2.6.1 緒言

目次

2.6.1 緒言 3
2.6.1.1 構造及び主薬理作用 3
2.6.1.2 承認申請の概要 3
2.6.1.2.1 申請品目 3
2.6.1.2.2 効能又は効果（案） 3
2.6.1.2.3 用法及び用量（案） 3

図の目次

図 2.6.1- 1 ブデソニドの構造式 3

略号

略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
MMX	Multi matrix system	マルチマトリックスシステム

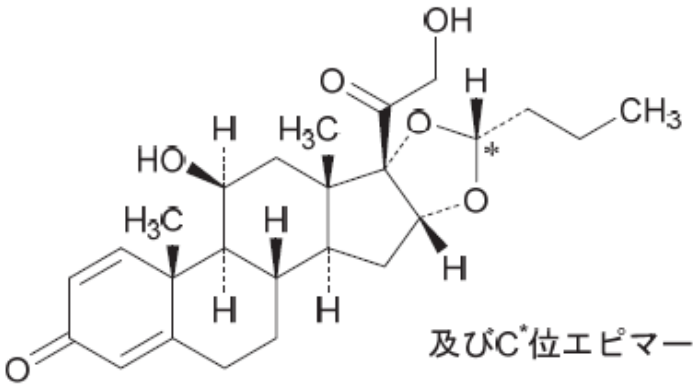
2.6.1 緒言

2.6.1.1 構造及び主薬理作用

FE 999315（以下、本剤）は、有効成分としてブデソニド（図 2.6.1- 1）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、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、全身での副作用が少ない。さらに、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、軽症から中等症の活動期潰瘍性大腸炎の局所治療が可能な製剤である。

図 2.6.1- 1　ブデソニドの構造式



2.6.1.2 承認申請の概要

2.6.1.2.1 申請品目

コレチメント錠 9 mg

2.6.1.2.2 効能又は効果（案）

活動期潰瘍性大腸炎（重症を除く）

2.6.1.2.3 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。

2.6.2 薬理試験の概要文

目次

2.6.2.1 まとめ....4

2.6.2.2 効力を裏付ける試験....7

2.6.2.2.1 副腎皮質ステロイド受容体への親和性〔Dahlberg et al., 1984 (5)〕....7

2.6.2.2.2 消化管組織／細胞での*In Vitro*薬理作用....7

2.6.2.2.2.1 消化管上皮細胞Caco-2細胞での抗炎症作用〔Fredin et al., 2005 (6)〕....7

2.6.2.2.2.2 核内因子-κB発現及び機能並びに腸上皮細胞増殖に対する作用〔Göke et al., 2002 (7)〕....7

2.6.2.2.2.3 ヒト腸粘膜固有層単核食細胞及び末梢血単球による炎症誘発性サイトカイン分泌抑制〔Schreiber et al., 1996 (8)〕....8

2.6.2.2.3 消化管以外の組織／細胞での*In Vitro*薬理作用....8

2.6.2.2.3.1 ヒト肥満細胞株HMC-1細胞からのサイトカイン遊離への影響〔Zhao et al., 2004 (9)〕....8

2.6.2.2.3.2 アレルゲンによるTリンパ球増殖活性への影響〔Oddera et al., 1995 (10)〕....8

2.6.2.2.4 腸での*In Vivo*薬理作用....9

2.6.2.2.4.1 ラットのオキサゾロン誘発結腸炎へのブデソニド、シクロスポリンA、及び5-アミノサリチル酸の作用〔Ekström, 1998 (11)〕....9

2.6.2.2.4.2 ラットのオキサゾロン誘発結腸炎でのブデソニドの調節作用〔Ekström and Andersson, 2000 (12)〕....9

2.6.2.2.4.3 ラットの酢酸誘発急性結腸炎への作用〔Fabia et al., 1994 (13)〕....9

2.6.2.2.4.4 ラットのトリニトロベンゼンスルホン酸誘発急性及び再発性結腸炎の細胞性免疫応答に対するブデソニドの影響〔Palmen et al., 1998 (14)〕....10

2.6.2.2.4.5 ハムスターのトリニトロベンゼンスルホン酸誘発回腸炎への影響〔Boyd et al., 1995 (15)〕....10

2.6.2.2.5 腸以外での*In Vivo*薬理作用....11

2.6.2.2.5.1 ラット局所投与での耳介浮腫及び全身投与による胸腺萎縮に対するブデソニド及びその代謝物の相対活性〔Dahlberg et al., 1984 (5)〕....11

2.6.2.3 副次的薬理試験....12

2.6.2.3.1 肝内胆管上皮の副腎皮質ステロイド受容体及び分泌作用に対するブデソニドの調節作用〔Alvaro et al., 2002 (16)〕....12

2.6.2.4 安全性薬理試験〔西村ら, 1985 (17)〕....12

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験....12

2.6.2.6 考察及び結論....13

2.6.2.7 図表....13

2.6.2.8 参考文献....13

表の目次

表 2.6.2- 1　薬理試験プログラム 5
表 2.6.2- 2　ラット骨格筋の副腎皮質ステロイド受容体に対する各種ステロイドの相対的親和性 7
表 2.6.2- 3　ラット酢酸誘発結腸炎の組織学的スコア、ミエロペルオキシダーゼ活性、及び血漿漏出に対するブデソニドに影響.....10
表 2.6.2- 4　ラットの局所抗炎症及び全身作用の相対効果.....11

略号

略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
AE2	Anion exchange protein 2	アニオン交換タンパク質 2
CIR	Controlled ileal release	回腸持続放出
GM-CSF	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor	顆粒球マクロファージコロニー刺激因子
GR	Glucocorticoid receptor	副腎皮質ステロイド受容体
IL	Interleukin	インターロイキン
LPMNC	Intestinal lumina propria mononuclear cells	腸粘膜固有層単核細胞
LPS	Lipopolysaccharide	リポ多糖
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
NF-κB	Nuclear factor-κB	核内因子-κB
NHE1	Na^+/H^+ exchanger isoform-1	Na^+/H^+交換体アイソフォーム
PMA	Phorbol 12-myristate 13- acetate	ホルボール 12-ミリステート 13-アセテート
TEER	Trans epithelial electrical resistance	経上皮電気抵抗
TNBS	2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid	2,4,6-トリニトロベンゼンスルホン酸
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子

2.6.2.1 まとめ

FE 999315（以下、本剤）は、有効成分としてブデソニド 9 mg 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。ブデソニドは適応症に応じて各種製剤が国内で使用されている。気管支喘息治療薬として吸入剤のパルミコート®タービュヘイラー(1)及びパルミコート®吸入液(2)、クローン病治療薬として経口剤の腸溶性顆粒充填カプセルのゼンタコート®カプセル(3)、潰瘍性大腸炎治療薬として注腸剤のレクタブル®注腸フォーム(4)が製造販売承認されている。
FE 999315 の有効成分のブデソニドは、上記製剤の開発過程で広範囲に非臨床試験が実施され、薬理作用及び薬物動態特性が検討され、安全性特性は十分に確立されていると考えられる。本剤の製造販売承認申請では、公表論文の非臨床成績を参考にして非臨床データパッケージを構築した。薬理試験プログラムを表 2.6.2- 1 に示す。経口投与による試験が公表論文又は公表資料から入手できない場合には、十分な全身曝露をもたらす代替法、すなわち皮下投与や静脈内投与の試験も参照している。

効力を裏付ける試験として、副腎皮質ステロイド受容体（GR）への親和性、並びに消化管組織・細胞及びその他の組織・細胞での抗炎症作用を中心とした *in vitro* の作用を検討した。その結果、ブデソニドは GR に対してデキサメサゾンの約 8 倍、トリアムシノロンアセトニド及びプレドニゾロンアセトニドの約 2～3 倍、ハイドロコルチゾンの約 200 倍の親和性を示した。ブデソニドの 2 つのエピマー 22R と 22S は、ブデソニドの親和性のそれぞれ 1.4 倍及び 0.5 倍であった。一方、ブデソニドの 2 つの主要代謝物 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の GR への親和性は非常に低かった。ブデソニドは IEC-6 細胞での核内因子（NF）-κB の DNA 結合活性を阻害した。腸粘膜固有層単核細胞（LPMNC）及び末梢血単球からの炎症誘発性サイトカイン、インターロイキン（IL）-1β、IL-6、IL-8、及び IL-1ra の遊離を阻害した。消化管組織以外でもヒト肥満細胞株からのサイトカイン遊離や、アレルゲン刺激によるヒト T 細胞増殖や IL-2 受容体発現を阻害した。また、*in vivo* 試験として、ラット及びハムスターの腸炎モデルでのブデソニドの抗炎症効果を検討した。いずれのモデルでもブデソニドにより浮腫や血管透過性などの炎症反応が抑制され、組織内のミエロペルオキシダーゼ（MPO）活性が低下した。しかし、胸腺萎縮などの全身性反応は弱かった。ブデソニドの主要代謝物の効力をラット耳介浮腫試験で求めたところ、いずれの代謝物の効力もブデソニドに比べて約 1/100 以下であった。ラット及びマウスでの抗炎症作用の効力比は局所作用が全身作用の約 10 倍強かった。

ブデソニドの副次的薬理作用として、ブデソニドの主要排泄経路の胆管機能に対する影響を検討した。ブデソニドを 1 日 3 回 2 日間皮下投与すると、胆汁中重炭酸塩の濃度と分泌が増加し、Na^+/H^+交換及び Cl^-/HCO_3^-交換の活性が増加した。これらの増加は GR の特異的アンタゴニストのミフェプリストンで阻害された。これより、ブデソニドは胆管上皮の重炭酸塩を分泌するトランスポータの活性及びタンパク質発現を亢進することが示された。

ブデソニドの非臨床開発は安全性薬理試験の ICH ガイドラインが最終化する前に完了したことから、「コアバッテリー試験」は実施されていない。しかし、ブデソニドの一般薬理試験が実施されており、生命機能に対する影響に関する試験が実施されている。その中で、マウスの中枢神経系試験並びに呼吸及び循環器系に対する試験としてビーグル犬のテレメトリー試験が実施されている。マウス中枢神経系試験では 1.0 mg/kg まで、イヌテレメトリー試験でも最高用量の 10 mg/kg まで、ブデソニドの影響は認められなかった。

薬力学的薬物相互作用試験は実施しなかった。

表 2.6.2- 1　薬理試験プログラム

Type of Study	Study System	Route	Test Item	Reference
Primary Pharmacology				
(*In vitro* study in receptor binding)				
Affinity for glucocorticoid receptor	Glucocorticoid receptor from rat skeletal muscle	*In vitro*	Budesonide, dexamethason, epimers of budesonide, triamcinolone 16α,17α-acetonide, prednisolone 16α,17α-acetonide, hydrocortisone, 6β-hydroxybudesonide, 16α-hydroxyprednisolene	Dahlberg et al., 1984 (5)
(*In vitro* study in the intestine tissue/cell)				
Anti-inflammatory effects	Caco-2 cell	*In vitro*	Budesonide	Fredin et al., 2005 (6)
Expression and function of NF-κB and growth	IEC-6 cell	*In vitro*	Budesonide, prednisolone	Göke et al., 2002 (7)
Inhibition of pro-inflammatory cytokine secretion	Human intestinal lumina propria mononuclear phagocyte, peripheral monocyte	*In vitro*	Budesonide, dexamethasone	Schreiber et al., 1996 (8)
(*In vitro* study in the other tissue/cell than intestine)				
GM-CSF, IL-8, TNFα, IL-4 and IL-6 release	Human mast cell line HMC-1	*In vitro*	Budesonide, desloratadine, dexamethasone	Zhao et al., 2004 (9)
T-lymphocytes proliferation	T lymphocyte	*In vitro*	Budesonide	Oddera et al., 1995 (10)
(*In vivo* study on the intestine)				
Oxazolone-induced colitis	Rat	Intrarectal, oral, intraperitoneal	Budesonide, 5-aminosalicylic acid, cyclosporine-A, prednisolone	Ekström, 1998 (11)

Type of Study	Study System	Route	Test Item	Reference
Oxazolone-induced colitis	Rat	Intrarectal	Budesonide	Ekström and Anderson, 2000 (12)
Acetic acid-induced acute colitis	Rat	Local instillation into the colonic segment, subcutaneous	Budesonide	Fabia et al., 1994 (13)
TNBS-induced acute and relapsing colitis	Rat	Intrarectal	Budesonide, dexamethasone	Palmen et al., 1998 (14)
TNBS-induced intestinal inflammation	Hamster	Oral (API, CIR formulation)	Budesonide	Boyd et al., 1995 (15)
(*In vivo* effect on other tissue than the intestine)				
Ear edema test, thymus involution	Rat	Local (ear), subcutaneous, oral	Budesonide, dexamethason, epimers of budesonide, triamcinolone 16α,17α-acetonide, prednisolone 16α,17α-acetonide, hydrocortisone, 6β-hydroxybudesonide, 16α-hydroxyprednisolene	Dahlberg et al., 1984 (5)
Secondary Pharmacodynamics				
Effects on biliary epithelium	Rat	Intravenous, subcutaneous	Budesonide, dexamethasone, mifepristone	Alvaro et al., 2002 (16)
Safety Pharmacology				
Central nervous system	Mouse	Intravenous	Budesonide	西村ら, 1985 (17)
Respiratory and cardiovascular system	Dog	Intravenous	Budesonide	西村ら, 1985 (17)

API = active pharmaceutical ingredient, CIR = controlled ileal release, GM-CSF = granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, IL = interleukin, NF-κB = nuclear factor-κB, TNBS = 2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid, TNF = tumor necrosis factor

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1 副腎皮質ステロイド受容体への親和性〔Dahlberg et al., 1984 (5)〕

ブデソニドのラット骨格筋の GR への親和性を他の副腎皮質ステロイドと比較した。ブデソニドはデキサメサゾンの約 8 倍、トリアムシノロン 16α,17α-アセトニド及びプレドニゾロン 16α,17α-アセトニドの約 2～3 倍、ハイドロコルチゾンの約 200 倍の親和性を示した。ブデソニドの 2 つのエピマー22R と 22S は、ブデソニドの親和性のそれぞれ 1.4 倍及び 0.5 倍であった。一方、ブデソニドの 2 つの主要代謝物 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の GR への親和性は非常に低かった。（表 2.6.2- 2）

表 2.6.2- 2 ラット骨格筋の副腎皮質ステロイド受容体に対する各種ステロイドの相対的親和性

Compound	Relative binding affinity
Dexamethasone	1
Budesonide	7.8
(22R)-epimer of budesonide	11.2
(22S)-epimer of budesonide	4.2
Triamcinolone 16α,17α-acetonide	3.8
Prednisolone 16α,17α-acetonide	2.2
Hydrocortisone	0.04
6β-Hydroxybudesonide	0.06
16α-Hydroxyprednisolone	0.03

2.6.2.2.2 消化管組織／細胞での *In Vitro* 薬理作用

2.6.2.2.2.1 消化管上皮細胞 Caco-2 細胞での抗炎症作用〔Fredin et al., 2005 (6)〕

リポ多糖（LPS）刺激マクロファージ（THP-1 細胞）又は調整培地と共に培養した Caco-2 細胞に対するブデソニドの影響を検討した。ケモカイン IL-8 及び ENA-78 の mRNA 発現は亢進し、この作用は調整培地より THP-1 細胞との混合培養の方が顕著だった。IL-8 mRNA より ENA-78 がより亢進した。Caco-2 細胞の頂端側にブデソニドを添加すると、IL-8 及び ENA-78 の mRNA の両方が用量依存的に減少した。共培養及び調整培地の両方で Caco-2 細胞の経上皮電気抵抗（TEER）の減少がみられた。ブデソニドは TEER 減少を抑制した。ブデソニドは消化管上皮細胞に直接抗炎症作用を示し、これによりブデソニドは炎症性腸疾患の治療に寄与していると考えられる。

2.6.2.2.2.2 核内因子-κB 発現及び機能並びに腸上皮細胞増殖に対する作用〔Göke et al., 2002 (7)〕

腸上皮細胞に対する *in vitro* 作用に関連して、ブデソニド及びプレドニゾロンのラット腸上皮由来 IEC-6 細胞の増殖、回復、及びアポトーシスに対する作用並びにアポトーシスと炎症の調節因子として知られている NF-κB の活性及び発現に対する作用を検討した。副腎皮質ステロイドの濃度は 10^{-11}～10^{-4} mol/L とし、NF-κB の DNA 結合活性測定及び核内発現の検出はそれぞれ電気泳動移動度シフトアッセイ及びウエスタンブロットアッセイで測定した。IEC-6 細胞にブデソニドを反応させると、NF-κB の DNA 結合活性は用量及び時間依存的に阻害された。ブデソニドの低濃度（10^{-11}～10^{-8} mol/L）では細胞増殖が亢進したが、逆に高濃度（$> 5 \times 10^{-5}$ mol/L）では増殖が有意に阻害された。ブデソニドの最高濃度（10^{-4} mol/L）では IEC-6 細胞のアポトーシスが誘導されたが、プレドニゾロンでは最高濃度

（5 × 10^{-4} mol/L）でわずかに誘導されたのみであった。以上の結果から、ブデソニドは NF-κB を調節することによって抗炎症作用を示している可能性が示された。

2.6.2.2.2.3　ヒト腸粘膜固有層単核食細胞及び末梢血単球による炎症誘発性サイトカイン分泌抑制〔Schreiber et al., 1996 (8)〕

この試験では、バイオプシーで得たヒト腸粘膜固有層バイオプシー試料及び末梢血単球からのサイトカイン遊離に対するブデソニドの作用を検討した。炎症誘発性サイトカイン IL-1β、IL-6、IL-8、及び IL-1ra の遊離動態に対するブデソニドの阻害作用を、ノーザンブロットで分析した。ブデソニド（10^{-10}～10^{-6} mol/L）は LPMNC 及び末梢血単球からの炎症誘発性サイトカイン遊離を用量依存的に阻害した。炎症性腸疾患患者及び健常人から採取した腸試料の間で差はなかった。ブデソニドはデキサメサゾンに比べて炎症誘発性サイトカイン遊離を約 10 倍阻害した。ブデソニド 5 ×10^{-5} mol/L は LPMNC からの炎症誘発性サイトカイン遊離を 60 時間まで完全に阻害した。この試験から、ブデソニドは単回投与によって比較的長時間 *in vivo* 薬理活性を有することが示された。

2.6.2.2.3　消化管以外の組織／細胞での *In Vitro* 薬理作用

2.6.2.2.3.1　ヒト肥満細胞株 HMC-1 細胞からのサイトカイン遊離への影響〔Zhao et al., 2004 (9)〕

ヒト肥満細胞株 HMC-1 細胞をブデソニド、デキサメサゾン、又はデスロラタジンの 10^{-6}～10^{-10} mol/L の存在下又は非存在下で 1 時間培養し、ホルボール 12-ミリステート 13-アセテート（PMA）25 ng/mL 及びイオノマイシン（A23187）2.5 × 10^{-7} mol/L で 6、12 及び 24 時間刺激した。培養上清を回収して、サイトカインを酵素免疫測定法で測定した。

MHC-1 細胞は、PMA 及び A23187 の両方で刺激すると、多量の顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）及び IL-8 を生成し、少量の腫瘍壊死因子（TNF）α、IL-4、及び IL-6 を生成した。ブデソニド及びデキサメサゾンはこれらサイトカインの遊離を強く阻害し、デスロラタジンは中程度に阻害した。ブデソニドのサイトカイン遊離阻害作用は、ほとんどの濃度及び測定時点でデキサメサゾンより強かった。これら 3 つの薬物による阻害では IL-4 が最も強く阻害された。これら阻害活性は時間及び濃度に依存していた場合もあった。

この試験結果から、ブデソニドは HMC-1 細胞からのサイトカイン遊離を強く阻害し、デキサメサゾン及びデスロラタジンより阻害活性が強いことが示された。

2.6.2.2.3.2　アレルゲンによる T リンパ球増殖活性への影響〔Oddera et al., 1995 (10)〕

ヤケヒョウヒダニ（*Dermatophagoides pteronyssinus*）に感作された喘息患者から採取した血液単核細胞とヤケヒョウヒダニアレルゲン抽出物を培養した時の T リンパ球の増殖反応、IL-2 受容体の発現、及び各種サイトカイン遊離に対するブデソニドの影響を検討した。

ブデソニドは、用量依存的に T リンパ球増殖を阻害し、IL-2 受容体発現を阻害した。また、IL-1β 及び GM-CSF の遊離を阻害した。これにより、ブデソニドは IL-2 受容体発現及びアレルギー選択的免疫反応の阻害を介して抗炎症反応を示している可能性が示された。

2.6.2.2.4 腸での *In Vivo* 薬理作用

2.6.2.2.4.1 ラットのオキサゾロン誘発結腸炎へのブデソニド、シクロスポリン A、及び 5-アミノサリチル酸の作用〔Ekström, 1998 (11)〕

ラットのオキサゾロン誘発結腸炎モデルにおいてブデソニド及び他の数種の化合物の抗炎症作用を評価した。雌 Dark Agouti 系ラット（150～170 g）をオキサゾロンで感作し、さらに直腸内投与で惹起した。薬物をオキサゾロンの最終惹起の前日と当日に投与した。ブデソニド 430 µg/kg 及び 5-アミノサリチル酸 21.5 mg/kg は直腸内に投与し、シクロスポリン A 15 mg/kg は経口投与し、プレドニゾロン 20 µmol/kg は腹腔内投与した。

感作動物では遠位結腸に重症の炎症が発生し、結腸重量及び MPO 活性が増加した。ブデソニド、シクロスポリン A、及びプレドニゾロン投与により結腸重量及び MPO 活性が減少したが、5-アミノサリチル酸は無効だった。ブデソニドは結腸重量及びペルオキシダーゼ活性を抑制したことから、このモデルにブデソニドが有効であることが示された。

2.6.2.2.4.2 ラットのオキサゾロン誘発結腸炎でのブデソニドの調節作用〔Ekström and Andersson, 2000 (12)〕

オキサゾロン結腸炎を惹起したラットに対するブデソニドの影響を検討した。事前に感作した雌 Dark Agouti 系ラット（約 160 g）にオキサゾロンを直腸内に投与して結腸炎を誘発した。ブデソニド 25.8 及び 129 µg/kg を直腸内に投与した。

オキサゾロン感作動物では、血漿の血管外漏出、充血、及び上皮透過性の亢進を伴った結腸粘膜の炎症が惹起された。ブデソニド 25.8 µg/kg 投与では結腸の透過性は軽減されなかったが、129 µg/kg では抑制された。ブデソニド 129 µg/kg は、オキサゾロン感作動物の血漿の血管外漏出を有意に軽減し、充血を抑制した。これより、ラットオキサゾロン誘発結腸炎で、ブデソニドは血漿漏出及び血流を抑制することにより、抗炎症作用を示した。

2.6.2.2.4.3 ラットの酢酸誘発急性結腸炎への作用〔Fabia et al., 1994 (13)〕

雌 Sprague-Dawley 系ラット（240 ± 10 g）に酢酸で誘発した結腸炎に、ブデソニド 10 µmol（1.8 mg/kg に相当）を 1 日 2 回病変局所への投与又は 0.75 mg/kg を 1 日 1 回皮下投与した時の影響を検討した。ブデソニド投与は酢酸投与の翌日に開始し、3 日間連続投与した。[^{125}I]標識アルブミンをトレーサとして結腸管腔への血漿漏出に対する薬物の影響を検討した。結腸炎誘発 4 日後に動物を安楽死させ、結腸を病理組織学に検査するとともに、組織中の MPO 活性を測定した。

試験成績を表 2.6.2- 3 に示す。酢酸の直腸内投与により、病理組織学スコア、組織 MPO 活性、及び血漿漏出が有意に増加し、これら作用はブデソニドの直腸内投与により顕著に抑制された。ブデソニドの皮下投与でも、組織学的スコア及び血漿漏出が有意に改善した。

表 2.6.2- 3　ラット酢酸誘発結腸炎の組織学的スコア、ミエロペルオキシダーゼ活性、及び血漿漏出に対するブデソニドに影響

	Total morphological score	Myeloperoxidase activity (unit/g dry wt)	Plasma exudation (µL/min/g dry wt)
Normal control	1.5 ± 0.2*	83.8 ± 5.5***	0.28 ± 0.05***
Colitis control	14.8 ± 0.8	258.6 ± 23.4	1.68 ± 0.18
Budesonide locally [a]	3.5 ± 0.4*	109.1 ± 8.3***	0.56 ± 0.08***
Budesonide subcutaneous [b]	3.0 ± 0.4*	NT	0.58 ± 0.09***

a = local instillation at 10 µmol twice daily for 3 days, b = subcutaneous administration at 0.75 mg/kg once daily for 3 days.
NT = not tested.

* P < 0.05 vs. colitis control (Wilcoxon rank sum test), *** P < 0.001 vs. colitis control (Student's t-test)

2.6.2.2.4.4　ラットのトリニトロベンゼンスルホン酸誘発急性及び再発性結腸炎の細胞性免疫応答に対するブデソニドの影響〔Palmen et al., 1998 (14)〕

雄 Wag/Rij 系ラット（約 200 g）に 2,4,6-トリニトロベンゼンスルホン酸（TNBS）30 mg/rat を結腸内投与して誘発した急性結腸炎モデルと胸腺及び脾の T リンパ球に対するブデソニドとデキサメサゾンの作用を検討した。さらに、再発性結腸炎に対するブデソニドの作用も検討した。再発性結腸炎は、TNBS を初回投与の 5 週後に腹腔内投与して惹起した。ブデソニド及びデキサメサゾンは、急性及び再発性結腸炎誘発後の Day 1、4、及び 6 に 150 µg を経直腸内に投与した。

全ての結腸炎対照動物では、下痢及び潰瘍を伴うこともある貫壁性炎症などの結腸炎の症状及び組織学的変化が認められた。ブデソニド投与により、急性結腸炎の病理組織学損傷が軽減し（saline 対照群の病理スコアは Day 13 及び 16 にそれぞれ 3.66 及び 3.0 に対し、ブデソニド群はそれぞれ 0.3 及び 0.46 に低下した）、結腸のマクロファージ及び好中球が減少した。デキサメタゾンはブデソニドよりも効果が低かった。デキサメタゾンは胸腺の T 細胞数を減少させたが、ブデソニドは減少させなかった。再発性結腸炎対照動物の Day 7 の病理スコアは 2.1 であったが、ブデソニド投与群では 0.21 に低下した。デキサメサゾンと違い、ブデソニド 150 µg の 3 回投与で胸腺の T リンパ球数は減少しなかった。これらの結果から、デキサメサゾンに比べてブデソニドは局所抗炎症作用を示し、デキサメサゾンで認められた全身的な免疫抑制作用はブデソニドでは弱いと考えられた。

2.6.2.2.4.5　ハムスターのトリニトロベンゼンスルホン酸誘発回腸炎への影響〔Boyd et al., 1995 (15)〕

ブデソニドの原薬及び回腸持続放出（CIR）製剤を雄ゴールデンハムスター（120～160 g）に経口投与した時の TNBS 誘発回腸炎に対する作用を検討した。用量は原薬が 200 及び 800 µg/kg/day、CIR 製剤は 200 µg/kg/day であった。前処置群では、薬物及びプラセボを炎症惹起 2 日前から投与し、2 週間後まで投与した。後処置群では、炎症惹起後 7 日から 2 週間後まで投与した。前処置及び後処置群ともに炎症惹起 2 週間後に安楽死させて、回腸の病理組織学検査を行い、肥満細胞数及び MPO 活性を測定した。

TNBS 投与 2 週間後、回腸では組織学的に明らかな炎症がみられ、組織中 MPO 活性が増加した〔対照群 0.300 ± 0.001 units/g（mean ± S.E.）、TNBS 投与群約 9 units/g〕。組織学的検査では原薬の

200 µg/kg/day は回腸炎に対して作用を示さなかった。800 µg/kg/day では前処置群及び後処置群の両方で、組織学的に炎症が抑制され、また回腸炎対照群に比べて肥満細胞数が有意に減少した（前処置群では 43.1%減少、後処置群では 27.6%減少）。CIR 製剤投与でも組織学的に炎症が改善し、肥満細胞数が減少した（前処置群では 31.7%減少、後処置群では 36.5%減少）。原薬の 800 µg/kg/day 及び CIR 製剤の 200 µg/kg/day の両方で腸の MPO 活性が低下した。原薬の 800 µg/kg/day の前投与で 87.8%減少、後投与で 62.2%減少した。CIR 製剤 200 µg/kg/day の前投与で 77.8%減少、後投与で 67.8%減少した。以上の結果から、ブデソニドの CIR 製剤は原薬よりも低い用量で TNBS 誘発回腸炎抑制作用を示した。

2.6.2.2.5 腸以外での *In Vivo* 薬理作用

2.6.2.2.5.1 ラット局所投与での耳介浮腫及び全身投与による胸腺萎縮に対するブデソニド及びその代謝物の相対活性〔Dahlberg et al., 1984 (5)〕

雌 Sprague-Dawley 系ラット耳介浮腫惹起 16 時間前にアセトンに溶解した各種副腎皮質ステロイドを局所投与した（20 µL/ear site）。耳介浮腫はアセトンに溶解したエチルフェニルプロピオレート 50 mg/mL を 20 µL/ear site 投与して惹起した。惹起前及び投与 2 時間後に耳介厚を測定した。副腎皮質ステロイドの全身活性は、各種副腎皮質ステロイドの背部皮下又は強制経口投与 4 日後に胸腺重量を測定して比較した。

ブデソニドはデキサメサゾンに比較して局所抗炎症作用は約 9 倍強かったが、全身投与による胸腺萎縮は皮下投与では 0.847 倍、経口投与では 0.138 倍と弱かった。トリアムシノロン 16α,17α-アセトニド、プレドニゾロン 16α,17α-アセトニド、及びハイドロコルチゾンの局所抗炎症作用はブデソニドよりも弱かった。全身投与の比較では、プレドニゾロン 16α,17α-アセトニドの皮下投与はブデソニドより弱かったが、トリアムシノロン 16α,17α-アセトニドの皮下投与及び経口投与並びにプレドニゾロン 16α,17α-アセトニドの経口投与はブデソニドより強かった。ブデソニドの主代謝物 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の活性はブデソニドの約 1/100 以下であった。（表 2.6.2-4）。

表 2.6.2- 4　ラットの局所抗炎症及び全身作用の相対効果

Compound	Edema inhibition	Thymus involution	
		SC	PO
Dexamethasone	1	1	1
Budesonide	9.26	0.847	0.138
(22R)-epimer of budesonide	13.0	1.70	0.212
(22S)-epimer of budesonide	8.15	0.254	0.0894
Triamcinolone 16α,17α-acetonide	2.41	1.19	0.422
Prednisolone 16α,17α-acetonide	2.22	0.424	0.26
Hydrocortisone	0.0083	0.0212	0.00552
6β-Hydroxy-budesonide	0.0619	ND	ND
16α-Hydroxyprednisolone	0.00463	0.0178	0.00414

SC = subcutaneous, PO = oral, ND = not determined

2.6.2.3 副次的薬理試験

2.6.2.3.1 肝内胆管上皮の副腎皮質ステロイド受容体及び分泌作用に対するブデソニドの調節作用〔Alvaro et al., 2002 (16)〕

肝内胆管上皮細胞の GR 発現及び胆管細胞分泌の副腎皮質ステロイドによる調節を、免疫組織化学、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応、及びウエスタンブロット法で検討した。胆汁中重炭酸塩分泌及び H^+/HCO_3^-輸送に対するデキサメサゾン及びブデソニドの作用を、胆汁瘻ラット、分離肝内胆管、及び単離された胆管細胞で検討した。

GR はラット胆管細胞に発現していた。副腎皮質ステロイドの単回静脈内投与では作用はなかったが、デキサメサゾン 0.9 mg 及びブデソニド 0.15 mg を 1 日 3 回 2 日間皮下投与すると、胆汁中重炭酸塩の濃度と分泌が有意に増加した。この増加は GR の特異的アンタゴニストのミフェプリストン 1 mg の 1 日 3 回 2 日間投与で阻害された。デキサメサゾン及びブデソニドを投与されたラットから分離した肝内胆管では Na^+/H^+交換体アイソフォーム 1（NHE1）及びアニオン交換タンパク質 2（AE2）の活性が有意に（$P < 0.05$）増加し、ミフェプリストンで阻害された。デキサメサゾン投与ラットから単離した胆管細胞の NHE1 及び AE2 のタンパク質発現及び NHE1 の mRNA は増加したが、AE2 mRNA は増加しなかった。これより、肝内胆管上皮細胞は GR を発現し、胆汁中の重炭酸塩排泄を増加させることにより副腎皮質ステロイドに反応すると結論した。胆管上皮細胞における重炭酸塩排泄を駆動する輸送過程の副腎皮質ステロイド誘導活性及び蛋白質発現の増強によって引き起こされると考えられる。

2.6.2.4 安全性薬理試験〔西村ら, 1985 (17)〕

ブデソニドの非臨床開発は安全性薬理試験の ICH ガイドラインが最終化する前に完了したことから、「コアバッテリー試験」は実施されていない。しかし、ブデソニドの一般薬理試験が実施されており、生命機能に対する影響に関する試験が実施されている。その中で、マウスの中枢神経系試験並びに呼吸及び循環器系に対する試験としてビーグル犬のテレメトリー試験が実施されている。

中枢神経系に及ぼす影響として雄 ddY 系マウスの自発運動試験、正常体温に及ぼす影響、尾懸垂試験、麻酔強化試験、鎮痛試験、及び抗痙攣試験が行われた。最大電撃痙攣に対する抗痙攣作用では、静脈内投与のブデソニド 1.0 mg/kg では影響がなかったが、10.0 mg/kg では強直性伸展痙攣の持続時間が延長した。これ以外の試験では 10.0 mg/kg まで有意な差は認められなかった。

雄イヌテレメトリー試験では、無麻酔、無拘束下でブデソニドの 0.1～10.0 mg/kg の静脈内投与で血圧、心拍数、心電図には影響はみられなかった。

ブデソニドの非臨床及び臨床試験の成績が報告されており、これらの報告によってブデソニドの望ましくない薬力学的作用や、ヒトに曝露した時の安全性に関連する十分な情報が得られていると考えられる。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

薬力学的薬物相互作用試験は実施しなかった。

2.6.2.6　考察及び結論

ブデソニドはもともと喘息治療用の吸入剤のような局所適用のために開発されたもので、局所活性と全身活性の比は他のほとんどの副腎皮質ステロイドよりも高い。本剤の製造販売承認申請では、公表論文の非臨床成績を参考にしてデータパッケージを構成した。

In vitro 薬理試験では、ブデソニドは *in vitro* で GR に対して極めて高い親和性を示した。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、ブテソニドは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又はハムスターのオキサゾロン誘発結腸炎、酢酸誘発急性結腸炎、及び TNBS 誘発結腸炎に対して、ブデソニドを経口、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 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抑えられた。一般薬理試験では、中枢神経系、心血管系、及び呼吸系の機能に影響は認められなかった。

以上の成績から、本剤を経口投与後、大腸でブデソニドが放出された場合、活動性潰瘍性大腸炎に対して浮腫などの炎症作用を抑え、さらに炎症誘発性サイトカインなどの炎症メディエータ遊離を阻害して、局所的に治療効果を示すことが期待される。一方、腸管から吸収されたブデソニドは肝で急速に代謝され、不活性な代謝物に変換されることから、リンパ組織への影響のような副腎皮質ステロイドの全身作用は低く抑えられることが動物モデルでも確認された。

2.6.2.7　図表

図表は本文中の適切な場所に記載した。

2.6.2.8　参考文献

(1) 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.［添付資料 4.3-6］

(2) 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.［添付資料 4.3-7］

(3) 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.［添付資料 4.3-4］

(4) 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.［添付資料 4.3-5］

(5) 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.［添付資料 4.3-9］

(6) Fredin MF, Ulfhammer E, Rhedin M, Melgar S, Mellgård B, Peterson A. Anti-inflammatory effects of budesonide in intestinal epithelial cells. Pharmacol Res. 2005;52(5):422-8.［添付資料 4.3-10］

(7) Göke MN, Schneider M, Beil W, Manns MP. Differential glucocorticoid effects on repair mechanisms and NF-κB activity in the intestinal epithelium. Regul Pept. 2002;105(3):203-14.［添付資料 4.3-11］

(8) 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. Gastroenterology. 1996;110:A1011.［添付資料 4.3-12］

(9) 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). Inflamm Res. 2004;53(12):664-9.［添付資料 4.3-13］

(10) Oddera S, Silvestri M, Sacco O, Lantero S, Morelli MC, Rossi GA. Effects of "systemic" budesonide concentrations on *in vitro* allergen-induced activation of blood mononuclear cells isolated from asthmatic patients. Allergy. 1995;50(5):397-404. ［添付資料 4.3-14］

(11) Ekström GM. Oxazolone-induced colitis in rats: Effects of budesonide, cyclosporin A, and 5-aminosalicylic acid. Scand J Gastroenterol. 1998;33(2):174-9.［添付資料 4.3-15］

(12) Ekström GM and Andersson SE. Plasma exudation, hyperaemia, and epithelial permeability in rats with oxazolone-induced colitis: Modulatory effects of budesonide. Scand J Gastroenterol. 2000;35(2):190-7.［添付資料 4.3-16］

(13) Fabia R, Ar'Rajab A, Willén R, Brattsand R, Erlansson M, Svensjö E. Topical anticolitic efficacy and selectivity of the glucocorticoid budesonide in a new model of acetic acid-induced acute colitis in the rat. Aliment Pharmacol Ther. 1994;8(4):433-41.［添付資料 4.3-17］

(14) 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. Dig Dis Sci. 1998;43(11):2518-25.［添付資料 4.3-18］

(15) Boyd AJ, Sherman IA, Saibil FG. Effects of plain and controlled-ileal-release budesonide formulations in experimental ileitis. Scand J Gastroenterol. 1995;30(10):974-81.［添付資料 4.3-19］

(16) 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. Gastroenterology. 2002;122(4):1058-69.［添付資料 4.3-20］

(17) 西村敬治, 小林文夫, 西森司雄, 森襄, 冨家弘子. Budesonide の一般薬理試験. 基礎と臨床. 1985;19(9):4479-507. ［添付資料 4.3-21］

2.6.3 薬理試験概要表

本製造販売承認申請に用いた薬理試験のデータは、公表論文や公開されているブデソニドの既承認製剤のデータを参考にして構築されている。そのため、薬理試験の詳細なデータは 2.6.2 薬理試験の概要文に記載し、概要表は作成していない。