述の海外臨床試験における本剤 6 mg 及び 9 mg の忍容性は良好であり、本剤の用量増加に伴う安全性プロファイルの変化は認められなかった。これらの試験で発現した有害事象のプロファイルは、ブデソニド製剤投与時に見られる既知の安全性プロファイルと一致しており、6 mg 群及び 9 mg 群間においてもおおむね同様であった。

国内で実施された第Ⅰ相試験（000232 試験）では、欧米の承認用法用量である本剤 9 mg/日に加え、6 mg/日及び 15 mg/日の安全性及び薬物動態を日本人及び白人の健康成人を対象に検討した。本剤 6 mg/日、9 mg/日及び 15 mg/日のいずれの用量も日本人及び白人において安全性が問題となることはなかった。薬物動態プロファイルは、いずれの用量とも日本人と白人で類似していたものの、曝露量の平均値は、白人と比較し日本人で高い傾向が認められたことから、国内第Ⅲ相試験では欧米の承認用法用量である本剤 9 mg/日に加え、6 mg/日を検討することとした。

国内第Ⅲ相試験（000234 試験）において、軽症から中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者に 8 週間投与した際の本剤 9 mg/日及び 6 mg/日の有効性及び安全性についてアサコール 3600 mg/日を比較対照薬として検討した。主要評価項目である独立中央判定委員会の判定による粘膜所見サブスコアを用いた投与後 8 週時の UCDAI 総スコア（FAS）は、9 mg 群及びアサコール群のいずれもベースラインから統計学的に有意に改善した。一方、6 mg 群ではベースラインから統計学的に有意な改善は認められず、用量相関的な UCDAI 総スコアの改善が示された。また、主要評価項目の主解析において、本剤 9 mg の

アサコール 3600 mg に対する非劣性は、非劣性マージンの 1.3 をわずかに上回り、検証されなかったものの、Completer (FAS) を対象とした主要評価項目の感度分析、並びに、治験担当医師の判定による粘膜所見サブスコアでは FAS、Completer (FAS) のいずれの集団においても、9 mg 群とアサコール群の変化量の差の 95%信頼区間の上限値は事前に規定した非劣性マージンの 1.3 を下回った。したがって、本剤 9 mg の寛解導入効果は、アサコール 3600 mg と臨床的に同様であることが考えられた。

安全性においては、本剤の忍容性は良好であり、対照薬のアサコール及び既存のブデソニド製剤の安全性プロファイルと同様であったことから、新たに懸念すべき安全性上の問題は認められなかった。さらに日本人集団において本剤特有の有害事象の発現は認められず、日本人及び外国人において安全性に特筆すべき差は認められなかった。

以上のことから、軽症から中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者に対する本剤の用法及び用量を、海外での承認用法及び用量と同じ 9 mg/日とした。

1.8.3.3 用法及び用量に関連する注意（案）

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。

1.8.3.4 用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠

国内臨床試験では本剤 9 mg/日を 8 週間以上投与した際の有効性・安全性は検討していないため、「用法及び用量に関連する注意」の項として、投与開始 8 週間を目安に投与継続の必要性について検討するよう注意喚起することとした。

また、本剤は糖質コルチコイドであるブデソニドを結腸全体にて薬物が持続的に放出するよう設計された製剤のため、局所に作用し、糖質コルチコイドの全身作用は弱いとされているものの、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から、漫然と投与を継続しないよう添付文書において注意喚起することが適切であるため、設定した。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

非臨床及び臨床試験成績に基づき、本剤の企業中核データシート（Company Core Data Sheet : CCDS）並びに類薬（副腎皮質ステロイド剤）の「使用上の注意」の記載内容等を参考に設定した。

1.8.4.1 禁忌（次の患者には投与しないこと）

1.8.4.1.1 禁忌（次の患者には投与しないこと）（案）

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. デスマプレシン酢酸塩水和物（男性における夜間多尿による夜間頻尿）を投与中の患者

1.8.4.1.2 禁忌（次の患者には投与しないこと）の設定根拠

1. 過去に過敏症の既往がある場合、より重篤な過敏症反応が発現する可能性があることから設定した。
2. デスマプレシン酢酸塩水和物（ミニリンメルト）（男性における夜間多尿による夜間頻尿）の添付文書において、副腎皮質ステロイド剤（注射剤、経口剤、吸入剤、注腸剤、坐剤）が併用禁忌薬とされていることを踏まえ、本剤の禁忌及び併用禁忌薬に「デスマプレシン酢酸塩水和物（ミニリンメルト）（男性における夜間多尿による夜間頻尿）」を設定した。

本剤は腸管で局所的に作用し、全身に対する生物学的利用率が低い（10～20%程度）ことが確認されているため、本剤は相互作用や有害事象に関して、他の全身及び吸入投与の副腎皮質ステロイドと同様ではないと考えられるものの、機序は不明であるが、デスマプレシン酢酸塩水和物と一部の副腎皮質ステロイド（全身性及び吸入）との併用で相互作用が確認されたとの海外報告があり、本剤とデスマプレシン酢酸塩水和物との併用により低ナトリウム血症発現のリスクが増す可能性が否定できないことから設定した。

1.8.4.2 重要な基本的注意

1.8.4.2.1 重要な基本的注意（案）

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、消化性潰瘍、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) 本剤を長期間投与した場合に、全身性の副作用があらわれる可能性があるため、漫然と投与しないこと。
 - (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。
 - (3) 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ため留意すること。
 - (4) 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. 本剤中止時又は全身作用の強いステロイド剤から本剤に変更する場合、血中のステロイド濃度の変化に伴い筋肉痛、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。
3. 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。

1.8.4.2.2 重要な基本的注意（案）の設定根拠

1. 本剤は局所作用性の副腎皮質ステロイドであるため全身性の有害事象のリスクは低いと考えられるが、副腎皮質ステロイドにおいて一般的に認められる副作用が発現する可能性が考えられることから、CCDS 及び類薬の記載を参考に設定した。
 - (1) 一般的に副腎皮質ステロイド剤が長期投与された場合、副腎皮質機能の抑制による様々な全身性の作用があらわれることが知られていることから、CCDS 及び類薬の記載を参考に設定した。
 - (2) 副腎皮質機能の抑制に伴い、体内のコルチゾールが不足した場合、事故、手術等の強いストレスを誘因として急性副腎不全が引き起こされる可能性があるため設定した。
 - (3) 副腎皮質ステロイド剤を投与中に水痘又は麻疹に感染し、副腎皮質ステロイド剤の免疫抑制作用による症状が増悪し、重篤な経過をたどったとの報告があるため設定した(1)。
 - (4) 免疫抑制状態にある患者への生ワクチンの投与は、ワクチン由来の感染を引き起こすリスクが高くなること、及びその症状が増悪又は持続するおそれがあることから設定した。
2. 本剤中止時又は全身作用の強い副腎皮質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引き起こされる可能性があることから、CCDS 及び類薬の記載を参考に設定した。
3. 全身作用の強い副腎皮質ステロイド剤から本剤に変更する場合、全身作用の強い副腎皮質ステロイド剤によってコントロールされていたアレルギー反応（例えば鼻炎、湿疹など）が顕在化する可能性があることから、本剤の CCDS 及び類薬の記載を参考に設定した。

1.8.4.3 特定の背景を有する患者に関する注意

1.8.4.3.1 合併症・既往歴等のある患者（案）

1. 感染症の患者

症状が増悪するおそれがある。

2. B 型肝炎ウイルスキャリアの患者

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。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。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。

1.8.4.3.2 合併症・既往歴等のある患者（案）の設定根拠

1. 本剤は全身性の副腎皮質ステロイド剤に比べて影響は少ないと考えられるが、副腎皮質ステロイド剤の免疫抑制作用により感染症の症状が増悪する可能性が考えられることから設定した。
2. B型肝炎ウイルスキャリアの患者に副腎皮質ステロイド剤を投与することにより、B型肝炎ウイルスの増殖（再活性化）のリスクがあることが知られていることから設定した。

1.8.4.3.3 肝機能障害患者（案）

中等度以上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。肝機能障害患者を対象とした本剤の臨床試験は実施していない。

1.8.4.3.4 肝機能障害患者（案）の設定根拠

肝機能の低下は肝臓での本剤の代謝を低下させ、腎臓を介して排泄される糖質コルチコイド代謝産物が少なくなる。その結果、血漿中の本剤の濃度が上昇し、全身性副作用が増大する可能性があることから設定した。

1.8.4.3.5 妊婦（案）

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

1.8.4.3.6 妊婦（案）の設定根拠

経ロブデソニド剤投与後の妊娠の結果に関するデータはないが、動物実験において、他の副腎皮質ステロイドと同様に、高濃度の本剤の曝露により、胎児死亡及び胎児発育異常が認められていることから設定した。

1.8.4.3.7 授乳婦（案）

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤は乳汁中へ移行するとの報告がある。

1.8.4.3.8 授乳婦（案）の設定根拠

本剤は乳汁中へ移行するとの報告があるため設定した。

1.8.4.3.9 小児等（案）

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

1.8.4.3.10 小児等（案）の設定根拠

臨床試験において、18歳未満の患者における使用経験はないため設定した。

1.8.4.3.11 高齢者（案）

状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

1.8.4.3.12 高齢者（案）の設定根拠

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が低下し、結果としてステロイドの全身への曝露量及び作用が高まり、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。

1.8.4.4 相互作用

本剤は、主として代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。

1.8.4.4.1 併用禁忌（併用しないこと）（案）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デスモプレシン酢酸塩水和物 （ミニリンメルト）（男性にお ける夜間多尿による夜間頻尿）	低ナトリウム血症が発現するお それがある。	機序不明。

1.8.4.4.2 併用禁忌（併用しないこと）（案）の設定根拠

禁忌の第2項参照。

1.8.4.4.3 併用注意（併用に注意すること）（案）

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、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、グレープフルーツに含ま れる成分が、CYP3A4 を抑制 するためと考えられる。

1.8.4.4.4 併用注意（併用に注意すること）（案）の設定根拠

【CYP3A4 阻害剤】 【グレープフルーツ、グレープフルーツジュース】

本剤は主に CYP3A4 により肝臓で代謝される。CYP3A4 阻害剤及びグレープフルーツは CYP3A4 に
対する阻害作用を示すため、本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇すると考えられ、全身性の副作用
があらわれるリスクが上昇する可能性があることから設定した。

1.8.4.5 副作用

次の副作用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。

1.8.4.5.1 その他の副作用（案）

	2～5%未満	2%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症		乳房膿瘍、感染性腸炎、乳腺炎、口腔ヘルペス	インフルエンザ
血液及びリンパ系障害			白血球増加症
免疫性障害			アナフィラキシー反応
内分泌障害			クッシング様症状、小児の成長遅延
代謝及び栄養障害			低カリウム血症
精神障害		不眠症、睡眠障害	気分変化、神経過敏、気分動揺、うつ病、精神運動亢進、不安、攻撃性
神経系障害			頭痛、浮動性めまい、振戦
眼障害			白内障、緑内障、霧視
心臓障害			動悸
胃腸障害	潰瘍性大腸炎増悪	腹部膨満、口唇炎	悪心、上腹部痛、腹痛、口内乾燥、消化不良、鼓腸
皮膚及び皮下組織障害		ざ瘡、湿疹	蕁麻疹、発疹、斑状出血
筋骨格系及び結合組織障害			筋肉痛、背部痛、筋痙縮
腎及び尿路障害		蛋白尿	
生殖系及び乳房障害		月経障害	
一般・全身障害及び投与部位の状態		末梢性浮腫	疲労
臨床検査		白血球数増加、尿中白血球陽性	血中コルチゾール減少

1.8.4.5.2 その他の副作用（案）の設定根拠

本剤の国内第Ⅲ相試験（000234 試験）において報告された副作用及び本剤の CCDS に記載されている副作用情報に基づき設定した。なお、CCDS に基づいて記載した副作用のうち、国内臨床試験で発現しなかった事象を頻度不明欄に記載した。

なお、国内臨床試験において報告された潰瘍性大腸炎は原疾患の悪化であったことから、事象名として MedDRA LLT「潰瘍性大腸炎増悪」を用いた。潰瘍性大腸炎の増悪は、潰瘍性大腸炎患者の臨床経過においてよく認められる症状として知られている。

1.8.4.6 適用上の注意

1.8.4.6.1 薬剤調製時の注意（案）

本剤を分割したり、乳鉢による粉碎は行わないこと。

1.8.4.6.2 薬剤調製時の注意（案）の設定根拠

本剤の製剤的有用性を保つための注意喚起のため設定した。

1.8.4.6.3 薬剤交付時の注意（案）

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

1.8.4.6.4 薬剤交付時の注意（案）の設定根拠

ブリスターシートの誤飲により、同様の合併症併発が懸念されるため、「PTP の誤飲対策について」（日薬連発第 240 号、平成 8 年 3 月 27 日）に基づき設定した。

1.8.4.6.5 薬剤投与時の注意（案）

本剤は放出制御製剤であることより、かまずに服用すること。

1.8.4.6.6 薬剤投与時の注意（案）の設定根拠

本剤の製剤的有用性を保つための注意喚起のため設定した。

1.8.4.6.7 薬剤投与後の注意（案）

便中に錠剤が認められることがある。

1.8.4.6.8 薬剤投与後の注意（案）の設定根拠

海外臨床試験（CRO-PK-03-105 試験）で報告があるため設定した。

1.8.5 参考文献

- (1) Stanbury RM, Graham EM: Systemic corticosteroid therapy-side effects and their management. Br J Ophthalmol., 1998; 82: 704-8

1.9 一般的名称に係る文書

目次

1.9.1	医薬品一般の名称 (JAN).....	3
1.9.2	国際一般名 (INN)	3

1.9.1 医薬品一般的名称 (JAN)

第 15 改正日本薬局方（平成 18 年 3 月 31 日厚生労働省告示第 285 号）において、医薬品の日本名命名法が変更された。これに伴い、第 15 改正日本薬局方に収載されていない医薬品に係る JAN についても、平成 18 年 3 月 31 日付薬食審査発第 0331013 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「日本薬局方の日本名命名法の変更に伴う医薬品の一般的名称（JAN）の取扱いについて」において、新命名法に従い変更することとされ、本薬の JAN は、平成 21 年 3 月 31 日付薬食審査発第 0331004 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「我が国における医薬品の一般的名称の変更について（その 2）」にて、その変更が通知され、下記のとおりとなった。

JAN（日本名）ブデソニド

JAN（英 名）Budesonide

1.9.2 国際一般名 (INN)

Supplement to WHO Chronicle, Vol.31, No.3, 1977, Proposed INN: List 37 において、以下のとおり掲載されている。

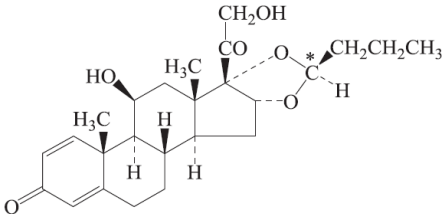
budesonide

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

目次

1.10.1	毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（現行）	3
1.10.2	毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（追加）	9

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	パルミコートタービューヘイラー、パルミコート吸入液：気管支喘息
用 法 ・ 用 量	<パルミコートタービューヘイラー> 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 100μg 1 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		
		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		
		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		

毒	性	慢性	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	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	227	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

毒	性	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 板の軽度変化、骨髓 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
			幼若 イヌ (5 週齢)	3 ヶ月	吸入	1.6, 8, 40	1.6	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
			幼若 ラット	6 ヶ月	吸入	7.3, 211	<7.3	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

副 作 用	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使用成績調査） 副作用発現率 48 例／1171 例＝4.1%	
	副作用の種類	例数
	嗄声	11
	咽喉頭疼痛	6
	咳嗽	6
	口腔カンジダ症	3
	咽喉刺激感	3
	悪心	3 等
	パルミコートタービュヘイラー（小児を対象とした臨床試験） 副作用発現率 4 例／123 例＝3.3%	
	副作用の種類	例数
	嗄声	2 等
	パルミコートタービュヘイラー（小児を対象とした特定使用成績調査） 副作用発現率 5 例／277 例＝1.8%	
	副作用の種類	件数
	急性扁桃炎	1
	気管支炎	1
	口腔カンジダ症	1 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
	口腔咽頭痛	2 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
	精神運動亢進	16
	口腔カンジダ症	14
	咽喉頭疼痛	11 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
	喘息	9
	上気道の炎症	8 等

会	社	アストラゼネカ株式会社	製剤：輸入 パルミコート 100µg タービュヘイラー112 吸入 パルミコート 200µg タービュヘイラー56 吸入 パルミコート 200µg タービュヘイラー112 吸入 パルミコート吸入液 0.25mg パルミコート吸入液 0.5mg
---	---	-------------	--

- 毒性：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：パルミコートタービュヘイラー添付文書（2018 年 3 月改訂）、パルミコート吸入液添付文書（2017 年 6 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）

化学名・別名							
構 造 式							
効 能 ・ 効 果	活動期潰瘍性大腸炎（重症を除く）						
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。						
劇薬等の指定							
市販名及び有効成分・分量	製剤：コレチメント錠 9 mg（1 錠中、ブデソニド 9 mg を含有）						
毒 性	単回 投与	動物種	投与経路		LD ₅₀ 値（mg/kg）		主な所見
		マウス	皮下投与		雄 35		活動性低下、立毛、 全身性浮腫
		マウス	経口投与		雌雄 > 800		報告なし
		ラット	皮下投与		雄 15.1 雌 20.3		報告なし
		ラット	経口投与		雄 > 400		報告なし
	反復 投与	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	1 ヶ月	経口	50, 500, 5000, 50000	< 50	≥ 50; 体重減少、白血 球数減少、副腎及び リンパ器官の萎縮、 消化管潰瘍 ≥ 5000; 死亡、肝脂肪 沈着増加
		ラット	26 週	皮下	5, 20, 80	< 5	≥ 5; 体重減少、子宮 拡張、副腎重量減 少、肝細胞空胞化、 子宮拡張 ≥ 20; リンパ器官萎 縮、腺房過形成、乳 腺分泌
		ラット	26 週間	皮下	0.01, 0.1, 5.0	0.1	5; 副腎重量減少

		ウサギ	1 ヶ月	皮下	25, 100	< 25	≥ 25; 体重減少、副腎萎縮、胸腺退化、子宮内膜肥厚
		イヌ	1 ヶ月	経口	10, 100, 1000	10	≥ 100; 血漿コルチコール濃度減少、副腎及びリンパ器官の萎縮、肝グリコーゲン増加 1000; 血清 ALP 及び ALT 増加
		サル	4 週	経口	18 mg/animal (Budesonide MMX™ 及び 9 mg tablet Entocort 3 mg capsule)	該当なし	18; 胸腺重量減少、リンパ器官細胞減少及び萎縮 2 つの製剤間に投薬に関連した差はなし
		サル	26 週	経口	500, 2000, 5000	< 500	≥ 500; 体重増加抑制 5000; 血清コルチゾール減少、血糖増加、胸腺及び副腎の重量減少、胸腺細胞減少

副 作 用	副作用発現率（臨床検査値異常を含む） 12 例／92 例＝13.0% 上記発現率は、臨床試験結果（潰瘍性大腸炎を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験）より算出した。 <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th><th>例数（%）</th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>潰瘍性大腸炎</td><td>2 例（2.2%）</td></tr> <tr><td>乳房膿瘍</td><td>1 例（1.1%）</td></tr> <tr><td>感染性腸炎</td><td>1 例（1.1%）</td></tr> <tr><td>乳腺炎</td><td>1 例（1.1%）</td></tr> <tr><td>口腔ヘルペス</td><td>1 例（1.1%）</td></tr> <tr><td>不眠症</td><td>1 例（1.1%）</td></tr> <tr><td>睡眠障害</td><td>1 例（1.1%）</td></tr> <tr><td>腹部膨満</td><td>1 例（1.1%）</td></tr> <tr><td>口唇炎</td><td>1 例（1.1%）</td></tr> <tr><td>ざ瘡</td><td>1 例（1.1%）</td></tr> <tr><td>湿疹</td><td>1 例（1.1%）</td></tr> <tr><td>蛋白尿</td><td>1 例（1.1%）</td></tr> <tr><td>月経障害</td><td>1 例（1.1%）</td></tr> <tr><td>末梢性浮腫</td><td>1 例（1.1%）</td></tr> <tr><td>白血球数増加</td><td>1 例（1.1%）</td></tr> <tr><td>尿中白血球陽性</td><td>1 例（1.1%）</td></tr> </tbody> </table>	副作用の種類	例数（%）	潰瘍性大腸炎	2 例（2.2%）	乳房膿瘍	1 例（1.1%）	感染性腸炎	1 例（1.1%）	乳腺炎	1 例（1.1%）	口腔ヘルペス	1 例（1.1%）	不眠症	1 例（1.1%）	睡眠障害	1 例（1.1%）	腹部膨満	1 例（1.1%）	口唇炎	1 例（1.1%）	ざ瘡	1 例（1.1%）	湿疹	1 例（1.1%）	蛋白尿	1 例（1.1%）	月経障害	1 例（1.1%）	末梢性浮腫	1 例（1.1%）	白血球数増加	1 例（1.1%）	尿中白血球陽性	1 例（1.1%）
副作用の種類	例数（%）																																		
潰瘍性大腸炎	2 例（2.2%）																																		
乳房膿瘍	1 例（1.1%）																																		
感染性腸炎	1 例（1.1%）																																		
乳腺炎	1 例（1.1%）																																		
口腔ヘルペス	1 例（1.1%）																																		
不眠症	1 例（1.1%）																																		
睡眠障害	1 例（1.1%）																																		
腹部膨満	1 例（1.1%）																																		
口唇炎	1 例（1.1%）																																		
ざ瘡	1 例（1.1%）																																		
湿疹	1 例（1.1%）																																		
蛋白尿	1 例（1.1%）																																		
月経障害	1 例（1.1%）																																		
末梢性浮腫	1 例（1.1%）																																		
白血球数増加	1 例（1.1%）																																		
尿中白血球陽性	1 例（1.1%）																																		
会 社	フェリング・ファーマ株式会社 製剤：輸入																																		

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬（ブデソニド、XXXXXXXXXX）

3.2.S.1 一般情報（ブデソニド、XXXXXXXXXX）

項番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.S.1.1	Nomenclature	フランス	海外	評価
3.2.S.1.2	Structure	フランス	海外	評価
3.2.S.1.3	General Properties	フランス	海外	評価

3.2.S.2 製造（ブデソニド、XXXXXXXXXX）

項番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.S.2.1	Manufacturer	フランス	海外	評価
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls	フランス	海外	評価
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（ブデソニド、XXXXXXXXXX）

項番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure	フランス	海外	評価
3.2.S.3.2	Impurities	フランス	海外	評価

3.2.S.4 原薬の管理（ブデソニド、XXXXXXXXXX）

項番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.S.4.1	Specification	フランス	海外	評価
3.2.S.4.2	Analytical Procedure	フランス	海外	評価
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures	フランス	海外	評価
3.2.S.4.4	Batch Analyses	フランス、イタリア	海外	評価
3.2.S.4.5	Justification of Specification	フランス	海外	評価

3.2.S.5 標準品又は標準物質（ブデソニド、XXXXXXXXXX）

項番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	フランス	海外	評価

3.2.S.6 容器及び施栓系（ブデソニド、XXXXXXXXXX）

項番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.S.6	Container Closure System	フランス	海外	評価

3.2.S.7 安定性（ブデソニド、XXXXXXXXXX）

項番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions	フランス	海外	評価
3.2.S.7.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	フランス	海外	評価
3.2.S.7.3	Stability Data	フランス	海外	評価

3.2.P 製剤（コレチメント錠、錠剤）

3.2.P.1 製剤及び処方（コレチメント錠、錠剤）

項番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product	イタリア	海外	評価

3.2.P.2 製剤開発の経緯（コレチメント錠、錠剤）

項番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.P.2	Pharmaceutical Development	イタリア	海外	評価

3.2.P.3 製造（コレチメント錠、錠剤）

項番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.P.3.1	Manufacturer(s)	イタリア	海外	評価
3.2.P.3.2	Batch Formula	イタリア	海外	評価
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls	イタリア	海外	評価
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	イタリア	海外	評価
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation	イタリア	海外	評価

3.2.P.4 添加剤の管理（コレチメント錠、錠剤）

項番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.P.4.1	Specifications (Excipients)	イタリア	海外	評価
3.2.P.4.2	該当なし	—	—	—
3.2.P.4.3	該当なし	—	—	—
3.2.P.4.4	該当なし	—	—	—
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin	イタリア	海外	評価
3.2.P.4.6	該当なし	—	—	—

3.2.P.5 製剤の管理（コレチメント錠、錠剤）

項番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.P.5.1	Specification(s)	イタリア	海外	評価
3.2.P.5.2	Analytical Procedure	イタリア	海外	評価
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedure	イタリア	海外	評価
3.2.P.5.4	Batch Analyses	イタリア	海外	評価
3.2.P.5.5	Characterisation of Impurities	イタリア	海外	評価
3.2.P.5.6	Justification of Specification(s)	イタリア	海外	評価

3.2.P.6 標準品又は標準物質（コレチメント錠、錠剤）

項番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	イタリア	海外	評価

3.2.P.7 容器及び施栓系（コレチメント錠、錠剤）

項番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.P.7	Container Closure System	イタリア	海外	評価

3.2.P.8 安定性（コレチメント錠、錠剤）

項番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion	イタリア	海外	評価
3.2.P.8.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	イタリア	海外	評価
3.2.P.8.3	Stability Data	イタリア	海外	評価

3.2.A その他

3.2.A.1 製造施設及び設備（コレチメント錠、錠剤）

項番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
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（コレチメント錠、錠剤）

項番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation	イタリア	海外	評価

3.2.A.3 添加剤

項番号	資料名	試験実施場所	国内/海外	評価/参考
3.2.A.3	該当なし	—	—	—

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

4.2.3 毒性試験

4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	資料名	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	評価/ 参考
4.2.3.2-1	CB-01-02 - BUDESONIDE MMX™ 9 MG EXTENDED RELEASE TABLETS: A 28-DAY ORAL TOXICITY STUDY IN CYNOMOLGUS MONKEYS FOLLOWED BY A 14-DAY RECOVERY PERIOD		2011年11月～ 2012年11月	(カナダ)	海外	評価

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

資料番号	資料名	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	評価/ 参考
4.2.3.7.6-1	17-carboxybudesonide: 90-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study with Toxicokinetics and 28-Day Recovery Period in Beagle Dogs		2011年11月～ 2012年11月	(チェコ)	海外	評価
4.2.3.7.6-2	BUDESONIDE AND 17-CARBOXYBUDESONIDE DEGRADATION PRODUCT: STRUCTURE-ACTIVITY HAZARD IDENTIFICATION SCREEN USING DEREK		2011年11月～ 2012年11月	(ハンガリー)	海外	参考
4.2.3.7.6-3	17-carboxybudesonide: Bacterial Reverse Mutation Test		2011年11月～ 2012年11月	(チェコ)	海外	評価
4.2.3.7.6-4	17-carboxybudesonide: In Vitro Chromosomal Aberration Test		2011年11月～ 2012年11月	(チェコ)	海外	評価

4.3 参考文献

資料番号	資料名
4.3-1	Miller-Larsson A, Gustafsson B, Persson CGA, Brattsand R. Gut mucosal uptake and retention characteristics contribute to the high intestinal selectivity of budesonide compared with prednisolone in the rat. Aliment Pharmacol Ther. 2001;15(12):2019-25.
4.3-2	Lichtenstein GR, Kamm MA, Sandborn WJ, Lyne A, Joseph RE. MMX mesalazine for the induction of remission of mild-to-moderately active ulcerative colitis: Efficacy and tolerability in specific patient subpopulations. Aliment Pharmacol Ther. 2008;27(11):1094-102.
4.3-3	Fiorino G, Fries W, De La Rue SA, Malesci AC, Repici A, Danese S. New drug delivery systems in inflammatory bowel disease: MMX™ and tailored delivery to the gut. Curr Med Chem. 2010;17(17):1851-7.
4.3-4	ゼンタコート®カプセル3mg [医薬品インタビューフォーム]. ゼリア新薬工業株式会社; 2020 Sep.
4.3-5	レクタブル®2mg注腸フォーム14回 [医薬品インタビューフォーム]. EAファーマ株式会社; 2021 Mar.
4.3-6	パルミコート®100µgタービュヘイラー112吸入／パルミコート®200µgタービュヘイラー56吸入／パルミコート®200µgタービュヘイラー112吸入 [医薬品インタビューフォーム]. アストラゼネカ株式会社; 2020 Aug.
4.3-7	パルミコート®吸入液0.25mg／パルミコート®吸入液0.5mg [医薬品インタビューフォーム]. アストラゼネカ株式会社; 2020 Aug.
4.3-8	FDA Center for Drug Evaluation and Research. NDA 21-324. Summary Basis of Approval of Entocort™ Capsules, Pharmacology Review. 2001.
4.3-9	Dahlberg E, Thalén A, Brattsand R, Gustafsson JA, Johansson U, Roempke K, et al. Correlation between chemical structure, receptor binding, and biological activity of some novel, highly active, 16 alpha, 17 alpha-acetal-substituted glucocorticoids. Mol Pharmacol. 1984;25(1):70-8.

4.3-10	Fredin MF, Ulfhammer E, Rhedin M, Melgar S, Mellgård B, Peterson A. Anti-inflammatory effects of budesonide in intestinal epithelial cells. <i>Pharmacol Res.</i> 2005;52(5):422-8.
4.3-11	Göke MN, Schneider M, Beil W, Manns MP. Differential glucocorticoid effects on repair mechanisms and NF-κB activity in the intestinal epithelium. <i>Regul Pept.</i> 2002;105(3):203-14.
4.3-12	Schreiber S, Shottelius A, Baumann J, Helwig U, Rückert Y, Koop I, et al. Immunopharmacology of budesonide induced inhibition of pro-inflammatory cytokine secretion by IBD mononuclear phagocytes. <i>Gastroenterology.</i> 1996;110:A1011.
4.3-13	Zhao Y, Leung PC, Woo KS, Chen GG, Wong YO, Liu SX, et al. Inhibitory effects of budesonide, desloratadine and dexamethasone on cytokine release from human mast cell line (HMC-1). <i>Inflamm Res.</i> 2004;53(12):664-9.
4.3-14	Oddera S, Silvestri M, Sacco O, Lantero S, Morelli MC, Rossi GA. Effects of "systemic" budesonide concentrations on <i>in vitro</i> allergen-induced activation of blood mononuclear cells isolated from asthmatic patients. <i>Allergy.</i> 1995;50(5):397-404.
4.3-15	Ekström GM. Oxazolone-induced colitis in rats: Effects of budesonide, cyclosporin A, and 5-animosalicylic acid. <i>Scand J Gastroenterol.</i> 1998;33(2):174-9.
4.3-16	Ekström GM and Andersson SE. Plasma exudation, hyperaemia, and epithelial permeability in rats with oxazolone-induced colitis: Modulatory effects of budesonide. <i>Scand J Gastroenterol.</i> 2000;35(2):190-7.
4.3-17	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. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 1994;8(4):433-41.
4.3-18	Palmen MJHJ, Dieleman LA, Soesatyo M, Peña AS, Meuwissen SGM, van Rees EP. Effects of local budesonide treatment on the cell-mediated immune response in acute and relapsing colitis in rats. <i>Dig Dis Sci.</i> 1998;43(11):2518-25.
4.3-19	Boyd AJ, Sherman IA, Saibil FG. Effects of plain and controlled-ileal-release budesonide formulations in experimental ileitis. <i>Scand J Gastroenterol.</i> 1995;30(10):974-81.
4.3-20	Alvaro D, Gigliozzi A, Marucci L, Alpini G, Barbaro B, Monterubbianesi R, et al. Corticosteroids modulate the secretory processes of the rat intrahepatic biliary epithelium. <i>Gastroenterology.</i> 2002;122(4):1058-69.
4.3-21	西村敬治, 小林文夫, 西森司雄, 森襄, 富家弘子. Budesonideの一般薬理試験. 基礎と臨床. 1985;19(9):4479-507.
4.3-22	Edsbäcker S, Andersson T. Pharmacokinetics of budesonide (Entocort EC) capsules for Crohn's disease. <i>Clin Pharmacokinet.</i> 2004;43(12):803-21
4.3-23	Jendbro M, Johansson C-J, Strandberg P, Falk-Nilsson H, Edsbäcker S. Pharmacokinetics of budesonide and its major ester metabolite after inhalation and intravenous administration of budesonide in the rat. <i>Drug Metab and Disp.</i> 2001;29:769-76.
4.3-24	Ryrfeldt A, Tönnesson M, Nilsson E, Wikby A. Pharmacokinetic studies of a potent glucocorticoid (budesonide) in dogs by high-performance liquid chromatography. <i>J Steroid Biochem.</i> 1979;10(3):317-24.
4.3-25	Andersson P, Appelgren LE, Ryrfeldt A. Tissue distribution and fate of budesonide in the mouse. <i>Acta Pharmacol Toxicol (Copenh).</i> 1986 ;59(5):392-402.
4.3-26	Ryrfeldt A, Andersson P, Edsbäcker S, Tönnesson M, Davies D, Pauwels R. Pharmacokinetics and metabolism of budesonide, a selective glucocorticoid. <i>Eur J Respir Dis Suppl.</i> 1982;122:86-95.
4.3-27	Andersson P, Brattsand R, Edsbäcker S, Källström L, Ryrfeldt A. Biotransformation rate (<i>in vitro</i>) and systemic potency (<i>in vivo</i>) of the topical glucocorticoid budesonide in male and female rats. <i>J Steroid Biochem.</i> 1982;17(6):703-6.
4.3-28	Edsbäcker S, Andersson P, Lindberg C, Paulson J, Ryrfeldt A, Thalén A. Liver metabolism of budesonide in rat, mouse, and man. Comparative aspects. <i>Drug Metab Dispos.</i> 1987;15(3):403-11.
4.3-29	Jönsson G, Åström A, Andersson P. Budesonide is metabolized by cytochrome P450 3A (CYP3A) enzymes in human liver. <i>Drug Metab Dispos.</i> 1995;23(1):137-42.
4.3-30	Tunek A, Sjödin K, Hallström G. Reversible formation of fatty acid esters of budesonide, an antiasthma glucocorticoid, in human lung and liver microsomes. <i>Drug Metab Dispos.</i> 1997;25(11):1311-7.
4.3-31	Zimmermann C, van Waterschoot RAB, Harmsen S, Maier A, Gutmann H, Schinkel AH. PXR-mediated induction of human CYP3A4 and mouse Cyp3a11 by the glucocorticoid budesonide. <i>Eur J Pharm Sci.</i> 2009;36(4-5):565-71.

4.3-32	Khan AA, Chow ECY, van Loenen-Weemaes AMA, Porte RJ, Pang KS, Groothuis GMM. Comparison of effects of VDR versus PXR, FXR and GR ligands on the regulation of CYP3A isozymes in rat and human intestine and liver. Eur J Pharm Sci. 2009;37(2):115-25.
4.3-33	伊藤位一, 中岡農, 岩波黄葵, 本村昌次, 小原要, 藤井登志之 他. Budesonideの毒性試験 (第1報) —急性毒性試験— 基礎と臨床. 1985;19(9):4377-87.
4.3-34	Ekman L, Kihlström I, Ryrfeldt A. Toxicity study of the new glucocorticosteroid budesonide in rats. Arzneimittelforschung. 1987;37(1):37-42.
4.3-35	藤井登志之, 山下達雄, 宮前陽一, 天正明. Budesonideの毒性試験 (第4報) —変異原性試験— 基礎と臨床. 1985;19(9):4465-9.
4.3-36	Ryrfeldt A, Squire RA, Ekman L. Liver tumors in male rats following treatment with glucocorticosteroids. Toxicol Pathol. 1992;20(1):115-7.
4.3-37	辻野勲, 古川茂典, 守永太賀彦, 齒黒重樹, 藤井登志之, 冨家弘子. Budesonideの毒性試験 (第6報) —生殖試験— 基礎と臨床. 1985;19(10):5093-118.
4.3-38	Kihlström I, Lundberg C. Teratogenicity study of the new glucocorticosteroid budesonide in rabbits. Arzneimittelforschung. 1987;37(1):43-6.
4.3-39	Entocort [®] CR Summary of Product Characteristics. Tillotts Pharma GmbH 2017.
4.3-40	Watanabe C, Ishizuka Y, Nagao T. Palatal slit and cleft palate in rats treated with glucocorticoids II. Comparative teratogenicity of prednisolone, triamcinolone acetonide and hydrocortisone. Cong. Anom. 1995;35(1):133-40.
4.3-41	Johnson JWC, Mitzner W, Beck JC, London WT, Sly DL, Lee PA, et al. Long-term effects of betamethasone on fetal development. Am J Obstet Gynecol 1981; 141(8):1053-64.
4.3-42	Uno H, Lohmiller L, Thieme C, Kemnitz JW, Engle MJ, Roecker EB, et al. Brain damage induced by prenatal exposure to dexamethasone in fetal rhesus macaques. I. Hippocampus. Dev Brain Res. 1990;53(2):157-67.
4.3-43	Slotkin TA, Lappi SE, McCook EC, Tayyeb MI, Eylers JP, Seidler FJ. Glucocorticoids and the development of neuronal function: Effects of prenatal dexamethasone exposure on central noradrenergic activity. Biol Neonate 1992;61(5):326-36.
4.3-44	Entocort EC TM Capsules. Label. Astra Zeneca 2001.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.2 臨床試験一覧表

5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

資料番号	資料名	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	電子申請 データ提出 の有無
5.3.1.1-1	Bioavailability profile of a new MMX™ Budesonide extended release (6, 9 mg tablets) formulation compared vs. a controlled ileal release formulation, Entocort® 3×3 mg capsules, in healthy volunteers (CRO-PK-06-178)		2011年11月～ 2012年11月	(スイス)	海外	J Int Med Res. 2013 Apr;41(2):386-94	参考	無

5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

資料番号	資料名	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	電子申請 データ提出 の有無
—	該当なし	—	—	—	—	—	—	—

5.3.1.3 *In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書

資料番号	資料名	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	電子申請 データ提出 の有無
—	該当なし	—	—	—	—	—	—	—

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	資料名	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	電子申請 データ提出 の有無
—	該当なし	—	—	—	—	—	—	—

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

資料番号	資料名	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	電子申請 データ提出 の有無
—	該当なし	—	—	—	—	—	—	—

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

資料番号	資料名	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	電子申請 データ提出 の有無
—	該当なし	—	—	—	—	—	—	—

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

資料番号	資料名	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	電子申請 データ提出 の有無
—	該当なし	—	—	—	—	—	—	—

5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書

5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書

資料番号	資料名	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	電子申請 データ提出 の有無
5.3.3.1-1	A Phase I, Single-blind, Randomised, Placebo-controlled, Single-dose, Single-centre Trial assessing the Pharmacokinetic Profile, Safety and Tolerability of FE 999315 in Healthy Japanese and Caucasian Men (000232)	フェリング・ファーマ株式会社	2000年11月～ 2001年11月	██████████ ██████████	国内	—	評価	有
5.3.3.1-2	Single dose, pharmacoscintigraphic and kinetic study of the gastrointestinal transit and release of a ¹⁵² Sm-labelled controlled release formulation of budesonide in fasting male healthy volunteers (CRO-01-28)	██████████	2002年8月	██████████ (オーストラリア)	海外	Br J Clin Pharmacol. 2006 Jan; 61(1): 31-38	参考	無
5.3.3.1-3	Multiple dose pharmacokinetics and food effect study of a new budesonide 9 mg extended release oral formulation in male healthy volunteers (CRO-PK-03-105)	██████████	2003年5月～ 2003年6月	██████████ (スイス)	海外	Br J Clin Pharmacol. 2006 Jan; 61(1): 31-38	参考	有

5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書

資料番号	資料名	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	電子申請 データ提出 の有無
—	該当なし	—	—	—	—	—	—	—

5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書

資料番号	資料名	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	電子申請 データ提出 の有無
—	該当なし	—	—	—	—	—	—	—

5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書

資料番号	資料名	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	電子申請 データ提出 の有無
—	該当なし	—	—	—	—	—	—	—

5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書

資料番号	資料名	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	電子申請 データ提出 の有無
—	該当なし	—	—	—	—	—	—	—

5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書

5.3.4.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書

資料番号	資料名	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	電子申請 データ提出 の有無
—	該当なし	—	—	—	—	—	—	—

5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書

資料番号	資料名	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	電子申請 データ提出 の有無
—	該当なし	—	—	—	—	—	—	—

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	資料名	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	電子申請データ提出の有無
5.3.5.1-1	A Phase 3, Multi-centre, Randomised, Double-blind, Active-controlled, Parallel-group Trial Investigating the Efficacy and Safety of FE 999315 Following 8 Weeks of Treatment for Mild to Moderate Active Ulcerative Colitis in Japanese Subjects (000234)	フェリング・ファーマ株式会社	2018年3月～ 2020年5月	██████████ 他、計 72施設	国内	—	評価	有
5.3.5.1-2	Preliminary efficacy and safety study of a new extended release budesonide 9 mg tablets formulation in patients with moderate left-sided ulcerative colitis (CRO-03-53)	██████████	20██年██月～ 20██年██月	オーストリア、 ベルギー、フ ランス、ハンガ リー	海外	J Crohns Colitis (2010) 4, 153-60	参考	無
5.3.5.1-3	Efficacy and safety of oral budesonide-MMX [®] 3 mg and 9 mg extended release tablets (CB-01-02) in subjects with mild or moderate active ulcerative colitis. A pilot dose-finding multicentre comparative study versus placebo (CRO-01-02-05)	██████████	20██年██月～ 20██年██月	ルーマニア	海外	—	参考	無
5.3.5.1-4	Efficacy and safety of new oral budesonide-MMX [™] (CB-01-02) 6 mg and 9 mg extended-release tablet formulations in patients with mild or moderate, active ulcerative colitis. A multicentre, randomized, double-blind, double dummy comparative study versus placebo, with an additional reference arm evaluating Asacol [®] 2400 mg (CB-01-02/01)	██████████	2008年8月～ 2010年5月	カナダ、メキシ コ、米国、イン ド	海外	GASTROENTER OLOGY 2012;143:1218-26	評価	有
5.3.5.1-5	Efficacy and Safety of Oral Budesonide-MMX [™] (CB-01-02) 6 mg and 9 mg Extended Release Tablets in Patients with Mild or Moderate Active Ulcerative Colitis. A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Double-Dummy, Comparative Study Versus Placebo with an Additional Reference Arm Evaluating Entocort [®] EC (CB-01-02/02)	██████████	2008年7月～ 2010年1月	欧州、ロシア、 イスラエル、 オーストラリア	海外	Gut 2014;63:433- 41	評価	有
5.3.5.1-6	Randomized, Double-Blind, Multi-Center, Twelve Month Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Daily Budesonide MMX 6 mg vs. Placebo in the Maintenance of Remission in Subjects with Ulcerative Colitis (CB-01-02/04)	██████████	2009年1月～ 2011年5月	米国、カナダ、 イタリア、ロシ ア、ウクライ ナ、インド	海外	—	参考	無
5.3.5.1-7	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral Budesonide MMX [®] 9 mg Extended-release Tablets as Add-on Therapy in Patients with Active, Mild or Moderate Ulcerative Colitis not Adequately Controlled on a Background Oral 5-ASA Regimen (C2011-0401)	██████████	2012年1月～ 2013年10月	米国、カナダ、 欧州	海外	J Crohns Colitis, 2017, 785-91	参考	無

5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	資料名	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	電子申請データ提出の有無
5.3.5.2-1	A Multicenter, Open-Label Efficacy and Safety Study of Oral Budesonide MMX 9 mg Extended Release Tablets in Patients with Mild to Moderate, Active Ulcerative Colitis (CB-01-02/06)	██████████	2010年2月～ 2010年7月	インド	海外	—	参考	無

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

資料番号	資料名	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	電子申請 データ提出 の有無
5.3.5.3-1	Integrated Summary of Efficacy	Ferring Pharmaceuticals A/S International PharmaScience Center	—	—	海外	—	評価	有
5.3.5.3-2	Integrated Summary of Safety	Ferring Pharmaceuticals A/S International PharmaScience Center	—	—	海外	—	評価	有
5.3.5.3-3	FE999315 Post hoc Statistical Analysis Report	フェリング・ ファーマ株式会社	—	—	海外	—	評価	無
5.3.5.3-4	Comparison of Changes in Budesonide Plasma Concentration after Administration of FE999315 9 mg among Races	Ferring Pharmaceuticals A/S International PharmaScience Center	—	—	海外	—	参考	無

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

資料番号	資料名	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	電子申請 データ提出 の有無
5.3.5.4-1	A prospective multi-centre observational cohort study assessing the effectiveness of Cortiment® for the treatment of mild-to-moderate active ulcerative colitis in routine clinical practice (000217)	Ferring International Center SA (FICSA)	2015年12月～ 2018年4月	カナダ、ドイツ、 アイルランド、 イタリア、 オランダ、ポー ランド、スウェー デン、英国	海外	United European Gastroenterology Journal 2019, Vol. 7(9) 1171-82	参考	無

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

資料番号	資料名	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	電子申請 データ提出 の有無
5.3.6-1	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT FOR BUDESONIDE CORTIMENT	Ferring Pharmaceuticals A/S International PharmaScience Center	2020年5月～ 2021年4月	—	海外	—	参考	無

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

5.3.7.1 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表
電子申請データを提出するため、添付しない。

5.3.7.2 実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表

資料番号	資料名	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	電子申請 データ提出 の有無
5.3.7.2-1	実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表 (000232)	フェリング・ファーマ株式会社	2011年1月～ 2011年1月	██████████ ██████████	国内	—	評価	有
5.3.7.2-2	実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表 (000234)	フェリング・ファーマ株式会社	2018年3月～ 2020年5月	██████████他、計 72施設	国内	—	評価	有
5.3.7.2-3	実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表 (CB-01-02/01)	██████████	2008年8月～ 2010年5月	カナダ、メキシコ、米国、インド	海外	—	評価	有
5.3.7.2-4	実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表 (CB-01-02/02)	██████████	2008年7月～ 2010年1月	欧州、ロシア、イスラエル、オーストラリア	海外	—	評価	有

5.3.7.3 実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表

資料番号	資料名	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	電子申請 データ提出 の有無
5.3.7.3-1	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表 (000232)	フェリング・ファーマ株式会社	2011年1月～ 2011年1月	██████████ ██████████	国内	—	評価	有
5.3.7.3-2	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表 (000234)	フェリング・ファーマ株式会社	2018年3月～ 2020年5月	██████████他、計 72施設	国内	—	評価	有
5.3.7.3-3	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表 (CB-01-02/01)	██████████	2008年8月～ 2010年5月	カナダ、メキシコ、米国、インド	海外	—	評価	有
5.3.7.3-4	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表 (CB-01-02/02)	██████████	2008年7月～ 2010年1月	欧州、ロシア、イスラエル、オーストラリア	海外	—	評価	有

5.3.7.4 実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表

資料番号	資料名	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	電子申請 データ提出 の有無
5.3.7.4-1	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表 (000232)	フェリング・ファーマ株式会社	2011年1月～ 2011年1月	██████████ ██████████	国内	—	評価	有
5.3.7.4-2	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表 (000234)	フェリング・ファーマ株式会社	2018年3月～ 2020年5月	██████████他、計 72施設	国内	—	評価	有
5.3.7.4-3	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表 (CB-01-02/01)	██████████	2008年8月～ 2010年5月	カナダ、メキシコ、米国、インド	海外	—	評価	有
5.3.7.4-4	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表 (CB-01-02/02)	██████████	2008年7月～ 2010年1月	欧州、ロシア、イスラエル、オーストラリア	海外	—	評価	有

5.3.7.5 実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図
電子申請データを提出するため、添付しない。

5.4 参考文献

資料番号	資料名
5.4-1	Schwab M, Klotz U. Pharmacokinetic Considerations in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. Clin Pharmacokinet 2001;40(10):723-51.
5.4-2	Milsap RL, George DE, Szefer SJ, Murray KA, Lebenthal E, Jusko WJ. Effect of inflammatory bowel disease on absorption and disposition of prednisolone. Dig Dis Sci 1983 Feb;28(2):161-8.
5.4-3	Seidegård J, Simonsson M, Edsbäcker S. Effect of an oral contraceptive on the plasma levels of budesonide and prednisolone and the influence on plasma cortisol. Clin Pharmacol Ther 2000; Apr;67(4):373-81.
5.4-4	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」(久松班)：潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針令和2年度 改訂版(令和3年3月31日)：令和2年度分担研究報告書。
5.4-5	「令和元年度において、厚生労働科学研究費補助(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))を受け、実施した研究の成果」難治性炎症性腸管障害に関する調査研究(鈴木班)：一目でわかるIBD炎症性腸疾患を診療されている先生方へ 第3版(2020年3月)。
5.4-6	炎症性腸疾患(IBD)診療ガイドライン2020改訂第2版. 日本消化器病学会.
5.4-7	Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, Abreu MT, Marshall JK, Talley NJ, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2011 Apr; 106(4):590-9.
5.4-8	Axel Dignass, James O Lindsay, Andreas Sturm, Alastair Windsor, Jean-Frederic Colombel, Mathieu Allez, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. J Crohns Colitis. 2012 Dec;6(10):991-1030.
5.4-9	Kamm MA, Lichtenstein GR, Sandborn WJ, Schreiber S, Lees K, Barrett K, et al. Randomised trial of once- or twice-daily MMX mesalazine for maintenance of remission in ulcerative colitis. Gut. 2008 Jul;57(7):893-902.
5.4-10	Singleton JW, Law DH, Kelley ML Jr, Mekhjian HS, Sturdevant RA. National Cooperative Crohn's Disease Study: adverse reactions to study drugs. Gastroenterology. 1979 Oct;77(4 Pt 2):870-82.
5.4-11	Stein RB, Hanauer SB. Comparative tolerability of treatments for inflammatory bowel disease. Drug Saf. 2000 Nov23(5):429-48.
5.4-12	Yang YX, Lichtenstein GR. Corticosteroids in Crohn's disease. Am J Gastroenterol 2002 Apr;97(4):803-23.
5.4-13	Bonovas S, Nikolopoulos GK, Lytras T, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Comparative safety of systemic and low-bioavailability steroids in inflammatory bowel disease: Systematic review and network meta-analysis. Br J Clin Pharmacol 2018; Feb;84(2):239-51.
5.4-14	Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, et al. Oral budesonide for active Crohn's disease. N Engl J Med. 1994 Sep 29;331(13):836-41.
5.4-15	Rutgeerts P, Lofberg R, Malchow H, et al. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. N Engl J Med. 1994 Sep 29;331(13):842-5.
5.4-16	Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, et al. Oral budesonide as maintenance treatment for Crohn's disease; a placebo controlled, dose-ranging study. Gastroenterology. 1996 Jan;110(1):45-51.
5.4-17	Campieri M, Ferguson A, Doe W, Persson T, Nilsson LG. Oral budesonide is as effective as oral prednisolone in active Crohn's disease. The Global Budesonide Study Group. Gut. 1997 Aug;41(2):209-14.
5.4-18	Edsbäcker S, Larsson P, Nilsson M, et al. Budesonide controlled ileal release (CIR) capsules affect plasma cortisol less than prednisolone (abstract). Gastroenterology. 1995;108 Suppl 4:A814.
5.4-19	Cortot A, Colombel JF, Rutgeerts P, Lauritsen K, Malchow H, Hamling J, et al. Switch from systemic steroids to budesonide in steroid dependent patients with inactive Crohn's disease. Gut. 2001 Feb;48(2):186-90.
5.4-20	Tremaine WJ, Hanauer SB, Katz S, et al. Budesonide CIR capsules (once or twice daily divided-dose) in active Crohn's disease: a randomized placebo-controlled study in the United States. Am J Gastroenterol 2002 Jul;97(7):1748-54.
5.4-21	Andus T, Gross V, Caesar I, Schulz HJ, Lochs H, Strohm WD, et al. Replacement of conventional glucocorticoids by oral pH-modified release budesonide in active and inactive Crohn's disease: results of an open, prospective, multicenter trial. Dig Dis Sci. 2003 Feb;48(2):373-8.
5.4-22	Tromm A, Bunganic I, Tomsava E, Tulassay Z, Lukas M, Kykal J, et al. Budesonide 9 mg is at least as effective as mesalamine 4.5 g in patients with mildly to moderately active Crohn's disease. Gastroenterology. 2011 Feb;140(2):425-34.
5.4-23	Boyd AJ, Sherman IA, Saibil FG. Effects of plain and controlled-ileal-release budesonide formulations in experimental ileitis. Scand J Gastroenterol. 1995 Oct;30(10):974-81.
5.4-24	Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. J Crohn's and Colitis, 2017, 769-84.
5.4-25	Ko C, Singh S, Feuerstein J, Flack-Ytter C, Flack-Ytter Y, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis. Gastroenterology 2019;156:748-64.
5.4-26	Hiraoka S, Fujiwara A, Toyokawa T, et al. Multicenter survey on mesalamine intolerance in patients with ulcerative colitis. J Gastroenterol Hepatol. 2021 Jan;36(1):137-43.
5.4-27	Seidegård J, Randvall G, Nyberg L, Borgå O. Grapefruit juice interaction with oral budesonide: equal effect on immediate-release and delayed-release formulations. Pharmazie. 2009 Jul;64(7):461-65.
5.4-28	Brunner M, Ziegler S, Di Stefano AFD, Dehghanyar P, Kletter K, Tschurlovits M, et al. Gastrointestinal transit, release and plasma pharmacokinetics of a new oral budesonide formulation. Br J Clin Pharmacol. 2006 Jan;61(1):31-8.
5.4-29	Ryrfeldt A, Andersson P, Edsbacker S, Tönnesson M, Davies D, Pauwels R. Pharmacokinetics and metabolism of budesonide, a selective glucocorticoid. Eur J Respir Dis Suppl.1982;122:86-95.
5.4-30	Edsbäcker S, Andersson T. Pharmacokinetics of budesonide (Entocort EC) capsules for Crohn's Disease. Clin Pharmacokinet. 2004;43(12):803-21.
5.4-31	Ito H, Iida M, Matsumoto T, Suzuki Y, Sasaki H, Yoshida T, et al. Direct comparison of two different mesalamine formulations for the induction of remission in patients with ulcerative colitis: a double-blind, randomized study. Inflamm Bowel Dis. 2010 Sep;16(9):1567-74.
5.4-32	Ogata H, Aoyama N, Mizushima S, Hagino A, Hibi T. Comparison of efficacy of multimatrix mesalazine 4.8 g/day once-daily with other high-dose mesalazine in active ulcerative colitis: a randomized, double-blind study. Intest Res. 2017 Jul;15(3):368-79.
5.4-33	Baron JH, Connel AM, Lennard-Jones JE. Variation between observers in describing mucosal appearances in proctocolitis. Br Med J. 1964 Jan 11;1(5375):89-92.
5.4-34	松井 敏幸. IBDの臨床指標の評価と確立. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服 対策研究事業難治性炎症性腸管障害に関する調査研究 分担研究報告書. 2007年03月:19-20.
5.4-35	Chowbay B, Zhou S, Lee EJD. An interethnic comparison of polymorphisms of the genes encoding drug-metabolizing enzymes and drug transporters: Experience in Singapore. Drug Metab Rev. 2005;37(2):327-78.

5.4-36	Yokoyama T, Ohta A, Motoya S, Takazoe M, Yajima T, Date M, et al. Efficacy and Safety of Oral Budesonide in Patients with Active Crohn's Disease in Japan: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel-Group Phase 3 Study. <i>Inflamm Intest Dis</i> . 2018 Mar;2(3):154-62.
5.4-37	Rubin D, Ananthakrishnan A, Siegel C, Sauer B, Long M. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. <i>Am J Gastroenterol</i> 2019;114:384-413.
5.4-38	欧州における最新の添付文書：SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS CORTIMENT NL/H/3168/001/II/017 November 2020
5.4-39	米国における最新の添付文書：UCERIS® (budesonide) extended-release tablets, for oral use. Revised April 2020
5.4-40	Sutherland LR, Martin F, Greer S, Robinson M, Greenberger N, Saibil F, et al. 5-Aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis, and proctitis. <i>Gastroenterology</i> . 1987 Jun;92(6):1894-8.
5.4-41	Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. <i>BMJ</i> . 1989 Jan 14;298:82-6.